

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Untersuchungen zum Ursprung des
MR-Restingstate-Signals durch Variation von
MR-Messparametern**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gröger, Janina Serena

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 10.03.2025

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | VI |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Hintergrund und Motivation | 1 |
| 1.2 Magnetresonanztomographie | 1 |
| 1.3 Messtechniken | 2 |
| 1.3.1 Gradientenecho und Spinecho | 2 |
| 1.3.2 Echoplanare Bildgebung | 3 |
| 1.3.3 Diffusionsgewichtete Bildgebung | 3 |
| 1.4 Funktionelle Bildgebung und BOLD-Effekt | 4 |
| 1.5 Restingstate-fMRT | 5 |
| 1.5.1 Grundlagen zur Auswertung der rs-fMRT | 5 |
| 1.6 Liquor cerebrospinalis | 6 |
| 1.7 Liquorpulsation und rs-fMRT | 7 |
| 1.8 Fragestellungen und Zielsetzung | 8 |
| 2 Material und Methoden | 9 |
| 2.1 Versuchspersonen | 9 |
| 2.2 Datenerhebung | 9 |
| 2.2.1 Messsequenzen | 10 |
| 2.2.2 Einfluss der Bandbreite auf Feldstörungen | 11 |
| 2.2.3 Durchführung der tb-fMRT-Messungen | 13 |
| 2.2.4 Variation der Messsequenz und der Bandbreite bei tb-fMRT- Messungen | 13 |
| 2.2.5 Durchführung der rs-fMRT-Messungen | 14 |
| 2.2.6 Variation verschiedener Messparameter sowie der Messsequenz bei rs-fMRT-Messungen | 14 |
| 2.2.7 Variation des b-Wertes bei rs-fMRT-Messungen mit diffusionsge- wichteter Messsequenz | 14 |
| 2.2.8 Variation der Schichtdicke bei rs-fMRT-Messungen | 15 |
| 2.2.9 Einfluss einer Corpus-callosum-Agenesie auf die funktionelle Kon- nektivität | 16 |
| 2.3 Datenauswertung | 18 |
| 2.3.1 Datenvorverarbeitung (Preprocessing) | 18 |
| 2.3.2 Auswertung der tb-fMRT-Messungen | 20 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.3.3 | Regionenspezifische Auswertung der rs-fMRT-Daten | 22 |
| 2.3.4 | Darstellung der funktionellen Konnektivität (FC) | 22 |
| 3 | Ergebnisse | 27 |
| 3.1 | Auswertung der Motoraktivierung mit GE- und SE-Sequenz | 27 |
| 3.2 | Einfluss der Preprocessing-Schritte auf die Auswertung der funktionellen Konnektivität bei Restingstate-Messungen | 31 |
| 3.2.1 | Auswertung der Preprocessing-Schritte | 31 |
| 3.2.2 | Einfluss der Global Signal Regression (GSR) | 36 |
| 3.2.3 | Einfluss der ROI-Größen | 38 |
| 3.3 | Auswertung der funktionellen Konnektivität in der rs-fMRT bei Variation verschiedener Messparameter sowie der Messsequenz | 42 |
| 3.4 | Auswertung der funktionellen Konnektivität mit diffusionsgewichteter Messsequenz und Variation des b-Wertes | 45 |
| 3.5 | Auswertung der funktionellen Konnektivität bei Variation der Schichtdicke | 51 |
| 3.6 | Einfluss einer Corpus-callosum-Agenesie | 52 |
| 4 | Diskussion | 54 |
| 4.1 | Homotope funktionelle Konnektivität in der rs-fMRT | 54 |
| 4.2 | Vorverarbeitung der rs-fMRT-Messungen | 55 |
| 4.2.1 | Preprocessing | 55 |
| 4.2.2 | Auswahl der Regions of Interest (ROIs) | 57 |
| 4.2.3 | Größe der Regions of Interest (ROIs) | 58 |
| 4.3 | Einfluss der Messsequenz auf das BOLD- und Restingstate-Signal | 60 |
| 4.3.1 | Auswertung der Motoraktivierung mit GE- und SE-Sequenz | 60 |
| 4.3.2 | Auswertung der Restingstate-Messungen mit GE- und SE-Sequenz | 62 |
| 4.4 | Einfluss des Liquors auf Restingstate-fMRT | 63 |
| 4.4.1 | Elimination des Liquorsignals durch Diffusionsgewichtungen | 64 |
| 4.4.2 | Schichtdicken | 66 |
| 4.5 | Corpus-callosum-Agenesie | 67 |
| 4.6 | Ursprung des Restingstate-Signals | 69 |
| 4.7 | Schlussfolgerung | 70 |
| 5 | Zusammenfassung | 72 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 74 |
| | Abbildungsverzeichnis | 88 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 90 |
| Erklärung zum Eigenanteil | 91 |
| Danksagung | 92 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| AAL | Automated anatomical labelling atlas |
| ALFF | Amplitude von niederfrequenten Fluktuationen |
| BOLD | blood-oxygenation-level-dependent |
| BW | Bandbreite (<i>Bandwidth</i>) |
| CCA | Corpus-callosum-Agenesie (<i>Balkenmangel / Balkenagenesie</i>) |
| CSF | Liquor cerebrospinalis (<i>cerebrospinal fluid</i>) |
| DF | Distance Factor |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine |
| DMN | Default Mode Network |
| DPARSF | Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (Software) |
| DWI | Diffusionsgewichtete Bildgebung (<i>Diffusion weighted Imaging</i>) |
| EPI | Echoplanare Bildgebung (<i>Echo Planar Imaging</i>) |
| FC | Funktionelle Konnektivität |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FoV | Field of View |
| FWHM | Full-width-at-half-maximum |
| GE | Gradientenecho |
| GSR | Regression des globalen Signals (<i>Global Signal Regression</i>) |
| HBW | Hohe Bandbreite |
| HMSR | Regression von Kopfbewegungen (<i>Head motion scrubbing regression</i>) |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| ICA | Independent-component-analysis |
| LBW | Niedrige Bandbreite |
| MATLAB | Matrix Laboratory (Software) |
| mHFC | mittlere homotope funktionelle Konnektivität <i>(Mittelwert der Korrelationswerte zwischen homotopen Hirnregionenpaaren)</i> |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MPRAGE | magnetization prepared rapid acquired gradient echo |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NIFTI | Neuroimaging Informatics Technology Initiative |
| NCR | Regression von Störkovariaten <i>(Nuisance Covariates Regression)</i> |
| ReHo | Regionale Homogenität |
| RF | Radiofrequenzimpuls |
| ROI | Region of Interest |
| rs-fMRT | Restingstate-fMRT <i>(funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand)</i> |
| RSN | Restingstate-Netzwerke |
| SCA | Seed-correlation-analysis |
| SD | Schichtdicke |
| SE | Spinecho |
| SNR | Signal-zu-Rausch-Verhältnis <i>(Signal-to-Noise Ratio)</i> |
| SPM | Statistical Parametric Mapping (Software) |
| STC | Zeitliche Korrektur <i>(slice time correction)</i> |
| SZ | Schichtzahl |
| tb-fMRT | task-based fMRT <i>(aufgabenbasierte funktionelle Magnetresonanztomographie)</i> |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| TE | Echozeit |
| TR | Repetitionszeit |
| VMHC | Voxel-mirrored-homotopic-connectivity |
| VP | Versuchsperson |
| WM | Weißer Substanz (<i>white matter</i>) |

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Motivation

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein häufig eingesetztes Verfahren zur Untersuchung und Lokalisation von Regionen im Gehirn und deren Vernetzungen. Durch ihre nichtinvasive und strahlenfreie Art der Bildgebung ist sie ein schonendes Instrument, das sich gut für Klinik und Forschung eignet. Da die etablierte task-based fMRT (aufgabenbasierte fMRT, tb-fMRT) aufgrund der Hirnaktivierung eine Mitarbeit der Patientinnen und Patienten erfordert, hat ein neueres Verfahren viel Aufmerksamkeit in der Forschung bekommen: die funktionelle Untersuchung des Gehirns im Ruhezustand, die Restingstate-fMRT (rs-fMRT). Im Gegensatz zur tb-fMRT ist hierbei keine Mitarbeit der untersuchten Person nötig, da die Verknüpfung von verschiedenen Regionen anhand von zeitlicher Korrelation der Signalschwankungen festgemacht wird. Da die rs-fMRT ein neueres Verfahren ist, sind viele Fragen zur Signalentstehung und Einflussfaktoren noch nicht abschließend geklärt. So gehen die meisten Veröffentlichungen davon aus, dass wie bei der tb-fMRT der sogenannte blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) Effekt für die Restingstate-Signalschwankungen verantwortlich ist (Fox und Raichle 2007). Da aber ebenfalls bekannt ist, dass die rs-fMRT vielen Störfaktoren und Einflüssen unterliegt, ist es immer noch unklar, ob und wie viel des Signals tatsächlich durch den BOLD-Effekt entsteht.

In dieser Forschungsarbeit sollen verschiedene Einflussfaktoren auf das rs-fMRT untersucht werden. Außerdem soll gezeigt werden, welchen Einfluss verschiedene Vorverarbeitungsschritte auf die Auswertung und Interpretation der Messungen haben.

1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf der magnetischen Anregung sowie der Auslesung der Magnetisierung von Wasserstoffkernen in verschiedenen Geweben. Dabei macht man sich zunutze, dass sich die Wasserstoffkerne kreiselartig um sich selbst drehen, was als „Spin“ bezeichnet wird. Durch ein starkes Magnetfeld können die Spins der Wasserstoffkerne parallel und antiparallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet werden. Durch das kurze Zuschalten eines weiteren, transversal ausgerichteten Magnetfeldes (Hochfrequenzimpuls oder Radiofrequenzimpuls, RF), werden die Spins ausgelenkt und bewegen sich je nach Gewebe unterschiedlich schnell in ihre Ausgangsausrichtung zurück (Relaxation). Der Wiederaufbau der Längsmagnetisierung wird hierbei als longitudinale Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) bezeichnet, die Abnahme der transversalen Magnetisierung als transversale Relaxation (Spin-Spin-Relaxation). Die Zeitkonstante

T1 ist die Zeit, die es nach der Einstrahlung eines 90° -Radiofrequenzimpulses braucht, bis 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder aufgebaut sind. Analog dazu beschreiben die Zeitkonstanten T2 und T2* die Zeit, die nach der Einstrahlung eines 90° -Radiofrequenzimpulses benötigt wird, bis nur noch 37% der Quermagnetisierung vorhanden ist. Es wird zwischen den Konstanten T2 und T2* unterschieden, wobei die T2 durch Spin-Spin-Wechselwirkungen charakterisiert ist, während die T2* zusätzlich von Magnetfeldinhomogenitäten abhängt, die einen schnelleren Signalzerfall herbeiführen. T1 und T2 laufen gleichzeitig und von einander unabhängig ab, ihre Dauer ist für verschiedene Gewebe unterschiedlich. Der Aufbau der Längsmagnetisierung dauert länger, als der Zerfall der Quermagnetisierung, weshalb die T1-Zeit länger ist als die T2-Zeit.

Durch die Detektion der Magnetisierung des Gewebes mithilfe der Empfängerspulen kann nach der Echozeit (TE) ein Bild rekonstruiert werden. Die Repetitionszeit (TR) ist die Zeit, nach der eine Schicht erneut aufgenommen wird.

Die Anregung und Aufnahme eines Objekts wie des Gehirns mittels MRT erfolgt in Schichten. Durch die Aufnahme mehrerer Schichten kann das gesamte Volumen des Gehirns abgebildet werden. Ein Bildpunkt, also die kleinste Volumeneinheit, wird dabei als Voxel bezeichnet.

1.3 Messtechniken

1.3.1 Gradientenecho und Spinecho

Gradientenecho (GE) und Spinecho (SE) unterscheiden sich in der Art der Generierung ihres Echos. Bei beiden Sequenzen erfolgt zunächst eine Anregung durch einen Radiofrequenzimpuls (RF), nach dem die initial synchron präzedierenden Spins aufgrund von Feldinhomogenitäten dephasieren. Bei der SE-Sequenz wird nach der Hälfte der Echozeit ein 180° -Impuls geschaltet, der die Präzessionsrichtung der Spins umkehrt und eine Rephasierung bewirkt. Das nach der Echozeit akquirierte Echo ist T2-gewichtet und wird durch die Refokussierung kaum noch von Feldinhomogenitäten beeinflusst. Bei der GE-Sequenz fehlt der 180° -Impuls. Daher können die Feldinhomogenitäten nicht ausgeglichen werden, es kommt zu einem Signalzerfall mit T2*. Durch das Gradientenecho sind kürzere Echozeiten und Repetitionszeiten und damit eine schnellere Bildgewinnung als beim Spinecho möglich. Allerdings treten durch die T2*-Wichtung stärkere Suszeptibilitätsartefakte auf.

1.3.2 Echoplanare Bildgebung

Da eine MRT-Messung viel Zeit in Anspruch nimmt, die funktionelle Bildgebung jedoch eine schnelle Aufnahme von aufeinander folgenden Bildern erfordert, ist eine Beschleunigung des Messvorgangs notwendig. Dies wird in der Regel durch die Verwendung der sogenannten echoplanaren Bildgebung (EPI) erreicht. Die üblicherweise verwendete EPI-Sequenz basiert auf dem Gradientenecho, das heißt das Echo wird durch die Umkehrung der Magnetisierung eines Gradientenfeldes erzeugt. Bei GE-EPI können mit einem RF durch wiederholtes Umschalten des Gradienten viele Bilder aufgenommen werden. Allerdings führt die T2*-Wichtung der GE-Sequenz zu einem schnellen Signalabfall und Feldinhomogenitäten können nicht so gut kompensiert werden. Damit sind die Auflösung und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bei dieser Messmethode gering. Zudem treten in den Grenzbereichen zwischen Luft und Gewebe, wie im inferioren Frontallappen und im medialen und inferioren Temporallappen, vermehrt Artefakte auf (Schwarzbauer et al. 2010; Weiskopf et al. 2006). Bei einer SE-EPI-Sequenz wird zwischen der initialen Anregung durch den RF und dem Echozug, der wie bei GE-EPI durch das Hin- und Herschalten eines Gradientenfeldes erzeugt wird, ein zusätzlicher 180°-Impuls zur Refokussierung eingefügt. Durch den 180°-Refokussierungsimpuls können Suszeptibilitätsartefakte reduziert und somit auch Bereiche dargestellt werden, die bei GE-EPI-Sequenzen besonders von Signalverlust betroffen sind (Beckett et al. 2020; Chiacchiaretta et al. 2015; Norris et al. 2002).

1.3.3 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Grundlage der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) ist die Verschiebung von Wassermolekülen durch Diffusion. Diese findet besonders stark in flüssigkeitsgefüllten Räumen wie den Liquorräumen statt. DWI-Messungen werden üblicherweise mit einer SE-EPI-Sequenz durchgeführt. Dabei wird ein Gradientenfeld erzeugt, das die Messung empfindlich für Diffusionseffekte macht. Durch die Teilchenbewegung kommt es an Orten mit großer Verschiebung der Wasserteilchen zu einem Signalverlust. Dadurch erscheinen Bereiche mit geringer Diffusion hyperintens und Bereiche mit hoher Diffusion hypointens. In der Klinik wird die DWI vielfältig eingesetzt, beispielsweise zur Diagnose einer Diffusionsstörung im Rahmen eines Schlaganfalls (Chung et al. 2014). Die DWI kann auch zur Unterdrückung des Liquorsignals eingesetzt werden (Andersson et al. 2002; Hansen et al. 2019; Taoka et al. 2019).

1.4 Funktionelle Bildgebung und BOLD-Effekt

Bei der funktionellen MR-Bildgebung werden viele Bilder in schneller Folge hintereinander aufgenommen. Diese können Aufschluss über zeitliche Veränderungen des MR-Signals geben.

Bei der aufgabenbasierten fMRT (task-based fMRT, tb-fMRT) werden Hirnregionen und Netzwerke durch spezifische Aufgaben aktiviert. Die Aktivierung der Hirnregion kann mit Hilfe des so genannten blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) Kontrastes dargestellt werden (Ogawa et al. 1990). Wie der Name vermuten lässt, hängt der BOLD-Effekt maßgeblich von der Durchblutung und Sauerstoffversorgung in den kleinen Gefäßen des Gehirns ab. Grundlage hierfür ist, dass oxygeniertes (sauerstoffreiches) und desoxygeniertes (sauerstoffarmes) Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben. Da desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist, führt es zu einer Verkürzung der T2* und damit zu einem reduzierten Signal in T2*-gewichteten MRT-Sequenzen im Vergleich zum diamagnetischen Oxyhämoglobin (Mark et al. 2015; Thulborn et al. 1982). Eine erhöhte Sauerstoffsättigung führt somit zu einem verstärkten BOLD-Signal. Postkapilläre Venen (Venolen) enthalten in der Regel Blut mit einer niedrigen Sauerstoffsättigung. Diese kann durch eine Erhöhung des Blutflusses oder durch Vasodilatation rasch erhöht werden. Eine Veränderung des BOLD-Signals ist daher besonders in diesen kleinen Gefäßen zu beobachten (Boxerman et al. 1995).

Obwohl sich die Aussagekraft des BOLD-Effekts primär nur auf die Durchblutung und die Sauerstoffsättigung bezieht, wird allgemein angenommen, dass er auch die neuronale Aktivität widerspiegelt. Eine erhöhte neuronale Aktivierung in einem Areal führt zunächst über einen erhöhten Sauerstoffbedarf zu einem Abfall und anschließend durch eine reaktive Erhöhung des Blutflusses zu einem Anstieg des BOLD-Kontrastes, was auch als „neurovaskuläre Kopplung“ (engl.: *neurovascular coupling*) bezeichnet wird (Hillman 2014; Mark et al. 2015; Mathias et al. 2017b). Dieser Zusammenhang konnte vielfach in Studien nachgewiesen werden, in denen durch bestimmte Tätigkeiten eine Aktivierung eines Hirnareals erreicht wurde, die sich in der Veränderung des BOLD-Signals widerspiegelte (Kristo et al. 2012; Mathias et al. 2017a; Robinson-Long et al. 2009).

In der tb-fMRT können durch verschiedene Aufgaben unterschiedliche Hirnareale und funktionelle Netzwerke spezifisch aktiviert werden. So können beispielsweise motorische, visuelle oder auditorische Regionen identifiziert und lokalisiert werden (Fiori et al. 2018). Im klinischen Alltag wird dieses Verfahren unter anderem als präoperative Untersuchung eingesetzt, die es ermöglicht, bei einem späteren neurochirurgischen Eingriff bestimmte Regionen, wie zum Beispiel Sprachareale, zu schonen (Tieleman et al. 2009).

1.5 Restingstate-fMRT

Biswal et al. zeigten 1995 erstmals, dass eine zeitliche Korrelation von Signalfluktuationen im Frequenzbereich von $< 0,1$ Hz zwischen rechtem und linkem primären Motorkortex auch im Ruhezustand nachgewiesen werden kann (Biswal et al. 1995). Die funktionelle Verknüpfung und verschiedene Restingstate-Netzwerke (RSN) sind seitdem Gegenstand vieler Studien. Die Ursache der beobachteten Effekte ist noch nicht eindeutig geklärt, jedoch gehen die meisten Autoren davon aus, dass auch hier, wie bei der tb-fMRT, der BOLD-Effekt zugrunde liegt (Auer 2008; J. E. Chen und Glover 2015; Fox und Raichle 2007; Murphy, Birn und Bandettini 2013).

Da viele Personengruppen krankheits- oder altersbedingt nicht in der Lage sind, aktiv mitzuarbeiten, wie es für die tb-fMRT erforderlich ist, könnte die Erfassung funktioneller Netzwerke und die Abgrenzung spezifischer Hirnregionen durch eine einfache Messung im Ruhezustand viele Vorteile mit sich bringen. Diese Anwendungsmöglichkeit wird als vielversprechend, aber noch zu unzuverlässig beschrieben und ist Gegenstand aktueller Forschung (Catalino et al. 2020; Hacker, Roland et al. 2019; Nemani et al. 2022). Darüber hinaus erhoffen sich viele von der rs-fMRT ein besseres Verständnis der Funktionsweise des Gehirns und neue Erkenntnisse über neurologische und psychiatrische Erkrankungen (Lee et al. 2013).

1.5.1 Grundlagen zur Auswertung der rs-fMRT

In der Forschung haben sich mittlerweile verschiedene Ansätze der Datenauswertung etabliert. Zwei beliebte Vorgehensweisen sind hierbei die „Seed-correlation-analysis“ (SCA) und die „Independent-component-analysis“ (ICA) (Seewoo et al. 2020; Smitha et al. 2017). Die ICA ist dabei ein explorativer datenbasierter Ansatz, der das Signal des gesamten Gehirns mittels mathematischer Algorithmen in verschiedene räumliche Komponenten gliedert (Schöpf et al. 2010). Bei der SCA hingegen werden vorher definierte Ursprungsregionen, die „Regions of Interest“ (ROIs), verwendet, um die zeitliche Synchronizität der Restingstate-Signalfluktuationen zu berechnen (Bell et al. 2019; Weissenbacher et al. 2009). Mithilfe verschiedener Methoden können unterschiedliche Restingstate-Parameter untersucht werden. Dazu zählen die funktionelle Konnektivität (engl.: *functional connectivity*, FC), die regionale Homogenität (engl.: *regional homogeneity*, ReHo) und die Amplitude niederfrequenter Fluktuationen (engl.: *amplitude of low-frequency fluctuations*, ALFF). Bei der FC wird die Synchronizität von Signalen entfernter Hirnregionen verglichen. Diese können durch Korrelationskarten oder Korrelationsmatrizen dargestellt werden (siehe Kapitel 2.3.3f).

Die Ziele und die Ergebnisse von Restingstate-Studien sind sehr vielfältig. Während

einige Studien Regionen eines bestimmten Systems untersuchen (Hofmeier et al. 2018), versuchen andere Studien reproduzierbare Netzwerke zu identifizieren (Hacker, Laumann et al. 2013). Einige dieser Restingstate-Netzwerke (RSN) ähneln den Netzwerken, die mittels tb-fMRT identifiziert werden können, wie z.B. das sensomotorische Netzwerk und das auditorische Netzwerk (Seitzman et al. 2019; Smitha et al. 2017). Darüber hinaus wurden jedoch auch für die rs-fMRT typische Netzwerke gefunden, von denen eines der bekanntesten das sogenannte „Default-mode-network“ (DMN) ist (Raichle 2015). Das DMN wird auch als Ruhenetzwerk bezeichnet, da es im Gegensatz zu anderen Netzwerken eine erhöhte Aktivierung im Ruhezustand aufweist.

Ein Element, das sich in den meisten Studien findet, unabhängig davon, ob einzelne Regionen oder ganze Netzwerke untersucht werden, ist eine gewisse Symmetrie der FC zwischen linker und rechter Hemisphäre (Biswal et al. 1995; Cheng et al. 2021; Hacker, Laumann et al. 2013; Salvador et al. 2005). Deshalb wird in dieser Arbeit der Fokus der Auswertung auf symmetrische Korrelationen gelegt.

Die Identifizierung funktioneller Netzwerke mittels rs-fMRT ist nicht immer zuverlässig möglich und unterliegt vielen verschiedenen Einflüssen. Das Signal ist sowohl anfällig für physiologische Einflüsse wie Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck, zerebrale Durchblutung, arterielle CO₂-Konzentration und Liquorpulsation als auch für externe Störfaktoren wie Bewegung (Mark et al. 2015; Murphy, Birn und Bandettini 2013). Um die Störeinflüsse zu minimieren werden häufig umfangreiche Datenvorverarbeitungsschritte durchgeführt (Bright et al. 2017). Bei ungewissem Signalanteil bleibt es jedoch fraglich, ob diese dazu in der Lage sind, nicht-neuronale Einflüsse ausreichend zu eliminieren. Eine ausführlichere Zusammenfassung von Studien, die sich mit dem Ursprung des Restingstate-Signals befassen findet sich in Kapitel 4.6.

1.6 Liquor cerebrospinalis

Der Liquor cerebrospinalis, kurz Liquor, (engl.: *cerebrospinal fluid*, CSF) ist die Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt. Er wird hauptsächlich durch die Plexus choroidei in den Seitenventrikeln durch aktive Filtration von arteriellem Blut ständig neu gebildet und fließt dann über den III. Ventrikel und den Aquaeductus cerebri in den IV. Ventrikel, der mit dem Zentralkanal des Rückenmarks (Canalis centralis medullae spinalis) in Verbindung steht. Vom IV. Ventrikel gelangt der Liquor durch die lateralen Öffnungen (Foramina Luschkae) und die mediane Öffnung (Foramen Magendii) in den Subarachnoidalraum, der auch als äußerer Liquorraum bezeichnet wird. Dort erfolgt die

Absorption hauptsächlich über Ausstülpungen der mittleren Hirnhaut (Arachnoidea mater), die Granulationes arachnoideales (Czosnyka et al. 2004; Greitz et al. 1997).

Die Aufgaben des Liquors sind vielfältig. Sie umfassen den Schutz des Gehirns vor Druckschäden und Erschütterungen, den Transport von Nährstoffen, Botenstoffen und immunmodulierenden Molekülen sowie den Abtransport von Stoffwechselprodukten (Spector et al. 2015). Dabei findet auch ein ständiger Flüssigkeitsaustausch zwischen dem Liquor und der interstitiellen Flüssigkeit des Hirnparenchyms statt (Bender et al. 2009; Jiang 2019).

Aufgrund der harten Beschaffenheit des Schädelknochens bleibt das Volumen innerhalb des Schädels immer gleich. Eine Expansion in einem Kompartiment muss nach der Monro-Kellie-Doktrin zu einer Volumenreduktion in einem anderen Kompartiment führen, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten (Wilson 2016). Es besteht also eine enge Wechselwirkung zwischen Gefäßsystem, Hirngewebe und Liquorräumen, die zu einer Pulsation des Liquors führt. Verschiedene physiologische Faktoren wie Atmung und Herzfrequenz beeinflussen die Pulsation des Liquors (Friese et al. 2004; Klose et al. 2000; Strik et al. 2002).

1.7 Liquorpulsation und rs-fMRT

Aufgrund der ständigen Bewegung des Liquors ist es naheliegend, dass zwischen der Anregung einer Schicht und dem Auslesen des Echos derselben Schicht ein Flüssigkeitsaustausch stattfindet, bei dem ungesättigter Liquor in die Schicht einströmt. Dies kann eine Auswirkung auf das BOLD-Signal haben und somit dazu führen, dass in der rs-fMRT Muster interpretiert werden, die nicht durch das BOLD-Signal verursacht werden.

Die Größe des Einflusses soll geprüft werden, indem rs-fMRT-Untersuchungen ohne Signalbeeinflussung durch den Liquor durchgeführt werden. Eine Eliminierung des Liquorsignals kann durch diffusionsgewichtete Messsequenzen (DWI) erreicht werden. Um eine Restingstate-Messung mit einer Diffusionsgewichtung kombinieren zu können, müssen einige Änderungen an der Messsequenz und den Messparametern vorgenommen werden. Zum einen war eine Diffusionsgewichtung aus gerätetechnischen Gründen nur auf Basis einer SE-EPI-Sequenz anstelle der bei fMRT-Messungen standardmäßig verwendeten GE-EPI-Sequenz realisierbar. Zum anderen erforderten die implementierten Diffusionsgradienten eine längere Echozeit. In dieser Arbeit soll zunächst untersucht werden, ob diese Änderungen einen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität (FC) haben. Anschließend kann mit der neu erprobten Messsequenz der Einfluss des Liquorsignals auf das Restingstate-Signal untersucht werden.

1.8 Fragestellungen und Zielsetzung

Der Einsatz von rs-fMRT-Messungen als Methode zur Erforschung verschiedener Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert (Ibrahim et al. 2021; Plosnić et al. 2023). Allerdings ist der Ursprung des Restingstate-Signals nicht abschließend geklärt (H. Lu et al. 2019). Daher ist die Aussagekraft der Restingstate-Daten trotz häufiger Anwendung nach wie vor umstritten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Entstehung und die Einflussfaktoren des Restingstate-Signals weiter zu untersuchen. Dabei werden zwei Hauptfragen näher beleuchtet: Zum einen soll untersucht werden, ob der BOLD-Effekt sowie die neurovaskulären Mechanismen, die der tb-fMRT zugrunde liegen, auch für die funktionelle Konnektivität in der rs-fMRT ursächlich sind. Da für eine spätere Messung die Verwendung einer fMRT-Sequenz mit Diffusionsgewichtung notwendig ist, die in dieser Arbeit aus technischen Gründen auf einer SE-EPI-Sequenz basiert, wird zunächst getestet, ob der BOLD-Effekt in der tb-fMRT auch mit einer SE-EPI-Sequenz anstelle einer GE-EPI-Sequenz dargestellt werden kann. Darüber hinaus werden GE- und SE-EPI-Sequenzen auch in der rs-fMRT verglichen. Es wird untersucht, ob die veränderte Messsequenz einen ähnlichen Effekt auf das Restingstate-Signal wie auf das BOLD-Signal in der tb-fMRT hat. Zum anderen wird getestet, welchen Einfluss der Liquor und seine Pulsation auf das Restingstate-Signal und damit auf die funktionelle Konnektivität haben. Um dieser Frage nachzugehen, werden Messungen durchgeführt, bei denen das Signal der Liquorpulsation verstärkt und abgeschwächt wird.

Darüber hinaus werden einige weitere Aspekte der rs-fMRT-Auswertung analysiert. Dazu gehören der Einfluss verschiedener Vorverarbeitungsschritte und die Auswahl der ROIs. Da im Rahmen der Studie verschiedene Anpassungen an Messsequenzen und Messparametern vorgenommen werden mussten, wird auch deren Bedeutung für die rs-fMRT-Auswertung untersucht.

2 Material und Methoden

Im Rahmen der Studie wurden funktionelle MR-Messungen an 10 Versuchspersonen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt. Vor Beginn der Datenerhebungen wurde ein Ethikantrag zum geplanten Forschungsvorhaben der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen vorgelegt. Dieser wurde unter der Projektnummer 865/2020BO2 von der Ethik-Kommission bewilligt. Zusätzlich wurden rs-fMRT-Daten einer weiteren Versuchsperson ausgewertet, deren Messung durch dieselbe Ethik-Kommission bewilligt wurde (Projektnummer 332/2012BO2).

2.1 Versuchspersonen

Die 10 Versuchspersonen (4 männlich, 6 weiblich) wurden über Bekanntmachungen an der Universität und in Studierendenwohnheimen sowie im persönlichen Umfeld rekrutiert. Die Versuchspersonen waren gesund, befanden sich im Alter zwischen 22 und 65 Jahren und wiesen anamnestisch keine (neurologischen) Vorerkrankungen auf. Die Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren, die Einwilligungsfähigkeit und Bereitschaft eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben. Als Ausschlusskriterien galten Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung wie nicht entfernbare Metallteile, Kreislauferkrankungen und Klaustrophobie sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Alle Versuchspersonen wurden bereits vor dem Messtag über den Ablauf, die Risiken und das Ziel der Studie aufgeklärt und willigten schriftlich in die Durchführung der Messungen ein. Die zusätzliche Versuchsperson war ebenfalls gesund, wies aber als Zufallsbefund eine asymptotische Corpus-callosum-Agenesie (CCA) auf.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Januar bis Mai 2021 mit zwei verschiedenen 3-Tesla-MR-Tomographen der Firma Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland. Bei zwei Versuchspersonen erfolgten die Messungen mit einem MRT-Scanner des Typs MAGNETOM Prisma, bei den anderen acht Versuchspersonen mit einem MRT-Scanner des Typs MAGNETOM Prisma Fit. Bei beiden Geräten wurde eine 20-Kanal Kopfspule verwendet.

2.2.1 Messsequenzen

Im Rahmen der Untersuchung verschiedener MR-Messparameter auf das Signal in MR-Restingstate-Messungen wurden verschiedene Messungen durchgeführt. Dabei wurden Messparameter variiert und die Ergebnisse der Messungen miteinander verglichen.

Bei jeder Versuchsperson wurde zuerst eine Localizer-Sequenz durchgeführt, anhand derer die Ausrichtung und der richtige Messbereich ausgewählt wurden. Anschließend wurde eine MPRAGE-Sequenz („magnetization prepared rapid acquired gradient echo“) durchgeführt, welche ein anatomisches T1-Bild lieferte, das zum Ausschluss von Pathologien diente. Die entsprechenden Messparameter (Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Bandbreite (BW), Messungen) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Sequenzparameter Localizer und MPRAGE

| Sequenz | TR | TE | SZ | DF | FoV | SD | BW | Messungen |
|------------------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------|----------------|------------------|
| | [ms] | [ms] | | [%] | [mm] | [mm] | [Hz/Px] | |
| Localizer | 8,6 | 4 | 1 | 20 | 260 | 7 | | 3 |
| MPRAGE | 2300 | 2,98 | 192 | 50 | 256 | 1 | 240 | 1 |

Messparameter: Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Bandbreite (BW), Messungen

Um den Einfluss der Liquorbewegung auf das beim Restingstate gemessene Signal untersuchen zu können, sollten funktionelle MRT-Messungen mit Diffusionsgewichtung durchgeführt werden. Da hierfür keine vorbereitete Messsequenz im System vorhanden war, wurde eine vorhandene DWI-gewichtete Sequenz modifiziert, um sie als funktionelle Messsequenz benutzbar zu machen.

Aus gerätetechnischen Gründen liegt der verwendeten DWI-Sequenz eine SE-EPI-Sequenz zugrunde, während die Referenz-fMRT-Messungen mit einer GE-EPI-Sequenz gewonnen wurden. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können, musste also zunächst gezeigt werden, dass die SE-EPI-Sequenz wie die GE-EPI-Sequenz in der Lage ist, den BOLD-Effekt zu detektieren. Daher wurden Vergleichsmessungen zwischen den beiden Sequenzen durchgeführt. Da die Diffusionsgewichtung durch den Aufbau des Diffusionsgradienten eine längere Messzeit benötigte, unterschied sich die SE-Messung nicht nur in der Sequenz von der GE-Messung, sondern wies auch eine verlängerte Repetitionszeit und Echozeit auf, weshalb diese Messparameter bei den GE-Messungen ebenfalls angeglichen wurden.

Zur Aufnahme einer DWI-Messung werden in der Regel viele Einzelmessungen hintereinander durchgeführt. Dabei wird jeweils auf einen Anregungsimpuls ein Gradientenimpuls geschaltet, dann ein 180° -Inversionsimpuls und ein weiterer Gradientenimpuls. Wassermoleküle, die entlang der Gradientenrichtung diffundieren, befinden sich während des zweiten Gradientenimpulses in einer unterschiedlichen Spin-Phase, was zu einer Signalabschwächung führt. Diese ist abhängig von der Dauer und Stärke des Gradientenimpulspaars. Die Empfindlichkeit für Diffusionseffekte durch die Gradientenimpulse wird durch den b -Wert quantifiziert. Die Richtung, in welche die Messung durch das Gradientenimpulspaar für Diffusionseffekte empfindlich gemacht wird, wird durch Vektoren vorgegeben. Die DWI-Bildgebung besteht in der Regel aus vielen Einzelmessungen mit unterschiedlichen Gradientenrichtungen. Um die DWI-Sequenz als fMRT-Sequenz verwenden zu können, wurde für alle Einzelmessungen die gleiche Vektorrichtung gewählt. Anschließend wurden die einzelnen Messungen analog zur herkömmlichen fMRT-Messung ausgewertet. Da in den Liquorräumen eine isotrope Diffusion vorherrscht (Hansen et al. 2019), das heißt eine Diffusion, welche in gleichem Maße in alle Richtungen erfolgt, ist die Reduktion auf einen Vektor für diese Versuchsreihe ausreichend.

2.2.2 Einfluss der Bandbreite auf Feldstörungen

Die Bandbreite (BW) ist das Intervall des Frequenzspektrums der Spins, die für die Bildgebung erfasst werden. Um die Bandbreite reduzieren zu können, muss der Datenaufnahmezeitraum erhöht werden, d.h. die Echozeit muss verlängert werden. Eine niedrige Bandbreite ist mit einem höheren SNR assoziiert. Sie führt jedoch auch zu mehr Suszeptibilitätseffekten und Verzerrungen (Jezzard et al. 1999).

Bei einer GE-Sequenz zerfällt das Signal aufgrund statischer Feldinhomogenitäten mit $T2^*$, was die mit einer GE-Sequenz gewonnenen Bilder sensitiv für Suszeptibilitätseffekte macht. Da der BOLD-Effekt gerade von diesen Effekten abhängt, hat sich die GE-EPI-Sequenz für funktionelle MRT-Messungen etabliert. Bei der SE-Sequenz hingegen werden durch das Einstrahlen eines 180° -Refokussierungsimpulses die statischen Magnetfeldinhomogenitäten nahezu vollständig ausgeglichen und ein $T2$ -gewichtetes Echo entsteht. Während die konventionelle SE-Sequenz von Feldinhomogenitäten praktisch unbeeinflusst ist, sind BOLD-Messungen mit einer SE-EPI-Sequenz durchaus möglich. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei einer EPI-Sequenz mit nur einem Radiofrequenzimpuls und auch nur einem 180° -Refokussierungsimpuls viele Echos erzeugt werden. Die Refokussierung wirkt sich daher nur auf eines der erzeugten Echos vollständig aus, für alle anderen ist die Refokussierung unvollständig und eine Abhängigkeit von Suszeptibilitätseffekten bleibt erhalten. Dennoch ist die Empfindlichkeit der SE-EPI-Sequenz für den BOLD-Effekt

wesentlich geringer als die der GE-EPI-Sequenz.

Durch eine Verringerung der Bandbreite soll auch bei der SE-EPI-Sequenz eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Feldstörungen und damit einhergehend eine höhere Sensitivität für die Detektion des BOLD-Effekts erreicht werden.

Um den Einfluss der verschiedenen Sequenzen und Bandbreiten auf die Suszeptibilität darzustellen, wurde eine mit Flüssigkeit gefüllte Flasche als Phantom zur MRT-Messung genutzt. Es wurden eine GE-EPI-Sequenz und eine SE-EPI-Sequenz, jeweils mit einer hohen Bandbreite von 1670 Hz/Px und einer niedrigen Bandbreite von 755 Hz/Px durchgeführt. Abbildung 1 zeigt, dass eine Reduktion der Bandbreite sowohl bei GE-EPI als auch

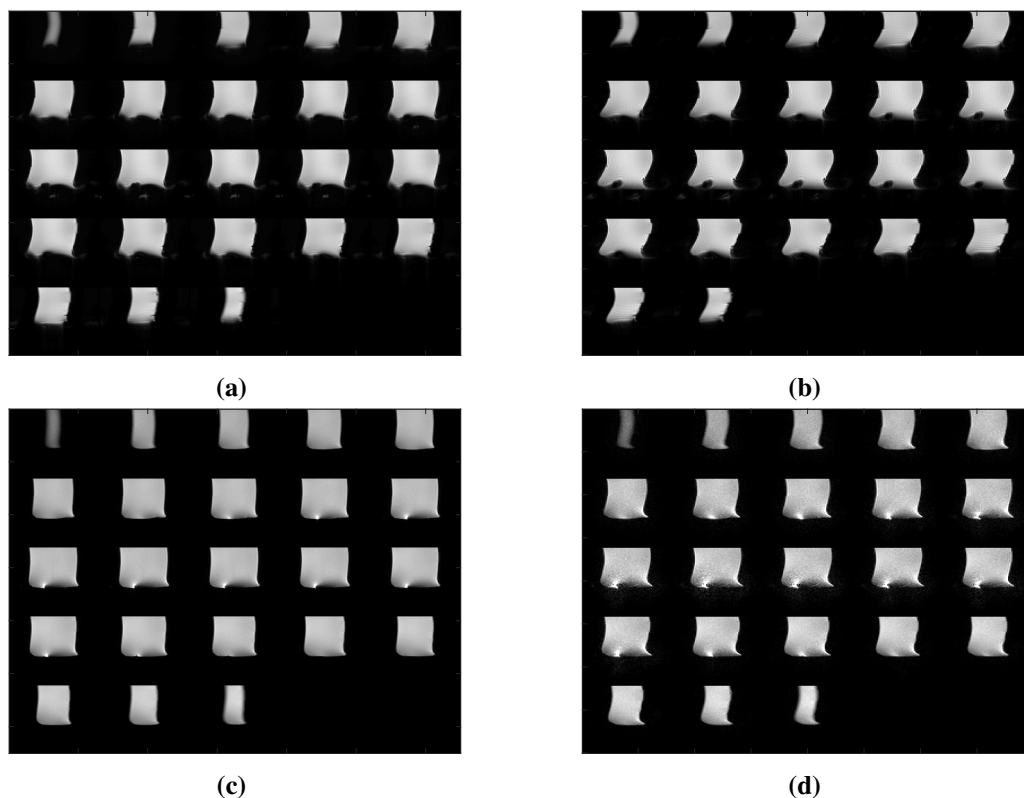


Abbildung 1: Suszeptibilitätsbedingte Artefakte in Abhängigkeit von Sequenz und Bandbreite (a) GE-EPI, 1670 Hz/Px; (b) GE-EPI, 755 Hz/Px; (c) SE-EPI, 1670 Hz/Px; (d) SE-EPI, 755 Hz/Px

bei SE-EPI zu einer verstärkten Verzerrung führt, was auf eine Erhöhung der Feldstörungen zurückzuführen ist. Auffällig ist, dass die GE-EPI-Sequenz bei gleicher Bandbreite viel anfälliger für diese Feldstörungen ist als die SE-EPI-Sequenz. Um den BOLD-Effekt darstellen zu können, muss die verwendete Messsequenz empfindlich für Suszeptibilitätseffekte sein. Durch eine Verringerung der Bandbreite bei der SE-EPI-Sequenz kann also eine höhere Empfindlichkeit für Feldstörungen und auch für den BOLD-Effekt erzielt werden.

2.2.3 Durchführung der tb-fMRT-Messungen

Bei den task-basierten fMRT (tb-fMRT)-Messungen wurde eine Aktivierung des Motorkortex durch Bewegung der Hand durchgeführt. Dabei erfolgte in gleichbleibenden Abständen abwechselnd ein Ruheintervall und ein Aktivierungsintervall. Während der Aktivierungsintervalle wurden die Versuchspersonen angewiesen, beide Hände abwechselnd zu Fäusten zu schließen und wieder zu öffnen. Während der Ruheintervalle sollte keine Bewegung erfolgen. Die Länge der Intervalle dauerte jeweils 10 Messungen, d.h. bei einer Repetitionszeit von 3000 ms entsprechend 30 Sekunden. Der Wechsel zwischen Ruhe- und Aktivierungsintervallen wurde den Versuchspersonen durch akustische Signale mitgeteilt. Die korrekte Ausführung wurde während den Messungen über die Kameras des MRT-Geräts kontrolliert.

2.2.4 Variation der Messesequenz und der Bandbreite bei tb-fMRT-Messungen

Es wurden exemplarisch zunächst zwei einzelne tb-fMRT-Messungen unter Verwendung einer GE-EPI-Sequenz bzw. einer SE-EPI-Sequenz mit der üblichen hohen Bandbreite (HBW) durchgeführt, um den Einfluss der Messesequenz auf die Detektierbarkeit des BOLD-Effekts zu testen (Sequenzen GE-HBW und SE-HBW in Tabelle 2).

Um den Einfluss der Bandbreite auf die Motoraktivierung und BOLD-Signalverläufe zu untersuchen, wurden außerdem vier Messungen mit der GE-Sequenz und zwei Messungen mit der SE-Sequenz mit jeweils niedriger Bandbreite (LBW) einander gegenüber gestellt (Sequenzen GE-LBW und SE-LBW in Tabelle 2) und mit den Messungen mit hoher Bandbreite (HBW) verglichen.

Tabelle 2: Sequenzparameter der tb-fMRT-Messungen

| Sequenz | TR [ms] | TE [ms] | SZ | DF [%] | FoV [mm] | SD [mm] | BW [Hz/Px] | Messungen | VP |
|---------------|------------|------------|----|-----------|-------------|------------|---------------|-----------|----|
| GE-HBW | 3000 | 57 | 23 | 25 | 220 | 4 | 1672 | 140 | 1 |
| SE-HBW | 3000 | 58 | 30 | 25 | 220 | 3 | 1672 | 140 | 1 |
| GE-LBW | 3000 | 84 | 19 | 25 | 220 | 4 | 754 | 140 | 4 |
| SE-LBW | 3000 | 84 | 23 | 25 | 220 | 4 | 754 | 140 | 2 |

Messparameter: Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Bandbreite (BW), Zahl der Versuchspersonen (VP)

2.2.5 Durchführung der rs-fMRT-Messungen

Bei den rs-fMRT-Messungen wurden die Versuchspersonen gebeten, ruhig dazuliegen, möglichst keine Bewegungen durchzuführen und gedanklich zu entspannen. Mithilfe der Kameras des MRT-Geräts wurde die Aktivität der Versuchspersonen überprüft.

2.2.6 Variation verschiedener Messparameter sowie der Messsequenz bei rs-fMRT-Messungen

Bei den rs-fMRT-Messungen soll ebenfalls getestet werden, ob die SE-EPI-Sequenz in der Lage ist, zur GE-EPI-Sequenz vergleichbare Ergebnisse zu liefern. Dies wird anhand der Berechnung der funktionellen Konnektivität (FC) überprüft. Da die SE-EPI-Sequenz auch für die DWI-Messungen mit hohem b-Wert verwendet wird, sind unter anderem die Repetitionszeit und Echozeit deutlich länger als bei der standardmäßig verwendeten GE-EPI-Sequenz (GE-std.). Deshalb wurde eine GE-EPI-Sequenz erstellt (GE-mod.), bei welcher die Messparameter mit denen der SE-EPI-Sequenz (SE-b0) weitgehend übereinstimmen (Tabelle 3). Es erfolgt der Vergleich zwischen den Sequenzen GE-std. und GE-mod. (durchgeführt mit 8 bzw. 6 Versuchspersonen (VP)) sowie zwischen GE-mod. und SE-b0 (5 VP). Die Parameter der rs-fMRT-Sequenzen GE-mod. und SE-b0 entsprechen den Parametern der tb-fMRT-Sequenzen GE-LBW und SE-LBW.

Tabelle 3: Sequenzparameter rs-fMRT-Messungen

| Sequenz | TR [ms] | TE [ms] | SZ | DF [%] | FoV [mm] | SD [mm] | BW [Hz/Px] | Messungen | VP |
|----------------|------------|------------|----|-----------|-------------|------------|---------------|-----------|----|
| GE-std. | 2000 | 35 | 30 | 25 | 190 | 3 | 1954 | 140* | 8 |
| GE-mod. | 3000 | 84 | 19 | 25 | 220 | 4 | 754 | 140 | 6 |
| SE-b0 | 3000 | 84 | 23 | 25 | 220 | 4 | 754 | 138 | 5 |

Messparameter: Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Bandbreite (BW), Zahl der Versuchspersonen (VP). * Bei 3 Versuchspersonen beinhaltet die Messung 150 (VP1) bzw. 200 (VP2-3) Messwiederholungen.

2.2.7 Variation des b-Wertes bei rs-fMRT-Messungen mit diffusionsgewichteter Messsequenz

Aufgrund physiologischer Einflüsse wie Atmung und Herzfrequenz ist der Liquor dauerhaft in Bewegung. Um zu beurteilen, welchen Einfluss die Liquorpulsation auf die berechnete

FC hat, wurden rs-fMRT-Messungen mit Diffusionsgewichtungen durchgeführt, bei welchen das durch Liquor verursachte Signal teilweise bis nahezu vollständig unterdrückt wird und damit auch durch diese Signale hervorgerufene Korrelationen verhindert werden sollen. Die Stärke der Diffusionsgewichtung wird durch den b-Wert bestimmt. Da ab einem b-Wert von 1000 s/mm² das von Flüssigkeiten wie dem Liquor ausgehende Signal weitgehend unterdrückt wird, wurde zunächst ein Vergleich zwischen Messungen mit $b = 0$ s/mm² (SE-b0-Sequenz) und $b = 1000$ s/mm² (SE-b1000-Sequenz) mit je fünf Versuchspersonen vorgenommen. Zudem wurde bei zwei dieser Versuchspersonen eine Messreihe mit b-Werten in den Abstufungen 0, 50, 100, 200, 500 und 1000 s/mm² durchgeführt (Tabelle 4). Die Messparameter Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD) und Bandbreite (BW) entsprechen denen der SE-b0-Sequenz in Tabelle 3.

Tabelle 4: Diffusionsgewichtung bei rs-fMRT-Messungen

| Sequenz | b-Wert [s/mm ²] | Messungen | VP |
|-----------------|-----------------------------|-----------|----|
| SE-b0 | 0 | 138 | 5 |
| SE-b50 | 50 | 140 | 2 |
| SE-b100 | 100 | 140 | 2 |
| SE-b200 | 200 | 140 | 2 |
| SE-b500 | 500 | 140 | 2 |
| SE-b1000 | 1000 | 140 | 5 |

VP = Anzahl der Versuchspersonen

2.2.8 Variation der Schichtdicke bei rs-fMRT-Messungen

Als weitere Methode zur Überprüfung des Einflusses der Liquorpulsation auf das Restingstate-Signal wurde bei einer Versuchsperson eine rs-fMRT-Sequenz mit einer verringerten Schichtdicke aufgenommen. Im Gegensatz zu den DWI-Messungen sollte hier der Einfluss der Liquorpulsation verstärkt werden, da durch die dünnere Schichtdicke mehr ungesättigter Liquor in die Schichten einfließen kann und somit dessen Anteil am Signal zunimmt. Als Grundlage und Vergleich diente hierzu die angepasste GE-EPI-Sequenz (GE-mod.) der selben Versuchsperson. Für die GE-1mm-Sequenz wurde die Schichtdicke von 4 mm auf 1 mm reduziert, dafür wurde der Distance Factor von 25% auf 400% erhöht. Somit entstanden Schichten, die zwar dünner waren, aber aufgrund größerer Zwischenräume den gleichen Hirnanteil abdeckten wie die Vergleichsmessung (Tabelle 5).

Tabelle 5: Sequenzparameter bei Variation der Schichtdicke

| Sequenz | TR [ms] | TE [ms] | SZ | DF [%] | FoV [mm] | SD [mm] | BW [Hz/Px] | Messungen |
|----------------|-------------------|-------------------|-----------|------------------|--------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| GE-mod. | 3000 | 84 | 19 | 25 | 220 | 4 | 754 | 140 |
| GE-1mm | 3000 | 84 | 19 | 400 | 220 | 1 | 754 | 140 |

Messparameter: Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Bandbreite (BW), Anzahl der Messungen

2.2.9 Einfluss einer Corpus-callosum-Agenesie auf die funktionelle Konnektivität

In dieser Arbeit ergab sich die Möglichkeit, bereits vorhandene rs-fMRT-Daten einer Versuchsperson mit Corpus-callosum-Agenesie auszuwerten.

Funktion und Struktur des Corpus callosum

Das Corpus callosum (Balken) ist eine Struktur zwischen den beiden Großhirnhemisphären, die hauptsächlich aus Nervenfaserversträngen besteht, welche die beiden Hirnhälften verbinden (Aboitiz und Montiel 2003; Aboitiz, Scheibel et al. 1992). Es spielt eine wichtige Rolle bei der Informationsübertragung zwischen den beiden Gehirnhälften und bei der Eingliederung und Verknüpfung von Informationen unterschiedlichen Ursprungs (van der Knaap et al. 2011). Veränderungen des Corpus callosum können verschiedene Ursachen und Auswirkungen haben.

Ein besseres Verständnis der Funktionen und Relevanz des Corpus callosum konnte unter anderem durch Studien an Personen mit einem sogenannten „Split-brain“ erreicht werden (de Haan et al. 2020). „Split-brain“ bedeutet, dass das Corpus callosum operativ durchtrennt wurde, was früher häufig als ultima ratio bei therapierefraktären Epilepsien durchgeführt wurde. Durch die Durchtrennung des Corpus callosum sollte die Ausbreitung konvulsiver Erregungen auf die andere Hemisphäre verhindert und damit die Häufigkeit und Intensität epileptischer Anfälle reduziert werden (Vaddiparti et al. 2021). Während eine Split-brain-Operation durch eine Reduktion der Symptomatik zu einer besseren Lebensqualität führen kann, ist sie auch für typische Ausfallserscheinungen bekannt. Betroffene Patientinnen und Patienten waren nach der Operation nicht mehr in der Lage, Stimuli zu benennen, die ihrer rechten Hemisphäre präsentiert wurden, wie z.B. Gegenstände, die mit der rechten Hand ertastet wurden oder Bilder, die im rechten Gesichtsfeld präsentiert wurden (de Haan et al. 2020; Gazzaniga 1975; Gazzaniga und Sperry 1967). Sie waren jedoch in der Lage, Objekte auszuwählen, die mit dem präsentierten Objekt in Beziehung standen. Diese Ausfälle werden mit der Lokalisierung des Sprachzentrums in der linken Hemisphäre

erklärt und als Teil des Diskonnektionssyndroms angesehen. Aufgrund der Verfügbarkeit besserer Behandlungsmöglichkeiten für Epilepsie wird die Split-brain-Operation nur noch sehr selten durchgeführt (Rugg-Gunn et al. 2020).

Bei einer Corpus-callosum-Agenesie (CCA) werden die Betroffenen mit einem vollständig oder teilweise fehlenden Balken geboren. Dies kann im Rahmen verschiedener genetischer Syndrome und anderer Fehlbildungen auftreten und mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen (Pânzaru et al. 2022; Rotmensch et al. 2020). Auch Diskonnektionssymptome wie beim Split-brain können auftreten (Lassonde et al. 1995). Häufig verläuft die CCA jedoch auch asymptomatisch und wird erst im Kindes- oder Erwachsenenalter als Zufallsbefund entdeckt (Hofman et al. 2020).

CCA und rs-fMRT

Da in der rs-fMRT eine Symmetrie der beiden Hemisphären in verschiedenen Netzwerken gefunden wurde, stellt sich die Frage, ob das Fehlen des Corpus callosum, welches eine wesentliche Komponente für die Verbindung der Hemisphären darstellt, zu einer geringeren Symmetrie der funktionellen Netzwerke führt.

Bei der hier untersuchten Versuchsperson war die CCA ein Zufallsbefund und nicht mit Einschränkungen verbunden. Da der Balken eine wichtige Rolle bei der Verknüpfung der beiden Gehirnhälften spielt, ist davon auszugehen, dass eine chirurgische Durchtrennung des Balkens zu einer Verminderung der FC zwischen den Hemisphären führt. Bei einem angeborenen Fehlen des Corpus callosum können dessen Aufgaben jedoch - je nach Ausprägung - ganz oder teilweise kompensatorisch von anderen Strukturen übernommen werden. Damit ist auch denkbar, dass die FC zwischen den Hemisphären bei CCA erhalten bleibt.

Die Restingstate-Messung der hier beschriebenen Versuchsperson wurde mit einer GE-EPI-Sequenz durchgeführt, deren Sequenzparameter Tabelle 6 entnommen werden können.

Tabelle 6: Sequenzparameter bei Corpus-callosum-Agenesie

| Sequenz | TR [ms] | TE [ms] | SZ | DF [%] | FoV [mm] | SD [mm] | BW [Hz/Px] | Messungen |
|---------|------------|------------|----|-----------|-------------|------------|---------------|-----------|
| CCA | 3000 | 30 | 46 | 100 | 192 | 3 | 1955 | 200 |

Messparameter: Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Schichtzahl (SZ), Distance Factor (DF), Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Bandbreite (BW), Anzahl der Messungen

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Datenvorverarbeitung (Preprocessing)

Die Analyse der Daten wurde mit MATLAB (Matrix Laboratory, verwendete Version: R2018b (*The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA; <http://www.mathworks.com>*)) durchgeführt. Zur Vorverarbeitung der Daten (Preprocessing) wurden die MATLAB-Erweiterungen Statistical Parametric Mapping (SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)) und die Toolbox „Data Processing Assistant for Resting-State fMRI“ (DPARSF) (Yan 2010; C.-G. Yan, Wang et al. 2016) verwendet.

Mithilfe von SPM12 wurden die DICOM-Daten aller Aufnahmen importiert und in NIfTI-Dateien umgewandelt. Zunächst wurden alle Aufnahmen anhand der anatomischen Referenzaufnahmen (MPRAGE) mithilfe SPM12 so reorientiert, dass die gedachte Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior horizontal (parallel zur X-Achse in der sagittalen Ebene) ausgerichtet war. Außerdem wurden die Neigung und Drehung des Kopfes begradigt. Die weiteren Schritte des Preprocessings wurden mithilfe der DPARSF-Toolbox durchgeführt.

Zeitliche Korrektur (Slice Time Correction)

Bei den verwendeten EPI-Sequenzen werden die einzelnen Schichten zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb einer Repetitionszeit (TR) aufgenommen. Dieser Unterschied wird durch die zeitliche Korrektur (engl.: *slice time correction*, STC) ausgeglichen (Yan 2010).

Bewegungskorrektur (Realignment)

Trotz genauer Anweisungen können selbst bei guter Mitarbeit kleine Kopfbewegungen nicht vollständig verhindert werden. Dies kann zu Signalveränderungen führen, die die eigentlich beobachteten BOLD- und Restingstate-Signalschwankungen beeinträchtigen. Durch das Realignment werden Bewegungen des Kopfes durch Translation und Rotation ausgeglichen und alle Bilder mithilfe eines Referenzbildes gleich ausgerichtet, sodass die gemessenen Bildpunkte (Voxel) zu jedem Zeitpunkt Messungen des selben Gewebes enthalten. Die Erfassung von Abweichungen und Korrektur der Bewegungen erfolgte mit den 24 Parametern nach Friston (Friston et al. 1996; C.-G. Yan, Cheung et al. 2013).

Regression von Kopfbewegungen (HMSR)

Die Regression von Kopfbewegungen (engl.: *Head motion scrubbing regression*, HMSR) dient der erweiterten Bewegungskorrektur. Durch das Realignment (Bewegungskorrektur)

kann die Ausrichtung zwar korrigiert werden, eine Verschiebung der Voxel zum Aufnahmezeitpunkt kann aber auch dazu führen, dass Spins der Atomkerne einer falschen Schicht durch die Radiofrequenzimpulse und Gradientenfelder beeinflusst wurden (Friston et al. 1996). Im weiteren Preprocessing können diese Verschiebungen in Kauf genommen werden („no HMSR“) oder die Zeitpunkte, an denen größere Bewegungen stattgefunden haben (sogenannte „*bad time points*“), als Regressor verwendet werden („HMSR“) oder ganz entfernt werden („cut bad time points“) (Power, Barnes et al. 2012; Power, Barnes et al. 2013; C.-G. Yan, Cheung et al. 2013). Das Ausschließen von Einzelbildern mit größerer Abweichung in Position und Rotation kann verhindern, dass durch Bewegung entstandene Artefakte in die Restingstate-Berechnungen einfließen. Gleichzeitig wird jedoch der Datensatz verkleinert und die Anzahl der Messungen verschiedener Versuchspersonen können sich ebenfalls unterscheiden.

Regression von Störkovariaten (NCR)

Bei der Regression von Störkovariaten (engl.: *Nuisance Covariates Regression*, NCR) kann der Einfluss von weiteren Signalkomponenten, die nicht zur Detektion der FC benötigt werden, durch Regression reduziert werden. Durch die Regression des globalen Signals (engl.: *Global Signal Regression*, GSR) werden Signalkomponenten, welche im gesamten Gehirn gleichermaßen auftreten, abgezogen und somit das Rauschen verringert (Fox, Zhang et al. 2009). Die Regression über die Weiße Substanz (engl.: *white matter*, WM) und den Liquor (engl.: *cerebrospinal fluid*, CSF) erfolgt durch Masken und soll das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) weiter erhöhen, indem Signale aus den Liquorräumen und aus den für die FC nicht relevanten Hirnarealen herausgefiltert werden (Varikuti et al. 2017).

Normalisierung

Um Gehirnregionen verschiedener Versuchspersonen miteinander vergleichen zu können, wurden die funktionellen Bilder auf ein Standardgehirn normalisiert. Das heißt, die Daten wurden räumlich an die Dimensionen einer genormten Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) angeglichen. Die verwendeten Parameter der Bounding Box betragen hierbei [-90 -126 -72; 90 90 108], für die Größe der würfelförmigen Bildpunkte (Voxel size) wurden je nach Schichtdicke eine Seitenlänge von 3 mm oder 5 mm verwendet (Yan 2010).

Räumliches Glätten (Smoothing)

Das räumliche Glätten (Smoothing) trägt dazu bei, das SNR zu verbessern, indem verbliebene Signalunterschiede nicht physiologischen Ursprungs mit einem Gauß-Filter (in Form einer Normalverteilung) auf die umliegenden Voxel verteilt und angeglichen werden. Die Breite des halben Maximalwerts (engl.: *Full-width-at-half-maximum*, FWHM) wurde auf [5 5 5] mm festgesetzt.

Begrenzung des Frequenzbereichs (Filtern)

Mit Hilfe eines Frequenzfilters wird der Fokus auf Fluktuationen im niedrigen Frequenzbereich (0,01 - 0,1 Hz) gelegt, die bei der fMRT im Ruhezustand besonders wichtig sind, während Oszillationen physiologischen Ursprungs mit höheren oder niedrigeren Frequenzen herausgefiltert werden.

2.3.2 Auswertung der tb-fMRT-Messungen

Das Preprocessing umfasste bei den funktionellen Messungen lediglich die zeitliche Korrektur und die Bewegungskorrektur sowie ein zeitliches Glätten. Da die Identifizierung der gesuchten Hirnregionen bei den tb-fMRT-Messungen nicht durch Masken, sondern aufgrund der gemessenen Aktivierung erfolgte, konnte auf die weiteren Preprocessing-Schritte verzichtet werden und eine höhere räumliche Auslösung beibehalten werden.

Zur Visualisierung der Motoraktivierung wurden Aktivierungskarten (t-maps) erstellt. Dazu wurden die Messungen zunächst nach ihrer Zugehörigkeit zur Aktivierungs- oder Ruhephase sortiert. Für jeden Bildpunkt wurde ein t-Test berechnet, um die Signalverteilungen zwischen den beiden Phasen zu vergleichen. Dann wurden auf der Grundlage von rohen Werten in der t-map Regionen ausgewählt, die zum gesuchten Netzwerk gehören - in diesem Fall der rechte und linke Motorkortex und das Kleinhirn als Regionen des motorischen Netzwerks (Fiori et al. 2018). Anschließend wurde mithilfe eines Grenzwertes ermittelt, welche Voxel innerhalb der ausgewählten Bereiche in die Ermittlung des gemittelten Zeitverlaufs einbezogen wurden. Diese Voxel wurden aus der Schicht mit der stärksten Aktivierung entnommen (Abb. 2a). Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Messungen zu ermöglichen, wurde der Grenzwert jeweils so gewählt, dass im rechten Motorkortex immer 30 Bildpunkte eingeschlossen wurden. Dann wurde der mittlere Signalverlauf in den ausgewählten Regionen bestimmt und über die Zeit aufgetragen, wobei die gemittelten Werte der Ruhephase als 0 % definiert wurden und die Abweichungen davon prozentual dargestellt wurden (Abb. 2c). Die farbliche Markierung erlaubt die räumliche Zuordnung der Signalverläufe zu den Aktivierungskarten, wobei die rote Markierung im Cerebellum, die grüne im rechten und die blaue im linken Motorkortex lokalisiert sind (Abb. 2b).

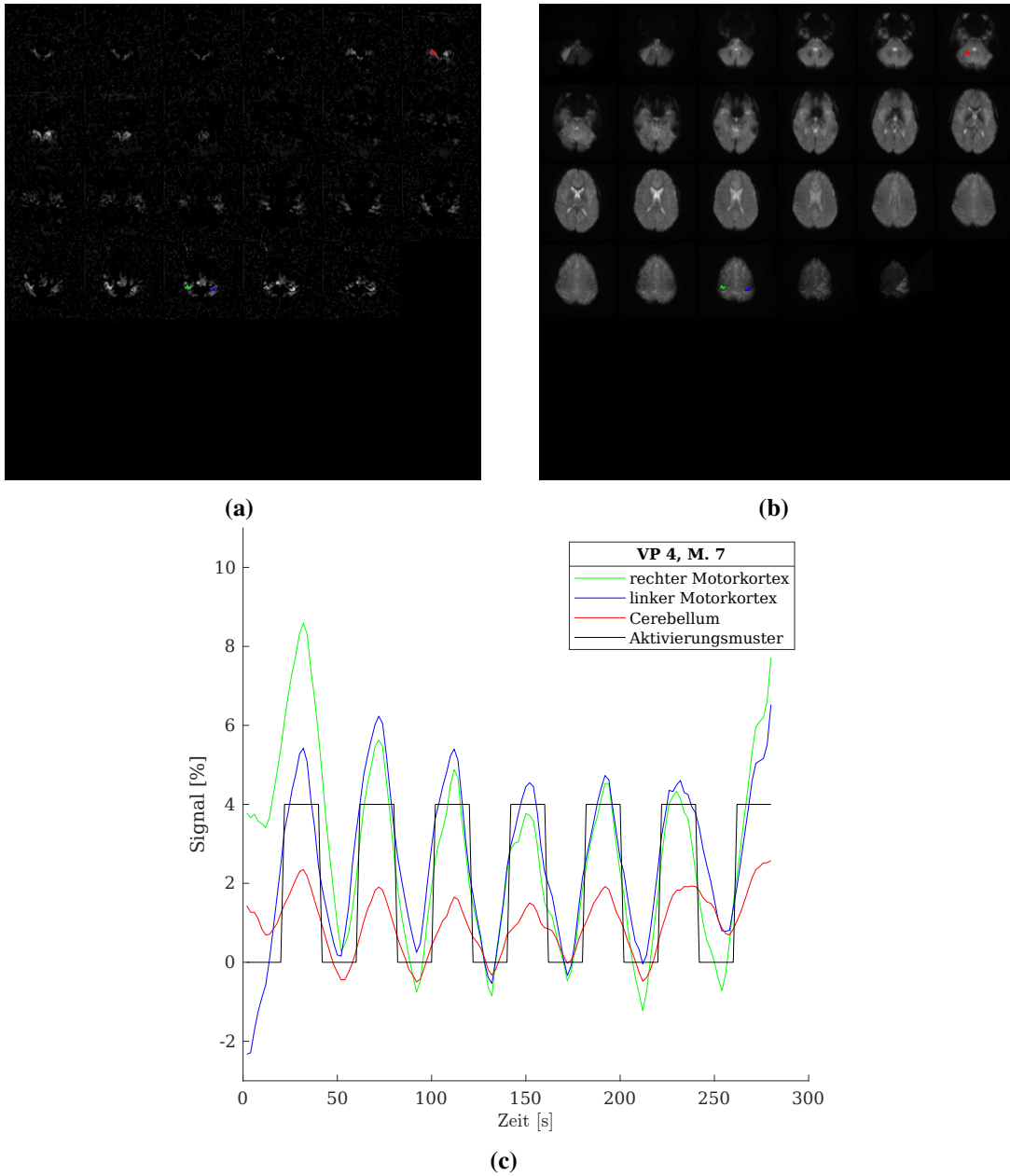


Abbildung 2: Darstellung der motorischen Aktivierung bei einer tb-fMRT-Messung mit GE-EPI-Sequenz und einer Bandbreite von 1672 Hz/Px

(a) Aktivierungskarte, (b) Einzeichnung der aktivierten Regionen auf einer anatomischen Abbildung der Schichten, (c) Signalverlauf der eingezeichneten Regionen. VP = Versuchsperson, M. = Nummer der Messung

2.3.3 Regionenspezifische Auswertung der rs-fMRT-Daten

Restingstate-fMRT-Messungen lassen sich unter anderem durch die Berechnung der funktionellen Konnektivität (FC) auswerten. Hierbei wird das Mittel des Signals aller Bildpunkte (Voxel) innerhalb einer Region of Interest (ROI) zu jedem Messzeitpunkt berechnet. Als ROIs wurden die Regionen des AAL-Atlas verwendet (Tzourio-Mazoyer et al. 2002), deren Aufteilung mit Hilfe einer Maske auf die funktionellen Bilder des Datensatzes übertragen wurde. Der zeitliche Signalverlauf einer gesamten ROI wurde nun mit dem zeitlichen Signalverlauf jeder anderen ausgewählten ROI verglichen und der Pearson's r Korrelationskoeffizient berechnet (Raichle 2015; C.-G. Yan, Craddock et al. 2013). In Abbildung 3 sind beispielhaft die gemittelten zeitlichen Signalverläufe zweier ROIs (Precentral-R und Precentral-L) einer Versuchsperson dieser Studie abgebildet. Die Ähnlichkeit der Kurven spiegelt sich im Korrelationskoeffizienten wieder, der in diesem Beispiel 0,771 beträgt. Wenn jede ROI mit jeder anderen ROI verglichen wird, ergibt sich daraus eine Tabelle mit Korrelationskoeffizienten.

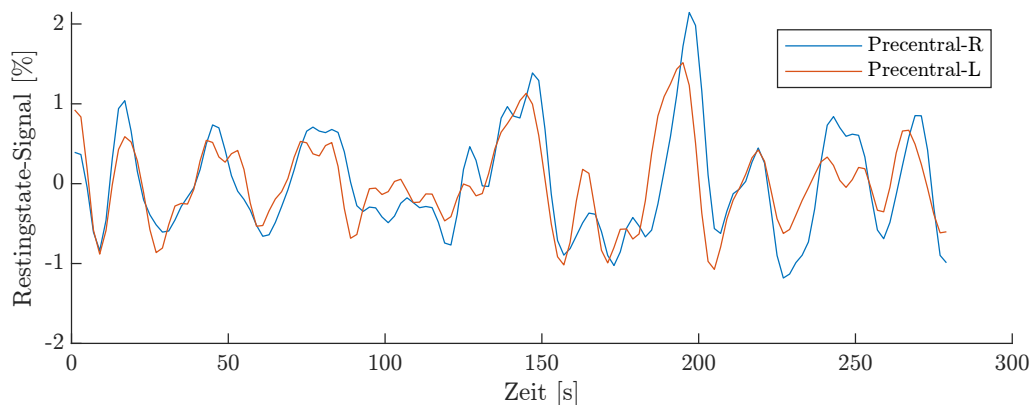


Abbildung 3: Restingstate-Signalverlauf
Zeitlicher Verlauf eines Restingstate-Signals der AAL-Regionen Precentral-R und Precentral-L

2.3.4 Darstellung der funktionellen Konnektivität (FC)

Zur Veranschaulichung werden gelegentlich die Zahlenwerte der ermittelten Korrelations-tabelle mit Farbkodierung als Matrix dargestellt (Fan et al. 2016; Gargouri et al. 2018). Je nach Größe der Datenmenge und Anordnung lässt diese Darstellung schon auf den ersten Blick wesentliche Ergebnisse erkennen oder bleibt zunächst schwer durchschaubar. Während sich bei einer geringen Zahl an ROIs mithilfe von Beschriftungen einzelne Korrelationsstärken nachvollziehen lassen, erlaubt die Sortierung nach funktionell zusammengehöriger Regionen auch bei einer größeren Datenmenge eine visuelle Einschätzung

der Korrelationen.

In allen denkbaren Sortierungen (Abb. 4) beträgt der Korrelationskoeffizient aller Punkte, die auf der Diagonalen zwischen der linken oberen Ecke und der rechten unteren Ecke liegen, 1 (Hauptdiagonale). Dies liegt daran, dass die ROIs auf beiden Achsen in der gleichen Reihenfolge angeordnet sind und auf der Diagonale die Korrelationswerte zwischen identischen Regionen liegen. Die Korrelationswerte auf beiden Seiten der Diagonale sind gespiegelt und beinhalten die gleiche Information, weshalb in manchen Studien nur eine Seite abgebildet wird (Shirer et al. 2012).

Je nach Auswahl und Anordnung der ROIs kann der Fokus auf unterschiedliche Aspekte gelenkt werden. Netzwerke können beispielsweise durch eine Gruppierung von ROIs mit bestimmten Eigenschaften in unmittelbarer Nähe zueinander dargestellt werden (He et al. 2009). Zur Darstellung von Symmetrien besteht die Voraussetzung, dass es zu jeder der definierten Regionen eine Region auf der gegenüberliegenden Hemisphäre mit anatomischer Entsprechung gibt. Dies wird auch als Homotopie bezeichnet.

Anhand eines Beispieldatensatzes werden hier verschiedene Darstellungsformen aufgezeigt. In Abbildung 4a erfolgte die Anordnung der ROIs in der Reihenfolge des verwendeten Atlas. Aufgrund der Anordnung des hier verwendeten Atlas wechseln sich die Regionen der linken und rechten Hemisphäre ab, sodass die einander entsprechenden Regionen immer als Paar auftreten (Yuen et al. 2019). Wird eine Auswahl an ROIs verwendet, die keine Homotopie zueinander aufweisen, so lässt sich keine Symmetrie darstellen und die Matrix erscheint unsortiert (Di et al. 2013). Werden bei einer Auswahl mit homotopen Regionen erst alle ROIs einer Hirnhälfte als Block angeordnet, gefolgt von den ROIs der anderen Hemisphäre in der gleichen Reihenfolge, ergibt sich die in Abbildung 4b gezeigte Matrix, welche in verschiedenen Studien verwendet wurde (Owen et al. 2013; Vuksanović et al. 2014). Die Symmetrie der beiden Hirnhälften ist hier als Parallelen auf beiden Seiten der Hauptdiagonalen erkennbar. Als neue Variante wurde eine Anordnung gewählt, bei welcher zunächst alle Regionen der rechten Hemisphäre und anschließend die der linken Hemisphäre in genau umgekehrter Reihenfolge abgebildet sind. Hierbei wird die Symmetrie aufgrund der hohen Korrelationswerte auf der zweiten Diagonale (rechts oben nach links unten, Nebendiagonale) sichtbar (Abb. 4c).

Da im Rahmen dieser Studie der Schwerpunkt der Auswertung auf der FC zwischen gegenüberliegenden ROIs der rechten und linken Hemisphäre liegt, wird im weiteren Verlauf die Darstellungsmöglichkeit in Abbildung 4c (diagonale Anordnung) verwendet. Da die Kleinhirnareale innerhalb des AAL-Atlas z.T. nicht symmetrisch aufgeteilt sind, werden die Berechnungen und Darstellungen in dieser Studien nur mit den 90 kortikalen und subkortikalen ROIs durchgeführt. Wenn nicht anders gekennzeichnet, sind die in den Korrelationsmatrizen verwendeten ROIs aus dem AAL-Atlas wie in Tabelle 7 angeordnet.

2 Material und Methoden

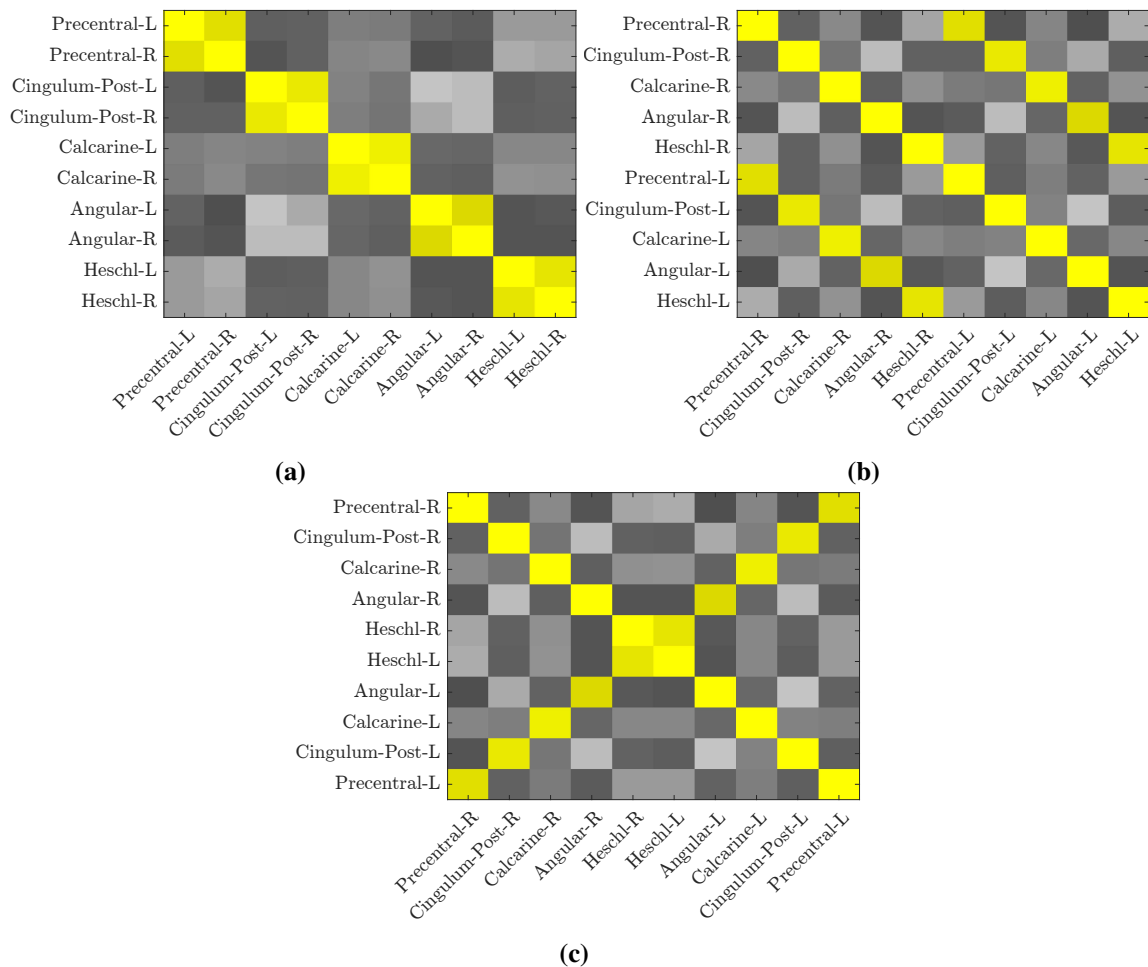


Abbildung 4: Anordnung der ROIs

(a) unsortierte Anordnung (Reihenfolge des Atlas), (b) parallele Anordnung, (c) diagonale Anordnung. Abstufung der Korrelationswerte anhand von Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1), wobei für Werte zwischen 0,6 und 1 eine zusätzliche Gelbfärbung eingefügt wurde.

Zur Beurteilung der Korrelationen zwischen den jeweils entsprechenden anatomischen Hirnregionen der beiden Hemisphären können die Korrelationswerte, die auf der nach rechts ansteigenden Diagonale (Nebendiagonale) liegen, genauer betrachtet werden. In Abbildung 5 ist das Profil einer Nebendiagonale aufgezeichnet, wobei sich zeigt, dass alle Korrelationskoeffizienten im deutlich positiven Bereich liegen. Zum genaueren Vergleich der Symmetrie verschiedener Messungen werden Mittelwert und Standardabweichung dieser Korrelationswerte berechnet. Dieser Parameter wird im Folgenden „mittlere homotope funktionelle Konnektivität“ oder mHFC genannt (hier: $mHFC = 0,718 \pm 0,121$). Ein ähnlicher paarweiser Vergleich homotoper Hirnregionen wird auch von Tyszka et al. und Stark et al. angewendet (Stark et al. 2008; Tyszka et al. 2011).

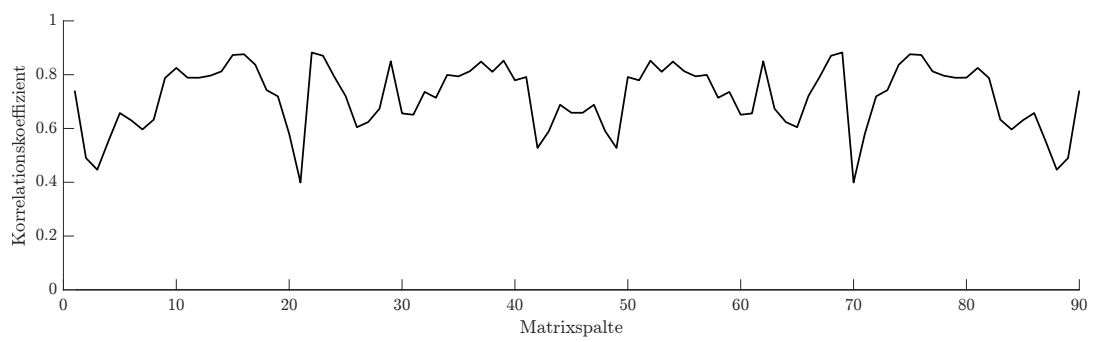


Abbildung 5: Profil einer Nebendiagonale mit den Korrelationskoeffizienten zwischen allen homotopen Hirnregionenpaaren

Tabelle 7: Anordnung der AAL-Regionen

| | | | |
|----|----------------------|----|----------------------|
| 1 | Precentral-R | 46 | Temporal-Inf-L |
| 2 | Frontal-Sup-R | 47 | Temporal-Pole-Mid-L |
| 3 | Frontal-Sup-Orb-R | 48 | Temporal-Mid-L |
| 4 | Frontal-Mid-R | 49 | Temporal-Pole-Sup-L |
| 5 | Frontal-Mid-Orb-R | 50 | Temporal-Sup-L |
| 6 | Frontal-Inf-Oper-R | 51 | Heschl-L |
| 7 | Frontal-Inf-Tri-R | 52 | Thalamus-L |
| 8 | Frontal-Inf-Orb-R | 53 | Pallidum-L |
| 9 | Rolandic-Oper-R | 54 | Putamen-L |
| 10 | Supp-Motor-Area-R | 55 | Caudate-L |
| 11 | Olfactory-R | 56 | Paracentral-Lobule-L |
| 12 | Frontal-Sup-Medial-R | 57 | Precuneus-L |
| 13 | Frontal-Med-Orb-R | 58 | Angular-L |
| 14 | Rectus-R | 59 | SupraMarginal-L |
| 15 | Insula-R | 60 | Parietal-Inf-L |
| 16 | Cingulum-Ant-R | 61 | Parietal-Sup-L |
| 17 | Cingulum-Mid-R | 62 | Postcentral-L |
| 18 | Cingulum-Post-R | 63 | Fusiform-L |
| 19 | Hippocampus-R | 64 | Occipital-Inf-L |
| 20 | ParaHippocampal-R | 65 | Occipital-Mid-L |
| 21 | Amygdala-R | 66 | Occipital-Sup-L |
| 22 | Calcarine-R | 67 | Lingual-L |
| 23 | Cuneus-R | 68 | Cuneus-L |
| 24 | Lingual-R | 69 | Calcarine-L |
| 25 | Occipital-Sup-R | 70 | Amygdala-L |
| 26 | Occipital-Mid-R | 71 | ParaHippocampal-L |
| 27 | Occipital-Inf-R | 72 | Hippocampus-L |
| 28 | Fusiform-R | 73 | Cingulum-Post-L |
| 29 | Postcentral-R | 74 | Cingulum-Mid-L |
| 30 | Parietal-Sup-R | 75 | Cingulum-Ant-L |
| 31 | Parietal-Inf-R | 76 | Insula-L |
| 32 | SupraMarginal-R | 77 | Rectus-L |
| 33 | Angular-R | 78 | Frontal-Med-Orb-L |
| 34 | Precuneus-R | 79 | Frontal-Sup-Medial-L |
| 35 | Paracentral-Lobule-R | 80 | Olfactory-L |
| 36 | Caudate-R | 81 | Supp-Motor-Area-L |
| 37 | Putamen-R | 82 | Rolandic-Oper-L |
| 38 | Pallidum-R | 83 | Frontal-Inf-Orb-L |
| 39 | Thalamus-R | 84 | Frontal-Inf-Tri-L |
| 40 | Heschl-R | 85 | Frontal-Inf-Oper-L |
| 41 | Temporal-Sup-R | 86 | Frontal-Mid-Orb-L |
| 42 | Temporal-Pole-Sup-R | 87 | Frontal-Mid-L |
| 43 | Temporal-Mid-R | 88 | Frontal-Sup-Orb-L |
| 44 | Temporal-Pole-Mid-R | 89 | Frontal-Sup-L |
| 45 | Temporal-Inf-R | 90 | Precentral-L |

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Motoraktivierung mit GE- und SE-Sequenz

Zur Auswertung der Motoraktivierung wird der mittlere Signalverlauf in den durch die Aktivierungskarten bestimmten Regionen über die Zeit aufgetragen. Das mittlere Signal während der Ruhephasen wurde auf 0 % gesetzt und die Signalveränderungen als prozentuale Abweichung von diesem Wert dargestellt. Zur besseren Einordnung wurde die Abfolge der Ruhe- und Aktivierungsintervalle durch eine schwarze Linie aufgetragen, wobei die Messung immer mit einer Ruhephase begann und der Wechsel nach jeweils 10 Messungen (entspricht 30 Sekunden bei einer Repetitionszeit von 3000 ms) stattfand. Es ist zu beachten, dass für die Darstellung der verschiedenen Sequenzen aufgrund der unterschiedlichen Amplituden der Signaländerungen verschiedene Skalierungen gewählt wurden.

Bei Durchführung der Motoraktivierung mit der üblichen GE-EPI-Sequenz (GE-HBW, Tabelle 2) zeigt sich im Signalverlauf die Aktivierung durch eine deutliche Signaländerung zwischen den Aktivierungs- und Ruhephasen mit gleichmäßigem Muster (Abb. 6a). Die Signaldifferenz zum mittleren Signal beträgt im gezeigten Beispiel in den Motorkortizes 5,1 % bis 5,3 % und im Kleinhirn 1,9 % (Tabelle 8).

Auch bei Verwendung der SE-EPI-Sequenz (SE-HBW) ist der Wechsel zwischen Ruhe- und Aktivierungsphasen deutlich sichtbar (Abb. 6b). Der Schwankungsbereich ist in diesem Beispiel mit 0,3 % bis 0,4 % deutlich geringer als in der GE-HBW-Sequenz, der BOLD-Effekt ist jedoch trotzdem nachweisbar.

Wird die Bandbreite für beide Sequenzen auf 754 Hz/Px reduziert, so zeigt sich bei der GE-EPI-Sequenz (GE-LBW) weiterhin eine gute Aktivierung der motorischen Regionen (Abb. 7a).

Bei der SE-EPI-Sequenz (SE-LBW) ist die Aktivierung mit verringerter Bandbreite nun wesentlich deutlicher zu erkennen als bei einer Bandbreite von 1672 Hz/Px (Abb. 7b).

In Zusammenschau der durchgeführten funktionellen Messungen zeigt sich, dass die GE-EPI-Sequenzen eine höhere Sensitivität für BOLD-Effekte aufweisen als die SE-EPI-Sequenzen (Tabelle 8). Durch eine Reduktion der Bandbreite von 1672 Hz/Px auf 754 Hz/Px kann die Sensitivität für BOLD-Effekte bei der SE-EPI-Sequenz verbessert werden und die Signaldifferenzen von 0,3 % bis 0,4 % auf 0,6 % bis 1,9 % angehoben werden. Bei der GE-EPI-Sequenz führte die Reduktion der Bandbreite nur bei einer Messung zu höheren Signaldifferenzen, bei drei weiteren Messungen blieb die Sensitivität gleich oder verschlechterte sich.

3 Ergebnisse

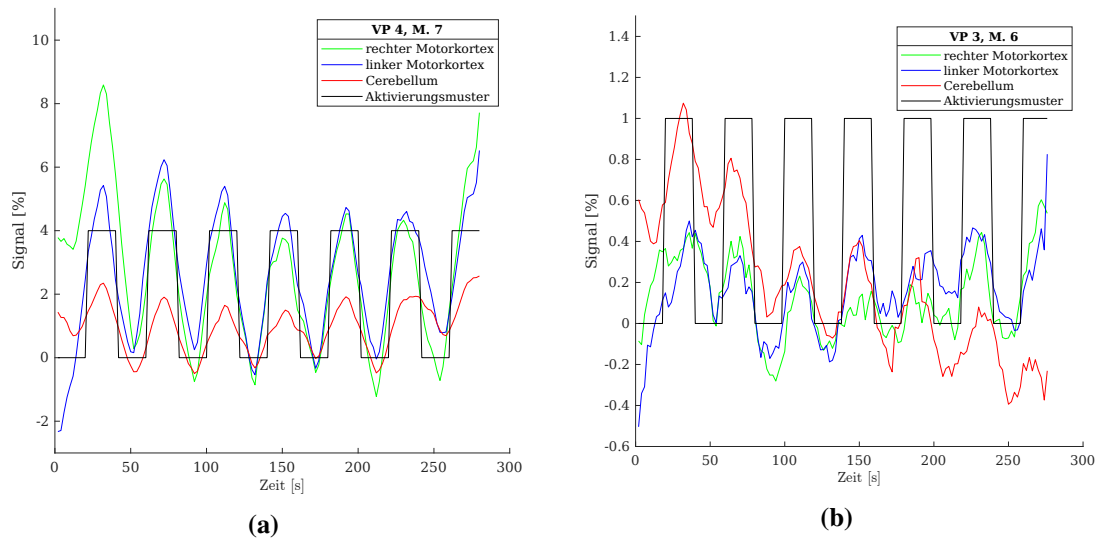


Abbildung 6: Signalverläufe bei Motoraktivierung mit hoher Bandbreite (1672 Hz/Px) bei den Sequenzen (a) GE-HBW und (b) SE-HBW

VP = Versuchsperson, M. = Nummer der Messung

Die Sensitivität der Messsequenzen für den BOLD-Effekt spiegelt sich auch in den Grenzwerten der t-Werte wider. Diese wurden so gewählt, dass bei den verschiedenen Messungen eine vergleichbare Anzahl von Voxeln in den Signalverlauf einbezogen wurden (jeweils 30 Voxel im rechten Motorkortex). Während bei dieser Vorgehensweise bei der SE-HBW-Sequenz alle Voxel ab einem t-Wert von 2,00 als aktiviert galten und in die Berechnung des Signalverlaufs einbezogen wurden, lag der Grenzwert bei der GE-HBW-Sequenz mit 9,55 deutlich höher (Tabelle 8).

Ein Unterschied der Sequenzen zeigt sich auch in der Aktivierung des Cerebellums. Während bei den Messungen mit GE-EPI-Sequenz die Signalschwankungen im Bereich des Cerebellums überwiegend deutlich geringer ausfallen als in den Motorkortizes, sind sie bei den SE-EPI-Messungen in Cerebellum und Motorkortizes ähnlich stark ausgeprägt (Abb. 8). Das zeigt sich auch anhand der Zahl der aktivierten Voxel des Kleinhirns, sowie der Signaldifferenz des Kleinhirns im Vergleich zum rechten und linken Motorkortex der entsprechenden Messung (Tabelle 8).

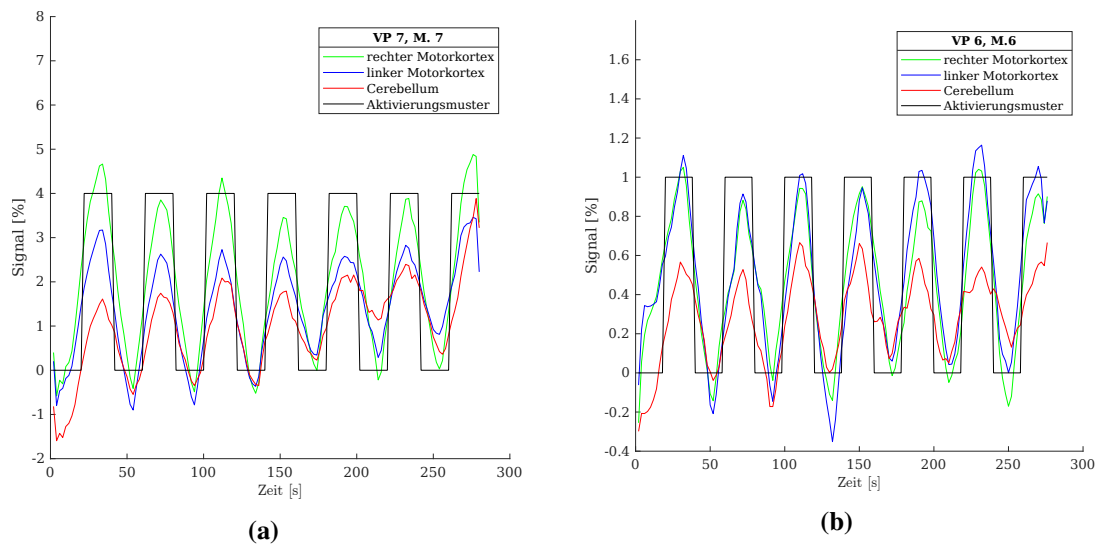


Abbildung 7: Signalverläufe bei Motoraktivierung mit reduzierter Bandbreite (754 Hz/Px) bei den Sequenzen (a) GE-LBW und (b) SE-LBW
 VP = Versuchsperson, M. = Nummer der Messung

Tabelle 8: Grenzwerte und Signaldifferenzen bei verschiedenen tb-fMRT-Sequenzen

| VP; M. | Sequenz | Grenzwert | Signaldifferenz [%] | | | Anzahl der Voxel | | |
|--------|---------|-----------|---------------------|------|-----|------------------|------|----|
| | | | M1-R | M1-L | C | M1-R | M1-L | C |
| 3; 6 | SE-HBW | 2,00 | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 30 | 43 | 56 |
| 5; 6 | SE-LBW | 4,47 | 1,0 | 0,9 | 1,0 | 30 | 21 | 33 |
| 6; 6 | SE-LBW | 6,70 | 0,9 | 1,0 | 0,6 | 30 | 28 | 22 |
| 4; 7 | GE-HBW | 9,55 | 5,3 | 5,1 | 1,9 | 30 | 33 | 37 |
| 5; 7 | GE-LBW | 12,50 | 9,4 | 8,5 | 5,3 | 30 | 32 | 2 |
| 6; 7 | GE-LBW | 12,00 | 3,9 | 5,1 | 1,6 | 30 | 33 | 12 |
| 7; 7 | GE-LBW | 9,70 | 4,1 | 2,8 | 2,1 | 30 | 29 | 11 |
| 8; 7 | GE-LBW | 5,00 | 4,3 | 3,8 | 2,4 | 30 | 55 | 14 |

VP = Versuchsperson, M. = Nr. der Messung, Grenzwert = t-Wert ab dem Voxel (Bildpunkte) als aktiviert gelten, M1-R = rechter Motorkortex, M1-L = linker Motorkortex, C = Cerebellum

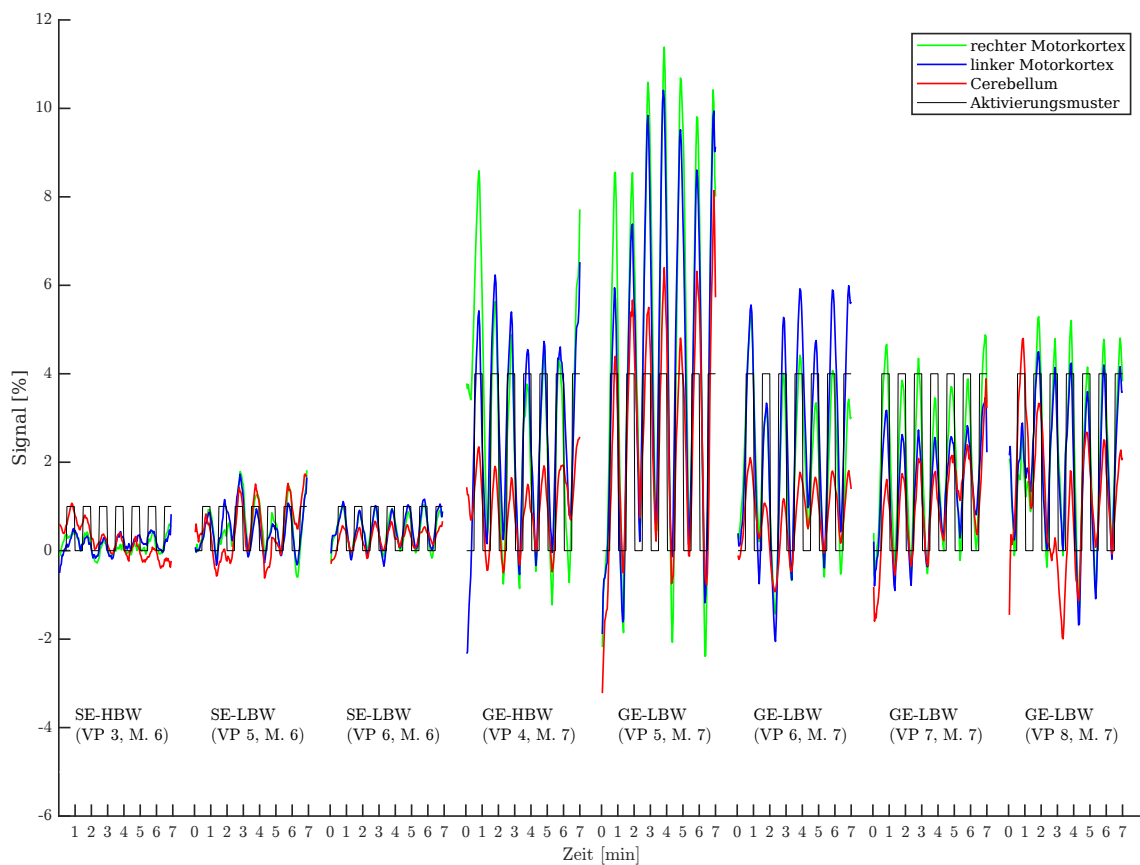


Abbildung 8: Signalverläufe bei tb-fMRT-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzen
 VP = Versuchsperson, M. = Nummer der Messung, LBW = niedrige Bandbreite (754 Hz/Px), HBW
 = hohe Bandbreite (1672 Hz/Px)

3.2 Einfluss der Preprocessing-Schritte auf die Auswertung der funktionellen Konnektivität bei Restingstate-Messungen

Bei der Vorverarbeitung werden für die einzelnen Schritte verschiedene Parameter festgelegt, beispielsweise auf welche Weise und mit welcher Bildpunktgröße (Voxel size) die Normalisierung erfolgen soll. Zu Beginn der Restingstate-Auswertungen wurden Vergleiche mit verschiedenen Preprocessing-Parametern ausgewertet, um deren Einfluss auf die Restingstate-Berechnungen zu überprüfen und die am besten geeigneten Parameter zu finden. Die Berechnungen wurden mit dem Datensatz der GE-std.-Sequenz (Tabelle 3) an 8 Versuchspersonen durchgeführt. Es wurden jeweils die letzten 140 Messungen jeder Versuchsperson verwendet, bei mehr Messungen wurden die davor liegenden Messpunkte verworfen.

3.2.1 Auswertung der Preprocessing-Schritte

Als Referenz erfolgte eine Auswertung mit folgenden Preprocessing-Schritten, angelehnt an die voreingestellten Parameter der DPARSF-Toolbox (C.-G. Yan, Wang et al. 2016): Zeitliche Korrektur (STC), Bewegungskorrektur (Realignment) und Koregistrierung, Regression von Kopfbewegungen (HMSR), Regression von Störkovariaten (NCR) mit den Regressoren WM, CSF sowie einer Subtraktion des globalen Signals (GSR), Normalisierung mit einer Voxel size von 3 mm, räumliches Glätten (Smoothing) mit einer FWHM von 5 mm und Filtern auf den Frequenzbereich zwischen 0,01 und 0,1 Hz (Referenzmessung Berechnung Nr. 1, Tabelle 9).

Anschließend wurden jeweils ein bis zwei Parameter verändert und auf die gleiche Art ausgewertet. Zunächst wurde eine Berechnung mit Verzicht auf die zeitliche Korrektur durchgeführt (Berechnung Nr. 2). Anschließend wurden verschiedene Methoden zur erweiterten Bewegungskorrektur verglichen. Die in der Referenzmessung angewandte Methode (HMSR) verwendet die sogenannten „bad time points“, also Messungen, bei denen das Ausmaß der Kopfbewegung einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, als zusätzliche Regressoren. Dazu erfolgte ein Vergleich, bei dem dieser Vorverarbeitungsschritt weggelassen wurde („no HMSR“, Berechnung Nr. 3). Als weitere Methoden wurden die betroffenen Messungen komplett aus der Messreihe entfernt („cut bad time points“, Berechnung Nr. 4). Außerdem wurden Berechnungen durchgeführt, bei denen auf die Verwendung der Liquorräume als Regressor (Berechnung Nr. 5) bzw. der Liquorräume und der weißen Substanz als Regressoren (Berechnung Nr. 6) verzichtet wurde. Da bei einigen Messungen größere Schichtdicken verwendet wurden, war bei diesen Messungen eine Auswertung mit einer vergrößerten Bildpunktgröße (Voxel size) bei der Normalisierung nötig. Um den Einfluss der Voxelgröße abschätzen zu können, wurde der Vergleich zwischen der

Verwendung von quadratischen Voxeln der Längen 3 mm und 5 mm bei der Normalisierung ebenfalls anhand des Datensatzes der GE-std.-Sequenz durchgeführt (Berechnung Nr. 7).

Tabelle 9: Preprocessing Berechnungsschemata

| Berechnung Nr. | STC | HMSR | Regressoren | | Voxel size [mm] |
|-------------------|-----|------|-------------|----|--------------------|
| | | | CSF | WM | |
| 1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 3 |
| 2 | - | ✓ | ✓ | ✓ | 3 |
| 3 | ✓ | - | ✓ | ✓ | 3 |
| 4 | ✓ | * | ✓ | ✓ | 3 |
| 5 | ✓ | ✓ | - | ✓ | 3 |
| 6 | ✓ | ✓ | - | - | 3 |
| 7 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 5 |

STC = zeitliche Korrektur, HMSR = Regression von Kopfbewegungen, CSF = Liquor, WM = weiße Substanz, Voxel size = Bildpunktgröße, * = cut bad time points

Das Profil der Nebendiagonalen der Referenz (Berechnung Nr. 1) von allen 8 Versuchspersonen der GE-std.-Sequenz ist in Abbildung 9 dargestellt. Die einzelnen Korrelationswerte der Nebendiagonalen aller Versuchspersonen wurden wiederum gemittelt und als rote Linie dargestellt, die blauen Striche kennzeichnen die Standardabweichung. Der Mittelwert über die Nebendiagonale (mHFC) der Gruppenauswertung beträgt $0,718 \pm 0,121$.

Die Auswertung der Profile wie in Abbildung 8 wurde für alle verwendeten Berechnungsschemata durchgeführt. Die mHFC-Werte beziehen sich auf die Gruppenauswertung der jeweiligen Berechnung. Es ist zu erkennen, dass die Variation der Preprocessing-Schritte nur eine geringe Auswirkung auf die mHFC-Werte hat (Tabelle 10). Der Profilverlauf der Diagonalen bei verschiedenen Berechnungen ist ebenfalls einheitlicher als die der unterschiedlichen Versuchspersonen derselben Berechnung (Abb. 10).

Anhand des Histogramms in Abbildung 11 zeigt sich, dass sich die Verteilung der Korrelationskoeffizienten der gesamten Matrix bei Variation der Vorverarbeitungsschritte nur gering unterscheidet. Bei allen Berechnungsvarianten befinden sich die meisten Korrelationswerte nahe des Wertes 0, die Verteilung der positiveren und negativeren Werte ist asymmetrisch. Bei allen Kurven treten Korrelationswerte auf, die größer als 0,5 sind, während bei keiner Kurve Korrelationswerte kleiner als -0,5 dabei sind.

Da durch die verschiedenen Berechnungen weder die Profile der Nebendiagonalen,

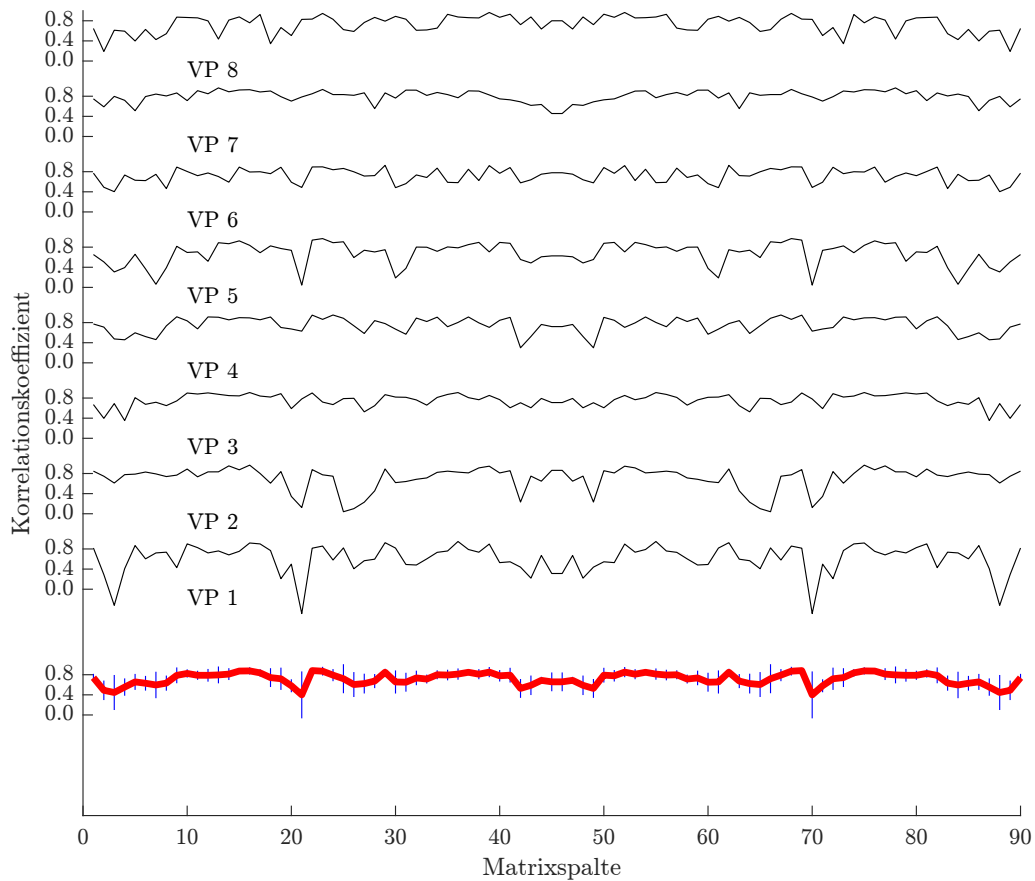


Abbildung 9: Profile der Nebendiagonalen bei 8 Versuchspersonen
 schwarze Linien: Nebendiagonalen der einzelnen VP (Versuchspersonen), rote Linie: Mittelwert
 der Nebendiagonalen, blaue Striche: Standardabweichung

noch die mHFC stark beeinflusst wurden, wird der Einfluss der demonstrierten Vorverarbeitungsschritte als gering eingestuft. Bei der weiteren Auswertung wird im Preprocessing die zeitliche Korrektur, die Regression von Kopfbewegungen („scrubbing“) und die Regression von Störkovariaten (CSF und WM) durchgeführt. Da aufgrund der Schichtdicke und dem Distance Faktor bei einigen Sequenzen (GE-mod. sowie alle SE-EPI-Sequenzen, Tabellen 3, 4 und 5) eine Normalisierung mit einer Bildpunktgröße von 3 mm zu Artefakten führt, wird bei diesen Auswertungen (Kapitel 3.3, 3.4 und 3.5) eine Normalisierung mit Voxeln von 5 mm Kantenlänge durchgeführt.

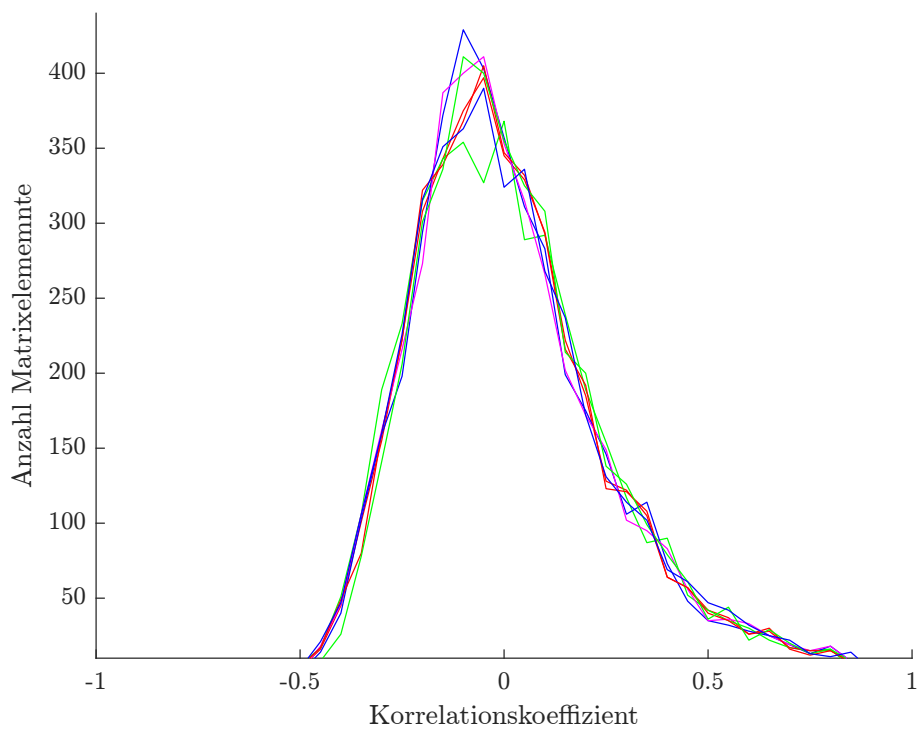


Abbildung 11: Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten der Gesamtmatrizen bei verschiedenen Berechnungsmethoden

3.2.2 Einfluss der Global Signal Regression (GSR)

Neben der weißen Substanz und dem Liquor wird häufig auch das Gesamtsignal (global signal) als Regressor verwendet, um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Ein Vergleich der Korrelationsmatrizen (Abb. 12) zeigt, dass ohne Global Signal Regression (GSR) deutlich höhere Korrelationskoeffizienten erzielt werden.

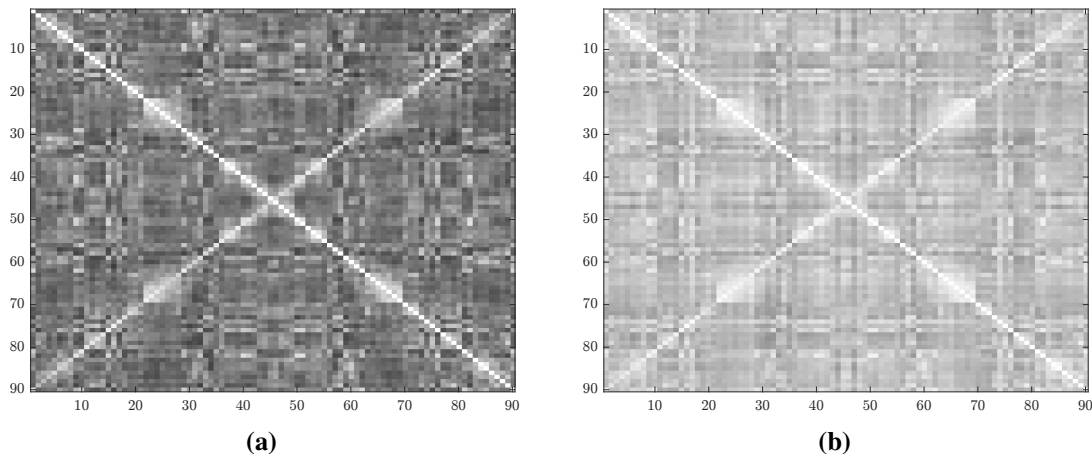


Abbildung 12: Korrelationsmatrix (a) mit und (b) ohne Global Signal Regression
Korrelationsmatrizen gemittelt aus den Messungen der GE-std.-Sequenz von 8 Versuchspersonen, nach dem Berechnungsschema Nr. 1 (s. Tabelle 9). Abstufung der Korrelationswerte in Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1).

Die Verteilung der Korrelationskoeffizienten der gesamten Matrix kann als Histogramm dargestellt werden (Abb. 13). Hierbei zeigt sich, dass die Korrelationswerte ohne GSR stärker in den positiven Bereich verschoben sind, während sie sich mit GSR um die 0 zentrieren. Trotzdem zeigt sich auch mit GSR eine Asymmetrie mit deutlich mehr Korrelationskoeffizienten im positiven als im negativen Randbereich. In Hinblick auf die Einzelmessungen ist außerdem zu erkennen, dass mit GSR die Korrelationswerte zwischen den verschiedenen Versuchspersonen ähnlicher verteilt sind als ohne GSR.

Die allgemeine Tendenz der Abnahme der Korrelationswerte mit GSR ist auch bei den Rechts-Links-Korrelationen zu erkennen. Der mHFC-Wert in der Gruppenauswertung beträgt ohne GSR $0,864 \pm 0,071$ und mit GSR $0,718 \pm 0,121$. Das Profil der Nebendiagonale ohne GSR zeichnet sich durch geringere Schwankungen aus und verläuft bei höheren Korrelationswerten als mit GSR (Abb. 14).

Im Gegensatz zu anderen Vorverarbeitungsschritten hat die GSR einen großen Einfluss auf die berechnete FC. Außerdem führt die Zentrierung um den Wert 0 mit GSR zu einer Vereinheitlichung, was eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Messungen zur Folge

hat. Deshalb wird im weiteren Verlauf bei allen Auswertungen die GSR als Teil des Preprocessings durchgeführt.

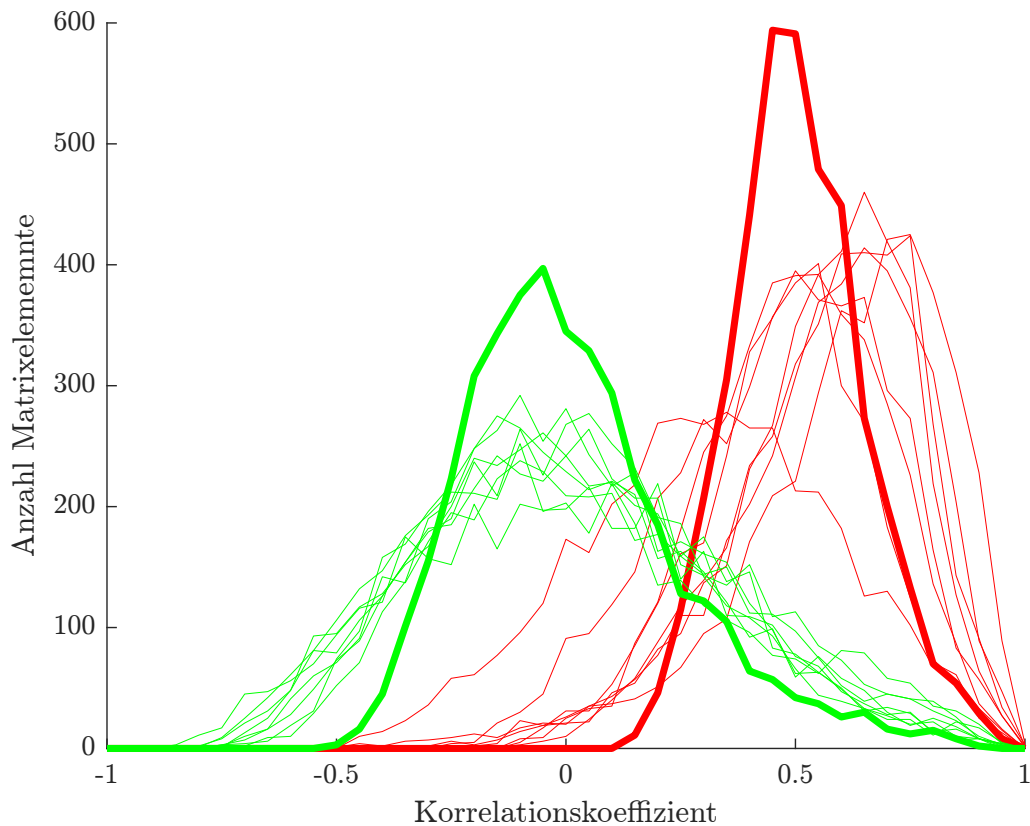


Abbildung 13: Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten bei Berechnungen mit und ohne Global Signal Regression (GSR)

Grün = Berechnungen mit GSR, rot = Berechnungen ohne GSR. Die dünnen Linien bilden die Korrelationskoeffizienten der 8 einzelnen Versuchspersonen ab, die dicken Linien ergeben sich aus den Korrelationswerten der über alle Versuchspersonen gemittelten Matrizen (Abb. 12).

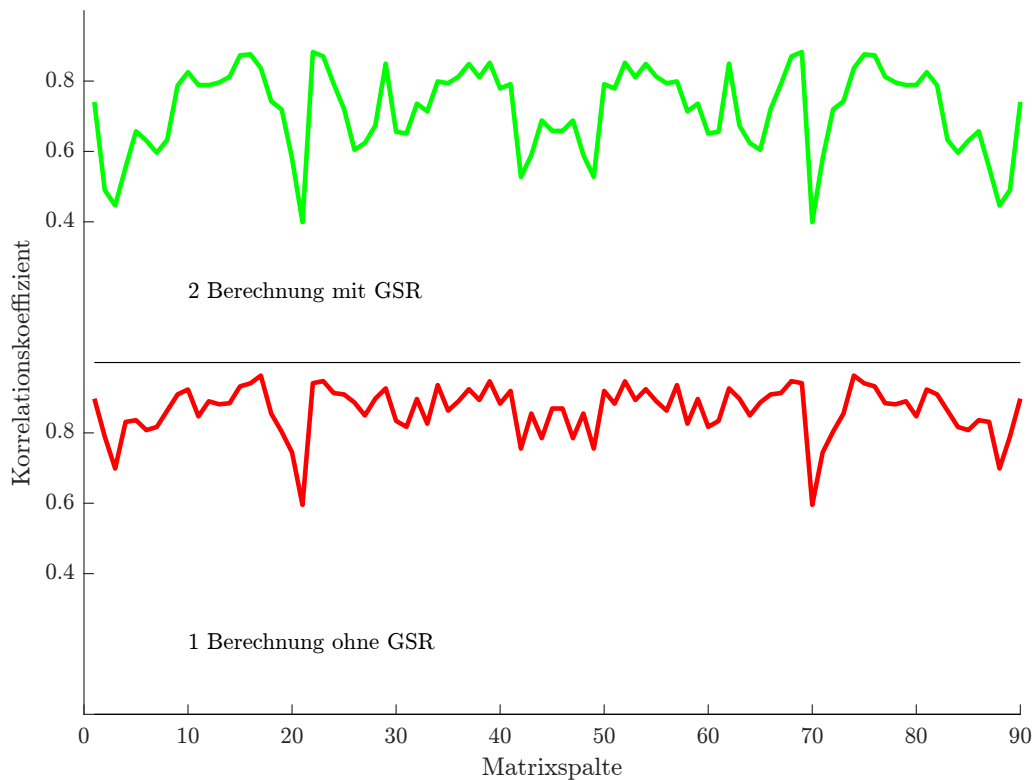


Abbildung 14: Darstellung der Korrelationskoeffizienten auf der Nebendiagonale bei Berechnung mit und ohne Global Signal Regression (GSR)

3.2.3 Einfluss der ROI-Größen

Als Grundlage für die Auswertung wurde die funktionelle Konnektivität (FC) anhand der Regionen des AAL-Atlas untersucht, welche unterschiedlich groß und verschieden geformt sind. Die Zahl der Voxel innerhalb der anatomischen AAL-Regionen (normalisiert mit einer Voxelgröße von 3 mm) kann Tabelle 11 entnommen werden. Bei der Auswertung wurde analog zur Auswertung der Preprocessing-Schritte eine Korrelationsmatrix aus den gemittelten Korrelationsmatrizen von 8 Versuchspersonen berechnet. Zu dieser Matrix wurde die mHFC mit Standardabweichung berechnet, um die allgemeine Stärke der Rechts-Links-Korrelationen einschätzen zu können. Die in der ersten Zeile von Tabelle 12 dargestellte Berechnung, entspricht der Referenzmessung (Berechnung Nr. 1) aus den Tabellen 9 und 10.

Im Folgenden soll gezeigt werden, welchen Einfluss die Größe der ROIs auf die Korrelationen der Restingstate-FC hat. Zusätzlich zu den ROIs des AAL-Atlas wurden Gruppen von ROIs (mit den gleichen Bezeichnungen) mit jeweils unterschiedlicher Größe erstellt und auf die selbe Art ausgewertet. Dazu wurden um die jeweiligen Mittelpunkte der AAL-Regionen neue, kugelförmige (sphärische) ROIs mit Radien zwischen 1 und 35 mm definiert. Die Größe der ROIs ist durch die Anzahl der Voxel, die sich innerhalb einer

ROI mit einem bestimmten Radius befinden, in Tabelle 12 dargestellt. Zudem sind die mHFC-Werte für die verschiedenen ROI-Größen aufgelistet.

Tabelle 11: Größe der Regionen des AAL-Atlas

| AAL-Region | Voxelzahl | | AAL-Region | Voxelzahl | |
|--------------------|-----------|------|-------------------|-----------|------|
| | L | R | | L | R |
| Precentral | 1028 | 1002 | Lingual | 660 | 678 |
| Frontal_Sup | 1076 | 1159 | Occipital_Sup | 396 | 428 |
| Frontal_Sup_Orb | 292 | 311 | Occipital_Mid | 959 | 595 |
| Frontal_Mid | 1448 | 1510 | Occipital_Inf | 268 | 314 |
| Frontal_Mid_Orb | 270 | 294 | Fusiform | 687 | 760 |
| Frontal_Inf_Oper | 326 | 421 | Postcentral | 1159 | 1138 |
| Frontal_Inf_Tri | 726 | 629 | Parietal_Sup | 631 | 647 |
| Frontal_Inf_Orb | 503 | 505 | Parietal_Inf | 696 | 419 |
| Rolandic_Oper | 302 | 399 | SupraMarginal | 354 | 550 |
| Supp_Motor_Area | 656 | 666 | Angular | 342 | 496 |
| Olfactory | 87 | 81 | Precuneus | 1079 | 935 |
| Frontal_Sup_Medial | 846 | 641 | Paracentralobule | 422 | 227 |
| Frontal_Med_Orb | 225 | 262 | Caudate | 278 | 284 |
| Rectus | 261 | 218 | Putamen | 306 | 322 |
| Insula | 566 | 539 | Pallidum | 81 | 76 |
| Cingulum_Ant | 426 | 397 | Thalamus | 313 | 307 |
| Cingulum_Mid | 619 | 605 | Heschl | 72 | 73 |
| Cingulum_Post | 137 | 87 | Temporal_Sup | 672 | 963 |
| Hippocampus | 273 | 288 | Temporal_Pole_Sup | 382 | 400 |
| ParaHippocampal | 286 | 316 | Temporal_Mid | 1439 | 1356 |
| Amygdala | 62 | 70 | Temporal_Pole_Mid | 222 | 349 |
| Calcarine | 648 | 542 | Temporal_Inf | 941 | 1072 |
| Cuneus | 449 | 434 | | | |

Voxelzahl der 90 kortikalen und subkortikalen AAL-Regionen der linken (L) und rechten (R) Hemisphere nach Normalisierung mit einer Voxelgröße von 3 mm

In Anbetracht der mHFC-Werte zeigt sich, dass kleine ROIs eine geringe Rechts-Links-Korrelation aufweisen und dass diese bei zunehmendem ROI-Radius stetig ansteigt. Die mittlere Korrelation der homotopen Hirnregionen des AAL-Atlas liegt zwischen den mHFC-Werten der sphärischen ROIs von 11 mm und 13 mm Radius.

Tabelle 12: Größe und Korrelationen der ROIs bei verschiedenen Radien

| Bezeichnung | Radius [mm] | Voxelzahl | mHFC | Standardabweichung |
|-------------|-------------|--------------------|-------|--------------------|
| AAL-Atlas | - | * | 0,718 | 0,121 |
| R1 | 1 | 1 | 0,449 | 0,147 |
| R3 | 3 | 7 | 0,507 | 0,150 |
| R5 | 5 | 19 | 0,546 | 0,151 |
| R7 | 7 | 57 | 0,617 | 0,150 |
| R9 | 9 | 123 | 0,668 | 0,146 |
| R11 | 11 | 203 | 0,699 | 0,144 |
| R13 | 13 | 341 | 0,728 | 0,140 |
| R15 | 15 | 515 | 0,748 | 0,138 |
| R17 | 17 | 751 | 0,762 | 0,134 |
| R19 | 19 | 1045 | 0,773 | 0,132 |
| R21 | 21 | 1419 | 0,780 | 0,130 |
| R23 | 23 | 1863 | 0,786 | 0,130 |
| R25 | 25 | 2469 | 0,791 | 0,132 |
| R30 | 30 | 4169 ^{*2} | 0,798 | 0,135 |
| R35 | 35 | 6667 ^{*2} | 0,800 | 0,142 |

Dargestellt sind die mHFC-Werte mit Standardabweichungen von AAL-Regionen mit unterschiedlichen Größen, sowie die Anzahl der Voxel sphärischer Regionen mit verschiedenen Radien (in mm) bei Normalisierung mit Voxelgröße 3 mm. Die Größe der anatomischen AAL-Regionen (*) werden in Tabelle 11 separat aufgezeigt. (^{*2}) Die Voxelzahl mit Radius = 30 mm ist bei 6 ROIs und mit Radius = 35 mm bei 8 ROIs kleiner, da Teile der ROIs außerhalb der Hirnmasse liegen.

3 Ergebnisse

In Abbildung 15 ist das Profil der Rechts-Links-Korrelationen dargestellt. Schon bei den anatomischen Regionen (AAL-Atlas) zeigt sich, dass anatomisch besonders kleine Regionen wie die Amygdala geringere Korrelationswerte aufweisen als andere ROIs. Mit Vergrößerung des Radius steigt bei einigen ROIs (z.B. Hippocampus, Amygdala) auch der Korrelationswert zur entsprechenden homotopischen Region der gegenüberliegenden Hirnhälfte deutlich an.

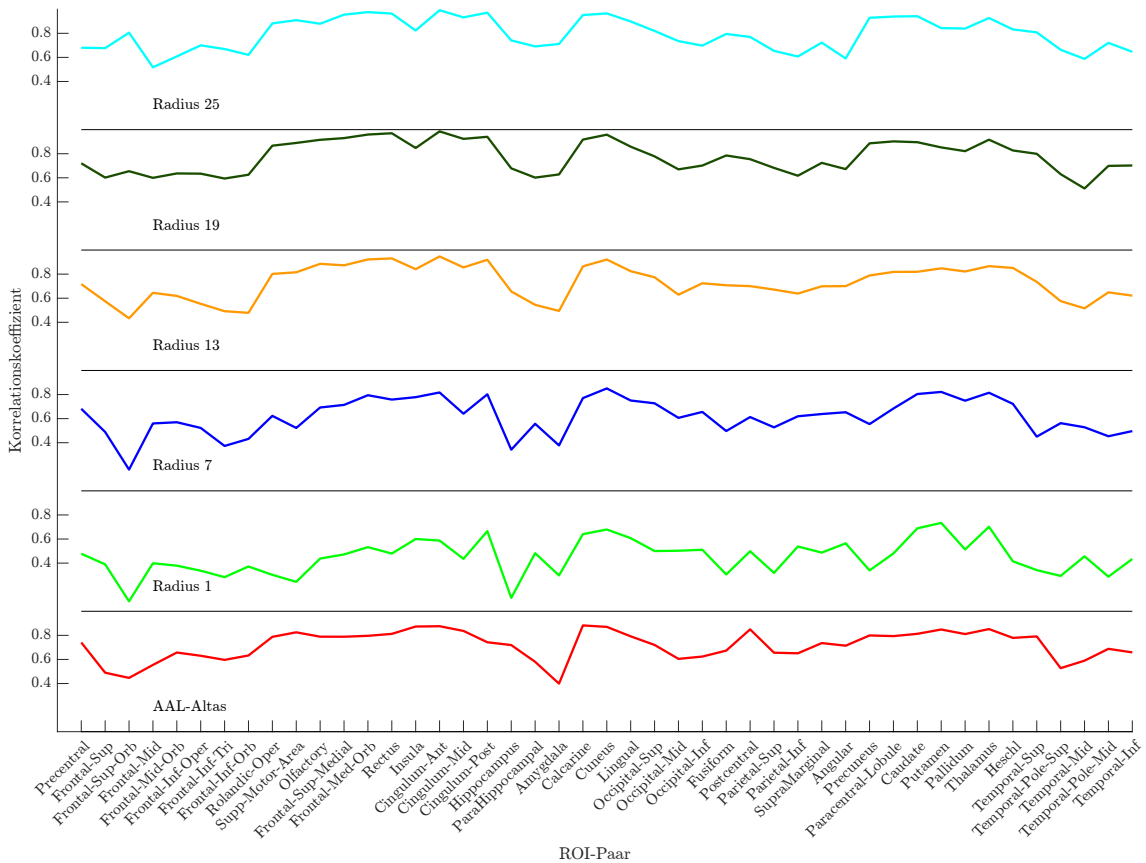


Abbildung 15: Darstellung der Korrelationskoeffizienten auf der Nebendiagonale bei Berechnungen mit unterschiedlich großen ROIs

Zu jedem Label der X-Achse ist der Korrelationswert des ROI-Paares, also der Korrelation einer Region der rechten Hemisphäre mit ihrer entsprechenden Region auf der linken Hemisphäre, bei verschiedenen ROI-Größen graphisch dargestellt.

Mit Hilfe eines Histogramms lässt sich die Verteilung aller Korrelationswerte einer Korrelationsmatrix bei verschiedenen ROI-Größen veranschaulichen (Abb. 16). Je kleiner die ROIs gewählt werden, desto stärker konzentrieren sich die Korrelationskoeffizienten um den Wert 0. Bei größer gewählten Radien wird die Verteilung breiter und differenzierter.

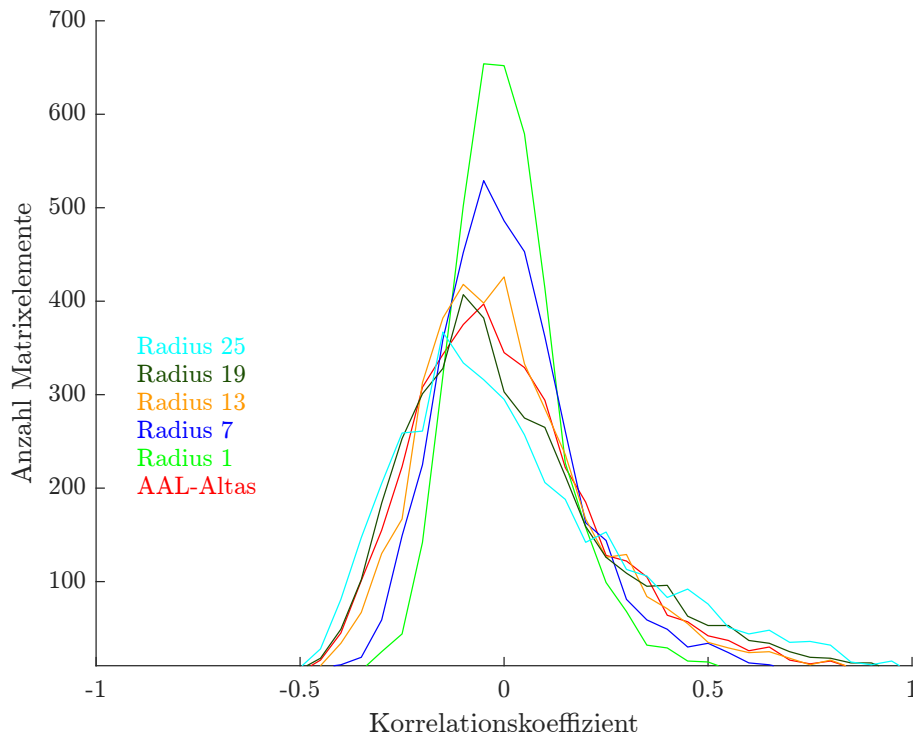


Abbildung 16: Verteilung der Korrelationswerte bei verschiedenen ROI-Größen

3.3 Auswertung der funktionellen Konnektivität in der rs-fMRT bei Variation verschiedener Messparameter sowie der Messesequenz

Zur Auswertung der funktionellen Konnektivität (FC) in der rs-fMRT wurden Korrelationsmatrizen mit 90 kortikalen und subkortikalen anatomischen AAL-Regionen (Tabelle 7) für Messungen mit verschiedenen Sequenzen (Tabelle 3) berechnet. Dabei wurde für jede einzelne Messung die mittlere homotope funktionelle Konnektivität (mHFC) berechnet. Die Verteilung der mHFC-Werte der Einzelmessungen für alle Versuchspersonen ist in Abbildung 17 dargestellt. Bei der ursprünglichen GE-EPI-Sequenz (GE-std.) liegen die mHFC-Werte zwischen 0,635 und 0,805 (im Durchschnitt $0,735 \pm 0,052$). Bei der modifizierten GE-EPI-Sequenz (GE-mod.) mit verlängerter Repetitions- und Echozeit sowie reduzierter Bandbreite sind ebenfalls deutlich positive Korrelationswerte zu sehen, wenn auch etwas geringer als bei der GE-std.-Sequenz. Die mHFC-Werte liegen zwischen 0,564 und 0,712 bei den Einzelmessungen, im Mittel bei $0,621 \pm 0,051$. Auch bei der SE-EPI-Sequenz (SE-b0) lässt sich eine positive Rechts-Links-Korrelation erkennen. Die mHFC-Werte der Einzelmessungen liegen zwischen 0,530 und 0,787, der Mittelwert liegt mit $0,682 \pm 0,086$ zwischen dem der GE-std.-Sequenz und der GE-mod.-Sequenz.

Im nächsten Schritt wurde eine über alle Versuchspersonen einer Messesequenz gemittelte Matrix berechnet (Abb. 18). Bei allen drei Messesequenzen ist die Symmetrie der Aktivierung der rechten und linken Hirnhälfte durch die ausgeprägte Nebendiagonale

deutlich zu erkennen.

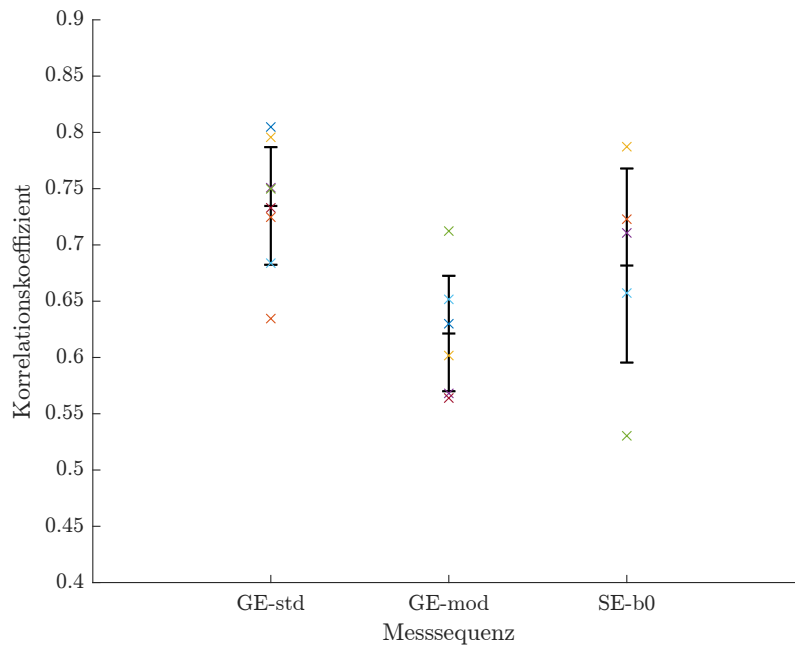


Abbildung 17: Verteilung der mHFC-Werte der Einzelmessungen verschiedener Messequenzen. Die Kreuze stellen die mHFC-Werte der Einzelmessungen der verschiedenen Versuchspersonen dar. Schwarz eingezeichnet sind Mittelwert und Standardabweichung zur Verteilung der mHFC-Werte für jede Messequenz.

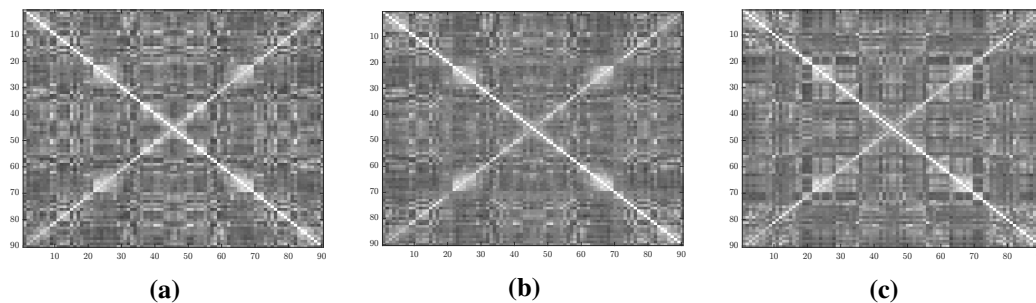


Abbildung 18: Gemittelte Korrelationsmatrizen mit unterschiedlichen Messequenzen (a) GE-std., (b) GE-mod., (c) SE-b0. Abstufung der Korrelationswerte in Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1).

Das Profil der Nebendiagonalen dieser Durchschnittsmatrizen zu den Messungen ist in Abbildung 19 aufgezeichnet. Die niedrigere mHFC in der GE-mod.-Sequenz ist unter anderem auf die besonders niedrigen Korrelationswerte zwischen einigen ROI-Paaren zurückzuführen, wie z.B. zwischen der rechten und linken ROI „ParaHippocampal“ an Position 20/71 (Korrelationswert 0,282) sowie zwischen rechter und linker ROI „Amygdala“

an Position 21/70 (Korrelationswert 0,125). Die mHFC-Werte und Standardabweichungen für alle drei Messsequenzen sind in Tabelle 13 aufgelistet.

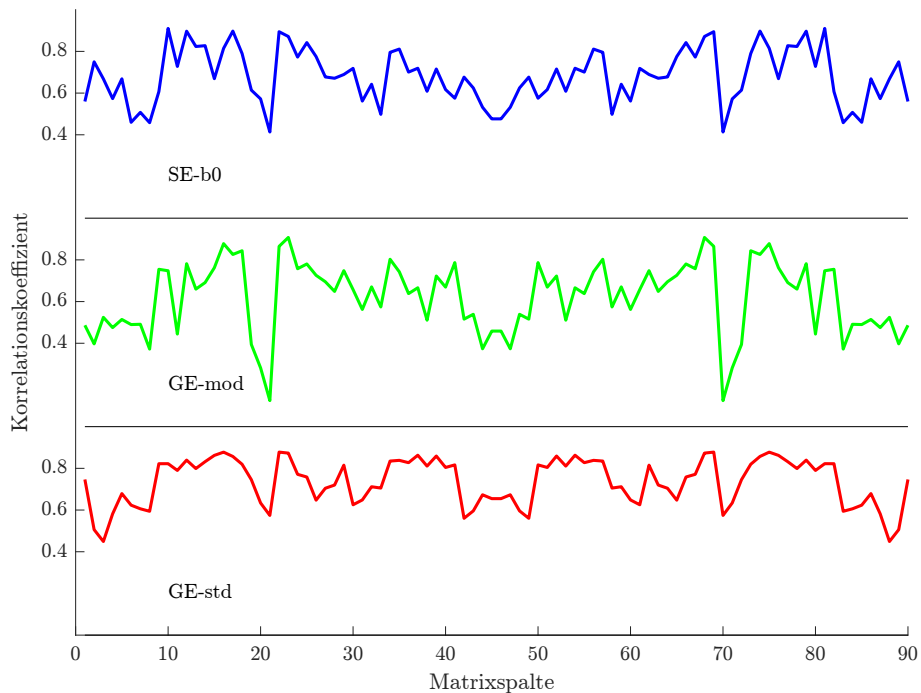


Abbildung 19: Profil der Rechts-Links-Korrelationen bei verschiedenen Messsequenzen

Tabelle 13: mHFC-Werte und Standardabweichungen für die Gruppenauswertung verschiedener Sequenzen

| Sequenz | Mittelwert | Standardabweichung |
|----------------|------------|--------------------|
| GE-std. | 0,735 | 0,113 |
| GE-mod. | 0,621 | 0,173 |
| SE-b0 | 0,682 | 0,132 |

Während die Stärke der Rechts-Links-Korrelationen abhängig von Sequenz und Messparametern variiert, weist das Histogramm aller Korrelationswerte der Matrizen eine ähnliche Verteilung auf (Abb. 20).

In Hinblick auf die weitere Auswertung lässt sich feststellen, dass neben den GE-EPI-Sequenzen auch die Verwendung einer SE-EPI-Sequenz in der Lage ist, Rechts-Links-Korrelationen als Teil der funktionellen Konnektivität von rs-fMRT-Messungen darzustellen.

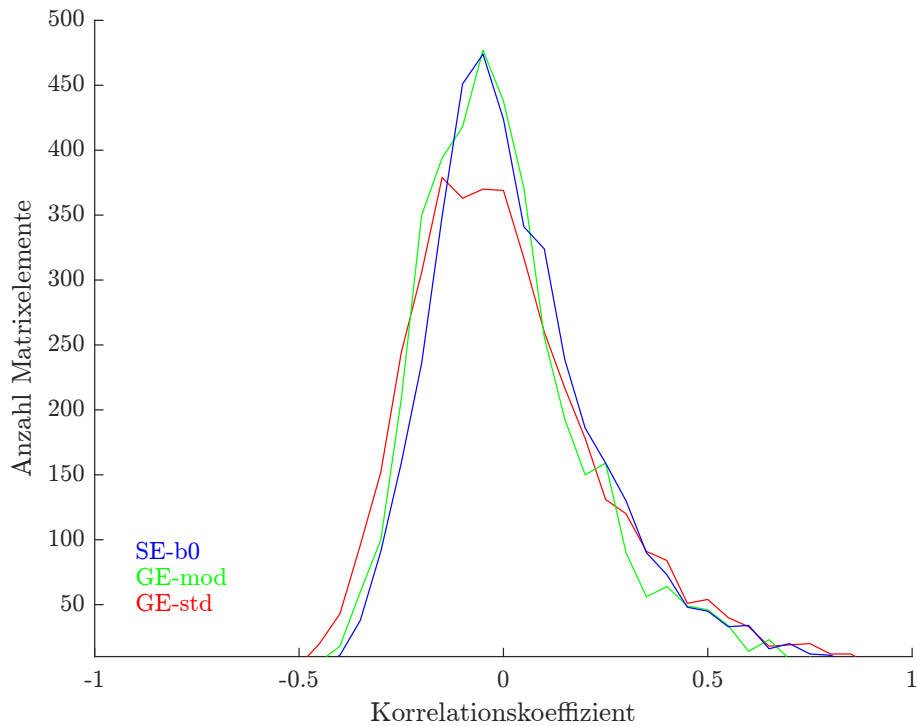


Abbildung 20: Verteilung der Korrelationswerte aus den Gruppenmatrizen der Sequenzen GE-std., GE-mod. und SE-b0

3.4 Auswertung der funktionellen Konnektivität mit diffusionsgewichteter Messsequenz und Variation des b-Wertes

Im Folgenden wird die funktionelle Konnektivität (FC) bei rs-fMRT-Messungen mit Diffusionsgewichtung ausgewertet. Bei diesen Messungen wird der Liquor durch Diffusion abgeschwächt, wodurch der Einfluss der Liquorpulsation auf die Restingstate-Korrelationen abgeschätzt werden kann. Die verwendeten Sequenzen basieren auf einer SE-EPI-Sequenz. Es werden sowohl Vergleiche zwischen den b-Werten 0 s/mm² und 1000 s/mm² durchgeführt, als auch exemplarische Messungen mit weiteren b-Wert-Abstufungen ausgewertet (Tabelle 4).

Die anatomischen Aufnahmen zeigen, dass eine Abschwächung des Liquors erst bei höheren b-Werten sichtbar wird (Abb. 21). Bei b-Werten zwischen 0 und 100 s/mm² stellt sich der Liquor fast unverändert hyperintens dar, wie es für eine T2-gewichtete Sequenz typisch ist. Eine deutliche Veränderung ist ab einem b-Wert von 500 s/mm² erkennbar, hier ist der Liquor im Vergleich zum übrigen Hirngewebe hypointens. Bei einem b-Wert von 1000 s/mm² ist eine nahezu vollständige Eliminierung des Liquorsignals erreicht.

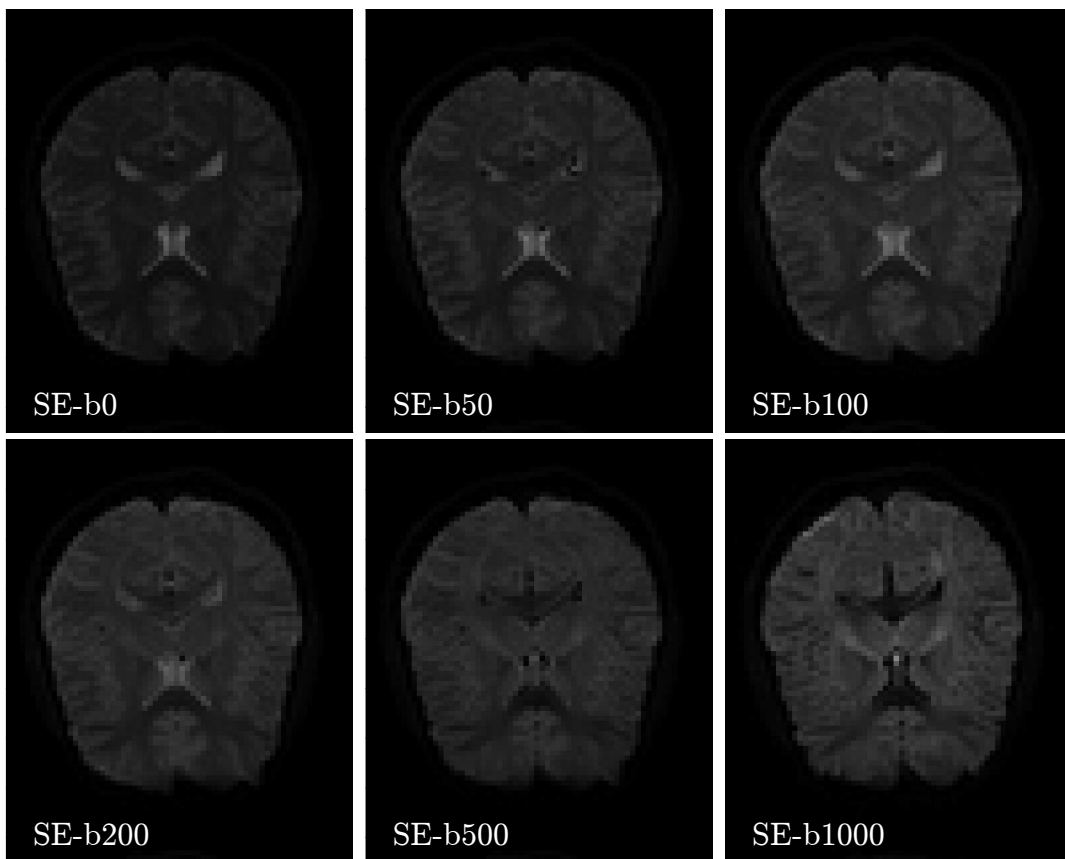


Abbildung 21: Abschwächung des Liquorsignals
Anatomische Aufnahmen von jeweils einer Schicht mit diffusionsgewichteten Messsequenzen mit den b-Werten 0, 50, 100, 200, 500 und 1000 s/mm².

Zunächst wurde ein Vergleich der Sequenzen SE-b0 und SE-b1000 durchgeführt. Dazu wurden die Korrelationsmatrizen der jeweils 5 Versuchspersonen berechnet und die mHFC-Werte ermittelt. Die gemittelten Korrelationsmatrizen sind in Abbildung 22 dargestellt. Dabei lässt sich erkennen, dass sich das Muster der Korrelationen deutlich unterscheidet. Während sich bei einem b-Wert von 0 s/mm² (Abb. 22a) die Nebendiagonale durch höhere Korrelationswerte deutlich abhebt, ist sie bei einem b-Wert von 1000 s/mm² (Abb. 22b) zwar sichtbar, aber deutlich schwächer ausgeprägt.

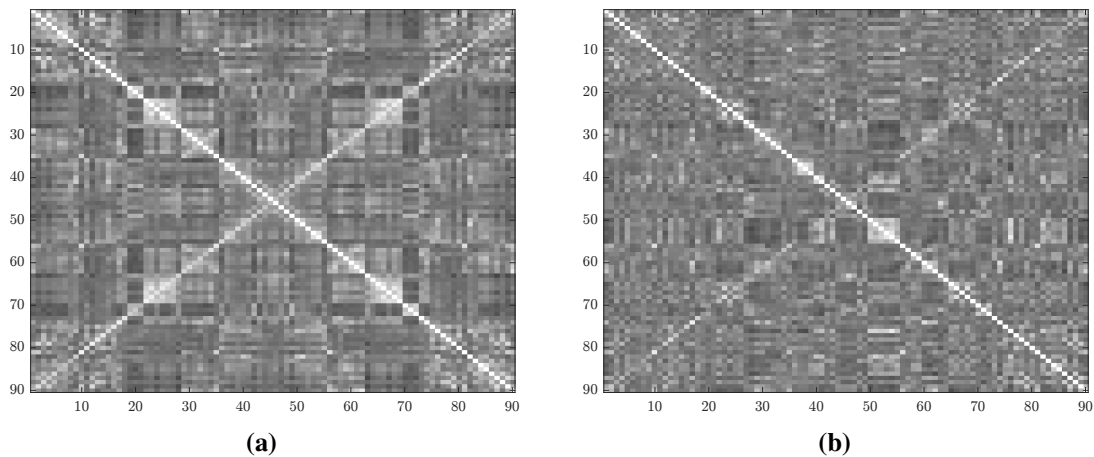


Abbildung 22: Gemittelte Korrelationsmatrizen mit unterschiedlichen b-Werten (a) b-Wert = 0 s/mm² (SE-b0-Sequenz), (b) b-Wert = 1000 s/mm² (SE-b1000-Sequenz). Abstufung der Korrelationswerte in Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1).

Die Verteilung der mHFC-Werte der Einzelmatrizen liegt bei einem b-Wert von 0 s/mm² zwischen 0,530 und 0,787. Bei einem b-Wert von 1000 s/mm² liegen diese zwischen 0,330 und 0,412 und sind damit deutlich geringer, aber weiterhin positiv (Abb. 23).

Das Profil der Nebendiagonalen der gemittelten Korrelationsmatrizen ist in Abbildung 24 dargestellt. Die Korrelationswerte der SE-b1000-Sequenz weisen größere Schwankungen auf als die der SE-b0-Sequenz und sind im Gegensatz zu dieser sogar teilweise negativ. Der Mittelwert ist mit $0,373 \pm 0,244$ jedoch weiterhin positiv (Tabelle 14).

Tabelle 14: mHFC-Werte und Standardabweichungen für die Gruppenauswertung bei verschiedenen b-Werten

| Sequenz | mHFC | Standardabweichung |
|-----------------|-------|--------------------|
| SE-b0 | 0,682 | 0,132 |
| SE-b1000 | 0,373 | 0,244 |

3 Ergebnisse

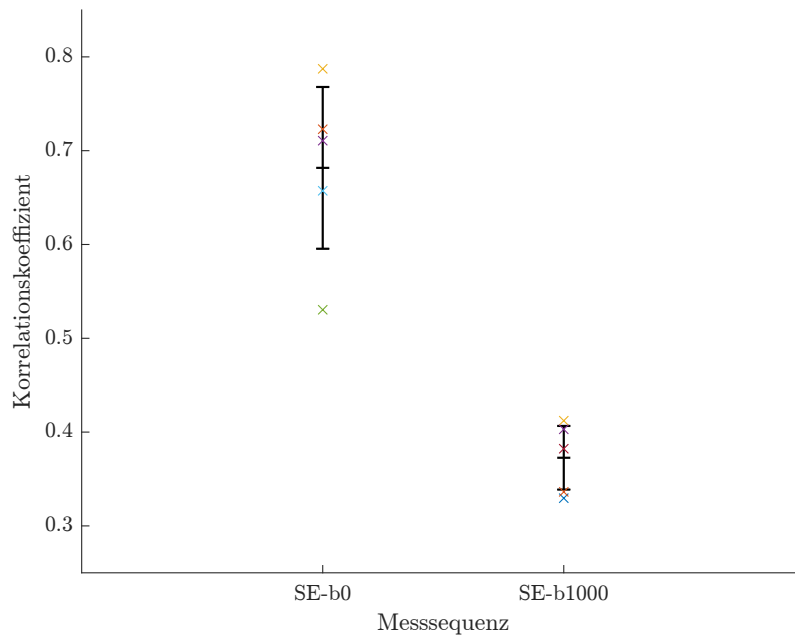


Abbildung 23: Verteilung der mHFC-Werte der Einzelmessungen bei verschiedenen b-Werten. Die Kreuze stellen die mHFC-Werte der Einzelmessungen der verschiedenen Versuchspersonen dar. Schwarz eingezeichnet sind Mittelwert und Standardabweichung zur Verteilung der mHFC-Werte für jede Messesequenz.

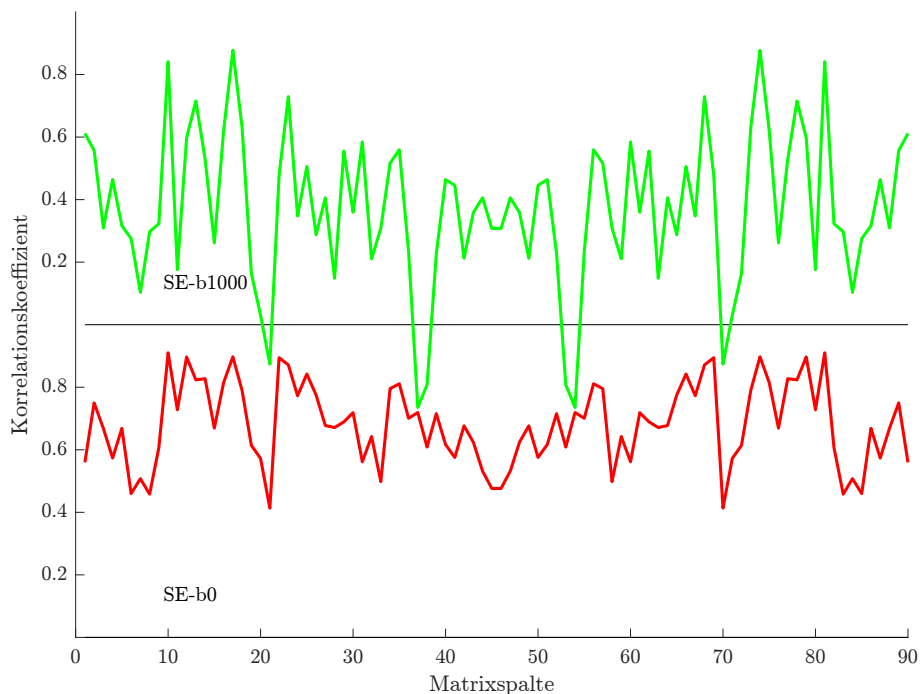


Abbildung 24: Profil der Rechts-Links-Korrelationen bei rs-fMRT-Messungen mit Diffusionsgradienten mit den b-Werten 0 s/mm² (rot) und 1000 s/mm² (grün)

In Abbildung 25 ist die Verteilung aller Korrelationswerte der Matrizen aus Abbildung 22 dargestellt. Erkennbar ist, dass bei einem b-Wert von 1000 s/mm² etwas weniger positive Werte auftreten als bei einem b-Wert von 0 s/mm². Dennoch bleibt die Form erhalten, wobei die Korrelationswerte um den Wert 0 zentriert sind und asymmetrisch mehr positive als negative Werte auftreten.

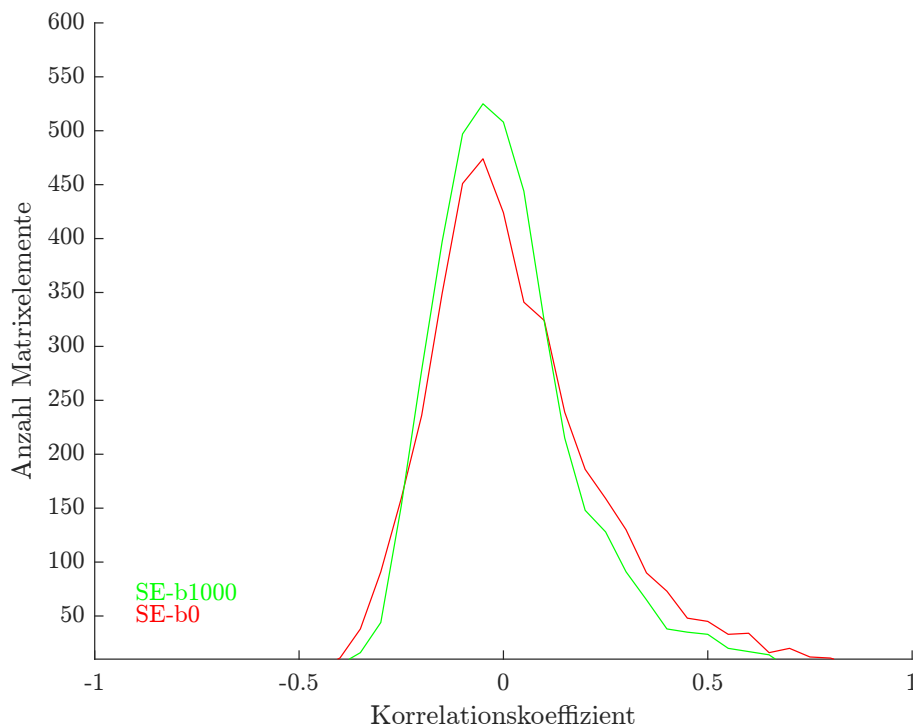


Abbildung 25: Verteilung der Korrelationswerte aus den Gruppenmatrizen der Sequenzen SE-b0 und SE-b1000

Zusätzlich zu dem Gruppenvergleich zwischen Messungen mit b-Werten von 0 s/mm² und 1000 s/mm² wurden Messungen von zwei Versuchspersonen mit b-Werten der Abstufungen 0, 50, 100, 200, 500 und 1000 s/mm² ausgewertet. Zu diesen Messungen wurden jeweils wieder Korrelationsmatrizen und die mHFC-Werte berechnet. Die Matrizen von einer der Versuchspersonen (VP B) sind in Abbildung 26 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich die Nebendiagonalen bei den b-Werten 0 bis 200 s/mm² in ihrer Intensität kaum unterscheiden. Erst bei den b-Werten 500 und 1000 s/mm² ist eine deutliche Abschwächung zu erkennen.

Die mHFC-Werte der einzelnen Messungen beider Versuchspersonen sind in Tabelle 15 aufgelistet. Es ist erkennbar, dass bei beiden Versuchspersonen die mHFC bei einem b-Wert von 50 s/mm² leicht ansteigt. Davon abgesehen wird die Korrelationsstärke bis zu einem b-Wert von 200 s/mm² kaum durch die Diffusionsgewichtung beeinflusst. Erst ab einem b-Wert von 1000 s/mm² sind die mHFC-Werte deutlich geringer, bleiben jedoch

positiv.

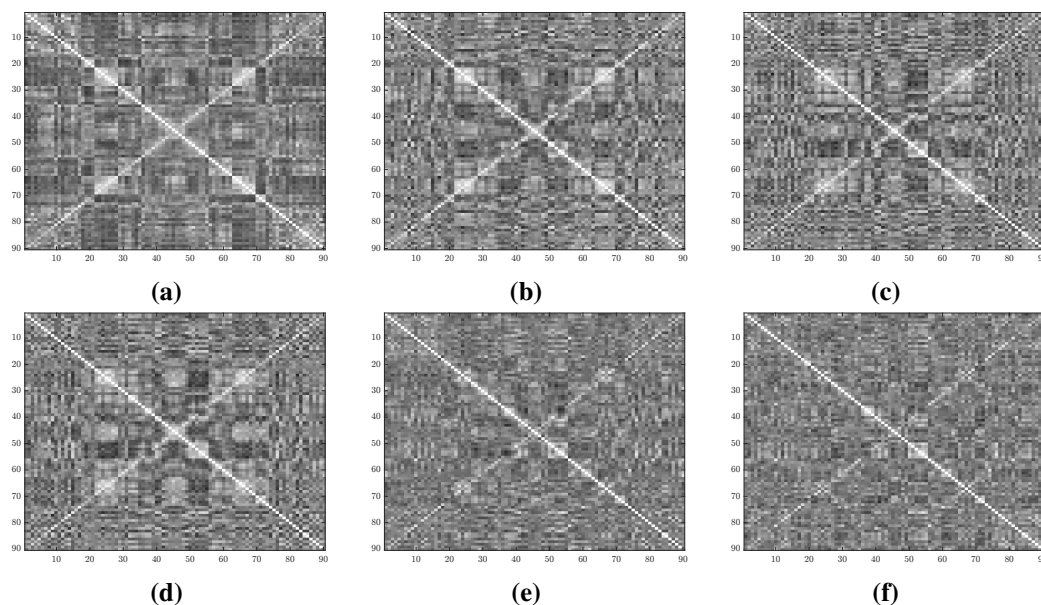


Abbildung 26: Korrelationsmatrizen bei unterschiedlichen b-Werten

Korrelationsmatrizen der Versuchsperson B bei den b-Werten (a) 0, (b) 50, (c) 100, (d) 200, (e) 500 und (f) 1000 s/mm². Abstufung der Korrelationswerte in Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1).

Tabelle 15: mHFC-Werte mit Standardabweichungen (\pm) bei zwei Versuchspersonen bei verschiedenen DWI-Sequenzen

| Sequenz | Versuchsperson A | | Versuchsperson B | |
|-----------------|------------------|-------|------------------|-------|
| | mHFC | \pm | mHFC | \pm |
| SE-b0 | 0,530 | 0,226 | 0,657 | 0,173 |
| SE-b50 | 0,619 | 0,193 | 0,677 | 0,208 |
| SE-b100 | 0,510 | 0,280 | 0,608 | 0,262 |
| SE-b200 | 0,533 | 0,239 | 0,615 | 0,264 |
| SE-b500 | 0,522 | 0,241 | 0,429 | 0,335 |
| SE-b1000 | 0,412 | 0,302 | 0,403 | 0,322 |

3.5 Auswertung der funktionellen Konnektivität bei Variation der Schichtdicke

Mit der Variation der Schichtdicke soll ebenfalls der Einfluss der Liquorpulsation auf die funktionelle Konnektivität (FC) bei der rs-fMRT untersucht werden. Verglichen werden zwei Messungen mit GE-EPI-Sequenz an einer Versuchsperson. Bei der GE-1mm-Sequenz ist im Vergleich zur GE-mod.-Sequenz die Schichtdicke reduziert und die Abstände zwischen den Schichten vergrößert (Tabelle 5). Dadurch fließt während der Messung mehr ungesättigter Liquor in die dünne Schicht ein und der Signalanteil des Liquors steigt an.

In Abbildung 27 sind die anatomischen Bilder der beiden Messungen dargestellt. Aufgrund der geringeren Schichtdicke ist das Gesamtsignal aus dem Hirngewebe weniger intensiv als bei der Vergleichsmessung. Der Liquor zeigt sich immer noch stark hyperintens.

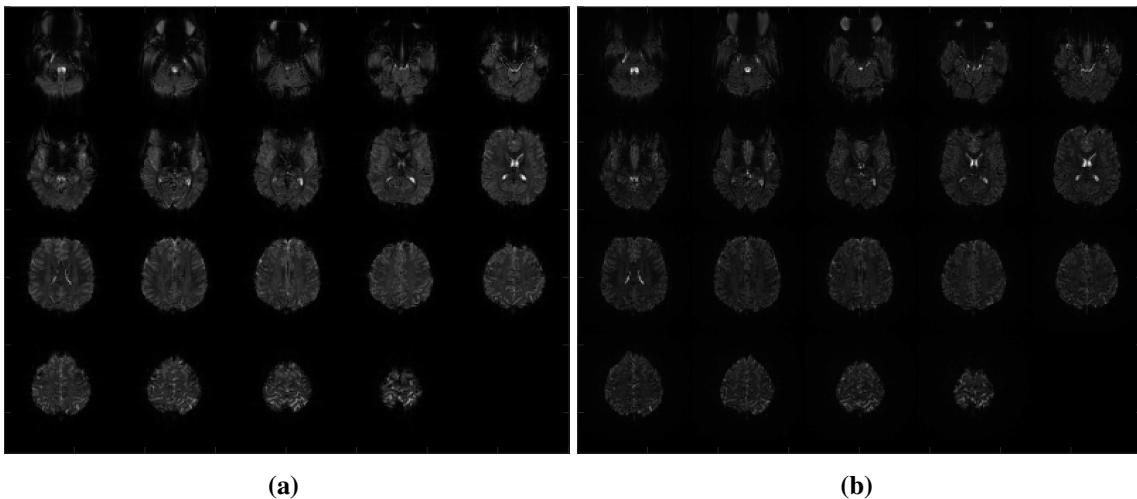


Abbildung 27: GE-EPI-Bilder mit variiertem Schichtdicke

(a) GE-mod.-Sequenz mit Schichtdicke = 4 mm; (b) GE-1mm-Sequenz mit Schichtdicke = 1 mm

Bei verringerter Schichtdicke zeigt sich in der Korrelationsmatrix ein ähnliches Muster und eine ähnliche Ausprägung der Nebendiagonale (Abb. 28). Vergleicht man die mHFC, so ist diese bei einer Schichtdicke von 1 mm mit $0,584 \pm 0,195$ etwas geringer als bei der Vergleichsmessung mit $0,630 \pm 0,226$.

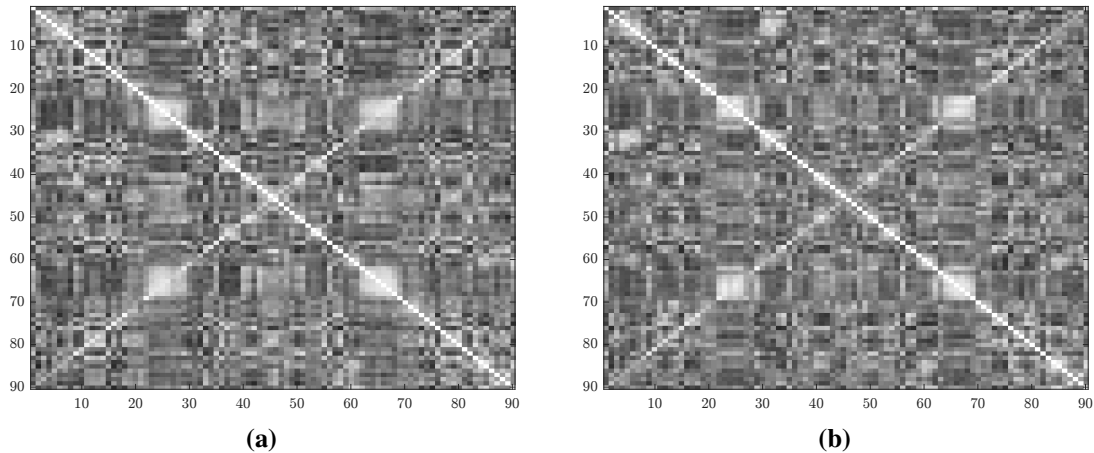


Abbildung 28: Korrelationsmatrizen von zwei Messungen mit unterschiedlicher Schichtdicke (a) GE-mod.-Sequenz mit Schichtdicke = 4 mm und Distance factor = 25%, (b) GE-1mm-Sequenz mit Schichtdicke = 1 mm und Distance factor = 400%. Abstufung der Korrelationswerte in Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1).

3.6 Einfluss einer Corpus-callosum-Agenesie

Die Auswertung der Restingstate-Messung einer Versuchsperson mit Corpus-callosum-Agenesie (CCA) soll Aufschluss darüber geben, ob das Fehlen dieser anatomischen Struktur die Ausprägung der Rechts-Links-Korrelationen beeinflusst.

In den anatomischen Aufnahmen lässt sich eine Agnesie des Corpus callosums beobachten (Abb. 29). Außerdem ist eine Kolpozephalie (abnormale Form der inneren Liquorräume) erkennbar, die gehäuft in Verbindung mit einem Balkenmangel auftritt.

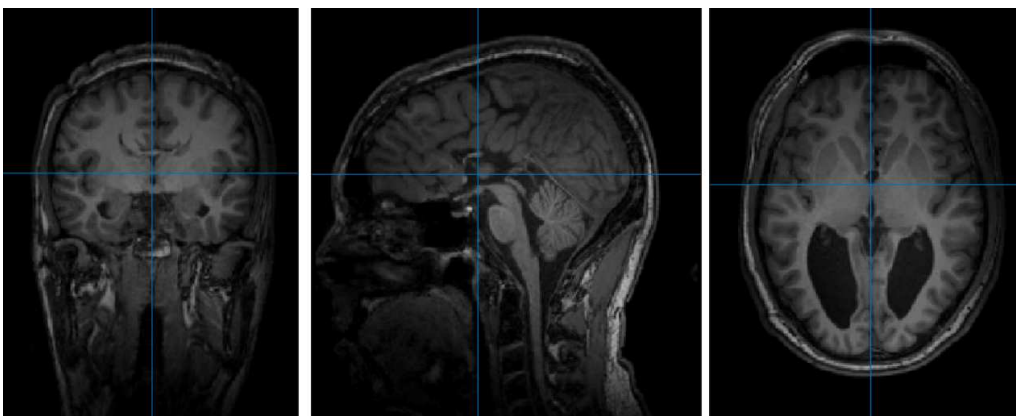


Abbildung 29: Anatomische Bilder der Versuchsperson mit Corpus-callosum-Agenesie in coronaler, sagittaler und transversaler Schnittebene

In der Korrelationsmatrix zeigt sich eine starke Korrelation zwischen den beiden Hemisphären mit einer mHFC von $0,735 \pm 0,169$ (Abb. 30). Dies zeigt, dass das Fehlen

des Balkens nicht zu einer verringerten Darstellbarkeit der Rechts-Links-Korrelationen in rs-fMRT-Berechnungen führt.

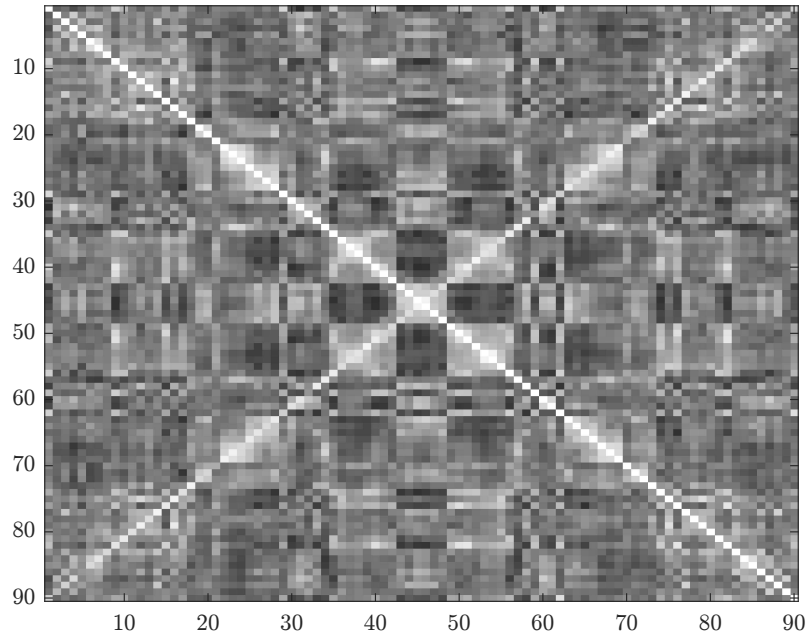


Abbildung 30: Korrelationsmatrix der Versuchsperson mit Corpus-callosum-Agenesie
Abstufung der Korrelationswerte in Graustufen zwischen schwarz (-1) und weiß (+1).

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, das Restingstate-Signal hinsichtlich seines Ursprungs und Beeinflussung durch verschiedene Faktoren zu untersuchen. Um einen Einfluss des BOLD-Effekts auf das Restingstate-Signal untersuchen zu können, wurden Vergleichsmessungen zwischen fMRT-Messungen mit motorischer Aktivierung (task-based fMRT, tb-fMRT) und Restingstate-fMRT-Messungen (rs-fMRT) durchgeführt. Um zu prüfen, ob Liquorbewegungen einen Einfluss auf Restingstate-Messungen haben, wurde das Liquorsignal durch diffusionsgewichtete Messsequenzen unterdrückt. In einer weiteren Messung wurde der Einfluss der Liquorpulsation auf das Signal durch Reduktion der Schichtdicke verstärkt. Darüber hinaus wurde getestet, welchen Einfluss die Verwendung unterschiedlicher Messsequenzen, Messparameter und Auswertungsverfahren auf die Berechnung der funktionellen Konnektivität (FC) hat.

4.1 Homotope funktionelle Konnektivität in der rs-fMRT

Zur Auswertung und Beurteilung der FC in der rs-fMRT verwendet diese Arbeit einen neu eingeführten Parameter, der sich aus einer speziellen Anordnung von Korrelationsmatrizen mit Fokus auf die Korrelationen zwischen den jeweils gegenüberliegenden Hirnregionen ergibt (vgl. Kapitel 2.3.4). Dieser Parameter ist der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten, die auf der Nebendiagonale liegen. Er wird als „mittlere homotope funktionelle Konnektivität“ oder mHFC bezeichnet und erlaubt eine Gesamtbewertung der symmetrischen FC. Die mHFC ist somit ein Teilaspekt der gesamten FC und kann daher eine erste Einschätzung und Rückschlüsse auf die gesamte FC unter bestimmten Messbedingungen ermöglichen.

Im Folgenden wurde untersucht, von welchen Faktoren die mHFC abhängig ist. Insgesamt war die Erwartung, dass der verwendete Parameter im Normalfall deutlich positiv ist, da die Restingstate-Netzwerke (RSN) meist als symmetrisch beschrieben werden (Cheng et al. 2021; Vuksanović et al. 2014). Zur Überprüfung dieser Grundannahme bietet sich die Auswertung der GE-std.-Sequenz an, da diese mit für fMRT-Messungen üblichen Messparametern durchgeführt wurde. Die hohen mHFC-Werte der einzelnen Versuchspersonen bei dieser Messung (Abb. 17) bestätigen die Annahme, dass sich im Allgemeinen bei der rs-fMRT ausgeprägte Korrelationen zwischen homotopen Hirnregionen finden lassen. Dieses Prinzip wird durch die Erkenntnisse anderer Studien bekräftigt, die sich ebenfalls mit der homotopen FC zwischen Hirnregionen befassen (Jin et al. 2020; Salvador et al. 2005; Stark et al. 2008). Stark et al. stellten dabei fest, dass die FC zwischen homotopen Regionen häufig sogar stärker ist als zwischen benachbarten Regionen derselben Hirnhälfte

(Stark et al. 2008).

Ein anderer Parameter, der sich bereits zur Bewertung der homotopen FC etabliert hat, ist die sogenannte „voxel-mirrored-homotopic-connectivity“ oder VMHC (Mancuso et al. 2019; Zuo et al. 2010). Hierbei erfolgt der Vergleich der Hemisphären nicht auf Ebene der Regionen, sondern auf der Ebene von Voxeln (Bildpunkten). Um diesen Vergleich zu ermöglichen, muss die Normalisierung auf eine symmetrische Schablone erfolgen, damit für jedes Voxel eine Entsprechung auf der anderen Hemisphäre existiert. Einerseits bietet die VMHC zwar eine höhere Auflösung als die Berechnung der homotopen FC auf Basis der Hirnregionen eines Atlases, insbesondere in großen anatomischen Regionen. Andererseits werden dabei Asymmetrien des Gehirns nicht berücksichtigt, sodass die Zuordnung der Voxelpaare zueinander nicht unbedingt der funktionellen Zugehörigkeit entspricht. In dieser Arbeit wurde daher die Verwendung von atlasbasierten ROIs bevorzugt. Da hier der Fokus auf der Gesamteinschätzung der homotopen FC lag, war eine höhere Auflösung nicht notwendig.

Die Verwendung der mHFC als neuer Parameter erwies sich für diese Arbeit als geeignetes Maß, um einen raschen Überblick über die FC bei verschiedenen Messungen zu erhalten und diese zu vergleichen.

In Bezug auf verschiedene Parameter wurde erwartet, dass die mHFC von verschiedenen Einflussfaktoren abhängt und durch gezielte Veränderungen bei der Messung beeinflusst werden kann. Da es sich bei der mHFC um einen Teilaspekt der gesamten Restingstate-FC handelt, wurde davon ausgegangen, dass Effekte des Parameters Rückschlüsse auf die gesamte Restingstate-Auswertung zulassen.

4.2 Vorverarbeitung der rs-fMRT-Messungen

4.2.1 Preprocessing

Als Grundlage für die Auswertung wurde zunächst nach einem geeigneten Schema für die Vorverarbeitung gesucht. Da die Auswahl der Schritte und deren Reihenfolge in verschiedenen Studien sehr uneinheitlich ist, haben sich bereits mehrere Arbeitsgruppen damit beschäftigt, einen sinnvollen Ablauf für das Preprocessing zu finden (Gargouri et al. 2018; Weissenbacher et al. 2009). In dieser Arbeit wurde der Einfluss der zeitlichen Korrektur, der Verwendung von Regressoren zur erweiterten Bewegungskorrektur (HMSR) und der Entfernung von Störkovariaten wie Liquor und weißer Substanz (NCR) sowie der Einfluss der verwendeten Bildpunktgrößen (Voxel size) bei der Normalisierung untersucht. Dazu wurden Berechnungen durchgeführt, bei denen einzelne dieser Parameter verändert oder weggelassen wurden. Anschließend wurden die mHFC-Werte der verschiedenen

Berechnungen verglichen (Tabellen 9 und 10). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten nur geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Berechnungen.

Während die zeitliche Korrektur (STC) in vielen Studien routinemäßig angewendet wird, wurde ihr Effekt auf die in der rs-fMRT beobachteten Fluktuationen mit niedriger Frequenz als vergleichsweise gering beschrieben (Gargouri et al. 2018; Wu et al. 2011). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Dahingegen wird der Regression von Kopfbewegungen (HMSR) in der Literatur häufig eine große Bedeutung beigemessen (Jenkinson, Bannister et al. 2002; Power, Mitra et al. 2014). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Die Regression über Liquor (CSF) und weiße Substanz (WM) ist ebenfalls eine häufig verwendete Methode, um Störeinflüsse zu reduzieren (Varikuti et al. 2017). In einer Studie von Weissenbacher et al. konnte gezeigt werden, dass die Spezifität der FC durch die Regression von Störkovariaten (NCR) erhöht werden kann (Weissenbacher et al. 2009). Dabei wurden fünf ROIs im ventrikulären System und vier ROIs in der weißen Substanz als Regressoren verwendet. Die Grundidee, dass der Liquor einen signifikanten Einfluss auf das Restingstate-Signal hat, stimmt mit den Überlegungen dieser Arbeit überein. Es ist jedoch fraglich, ob die Regression einiger weniger ROIs in den inneren Liquorräumen ausreicht, um den Einfluss des gesamten Liquors zu eliminieren, da die Liquorpulsation an verschiedenen Orten unterschiedliche Charakteristika aufweist (Attarpour et al. 2021). Auch die Variation der Bildpunktgrößen (Voxel size) mit 5 mm und 3 mm hatte nur einen geringen Einfluss auf die mHFC.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit nur ein geringer Einfluss der Vorverarbeitungsschritte auf die mHFC festgestellt werden. Die in der Hauptauswertung verwendeten Parameter wurden daher weitgehend entsprechend den Empfehlungen von Yan et al. festgelegt (C.-G. Yan, Cheung et al. 2013; C.-G. Yan, Wang et al. 2016). Lediglich die Voxelgröße wurde in Abhängigkeit von den ausgewerteten Messequenzen gewählt (s. Kapitel 3.2.1).

Zusätzlich wurde der Effekt der Subtraktion eines globalen Signals (GSR) untersucht. Die GSR basiert auf der Idee, dass Signalfluktuationen, die über das gesamte Gehirn auftreten, größtenteils auf nicht-neurale Einflüsse zurückzuführen sind und somit deren Eliminierung zu genaueren Ergebnissen führt (Fox, Zhang et al. 2009).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Anwendung einer GSR zu einer allgemeinen Verringerung der Korrelationskoeffizienten führt. Wie bereits von Murphy et al. beobachtet, ist die Verteilung der Korrelationswerte im Histogramm nach GSR glockenförmig und um 0 zentriert (Abb. 13) (Murphy, Birn, Handwerker et al. 2009). Durch die Verschiebung und Zentrierung der Korrelationswerte treten außerdem vermehrt negative Korrelationen auf.

Fox et al. bestätigen, dass sich der Mittelwert und auch die Summe der Korrelationsko-

effizienten nach GSR dem Wert 0 annähern, da die GSR negative Korrelationen induziert (Fox, Zhang et al. 2009). Gleichzeitig wird in der Studie betont, dass das globale Signal das zugrundeliegende Restingstate-Signal überdeckt. Die tatsächlichen Schwankungen des Restingstate-Signals können also mit GSR besser beurteilt werden. Außerdem hat die GSR das Potenzial, bewegungsinduzierte Artefakte zu reduzieren (C.-G. Yan, Craddock et al. 2013). Die GSR wird daher als nützlicher Vorverarbeitungsschritt eingestuft. Die durch GSR induzierten Antikorrelationen werden kontrovers diskutiert. Obwohl es Anzeichen dafür gibt, dass die beobachteten Antikorrelationen neuronale Funktionen widerspiegeln können, sollte ihre Interpretation immer unter Berücksichtigung und im Kontext des verwendeten Preprocessings erfolgen (T. T. Liu et al. 2017; Murphy und Fox 2017; Weissenbacher et al. 2009). Die Zentrierung auf den Wert 0 hat zudem zur Folge, dass die Korrelationskoeffizienten verschiedener Versuchspersonen leichter miteinander verglichen werden können. In dieser Arbeit lag der Fokus auf den positiven Korrelationen zwischen homotopen Hirnregionen. Die umstrittenen Antikorrelationen spielten daher bei der Interpretation der Arbeit keine Rolle und die Vorteile der Verwendung der GSR überwogen.

4.2.2 Auswahl der Regions of Interest (ROIs)

Bei der hier verwendeten Auswertung mittels Seed-correlation-analysis (SCA) werden vorab ROIs definiert, die der Analyse zugrunde gelegt werden. Obwohl die SCA eine sehr verbreitete Auswertungsstrategie ist, ist die genaue Anwendung sowie die Auswahl und Form der ROIs sehr uneinheitlich. Dies kann sich auf die erzielten Ergebnisse auswirken (Cole et al. 2010; Sohn et al. 2015). Im Folgenden werden einige Herangehensweisen vorgestellt und diskutiert.

Für die Definition der in der SCA zu verwendenden ROIs sind verschiedene Methoden gebräuchlich. Einige Autoren bestimmen ihre ROIs auf der Basis vorausgegangener tb-fMRT-Messungen, indem sie den Ort der stärksten Aktivierung identifizieren (Biswal et al. 1995; Hacker, Laumann et al. 2013). Dies hat den Vorteil, dass funktionelle Regionen trotz interpersoneller Unterschiede genau lokalisiert werden können (Kraft et al. 2022; Poldrack 2007). Andere Studien versuchen diese funktionelle Genauigkeit zu erreichen, indem sie der SCA andere Restingstate-Auswertungen voranstellen, wie z.B. ICA (Marrelec et al. 2011; Shirer et al. 2012), ReHo (C.-H. Liu et al. 2020) oder ALFF (Li et al. 2020). Da jedoch die Ursachen und das Ausmaß anderer Einflüsse auf das Restingstate-Signals noch nicht so gut verstanden sind wie der BOLD-Effekt in der tb-fMRT, ist diese Methode nicht geeignet, um die Herkunft des Restingstate-Signals oder das Ausmaß von Störfaktoren zu untersuchen. Da in diesem Fall die Vorselektion der ROIs den gleichen Störeinflüssen unterliegt wie die SCA selbst, kann es zu einem Bias kommen.

Häufig werden ROIs verwendet, die von den Autoren in früheren Studien festgelegt wurden (Fox, Zhang et al. 2009; Lv et al. 2016), oder die von Autoren anderer Studien verwendet und begründet wurden (Cole et al. 2010; Turney et al. 2020). Viele Studien wählen ihre ROIs auch mit Hilfe eines Hirnatlasses aus. Ein solcher Atlas kann auf der Zytoarchitektur des Gehirns basieren (Amunts et al. 2015; Brodmann 1909). Ein anatomisch basierter Atlas ist der „Automated anatomical labelling atlas“ (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Die Einteilung der Regionen erfolgte hier anhand der Gyrusgrenzen. Ein weiterer Atlas mit anatomischer Segmentierung ist der „Harvard-Oxford-Atlas“ (Caviness et al. 1996; Jenkinson, Beckmann et al. 2012; Rademacher et al. 1992). Der „Brainnetome Atlas“ hingegen versucht, eine anatomische Einteilung mit durch Traktographie ermittelter struktureller Konnektivität zu kombinieren (Fan et al. 2016). Darüber hinaus gibt es einige Vorlagen, die die Einteilung der ROIs anhand von rs-fMRT-Ergebnissen auswählen, wie z.B. die ROIs nach Dosenbach (Dosenbach et al. 2010), Craddock (Craddock et al. 2011), Power (Power, Cohen et al. 2011) und Schaefer (Schaefer et al. 2018). Es konnte gezeigt werden, dass die Auswahl der ROIs nach funktionellen Kriterien durch vorherige Restingstate-Analysen die Sensitivität für die Erkennung von Restingstate-Netzwerken erhöht (Craddock et al. 2011). Dies ist jedoch, wie oben erläutert, nicht für Studien geeignet, die nach dem Ursprung und den Einflussfaktoren des Restingstate-Signals fragen.

Die Entscheidung, die ROIs dieser Arbeit dem AAL-Atlas zu entnehmen, basierte auf folgenden Überlegungen: Zum einen ist der Atlas gut verfügbar und das Einlesen der NIFTI-Masken und der dazugehörigen Informationen wie Label und Koordinaten der Regionen ist in gängigen Restingstate-Programmen wie DPABI implementiert (C.-G. Yan, Wang et al. 2016). Zum anderen wurden bereits zahlreiche Restingstate-Studien mit den Regionen des AAL-Atlas durchgeführt, sodass eine Vergleichbarkeit gegeben ist (He et al. 2009; Pfurtscheller et al. 2017; Vuksanović et al. 2014; J. Yuan et al. 2020; Yuen et al. 2019). Die anatomische Aufteilung der Regionen bietet zudem die Möglichkeit, homotope Hirnregionen der rechten und linken Hemisphäre miteinander zu vergleichen.

4.2.3 Größe der Regions of Interest (ROIs)

Je nach Methode zur Auswahl der ROIs unterscheiden sich auch deren Form und Größe. ROIs können aus einzelnen Voxeln bestehen (Uddin, Clare Kelly et al. 2008), sie können aus Gruppen von Voxeln zusammengesetzt sein, meist kugelförmig (sphärisch) mit definiertem Mittelpunkt und Radius (Hofmeier et al. 2018), oder sie können aus ganzen Hirnregionen mit individueller Form und Größe bestehen, die z.B. anhand von Atlanten definiert wurden (Desikan et al. 2006; Fan et al. 2016; Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

Selbst Studien, die gemeinsam haben, dass sie sphärische ROIs verwenden, unterscheiden sich oft stark in der Wahl der ROI-Größen. Ein häufig gewählter Radius für ROIs ist 6 mm (Bell et al. 2019; Chiacchiaretta et al. 2015; Fox, Zhang et al. 2009), aber auch größere (Di et al. 2013; Dosenbach et al. 2010) und kleinere Radien (Hofmeier et al. 2018) sind üblich. Während Marrelec et al. einen Radius von 6 mm als gute Größe bewerten, um anatomische Spezifität und Signalsensitivität zu vereinen (Marrelec et al. 2011), wird in einem systematischen Vergleich verschiedener ROI-Größen von Hacker et al. ein Radius von 10,5 mm favorisiert (Hacker, Laumann et al. 2013). Es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass diese Größe nicht automatisch für alle Studien geeignet ist und die optimale ROI-Größe von weiteren Faktoren wie der Vorverarbeitung abhängt.

In dieser Arbeit wurden sphärische ROIs mit unterschiedlichen Radien miteinander und mit den ROIs des AAL-Atlas verglichen, um den Einfluss der ROI-Größe beurteilen zu können. Dabei stieg der mHFC-Wert der sphärischen ROIs kontinuierlich von 0,449 bei 1 mm Radius auf 0,800 bei 35 mm Radius an (Tabelle 12). Der mHFC-Wert des AAL-Atlas war mit 0,718 am besten mit den sphärischen ROIs der Radien 11 bis 13 mm vergleichbar. Insgesamt lässt sich sagen, dass größere ROIs zu höheren Korrelationswerten führen. Dies bestätigt sich auch bei einzelnen Regionen. Der Korrelationswert für die Amygdala steigt ebenfalls mit zunehmender ROI-Größe. Die anatomische Größe der Amygdala ist im Vergleich zu den anderen AAL-Regionen klein, der Korrelationswert zwischen den beiden homotopen anatomischen Regionen ist ebenfalls klein. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei der Auswahl kleinerer Regionen der Ort der höchsten Korrelation nicht enthalten sein kann. Anders als in Ergebnissen dieser Arbeit konnten Stark et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Volumen homotoper Regionen und der Stärke ihrer interhemisphärischen Korrelation beobachten (Stark et al. 2008). Dabei wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den Signalverläufen in homotopen ROIs des Harvard-Oxford-Atlas (Jenkinson, Beckmann et al. 2012) verglichen. Zusätzlich wurden die gleichen Berechnungen mit sphärischen ROIs mit einem Radius von 4 mm durchgeführt, deren Zentrum in der Mitte der Atlasregionen lag. Hierbei blieben die Relationen der homotopen Korrelationsstärken erhalten.

Die Definition von ROIs durch Atlanten hat verschiedene Vor- und Nachteile. Durch die Auswahl der Regionen nach anatomischen Kriterien kann es vorkommen, dass ROIs mit deutlichen Größenunterschieden miteinander verglichen werden. Bei der Interpretation der Korrelationswerte im Vergleich muss jedoch deren Größe berücksichtigt werden, da diese, wie hier gezeigt, einen deutlichen Einfluss auf die mHFC haben kann. Umgekehrt besteht bei gleich großen ROIs die Gefahr, dass bei zu klein gewählten ROIs ggf. nicht der aussagekräftigste Ort der Korrelationsstärke gewählt wird. Bei zu groß gewählten

Regionen besteht die Gefahr, dass die ROI-Größe die anatomische Größe einer kleineren Zielregion, wie z.B. der Amygdala überschreitet und somit möglicherweise die FC der Nachbarregionen und nicht nur der eigentlichen Zielregion berechnet wird. Der atlasbasierte Ansatz bietet also den Vorteil einer realitätsnahen Darstellung der Regionen. Darüber hinaus konnte von Bell et al. eine Überlegenheit des regionenbasierten Ansatzes gegenüber sphärischen ROIs in Bezug auf die Konsistenz der Korrelationen beobachtet werden (Bell et al. 2019).

4.3 Einfluss der Messesequenz auf das BOLD- und Restingstate-Signal

Um den Einfluss des Liquorsignals auf die funktionelle Konnektivität in der rs-fMRT (FC) beurteilen zu können, wurden im Rahmen dieser Studie Restingstate-Messungen mit Diffusionsgewichtung (DWI) durchgeführt. Aufgrund ihrer guten Sensitivität für Feldinhomogenitäten und den BOLD-Effekt ist die bevorzugte Sequenz für fMRT-Messungen eine GE-EPI-Sequenz. Da keine GE-EPI-Sequenz mit DWI zur Verfügung stand, wurde eine SE-EPI-Sequenz mit DWI verwendet und geprüft, mit welchen Messparametern auch diese Sequenz für fMRT-Messungen eingesetzt werden kann und damit ihre Sensitivität gegenüber dem BOLD-Effekt gezeigt werden kann (vgl. Kapitel 2.2.1).

Da die SE-EPI-Sequenz andere Eigenschaften als die GE-EPI-Sequenz aufweist, sollte zunächst geprüft werden, inwieweit der BOLD-Effekt auch mit der SE-EPI-Sequenz darstellbar ist. Hierzu wurden aufgabenbasierte fMRT-Messungen (tb-fMRT) durchgeführt, bei denen der BOLD-Effekt als Ursache bereits gut erforscht ist (Detre et al. 2002). Des Weiteren wurde ein Vergleich der Sequenzen bei Restingstate-fMRT-Messungen (rs-fMRT) vorgenommen. Bei der rs-fMRT wird häufig ebenfalls davon ausgegangen, dass wie bei der tb-fMRT der BOLD-Effekt zugrunde liegt (Z. Chen et al. 2019). Andere Studien messen dem BOLD-Effekt als Ursache der Restingstate-Fluktuationen jedoch nur eine geringe Bedeutung bei (H. Lu et al. 2019).

4.3.1 Auswertung der Motoraktivierung mit GE- und SE-Sequenz

Da die durch Feldinhomogenitäten hervorgerufenen Suszeptibilitätseffekte eine Voraussetzung für die Darstellung des BOLD-Effekts sind, werden für funktionelle MRT-Messungen bevorzugt Sequenzen verwendet, bei denen diese Effekte besonders ausgeprägt sind, wie z.B. Sequenzen mit zugrundeliegendem Gradientenecho (GE). Die echoplanare Bildgebung (EPI) ermöglicht eine schnelle Aufnahme vieler Bilder hintereinander, welche für die funktionelle Bildgebung ebenfalls notwendig ist. Daher hat sich die GE-EPI-Sequenz als sehr häufige Sequenz für fMRT-Messungen durchgesetzt.

Im Gegensatz zur GE-Sequenz werden bei der Spinecho-Sequenz (SE) Magnetfeldinhomogenitäten größtenteils ausgeglichen, sodass die für den BOLD-Effekt notwendigen Suszeptibilitätseffekte fehlen. Bei einer SE-EPI-Sequenz können Feldinhomogenitäten im Gegensatz zu einer einfachen SE-Sequenz jedoch nicht vollständig ausgeglichen werden und es treten wieder Suszeptibilitätseffekte auf. Der Einfluss der Messsequenz auf Feldstörungen konnte in dieser Arbeit mithilfe von Phantommessungen demonstriert werden. Da Feldinhomogenitäten zu Verzerrungen der MRT-Bilder führen, kann die Sensitivität für den BOLD-Effekt anhand der Verzerrung abgeschätzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl für GE-EPI- als auch für SE-EPI-Sequenzen Suszeptibilitätseffekte in Form von Verzerrungen nachweisbar sind. Darüber hinaus konnte die Sensitivität für diese durch eine Verringerung der Bandbreite weiter verbessert werden.

Die Eigenschaften des BOLD-Effekts konnten auch durch tb-fMRT-Messungen mit Motoraktivierung demonstriert werden (Kapitel 3.1). Beim Vergleich der GE-EPI- und SE-EPI-Sequenzen konnte gezeigt werden, dass beide Sequenzen in der Lage sind, den BOLD-Effekt darzustellen. Allerdings war die Schwankungsbreite bei den GE-EPI-Sequenzen deutlich höher (Signaldifferenz der Motorkortizes bei GE-EPI-Sequenzen zwischen 2,8% und 9,4%) als bei den SE-EPI-Sequenzen (Signaldifferenz der Motorkortizes bei SE-EPI-Sequenzen zwischen 0,3% und 1,0%), was für eine höhere Sensitivität der GE-EPI-Sequenzen spricht (vgl. Tabelle 8, Abb. 8). Die geringere BOLD-Sensitivität der SE-EPI-Sequenz resultiert aus der Korrektur der Feldinhomogenitäten durch die Refokussierung und konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden (Parkes et al. 2005; Schmidt et al. 2005). In Regionen mit Luft-Gewebe-Grenzflächen, die besonders stark Feldinhomogenitäten ausgesetzt sind, konnte jedoch eine bessere BOLD-Sensitivität der SE-EPI-Sequenzen aufgrund eines geringeren Signalverlustes nachgewiesen werden (Schwarzbauer et al. 2010).

Durch eine Reduzierung der Bandbreite konnte die Sensitivität der SE-EPI-Sequenz für den BOLD-Effekt erhöht werden. Bei der GE-EPI-Sequenz zeigte sich kein eindeutiges Ergebnis hinsichtlich der veränderten Bandbreite. Während die reduzierte Bandbreite bei einer der Messungen zu einer Erhöhung der Signaldifferenz führte, nahm diese bei drei weiteren Messungen ab. Eine höhere Sensitivität des BOLD-Effekts bei verringerter Bandbreite wurde auch in einer Studie von Zou et al. gefunden, in der der BOLD-Effekt bei visueller Aktivierung mit einer hohen Bandbreite von 1953 Hz/Px und einer niedrigen Bandbreite von 780 Hz/Px bei einer T2*-gewichteten EPI-Sequenz verglichen wurde (Zou et al. 2005). In dieser Studie wird auch darauf hingewiesen, dass die räumliche Auflösung und Vorverarbeitungsschritte, die die Auflösung beeinflussen, für die Detektion des Effekts der Bandbreite entscheidend sind.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte außerdem berücksichtigt werden, dass sich die Messungen nicht nur in der Bandbreite, sondern auch in weiteren Parametern wie der Echozeit unterscheiden, wobei die Messungen mit geringerer Bandbreite eine längere Echozeit aufwiesen (Tabelle 2). Während einige Studien davon ausgehen, dass eine für den BOLD-Kontrast optimale Echozeit der T2*-Zeit der grauen Substanz entspricht und damit etwa im Bereich von 40 bis 50 ms liegt (Chang et al. 2023; Fera et al. 2004), führt in anderen Studien eine längere Echozeit zu größeren BOLD-Signalamplituden (Donahue et al. 2011; Duong et al. 2003; Havlicek et al. 2017). Die Zunahme der BOLD-Signaldifferenz bei den SE-LBW-Messungen im Gegensatz zur SE-HBW-Messung kann also durch die längere Echozeit mitbedingt sein. Eine genaue Trennung zwischen dem Effekt der Bandbreite und dem der Echozeit ist in diesem Fall allerdings nicht möglich.

Weiterhin fällt auf, dass bei den Messungen mit GE-EPI-Sequenz die Signalschwankungen im Bereich des Cerebellums überwiegend deutlich geringer sind als in den Motorkortizes. Bei den SE-EPI-Messungen ist die Ausprägung der Signalschwankungen in Cerebellum und Motorkortizes ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass verschiedene Effekte mit unterschiedlichen Sequenzen unterschiedlich stark wahrgenommen werden. So können SE-Sequenzen den Beitrag der mikrovaskulären Komponente des BOLD-Effekts sensitiver darstellen als GE-Sequenzen (Duong et al. 2003; Parkes et al. 2005).

4.3.2 Auswertung der Restingstate-Messungen mit GE- und SE-Sequenz

Wie schon bei den tb-fMRT-Messungen wurde auch bei der rs-fMRT zunächst ein Vergleich verschiedener Sequenzen durchgeführt (Kapitel 3.3). Dabei wurde ebenfalls ein Vergleich zwischen den Sequenzen und weiteren Messparametern durchgeführt (Tabelle 3). Die mHFCs (mittlere homotope Korrelationen) der Messungen der SE-EPI-Sequenz lagen dabei in einem ähnlichen Bereich wie die der beiden GE-EPI-Sequenzen (Abb. 17). In der Gruppenauswertung war der Durchschnitt der mHFC-Werte der einzelnen Versuchspersonen bei der SE-b0-Sequenz mit 0,682 sogar etwas höher als bei der GE-mod.-Sequenz mit 0,621, die ähnliche Messparameter teilt (TR = 3000 ms, TE = 84 ms, BW = 754 Hz/Px). Die mittlere mHFC der GE-std.-Sequenz war mit einem Korrelationswert von 0,735 am höchsten (TR = 2000 ms, TE = 35 ms, BW = 1954 Hz/Px).

Die Modifikation der Messparameter innerhalb der GE-EPI-Sequenz zeigte, dass eine Verlängerung der Repetitionszeit und der Echozeit sowie die Reduktion der Bandbreite zu niedrigeren Korrelationswerten führten. Da mehrere Parameter gleichzeitig variiert wurden, ist es schwierig, die Abnahme der mHFC einer Ursache zuzuordnen. Ähnlich zur tb-fMRT wird auch in der rs-fMRT von einer Abhängigkeit der Restingstate-Ergebnisse von der Echozeit ausgegangen, die wie in tb-fMRT-Studien von der T2*-Zeit abhängig ist

(Khatamian et al. 2016; S.-G. Kim et al. 2012; Peltier et al. 2002; L.-X. Yuan et al. 2021).

Bezüglich der Sequenz fällt auf, dass die Korrelationsstärke mit SE-EPI im Vergleich zu GE-EPI keine eindeutige Abnahme zeigt. Dies ist bemerkenswert, da im Gegensatz dazu in den tb-fMRT-Messungen eine deutliche Reduktion der BOLD-Sensitivität für die SE-EPI-Sequenzen beobachtet wurde. Dies wiederum deutet darauf hin, dass sich die Signalfuktuationen, die dem BOLD-Effekt in der tb-fMRT zugrunde liegen, von den Signalfuktuationen unterscheiden, aus denen die FC im Ruhezustand berechnet wird. Ein unterschiedlicher Signalursprung zwischen tb-fMRT und rs-fMRT kann als erster Hinweis darauf gewertet werden, dass nicht der BOLD-Effekt sondern andere Effekte der berechneten FC zugrunde liegen.

Während in der tb-fMRT die GE-EPI-Sequenzen den SE-EPI-Sequenzen aufgrund der besseren BOLD-Sensitivität häufig als überlegen angesehen werden, wird in rs-fMRT-Studien, die GE- und SE-Sequenzen vergleichen, häufig der Vorteil der SE-EPI-Sequenzen hervorgehoben. In einer Studie von Barghoorn et al. wird eine GE-EPI-Sequenz mit den verschiedenen SE-Sequenzen SE-MREG („spin-echo MR encephalography“), SE-EPI („spin-echo echo-planar-imaging“) und SE-SMS („spin-echo simultaneous multislice“) verglichen (Barghoorn et al. 2021). Während generell eine höhere Sensitivität der GE-Sequenz für das Restingstate-Signal nachgewiesen wurde, erwiesen sich die SE-Sequenzen in Regionen, die stark von Magnetfeldinhomogenitäten beeinflusst werden, als überlegen. Dort kommt es bei GE-Sequenzen häufig zu Signalverlusten. Weitere Studien stellen bei rs-fMRT-Messungen im Gegensatz zu tb-fMRT-Messungen nur eine geringfügig höhere Sensitivität der GE-EPI-Sequenz für das Restingstate-Signal im Gegensatz zur SE-EPI-Sequenz fest (Chiacchiaretta et al. 2015; Khatamian et al. 2016). Der geringe Sensitivitätsunterschied zwischen den Sequenzen ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbar.

4.4 Einfluss des Liquors auf Restingstate-fMRT

Es ist weitgehend anerkannt, dass der Liquor (engl.: *cerebro-spinal fluid*, CSF) durch seine ständige Bewegung und Pulsation einen Einfluss auf das Restingstate-Signal ausübt (Dagli et al. 1999; Weissenbacher et al. 2009; Windischberger et al. 2002). In einigen Studien wird versucht, das von den Liquorräumen ausgehende Signal durch Regression aus dem Gesamtsignal herauszurechnen (Hu et al. 2019; Weissenbacher et al. 2009). Die Regression erfolgt dabei meist entweder mit zusätzlichen ROIs, die in den Ventrikeln liegen oder mit Masken, die die inneren Liquorräume abdecken. Dabei wird die Liquorbewegung in schmälere Zwischenräumen wie den Sulci sowie der Flüssigkeitsaustausch zwischen

Liquor und Gewebe durch Diffusion vernachlässigt. Daher wird in dieser Studie die Annahme verfolgt, dass rechnerische Methoden wie die Regression nicht ausreichen, um das Liquorsignal hinreichend zu eliminieren. Da der Liquor nachweislich pulsiert (Attarpour et al. 2021; Strik et al. 2002), besteht die Möglichkeit, dass synchrone Effekte, welche in der Restingstate-Auswertung als funktionelle Konnektivität (FC) bewertet werden, ursprünglich durch den Liquor hervorgerufen werden.

Um den Anteil des Liquorsignals am gesamten Restingstate-Signal abschätzen zu können, wurden Messungen mit speziell angepassten Messsequenzen durchgeführt. Hierbei wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Durch diffusionsgewichtete Messsequenzen sollte das von Flüssigkeiten ausgehende Signal möglichst vollständig eliminiert werden. Die Restingstate-Berechnungen dieser Messungen stellten somit die eigentliche FC ohne Liquoreinfluss dar. In einem anderen Ansatz wurde der Signaleinfluss des Liquors erhöht, indem durch eine Verringerung der Schichtdicke und Vergrößerung der Abstände zwischen den Schichten mehr ungesättigter Liquor in die Schichten einfließen sollte.

4.4.1 Elimination des Liquorsignals durch Diffusionsgewichtungen

Durch das Einbinden von Diffusionsgewichtungen in rs-fMRT-Aufnahmen sollte das Liquorsignal eliminiert werden, um liquorunabhängige FC-Berechnungen zu ermöglichen. Sollte das Liquorsignal maßgeblich für die synchronen Restingstate-Signalschwankungen verantwortlich sein, würden die sonst beobachteten Korrelationen also nicht mehr positiv ausfallen.

Die Implementierung der Diffusionsgewichtung in die SE-EPI-Sequenz erfolgte zum einen stufenweise exemplarisch bei zwei Versuchspersonen mit den Abstufungen der b-Werte 0, 50, 100, 200, 500 und 1000 s/mm² und zum anderen als Vergleich von zwei Gruppen (je 5 VP) mit den b-Werten 0 und 1000 s/mm².

Bei allen durchgeführten rs-fMRT-Messungen mit DWI war der berechnete mHFC-Wert positiv. Der kleinste berechnete mHFC-Wert einer Einzelmessung betrug 0,330 bei einer DWI mit einem b-Wert von 1000 s/mm². Dies spricht gegen die Annahme, dass die Liquorpulsation für die Synchronizität der Restingstate-Signale vollständig verantwortlich ist.

Zur genaueren Beurteilung wird nun zunächst die Abstufung der b-Werte betrachtet. In den anatomischen Aufnahmen (Abb. 21) zeigt sich, dass die Liquorräume bis zu einem b-Wert von 200 s/mm² im Vergleich zum Hirngewebe hyperintens erscheinen. Erst bei den b-Werten von 500 und 1000 s/mm² ist der Liquor im Vergleich zum Hirnparenchym hypointens. Betrachtet man nun die Korrelationsmatrizen (Abb. 26) und die mHFC-Werte zu den entsprechenden b-Werten (Tabelle 15), ist ein ähnlicher Verlauf der Abschwächung

erkennbar. Während bei einer Versuchsperson (VP B) die mHFC bei b-Werten zwischen 0 und 200 s/mm² weitgehend stabil bleiben und ab einem b-Wert von 500 s/mm² deutlich abnehmen, ist bei der anderen Versuchsperson (VP A) erst bei einem b-Wert von 1000 s/mm² ein deutlicher Unterschied zum Ausgangswert erkennbar. Die Veränderung der FC korreliert also mit der Intensität des Liquors im Verhältnis zur Intensität des Hirnparenchyms. Zusätzlich dazu lässt sich bei beiden Versuchspersonen ein Anstieg der mHFC bei einem b-Wert von 50 s/mm² im Vergleich zum Ausgangswert mit $b = 0$ s/mm² feststellen. Unterdrückt wird durch einen solchen geringen b-Wert vor allem das Signal von bewegtem Blut in den Gefäßen (Andersson et al. 2002; Boxerman et al. 1995). Dieses Signal aus den Gefäßen scheint also das Restingstate-Signal eher zu stören. In einer kürzlich durchgeführten Studie von Chang et al. konnte durch die Unterdrückung des intravaskulären Signals mit einem Diffusionsgradienten von $b = 30$ s/mm² die statistische Stärke der Restingstate-Ergebnisse gesteigert werden (Chang et al. 2023).

Das Vorhandensein eines Effekts durch die Unterdrückung des Liquorsignals wird jedoch deutlich, wenn man den Gruppenvergleich zwischen den Sequenzen SE-b0 ($b = 0$ s/mm²) und SE-b1000 ($b = 1000$ s/mm²) betrachtet. Alle mHFC-Werte der SE-b1000-Messungen liegen deutlich unter denen der SE-b0-Messungen. Während die mittlere homotope FC trotz Diffusionsgewichtung positiv ist, zeigt das Profil der Rechts-Links-Korrelationen auch negative Korrelationswerte zwischen einzelnen ROI-Paaren (Abb. 24).

Die deutliche Reduktion der FC bei Diffusionsgewichtung spricht einerseits dafür, dass das Liquorsignal einen Anteil des Restingstate-Signals und der FC darstellt. Andererseits müssen bei der Interpretation weitere Faktoren berücksichtigt werden. So führen Diffusionsgradienten zu einem niedrigeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) (Zhu et al. 2014).

In wenigen Studien wurden bereits fMRT-Messungen mit Diffusionsgradienten kombiniert. Das Ziel dabei war es, die intra- und extravaskuläre Beteiligung am BOLD-Effekt zu untersuchen (Boxerman et al. 1995; Donahue et al. 2011; Duong et al. 2003; Jochimsen et al. 2004; Song et al. 1996; Zhong et al. 1998), aber auch der Einfluss der mit Liquor gefüllten perivaskulären Räume wurde berücksichtigt (Andersson et al. 2002; Song et al. 1996). Bei den Studien zu fMRT-Messungen mit Diffusionsgradienten handelt es sich um tb-fMRT-Messungen mit motorischer oder visueller Aktivierung. Es konnte gezeigt werden, dass die Signalveränderung bei Aktivierung im Gegensatz zum Ruhezustand mit steigenden b-Werten (je nach Studie maximal 454 bis 700 s/mm²) zunehmend abgeschwächt wird (Boxerman et al. 1995; Jochimsen et al. 2004; Song et al.

1996; Zhong et al. 1998). Eine detailliertere Zusammenfassung steht mit einem Review von Kim und Ogawa zur Verfügung (S.-G. Kim et al. 2012).

Es wurde auch schon mehrfach versucht, die Vorteile von DWI-Sequenzen mit rs-fMRT-Messungen zu kombinieren. Dabei wurden die Sequenzen jedoch meist nacheinander aufgenommen und nicht aus der gleichen Messung gewonnen (M. Lu et al. 2015; Zhu et al. 2014). Eine Variante der DWI, das Diffusion Tensor Imaging (DTI), wird ebenfalls häufig verwendet um die strukturelle Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen nachzuweisen, die oft mit der funktionellen Konnektivität der rs-fMRT verglichen wird (Damoiseaux et al. 2009). Allerdings werden auch hierbei nur die Ergebnisse von nacheinander gewonnenen Messsequenzen verglichen. Eine tatsächliche Kombination einer rs-fMRT-Messung mit Diffusionsgradienten wurde in der bereits erwähnten Studie von Chang et al. durchgeführt, um das Signal von bewegtem Blut mit einem niedrigen b-Wert von 30 s/mm^2 zu unterdrücken (Chang et al. 2023). Eine Eliminierung des Liquorsignals erfolgte in dieser Studie nicht. Nach meinem besten Kenntnisstand handelt es sich hiermit also um die erste Studie, die durch eine Kombination von rs-fMRT mit SE-EPI-Sequenz und integrierter Diffusionsgewichtung die FC ohne Liquoreinfluss untersucht.

4.4.2 Schichtdicken

Um das vom Liquor ausgehende Signal zu verstärken, wurde eine Messung durchgeführt, bei der die Schichtdicken auf ein Viertel der Vergleichsmessung reduziert und die Abstände zwischen den Schichten vervierfacht wurden. Dadurch wurde der gleiche Anteil des Gehirns abgedeckt. Da auf diese Weise mehr ungesättigter Liquor in die Schichten einfließen konnte, wurde der Signalanteil des pulsierenden Liquors verstärkt. Es wurde erwartet, dass sich die berechneten Korrelationen dadurch erhöhen würden, wenn der Liquor tatsächlich maßgeblich am Restingstate-Signal beteiligt wäre.

Wie in den Korrelationsmatrizen (Abb. 28) zu erkennen ist, bleibt das Muster der Korrelationen sehr ähnlich und es findet keine Zunahme der Korrelationsstärke statt. Stattdessen ist die mHFC bei reduzierter Schichtdicke sogar etwas geringer als bei der Vergleichsmessung. Dies spricht zunächst gegen die Liquorpulsation als Ursache des Restingstate-Signals. Es müssen jedoch weitere Faktoren berücksichtigt werden, die zu diesem Ergebnis beitragen. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Anstieg der Korrelationen wäre, dass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) durch die dünnere Schicht verringert wurde. Das bedeutet, dass aufgrund des geringeren Signals proportional mehr Rauschen zu messen ist.

In einigen kürzlich publizierten Studien wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Liquorpulsation und fMRT-Signal untersucht (Fultz et al. 2019; Han et al. 2021; J.-H. Kim et al. 2022; Yang et al. 2022). Ähnlich wie in dieser Arbeit machte man sich den Einstrom von ungesättigtem Liquor in Randschichten zunutze, um die Liquorpulsation zu messen (Fultz et al. 2019; Han et al. 2021; Yang et al. 2022). Beim Vergleich des Liquorsignals mit dem globalen Restingstate-Signal konnte ein zusammenhängendes Muster der Signalfuktuationen festgestellt werden. Eine zusätzliche Quantifizierung der Liquorpulsation (durch Modellrechnungen) zeigte ebenfalls eine Korrelation der Pulsation mit dem globalen Restingstate-Signal sowie dem BOLD-Signal bei tb-fMRT-Messungen, aber auch eine Abhängigkeit von physiologischen Signalen (J.-H. Kim et al. 2022).

In den hier zitierten Studien war keine separate Messung zur Erfassung der Liquorbewegung notwendig. Stattdessen wurde die Pulsation des Liquors in den Randschichten der durchgeführten fMRT-Messung erfasst, da dort Liquor mit hoher Signalintensität von außerhalb des Messbereichs einströmt. Die unteren Randschichten befanden sich auf Höhe des vierten Ventrikels, so dass die gewonnenen Erkenntnisse zur Liquorpulsation lokal auf diesen Bereich begrenzt sind. Im Gegensatz dazu bietet die Messung in dieser Arbeit mit dünnen Schichtdicken und großen Schichtabständen die Möglichkeit, die Liquorpulsation im gesamten Gehirn abzubilden. Der Einfluss des Liquorsignals wird dabei in jeder Schicht im Vergleich zum Restingstate-Signal verstärkt.

4.5 Corpus-callosum-Agenesie

Das Corpus callosum (Balken) spielt eine bedeutende Rolle in der neuronalen Verknüpfung der beiden Großhirnhemisphären. Veränderungen am Corpus callosum bieten somit eine Gelegenheit, bei interhemisphärischen Restingstate-Korrelationen zwischen neuronalen und physiologischen Ursachen zu unterscheiden. Strukturelle Veränderungen des Corpus callosum können zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Verknüpfung zwischen den beiden Hirnhälften führen und mit neurologischen Ausfällen verbunden sein (Lassonde et al. 1995). Bei einer eingeschränkten Verbindung zwischen den Hemisphären wäre daher eine Abnahme der auf neuronaler Ursache beruhenden FC zu erwarten.

In dieser Studie ergab sich die Möglichkeit, Restingstate-Daten einer Versuchsperson mit einer Corpus-callosum-Agenesie (CCA) auszuwerten, welche als Zufallsbefund festgestellt worden war und keine Symptome verursachte. Trotz CCA zeigte sich eine starke interhemisphärische Korrelation ($mHFC = 0,735 \pm 0,169$, Abb. 30). Für die starke funktionelle Verknüpfung der Restingstate-Messung der Versuchsperson mit Balkenmangel gibt es zwei mögliche Erklärungen. Einerseits ist es denkbar, dass die Symmetrie der beiden Hirnhälften in der rs-fMRT nicht auf die funktionelle Kopplung

der Hemisphären zurückzuführen ist, sondern auf andere Effekte, wie zum Beispiel Herzfrequenz, Atmung, Liquorbewegung und andere Einflussfaktoren. Da der Balkenmangel bei dieser Versuchsperson asymptomatisch und ohne Ausfallserscheinungen schon das ganze Leben bestand, ist es andererseits möglich, dass sich im Laufe der Entwicklung andere Verbindungen zwischen den Hemisphären funktionell stärker ausgebildet haben, um den Ausfall des Corpus callosum zu kompensieren. Eine Einschränkung der funktionellen Verbindung zwischen den Hemisphären wäre dann in der rs-fMRT nicht darstellbar, da die Konnektivität über andere Wege aufrechterhalten wird.

Die Rolle des Corpus callosum für die interhemisphärische FC wurde auch in anderen Studien untersucht, in denen rs-fMRT-Messungen an Versuchspersonen mit Split-brain oder CCA durchgeführt wurden. In manchen Split-brain-Studien zeigte sich, dass eine chirurgische Durchtrennung des Corpus callosum zu einer Reduktion der homotopen FC führen kann (Damoiseaux et al. 2009). Andere Studien haben jedoch gezeigt, dass bilateral symmetrische Restingstate-Netzwerke (RSN) nach Split-brain-Operationen häufig weitgehend erhalten bleiben (Haan et al. 2021; Uddin, Mooshagian et al. 2008).

Eine Erhaltung der Symmetrie in den RSN konnte auch bei Personen mit CCA nachgewiesen werden (Owen et al. 2013; Tyszka et al. 2011). Die homotope Verbindung zwischen verschiedenen Hirnregionenpaaren war teilweise erhalten und teilweise zwischen einzelnen Regionen reduziert. In diesem Zusammenhang konnte auch eine Abhängigkeit der homotopen FC von der Ausprägung der interhemisphärischen Faserverbindungen aufgezeigt werden (J. Yuan et al. 2020). Ein Unterschied zwischen der CCA und dem Split-brain-Syndrom ist außerdem, dass erstere angeboren ist. Das Fehlen des Corpus callosum kann dann durch andere Nervenfaserverbindungen kompensiert werden, was sowohl den Erhalt der FC als auch das Fehlen von Diskonnektionssymptomen erklären kann (Tovar-Moll et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich zur Studienlage sagen, dass keine eindeutigen Rückschlüsse gezogen werden können. Während einige Studien über eine reduzierte FC bei Split-brain und CCA berichten und dies mit der strukturellen Konnektivität und der Ausprägung von gegebenenfalls vorhandenen neurologischen Einschränkungen in Verbindung bringen, betonen andere Studien eine erhaltene FC bei Versuchspersonen mit geschädigtem oder fehlendem Corpus callosum. Diese Differenzen lassen sich zumindest teilweise durch Unterschiede in der Methodik erklären. Bei der qualitativen Beurteilung von Restingstate-Netzwerken (RSN) konnte meist nur eine geringe Abweichung von der Kontrollgruppe dargestellt werden. Beim Vergleich von homotopen ROI-Paaren hingegen bestand eine Abhängigkeit von der Auswahl der ROI. Zudem bestehen anatomische Unterschiede

hinsichtlich der Ausprägung der CCA und des Umfangs der Split-brain-Operationen.

Die in der Literatur beschriebene geringe Beeinträchtigung der FC durch Schädigungen des Corpus callosum ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbar. Dies spricht gegen die häufig geäußerte Annahme, dass die FC hauptsächlich neuronale Aktivität widerspiegelt. Stattdessen ist ein größerer Signaleinfluss durch physiologische Faktoren wie vaskuläre Effekte wahrscheinlich.

4.6 Ursprung des Restingstate-Signals

In dieser Arbeit wurden verschiedene Hinweise darauf gefunden, dass sich das Restingstate-Signal vom BOLD-Signal der tb-fMRT hinsichtlich seines Ursprungs unterscheidet (siehe Kapitel 4.7). Diese Erkenntnis wird durch verschiedene Ergebnisse anderer Studien zu diesem Thema gestützt, die hier kurz vorgestellt werden sollen.

Während einige Studien hinsichtlich des Signalursprungs von einer neurovaskulären Kopplung ausgehen, bei der das Restingstate-Signal durch den BOLD-Effekt aufgrund von einer vaskulären Reaktion auf neuronale Aktivität entsteht (Archila-Meléndez et al. 2020; Fukunaga et al. 2008; T. T. Liu 2013), wird dieses Modell von anderen infrage gestellt. Der neuronale Ursprung des Restingstate-Signals wird unter anderem aufgrund einer zu geringen Korrelation mit lokalen Feldpotenzialen (engl.: *local field potentials*), die die Aktivität multipler Neurone in einer begrenzten Hirnregion repräsentieren, angezweifelt (H. Lu et al. 2019).

Funktionelle Konnektivität wird häufig mit struktureller Konnektivität in Verbindung gebracht. Es wurden jedoch auch Restingstate-Korrelationen zwischen entfernten Regionen festgestellt, für die keine direkte anatomische Verbindung bekannt ist (Damoiseaux et al. 2009; Vuksanović et al. 2014). Vuksanović et al. führen dies auf die morphologische Symmetrie zurück, die mit der neuronalen Aktivität zusammenhängt. Es ist jedoch zu beachten, dass auch viele physiologische Störgrößen wie Blutfluss und Liquorbewegung ebenfalls symmetrisch auftreten und damit synchrone Signalfluktuationen auslösen können.

Es ist bekannt, dass sich verschiedene physiologische Prozesse, wie Atmung und Herzfrequenz, auf das Restingstate-Signal auswirken können (Chu et al. 2018; Murphy, Birn und Bandettini 2013; Wise et al. 2004). Chen et al. konnten sogar zeigen, dass allein aus physiologischen Signalen Netzwerke berechnet werden können, die den funktionellen Restingstate-Netzwerken sehr ähnlich sind (J. E. Chen, Lewis et al. 2020). Dazu wurden zunächst aus einem Datensatz von 190 Versuchspersonen mit rs-fMRT-Messungen und simultaner Aufzeichnung der Herz- und Atemfrequenz die physiologischen Daten extrahiert, um die damit verbundenen Veränderungen in den Restingstate-Signalen abzuleiten.

Basierend auf dieser Charakterisierung wurden zudem physiologische Signale modelliert. Aus den extrahierten und simulierten physiologischen Daten konnten physiologische Netzwerke berechnet werden, die die konventionellen Restingstate-Netzwerke imitieren. Der Nachweis dieser „physiologischen Konnektivität“, die auch durch Vorverarbeitungsschritte wie die Global Signal Regression (GSR) nicht ausreichend entfernt werden kann, hat weitreichende Konsequenzen für die Restingstate-Forschung, da physiologisch bedingte Signalfluktuationen leicht als neuronale Aktivität und Konnektivität fehlinterpretiert werden können.

4.7 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es sich das Restingstate-Signal vom BOLD-Signal der tb-fMRT unterscheidet und nicht-neuronalen Einflüssen unterliegt. Des Weiteren wurden Erkenntnisse zur Vorverarbeitung und Auswertung von rs-fMRT-Daten gewonnen.

In Hinblick auf die rs-fMRT-Auswertung wurden neue methodische Überlegungen angewendet. Eine besondere Sortierung der Korrelationsmatrizen, bei der alle Korrelationswerte zwischen homotopen Hirnregionen auf der Nebendiagonale liegen, stellte sich als geeignete Methode heraus, um die funktionelle Konnektivität (FC) zwischen symmetrischen Hirnregionen schnell einschätzen zu können. Die mittlere homotope funktionelle Konnektivität (mHFC), d.h. der Mittelwert aller Korrelationswerte der Nebendiagonale einer Korrelationsmatrix mit diagonaler Sortierung, erwies sich als guter Parameter für einen ersten Überblick über die FC einer Messung. In der Vorverarbeitung zeigten zeitliche Korrektur (STC), Regression von Kopfbewegungen (HMSR), Regression von Störkovariaten (NCR) und die Wahl der Bildpunktgröße bei der Normalisierung (Voxel size) keinen relevanten Einfluss auf die Berechnung der mHFC. Um Störeinflüsse ausreichend zu eliminieren, ist eine rechnerische Korrektur der Ergebnisse durch Regressionen unter Umständen nicht ausreichend und es sollte geprüft werden, ob eine Eliminierung der Signale durch Anpassungen der Messequenzen erreicht werden kann. Die Subtraktion eines globalen Signals (GSR) führte zu einer Reduktion der mHFC und einer Zentrierung der Korrelationswerte um den Wert 0. Aufgrund der Eliminierung global auftretender Störsignale und der besseren Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Versuchspersonen wird die Verwendung einer GSR hier als vorteilhaft bewertet. Bei der Interpretation der Ergebnisse nach Anwendung einer GSR ist jedoch zu beachten, dass die GSR negative Korrelationen induziert, deren Bedeutung in der Literatur umstritten ist. Die Auswahl der ROIs, sowie deren Form und Größe können einen Einfluss auf die berechnete

FC haben. Die Verwendung von ROIs aus einem Atlas ermöglicht sowohl eine genaue Lokalisierung als auch eine gute Vergleichbarkeit mit Studien, die denselben Atlas verwenden.

In Bezug auf die eingangs gestellten Hauptfragen ergaben sich folgende Erkenntnisse: Zum einen konnte bestätigt werden, dass der BOLD-Effekt in der tb-fMRT sowohl mit einer GE-EPI- als auch mit einer SE-EPI-Sequenz dargestellt werden kann. Die Amplitude der Signalschwankungen war bei der SE-Sequenz aufgrund der geringeren Empfindlichkeit gegenüber Feldinhomogenitäten geringer, konnte aber durch eine Verringerung der Bandbreite gesteigert werden. Im Gegensatz dazu konnte in den rs-fMRT-Berechnungen keine eindeutige Abnahme der FC aufgrund der Verwendung einer SE-EPI-Sequenz anstelle einer GE-EPI-Sequenz beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass das BOLD-Signal einen anderen Ursprung hat als das Restingstate-Signal.

Zum anderen wurde der Einfluss des Liquors auf das Restingstate-Signal untersucht. Die Implementierung von Diffusionsgradienten in eine fMRT-Sequenz ist eine Methode, die nicht häufig angewendet wird. Die in dieser Arbeit durchgeführte systematische Erfassung des Restingstate-Signals mit weitgehender Eliminierung des Liquorsignals mittels DWI ist nach meinem besten Kenntnisstand bisher einzigartig. Hierbei zeigte sich eine deutliche Reduktion der Korrelationswerte zwischen spiegelbildlichen (homotopen) Hirnregionen. Dennoch blieb die mittlere homotope funktionelle Konnektivität (mHFC) deutlich im positiven Bereich. Ein weiterer neuer Ansatz war die Verstärkung des Liquorsignals durch eine Reduktion der Schichtdicke. Dabei nahm die mHFC leicht ab. Die Verringerung der mHFC bei Abschwächung des Liquorsignals spricht dafür, dass die Pulsation des Liquors einen Einfluss auf das Restingstate-Signal ausübt. Der fehlende Anstieg der mHFC bei Verstärkung des Signals der Liquorpulsation spricht zwar gegen diesen Rückschluss, kann jedoch auch durch andere Ursachen wie ein geringeres SNR erklärt werden.

Insgesamt lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass das Restingstate-Signal von verschiedenen Einflussfaktoren abhängt. Es konnte eine gewisse Abhängigkeit der FC von der Liquorpulsation festgestellt werden, eine vollständige Entstehung des Restingstate-Signals durch die Liquorbewegung wurde jedoch widerlegt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich das Restingstate-Signal in seiner Beeinflussbarkeit durch Messesequenzen vom BOLD-Signal der tb-fMRT unterscheidet. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die rs-fMRT nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden. Da der Ursprung des Restingstate-Signals und der Anteil neuronaler Einflussfaktoren nach wie vor unklar sind, besteht die Gefahr der Fehlinterpretation von Restingstate-Daten. Es empfiehlt sich, die rs-fMRT nur im Zusammenhang mit anderen, besser erforschten Methoden wie der tb-fMRT einzusetzen.

5 Zusammenfassung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine gängige Methode zur Lokalisation von Hirnregionen. Bei der tb-fMRT werden bestimmte Hirnareale durch spezifische Aufgaben aktiviert. Da die neuronale Aktivität zu einer vaskulären Reaktion führt, kann die Aktivierung mithilfe des BOLD-Effekts dargestellt werden. In der rs-fMRT wird die funktionelle Konnektivität (FC) zwischen Hirnregionen berechnet, indem die Ähnlichkeit von Restingstate-Signalfluktuationen bestimmt wird. Der Ursprung des Restingstate-Signals ist Gegenstand aktueller Forschung und nicht eindeutig geklärt. Während einige Studien primär von einem neuronalen Ursprung ausgehen, konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass verschiedene physiologische Störgrößen wie Atmung, Herzfrequenz und Liquorbewegung das Restingstate-Signal beeinflussen. In dieser Arbeit wurde die Entstehung des Restingstate-Signals weiter erforscht. Dazu wurde der Einfluss verschiedener Messequenzen auf den BOLD-Effekt in der tb-fMRT sowie auf das Restingstate-Signal untersucht. Außerdem wurde der Einfluss der Liquorbewegung auf das Restingstate-Signal analysiert.

Es wurden verschiedene fMRT-Messungen im Ruhezustand und mit motorischer Aktivierung bei zehn Versuchspersonen in einem 3-Tesla-MR-Scanner durchgeführt. Zusätzlich wurden rs-fMRT-Daten einer Versuchsperson mit zufällig entdeckter asymptomatischer Corpus-callosum-Agenesie (CCA) ausgewertet. Um den Einfluss des Liquorsignals zu eliminieren, wurden in rs-fMRT-Messungen zusätzliche diffusionsgewichtete Feldgradienten integriert. Da hierfür aus technischen Gründen eine SE-EPI-Sequenz anstelle einer in der fMRT üblichen GE-EPI-Sequenz verwendet wurde, wurden zunächst die SE-Messequenzen und deren Einfluss auf das BOLD-Signal in der tb-fMRT sowie auf das Restingstate-Signal untersucht. Durch eine Variation der Schichtdicke wurde das Liquorsignal in einer weiteren rs-fMRT-Messung verstärkt, um dessen Einfluss auf das Restingstate-Signal zu untersuchen. Die Restingstate-Auswertung erfolgte durch die Berechnung der FC zwischen den mittels AAL-Atlas definierten Hirnregionen. Der Fokus lag auf Korrelationen zwischen homotopen Hirnregionen. Als Maß dafür wurde die mittlere homotope funktionelle Konnektivität (mHFC) eingeführt, definiert als Mittelwert der Korrelationswerte zwischen spiegelbildlichen Hirnregionen.

Um einen geeigneten Ablauf der Vorverarbeitung für die rs-fMRT-Auswertung zu finden, wurden verschiedene Schemata verglichen. Es zeigte sich, dass die zeitliche Korrektur (STC), Regression von Kopfbewegungen (HMSR), Regression von Störkovariaten (NCR) und die Wahl der Bildpunktgröße (Voxel size) bei Normalisierung nur einen geringen Einfluss auf die berechnete FC haben. Lediglich die Subtraktion des globalen Signals (GSR) hatte einen deutlichen Effekt auf die FC, wobei die Zentrierung der Korrelationswerte um den Wert 0 in dieser Arbeit als vorteilhaft eingestuft wurde. Beim

Vergleich der Messsequenzen in der tb-fMRT konnte gezeigt werden, dass bei der SE-EPI-Sequenz eine geringere Signalamplitude, als bei der GE-EPI-Sequenz zu messen war. In der rs-fMRT konnte keine eindeutige Überlegenheit der GE-EPI-Sequenz gegenüber der SE-EPI-Sequenz hinsichtlich der mHFC festgestellt werden. In den diffusionsgewichteten rs-fMRT-Messungen war die mHFC bei einem b-Wert von 1000 s/mm² zwar immer noch positiv aber deutlich geringer als bei einem b-Wert von 0 s/mm². Die Verringerung der Schichtdicke hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität. Die mHFC der rs-fMRT-Messung der Versuchsperson mit CCA lag deutlich im positiven Bereich, vergleichbar mit den rs-fMRT-Messungen der anderen Versuchspersonen.

Die mHFC erwies sich als geeigneter Parameter, um die funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen Messungen zu bewerten und zu vergleichen. Der unterschiedliche Einfluss der Verwendung einer GE-EPI- oder SE-EPI-Sequenz auf tb-fMRT und rs-fMRT deutet darauf hin, dass sich das Restingstate-Signal vom BOLD-Signal unterscheidet. Die Abnahme der mHFC in diffusionsgewichteten rs-fMRT-Messungen ist ein Hinweis darauf, dass die Liquorbewegung das Restingstate-Signal beeinflusst. Die fehlende Zunahme der mHFC bei Verstärkung des Liquorsignals durch Reduktion der Schichtdicke spricht zwar gegen einen Einfluss des Liquors auf das Restingstate-Signal, kann aber auch durch das geringere Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bei dieser Messung erklärt werden. Die hohe mHFC bei der Versuchsperson mit CCA kann einerseits darauf hindeuten, dass das Restingstate-Signal primär durch symmetrische physiologische Einflüsse entsteht, da mit dem Corpus callosum eine der wichtigsten neuronalen Verbindungen zwischen den Großhirnhemisphären fehlt. Andererseits kann die hohe mHFC auch darauf zurückzuführen sein, dass bei einer asymptomatischen CCA die Verknüpfung der Hemisphären über andere Nervenbahnen erfolgt.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Annahme, dass ein wesentlicher Anteil des Restingstate-Signals nicht neuronal bedingt ist, sondern durch verschiedene andere Einflüsse hervorgerufen wird. Die rs-fMRT ist daher nicht als alleinige Methode zur Identifikation von Hirnregionen und funktionellen Verknüpfungen geeignet, da der berechneten FC auch physiologische Signalfluktuationen zugrunde liegen können.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Aboitiz, F. und Montiel, J. „One Hundred Million Years of Interhemispheric Communication: The History of the Corpus Callosum“. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 36 (2003), S. 409–420.
- [2] Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S. und Zaidel, E. „Fiber Composition of the Human Corpus Callosum“. *Brain Research* 598 (1992), S. 143–153.
- [3] Amunts, K. und Zilles, K. „Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann“. *Neuron* 88 (2015), S. 1086–1107.
- [4] Andersson, L., Bolling, M., Wirestam, R., Holtås, S. und Ståhlberg, F. „Combined Diffusion Weighting and CSF Suppression in Functional MRI“. *NMR in Biomedicine* 15 (2002), S. 235–240.
- [5] Archila-Meléndez, M. E., Sorg, C. und Preibisch, C. „Modeling the Impact of Neurovascular Coupling Impairments on BOLD-based Functional Connectivity at Rest“. *NeuroImage* 218 (2020), S. 116871.
- [6] Attarpour, A., Ward, J. und Chen, J. J. „Vascular Origins of Low-frequency Oscillations in the Cerebrospinal Fluid Signal in Resting-state fMRI: Interpretation Using Photoplethysmography“. *Human Brain Mapping* 42 (2021), S. 2606–2622.
- [7] Auer, D. P. „Spontaneous Low-Frequency Blood Oxygenation Level-Dependent Fluctuations and Functional Connectivity Analysis of the ‘Resting’ Brain“. *Magnetic Resonance Imaging* 26 (2008), S. 1055–1064.
- [8] Barghoorn, A., Riemenschneider, B., Hennig, J. und LeVan, P. „Improving the Sensitivity of Spin-Echo fMRI at 3T by Highly Accelerated Acquisitions“. *Magnetic Resonance in Medicine* 86 (2021), S. 245–257.
- [9] Beckett, A. J. S., Dadakova, T., Townsend, J., Huber, L., Park, S. und Feinberg, D. A. „Comparison of BOLD and CBV Using 3D EPI and 3D GRASE for Cortical Layer Functional MRI at 7 T“. *Magnetic Resonance in Medicine* 84 (2020), S. 3128–3145.
- [10] Bell, C. S., Khairi, N. M., Ding, Z. und Wilkes, D. M. „Bayesian Framework for Robust Seed-Based Correlation Analysis“. *Medical Physics* 46 (2019), S. 3055–3066.
- [11] Bender, B. und Klose, U. „Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid Volume Measurements in the Human Brain at 3T with EPI“. *Magnetic Resonance in Medicine* 61 (2009), S. 834–841.

- [12] Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M. und Hyde, J. S. „Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar Mri“. *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), S. 537–541.
- [13] Boxerman, J. L., Bandettini, P. A., Kwong, K. K., Baker, J. R., Davis, T. L., Rosen, B. R. und Weisskoff, R. M. „The Intravascular Contribution to Fmri Signal Change: Monte Carlo Modeling and Diffusion-Weighted Studies in Vivo“. *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), S. 4–10.
- [14] Bright, M. G., Tench, C. R. und Murphy, K. „Potential Pitfalls When Denoising Resting State fMRI Data Using Nuisance Regression“. *NeuroImage* 154 (2017), S. 159–168.
- [15] Brodmann, K. *Vergleichende Lokalisationslehre Der Grosshirnrinde in Ihren Prinzipien Dargestellt Auf Grund Des Zellenbaues*. Leipzig: Barth, 1909.
- [16] Catalino, M. P., Yao, S., Green, D. L., Laws, E. R., Golby, A. J. und Tie, Y. „Mapping Cognitive and Emotional Networks in Neurosurgical Patients Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging“. *Neurosurgical Focus* 48 (2020), E9.
- [17] Caviness Jr., V. S., Meyer, J., Makris, N. und Kennedy, D. N. „MRI-Based Topographic Parcellation of Human Neocortex: An Anatomically Specified Method with Estimate of Reliability“. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8 (1996), S. 566–587.
- [18] Chang, W.-T., Lin, W. und Giovanello, K. S. „Enabling Brain-Wide Mapping of Directed Functional Connectivity at 3T via Layer-Dependent fMRI with Draining-Vein Suppression“. *bioRxiv* (2023), S. 2023.10.24.563835.
- [19] Chen, J. E. und Glover, G. H. „BOLD Fractional Contribution to Resting-State Functional Connectivity above 0.1 Hz“. *NeuroImage* 107 (2015), S. 207–218.
- [20] Chen, J. E., Lewis, L. D., Chang, C., Tian, Q., Fultz, N. E., Ohringer, N. A., Rosen, B. R. und Polimeni, J. R. „Resting-State “Physiological Networks”“. *NeuroImage* 213 (2020), S. 116707.
- [21] Chen, Z., Zhou, Q. und Calhoun, V. „Phase fMRI Informs Whole-Brain Function Connectivity Balance across Lifespan with Connection-Specific Aging Effects during the Resting State“. *Brain Structure & Function* 224 (2019), S. 1489–1503.
- [22] Cheng, H. und Liu, J. „Concurrent Brain Parcellation and Connectivity Estimation via Co-clustering of Resting State fMRI Data: A Novel Approach“. *Human Brain Mapping* 42 (2021), S. 2477–2489.
- [23] Chiacchiaretta, P. und Ferretti, A. „Resting State BOLD Functional Connectivity at 3T: Spin Echo versus Gradient Echo EPI“. *PLoS ONE* 10 (2015), e0120398.

- [24] Chu, P. P. W., Golestani, A. M., Kwinta, J. B., Khatamian, Y. B. und Chen, J. J. „Characterizing the Modulation of Resting-State fMRI Metrics by Baseline Physiology“. *NeuroImage* 173 (2018), S. 72–87.
- [25] Chung, J.-W. et al. „Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging“. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 3 (2014), e001119.
- [26] Cole, D. M., Smith, S. M. und Beckmann, C. F. „Advances and Pitfalls in the Analysis and Interpretation of Resting-State FMRI Data“. *Frontiers in Systems Neuroscience* 4 (2010), S. 8.
- [27] Craddock, R. C., James, G., Holtzheimer, P. E., Hu, X. P. und Mayberg, H. S. „A Whole Brain fMRI Atlas Generated via Spatially Constrained Spectral Clustering“. *Human Brain Mapping* 33 (2011), S. 1914–1928.
- [28] Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Momjian, S. und Pickard, J. D. „Cerebrospinal Fluid Dynamics“. *Physiological Measurement* 25 (2004), R51.
- [29] Dagle, M. S., Ingeholm, J. E. und Haxby, J. V. „Localization of Cardiac-Induced Signal Change in fMRI“. *NeuroImage* 9 (1999), S. 407–415.
- [30] Damoiseaux, J. S. und Greicius, M. D. „Greater than the Sum of Its Parts: A Review of Studies Combining Structural Connectivity and Resting-State Functional Connectivity“. *Brain Structure and Function* 213 (2009), S. 525–533.
- [31] de Haan, E. H. F. et al. „Split-Brain: What We Know Now and Why This Is Important for Understanding Consciousness“. *Neuropsychology Review* 30 (2020), S. 224–233.
- [32] Desikan, R. S. et al. „An Automated Labeling System for Subdividing the Human Cerebral Cortex on MRI Scans into Gyral Based Regions of Interest“. *NeuroImage* 31 (2006), S. 968–980.
- [33] Detre, J. A. und Wang, J. „Technical Aspects and Utility of fMRI Using BOLD and ASL“. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113 (2002), S. 621–634.
- [34] Di, X., Kim, E. H., Huang, C.-C., Tsai, S.-J., Lin, C.-P. und Biswal, B. B. „The Influence of the Amplitude of Low-Frequency Fluctuations on Resting-State Functional Connectivity“. *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (2013), S. 118.

- [35] Donahue, M. J., Hoogduin, H., van Zijl, P. C. M., Jezzard, P., Luijten, P. R. und Hendrikse, J. „Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD) Total and Extravascular Signal Changes and $\Delta R2^*$ in Human Visual Cortex at 1.5, 3.0 and 7.0 T“. *NMR in Biomedicine* 24 (2011), S. 25–34.
- [36] Dosenbach, N. U. F. et al. „Prediction of Individual Brain Maturity Using fMRI“. *Science* 329 (2010), S. 1358–1361.
- [37] Duong, T. Q., Yacoub, E., Adriany, G., Hu, X., Ugurbil, K. und Kim, S.-G. „Microvascular BOLD Contribution at 4 and 7 T in the Human Brain: Gradient-Echo and Spin-Echo fMRI with Suppression of Blood Effects“. *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 1019–1027.
- [38] Fan, L. et al. „The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture“. *Cerebral Cortex (New York, NY)* 26 (2016), S. 3508–3526.
- [39] Fera, F., Yongbi, M. N., Gelderen, P. van, Frank, J. A., Mattay, V. S. und Duyn, J. H. „EPI-BOLD fMRI of Human Motor Cortex at 1.5 T and 3.0 T: Sensitivity Dependence on Echo Time and Acquisition Bandwidth“. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 19 (2004), S. 19–26.
- [40] Fiori, S., Zender, C., Hauser, T.-K., Lidzba, K. und Wilke, M. „Assessing Motor, Visual and Language Function Using a Single 5-Minute fMRI Paradigm: Three Birds with One Stone“. *Brain Imaging and Behavior* 12 (2018), S. 1775–1785.
- [41] Fox, M. D. und Raichle, M. E. „Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging“. *Nature Reviews Neuroscience* 8 (2007), S. 700–711.
- [42] Fox, M. D., Zhang, D., Snyder, A. Z. und Raichle, M. E. „The Global Signal and Observed Anticorrelated Resting State Brain Networks“. *Journal of Neurophysiology* 101 (2009), S. 3270–3283.
- [43] Friese, S., Hamhaber, U., Erb, M., Kueker, W. und Klose, U. „The Influence of Pulse and Respiration on Spinal Cerebrospinal Fluid Pulsation“. *Investigative Radiology* 39 (2004), S. 120–130.
- [44] Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S. J. und Turner, R. „Movement-Related Effects in fMRI Time-Series“. *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1996), S. 346–355.

- [45] Fukunaga, M., Horovitz, S. G., de Zwart, J. A., van Gelderen, P., Balkin, T. J., Braun, A. R. und Duyn, J. H. „Metabolic Origin of Bold Signal Fluctuations in the Absence of Stimuli“. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 28 (2008), S. 1377–1387.
- [46] Fultz, N. E., Bonmassar, G., Setsompop, K., Stickgold, R. A., Rosen, B. R., Polimeni, J. R. und Lewis, L. D. „Coupled Electrophysiological, Hemodynamic, and Cerebrospinal Fluid Oscillations in Human Sleep“. *Science (New York, N.Y.)* 366 (2019), S. 628–631.
- [47] Gargouri, F., Kallel, F., Delphine, S., Ben Hamida, A., Lehericy, S. und Valabregue, R. „The Influence of Preprocessing Steps on Graph Theory Measures Derived from Resting State fMRI“. *Frontiers in Computational Neuroscience* 12 (2018), S. 8.
- [48] Gazzaniga, M. S. „Editorial: Review of the Split Brain“. *Journal of Neurology* 209 (1975), S. 75–79.
- [49] Gazzaniga, M. S. und Sperry, R. W. „Language after Section of the Cerebral Commissures“. *Brain: A Journal of Neurology* 90 (1967), S. 131–148.
- [50] Greitz, D., Greitz, T. und Hindmarsh, T. „A New View on the CSF-circulation with the Potential for Pharmacological Treatment of Childhood Hydrocephalus“. *Acta Paediatrica* 86 (1997), S. 125–132.
- [51] Haan, E. H. F. de, Scholte, H. S., Pinto, Y., Foschi, N., Polonara, G. und Fabri, M. „Singularity and Consciousness: A Neuropsychological Contribution“. *Journal of Neuropsychology* 15 (2021), S. 1–19.
- [52] Hacker, C. D., Laumann, T. O., Szrama, N. P., Baldassarre, A., Snyder, A. Z., Leuthardt, E. C. und Corbetta, M. „Resting State Network Estimation in Individual Subjects“. *NeuroImage* 82 (2013), S. 616–633.
- [53] Hacker, C. D., Roland, J. L., Kim, A. H., Shimony, J. S. und Leuthardt, E. C. „Resting-State Network Mapping in Neurosurgical Practice: A Review“. *Neurosurgical Focus* 47 (2019), E15.
- [54] Han, F., Chen, J., Belkin-Rosen, A., Gu, Y., Luo, L., Buxton, O. M., Liu, X. und Initiative, t. A. D. N. „Reduced Coupling between Cerebrospinal Fluid Flow and Global Brain Activity Is Linked to Alzheimer Disease–Related Pathology“. *PLOS Biology* 19 (2021), e3001233.
- [55] Hansen, C. B. et al. „Consideration of Cerebrospinal Fluid Intensity Variation in Diffusion Weighted MRI“. *Proceedings of SPIE—the International Society for Optical Engineering* 10948 (2019), 109482G.

- [56] Havlicek, M., Ivanov, D., Poser, B. A. und Uludag, K. „Echo-Time Dependence of the BOLD Response Transients - A Window into Brain Functional Physiology“. *NeuroImage* 159 (2017), S. 355–370.
- [57] He, Y. et al. „Uncovering Intrinsic Modular Organization of Spontaneous Brain Activity in Humans“. *PLoS ONE* 4 (2009), e5226.
- [58] Hillman, E. M. „Coupling Mechanism and Significance of the BOLD Signal: A Status Report“. *Annual review of neuroscience* 37 (2014), S. 161–181.
- [59] Hofman, J., Hutny, M., Sztuba, K. und Paprocka, J. „Corpus Callosum Agenesis: An Insight into the Etiology and Spectrum of Symptoms“. *Brain Sciences* 10 (2020), S. 625.
- [60] Hofmeier, B. et al. „Reduced Sound-Evoked and Resting-State BOLD fMRI Connectivity in Tinnitus“. *NeuroImage: Clinical* 20 (2018), S. 637–649.
- [61] Hu, C., Tokoglu, F., Scheinost, D., Qiu, M., Shen, X., Peters, D. C., Galiana, G. und Constable, R. T. „Dynamic-Flip-Angle ECG-gating with Nuisance Signal Regression Improves Resting-State BOLD Functional Connectivity Mapping by Reducing Cardiogenic Noise“. *Magnetic Resonance in Medicine* 82 (2019), S. 911–923.
- [62] Ibrahim, B., Suppiah, S., Ibrahim, N., Mohamad, M., Hassan, H. A., Nasser, N. S. und Saripan, M. I. „Diagnostic Power of Resting-State fMRI for Detection of Network Connectivity in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review“. *Human Brain Mapping* 42 (2021), S. 2941–2968.
- [63] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. und Smith, S. „Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images“. *NeuroImage* 17 (2002), S. 825–841.
- [64] Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W. und Smith, S. M. „FSL“. *NeuroImage. 20 YEARS OF fMRI* 62 (2012), S. 782–790.
- [65] Jezzard, P. und Clare, S. „Sources of Distortion in Functional MRI Data“. *Human Brain Mapping* 8 (1999), S. 80–85.
- [66] Jiang, Q. „MRI and Glymphatic System“. *Stroke and Vascular Neurology* 4 (2019), S. 75–77.
- [67] Jin, X., Liang, X. und Gong, G. „Functional Integration Between the Two Brain Hemispheres: Evidence From the Homotopic Functional Connectivity Under Resting State“. *Frontiers in Neuroscience* 14 (2020), S. 932.

- [68] Jochimsen, T. H., Norris, D. G., Mildner, T. und Möller, H. E. „Quantifying the Intra- and Extravascular Contributions to Spin-Echo fMRI at 3 T“. *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (2004), S. 724–732.
- [69] Khatamian, Y. B., Golestani, A. M., Ragot, D. M. und Chen, J. J. „Spin-Echo Resting-State Functional Connectivity in High-Susceptibility Regions: Accuracy, Reliability, and the Impact of Physiological Noise“. *Brain connectivity* 6 (2016), S. 283–297.
- [70] Kim, J.-H., Im, J.-G. und Park, S.-H. „Measurement of CSF Pulsation from EPI-based Human fMRI“. *NeuroImage* 257 (2022), S. 119293.
- [71] Kim, S.-G. und Ogawa, S. „Biophysical and Physiological Origins of Blood Oxygenation Level-Dependent fMRI Signals“. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 32 (2012), S. 1188–1206.
- [72] Klose, U., Strik, C., Kiefer, C. und Grodd, W. „Detection of a Relation between Respiration and CSF Pulsation with an Echoplanar Technique“. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 11 (2000), S. 438–444.
- [73] Kraft, J. N. et al. „Task-Based Functional Connectivity of the Useful Field of View (UFOV) fMRI Task“. *GeroScience* 45 (2022), S. 293–309.
- [74] Kristo, G., Rutten, G.-J., Raemaekers, M., de Gelder, B., Rombouts, S. A. und Ramsey, N. F. „Task and Task-free FMRI Reproducibility Comparison for Motor Network Identification“. *Human Brain Mapping* 35 (2012), S. 340–352.
- [75] Lasseonde, M., Sauerwein, H. C. und Lepore, F. „Extent and Limits of Callosal Plasticity: Presence of Disconnection Symptoms in Callosal Agenesis“. *Neuropsychologia. Neuropsychological And Developmental Studies Of The Corpus Callosum* 33 (1995), S. 989–1007.
- [76] Lee, M., Smyser, C. und Shimony, J. „Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications“. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 34 (2013), S. 1866–1872.
- [77] Li, G., Hu, J., Zhang, S., Fan, W., Wen, L., Wang, G. und Zhang, D. „Changes in Resting-State Cerebral Activity in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Functional MR Imaging Study“. *Frontiers in Endocrinology* 11 (2020), S. 603279.
- [78] Liu, C.-H. et al. „Changes in Resting-state Functional Connectivity in Nonacute Sciatica with Acupuncture Modulation: A Preliminary Study“. *Brain and Behavior* 10 (2020), e01494.
- [79] Liu, T. T. „Neurovascular Factors in Resting-State Functional MRI“. *NeuroImage* 80 (2013), S. 339–348.

- [80] Liu, T. T., Nalci, A. und Falahpour, M. „The Global Signal in fMRI: Nuisance or Information?“ *NeuroImage* 150 (2017), S. 213–229.
- [81] Lu, H., Jaime, S. und Yang, Y. „Origins of the Resting-State Functional MRI Signal: Potential Limitations of the “Neurocentric” Model“. *Frontiers in Neuroscience* 13 (2019), S. 1136.
- [82] Lu, M., Zhang, X., Zhang, M., Chen, H., Dou, W., Li, S. und Dai, J. „Non-Model Segmentation of Brain Glioma Tissues with the Combination of DWI and fMRI Signals“. *Bio-Medical Materials and Engineering* 26 (2015), S1315–S1324.
- [83] Lv, H. et al. „Abnormal Resting-State Functional Connectivity Study in Unilateral Pulsatile Tinnitus Patients with Single Etiology: A Seed-Based Functional Connectivity Study“. *European Journal of Radiology* 85 (2016), S. 2023–2029.
- [84] Mancuso, L., Costa, T., Nani, A., Manuello, J., Liloia, D., Gelmini, G., Panero, M., Duca, S. und Cauda, F. „The Homotopic Connectivity of the Functional Brain: A Meta-Analytic Approach“. *Scientific Reports* 9 (2019), S. 3346.
- [85] Mark, C. I., Mazerolle, E. L. und Chen, J. J. „Metabolic and Vascular Origins of the BOLD Effect: Implications for Imaging Pathology and Resting-State Brain Function“. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 42 (2015), S. 231–246.
- [86] Marrelec, G. und Fransson, P. „Assessing the Influence of Different ROI Selection Strategies on Functional Connectivity Analyses of fMRI Data Acquired During Steady-State Conditions“. *PLoS ONE* 6 (2011), e14788.
- [87] Mathias, E. J., Plank, M. J. und David, T. „A Model of Neurovascular Coupling and the BOLD Response PART II“. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 20 (2017), S. 519–529.
- [88] Mathias, E. J., Plank, M. J. und David, T. „A Model of Neurovascular Coupling and the BOLD Response: PART I“. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 20 (2017), S. 508–518.
- [89] Murphy, K., Birn, R. M. und Bandettini, P. A. „Resting-State fMRI Confounds and Cleanup“. *NeuroImage* 80 (2013), S. 349–359.
- [90] Murphy, K., Birn, R. M., Handwerker, D. A., Jones, T. B. und Bandettini, P. A. „The Impact of Global Signal Regression on Resting State Correlations: Are Anti-Correlated Networks Introduced?“ *NeuroImage* 44 (2009), S. 893–905.
- [91] Murphy, K. und Fox, M. D. „Towards a Consensus Regarding Global Signal Regression for Resting State Functional Connectivity MRI“. *Neuroimage* 154 (2017), S. 169–173.

- [92] Nemani, A. und Lowe, M. J. „Cohesive Parcellation of the Human Brain Using Resting-State fMRI“. *Journal of Neuroscience Methods* 377 (2022), S. 109629.
- [93] Norris, D. G., Zysset, S., Mildner, T. und Wiggins, C. J. „An Investigation of the Value of Spin-Echo-Based fMRI Using a Stroop Color–Word Matching Task and EPI at 3 T“. *NeuroImage* 15 (2002), S. 719–726.
- [94] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. und Tank, D. W. „Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87 (1990), S. 9868–9872.
- [95] Owen, J. P. et al. „Resting-State Networks and the Functional Connectome of the Human Brain in Agenesis of the Corpus Callosum“. *Brain Connectivity* 3 (2013), S. 547–562.
- [96] Pânzaru, M.-C., Popa, S., Lupu, A., Gavrilovici, C., Lupu, V. V. und Gorduza, E. V. „Genetic Heterogeneity in Corpus Callosum Agenesis“. *Frontiers in Genetics* 13 (2022), S. 958570.
- [97] Parkes, L. M., Schwarzbach, J. V., Bouts, A. A., Deckers, R. h. R., Pullens, P., Kerskens, C. M. und Norris, D. G. „Quantifying the Spatial Resolution of the Gradient Echo and Spin Echo BOLD Response at 3 Tesla“. *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), S. 1465–1472.
- [98] Peltier, S. J. und Noll, D. C. „T2* Dependence of Low Frequency Functional Connectivity“. *NeuroImage* 16 (2002), S. 985–992.
- [99] Pfurtscheller, G., Schwerdtfeger, A., Brunner, C., Aigner, C., Fink, D., Brito, J., Carmo, M. P. und Andrade, A. „Distinction between Neural and Vascular BOLD Oscillations and Intertwined Heart Rate Oscillations at 0.1 Hz in the Resting State and during Movement“. *PLOS ONE* 12 (2017), e0168097.
- [100] Plosnić, G., Raguž, M., Deletis, V. und Chudy, D. „Dysfunctional Connectivity as a Neurophysiologic Mechanism of Disorders of Consciousness: A Systematic Review“. *Frontiers in Neuroscience* 17 (2023), S. 1166187.
- [101] Poldrack, R. A. „Region of Interest Analysis for fMRI“. *Social cognitive and affective neuroscience* 2 (2007), S. 67–70.
- [102] Power, J. D., Cohen, A. L. et al. „Functional Network Organization of the Human Brain“. *Neuron* 72 (2011), S. 665–678.
- [103] Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. und Petersen, S. E. „Spurious but Systematic Correlations in Functional Connectivity MRI Networks Arise from Subject Motion“. *NeuroImage* 59 (2012), S. 2142–2154.

- [104] Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. und Petersen, S. E. „Steps toward Optimizing Motion Artifact Removal in Functional Connectivity MRI; a Reply to Carp“. *NeuroImage* 76 (2013), 10.1016/j.neuroimage.2012.03.017.
- [105] Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. und Petersen, S. E. „Methods to Detect, Characterize, and Remove Motion Artifact in Resting State fMRI“. *NeuroImage* 84 (2014), S. 320–341.
- [106] Rademacher, J., Galaburda, A. M., Kennedy, D. N., Filipek, P. A. und Caviness Jr., V. S. „Human Cerebral Cortex: Localization, Parcellation, and Morphometry with Magnetic Resonance Imaging“. *Journal of Cognitive Neuroscience* 4 (1992), S. 352–374.
- [107] Raichle, M. E. „The Brain’s Default Mode Network“. *Annual Review of Neuroscience* 38 (2015), S. 433–447.
- [108] Robinson-Long, M., Wang, J., Yang, Q. X., Meadowcroft, M., Golay, X. und Eslinger, P. J. „fMRI Evidence For Binding And Consolidation Pathways For Face Name Associations: Implications For Associative Memory Disorder“. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 20 (2009), S. 271–278.
- [109] Rotmensch, S. und Monteagudo, A. „Agenesis of the Corpus Callosum“. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 223 (2020), B17–B22.
- [110] Rugg-Gunn, F., Miserocchi, A. und McEvoy, A. „Epilepsy Surgery“. *Practical Neurology* 20 (2020), S. 4–14.
- [111] Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D. und Bullmore, E. „Neurophysiological Architecture of Functional Magnetic Resonance Images of Human Brain“. *Cerebral Cortex* 15 (2005), S. 1332–1342.
- [112] Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X.-N., Holmes, A. J., Eickhoff, S. B. und Yeo, B. T. T. „Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI“. *Cerebral Cortex (New York, NY)* 28 (2018), S. 3095–3114.
- [113] Schmidt, C. F., Boesiger, P. und Ishai, A. „Comparison of fMRI Activation as Measured with Gradient- and Spin-Echo EPI during Visual Perception“. *NeuroImage* 26 (2005), S. 852–859.
- [114] Schöpf, V., Windischberger, C., Kasess, C. H., Lanzenberger, R. und Moser, E. „Group ICA of Resting-State Data: A Comparison“. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 23 (2010), S. 317–325.

- [115] Schwarzbauer, C., Mildner, T., Heinke, W., Brett, M. und Deichmann, R. „Dual Echo EPI – The Method of Choice for fMRI in the Presence of Magnetic Field Inhomogeneities?“ *NeuroImage* 49 (2010), S. 316–326.
- [116] Seewoo, B. J., Joos, A. C. und Feindel, K. W. „An Analytical Workflow for Seed-Based Correlation and Independent Component Analysis in Interventional Resting-State fMRI Studies“. *Neuroscience Research* (2020).
- [117] Seitzman, B. A., Snyder, A. Z., Leuthardt, E. C. und Shimony, J. S. „The State of Resting State Networks“. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 28 (2019), S. 189–196.
- [118] Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V. und Greicius, M. D. „Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns“. *Cerebral Cortex (New York, NY)* 22 (2012), S. 158–165.
- [119] Smitha, ., Akhil Raja, K., Arun, ., Rajesh, ., Thomas, B., Kapilamoorthy, . und Kesavadas, C. „Resting State fMRI: A Review on Methods in Resting State Connectivity Analysis and Resting State Networks“. *The Neuroradiology Journal* 30 (2017), S. 305–317.
- [120] Sohn, W. S., Yoo, K., Lee, Y.-B., Seo, S. W., Na, D. L. und Jeong, Y. „Influence of ROI Selection on Resting State Functional Connectivity: An Individualized Approach for Resting State fMRI Analysis“. *Frontiers in Neuroscience* 9 (2015), S. 280.
- [121] Song, A. W., Wong, E. C., Tan, S. G. und Hyde, J. S. „Diffusion Weighted fMRI at 1.5 T“. *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1996), S. 155–158.
- [122] Spector, R., Robert Snodgrass, S. und Johanson, C. E. „A Balanced View of the Cerebrospinal Fluid Composition and Functions: Focus on Adult Humans“. *Experimental Neurology* 273 (2015), S. 57–68.
- [123] Stark, D. E. et al. „Regional Variation in Interhemispheric Coordination of Intrinsic Hemodynamic Fluctuations“. *The Journal of Neuroscience* 28 (2008), S. 13754–13764.
- [124] Strik, C., Klose, U., Erb, M., Strik, H. und Grodd, W. „Intracranial Oscillations of Cerebrospinal Fluid and Blood Flows: Analysis with Magnetic Resonance Imaging“. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 15 (2002), S. 251–258.
- [125] Taoka, T., Naganawa, S., Kawai, H., Nakane, T. und Murata, K. „Can Low b Value Diffusion Weighted Imaging Evaluate the Character of Cerebrospinal Fluid Dynamics?“ *Japanese Journal of Radiology* 37 (2019), S. 135–144.

- [126] Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M. und Radda, G. K. „Oxygenation Dependence of the Transverse Relaxation Time of Water Protons in Whole Blood at High Field“. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 714 (1982), S. 265–270.
- [127] Tieleman, A., Deblaere, K., Van Roost, D., Van Damme, O. und Achten, E. „Pre-operative fMRI in Tumour Surgery“. *European Radiology* 19 (2009), S. 2523–2534.
- [128] Tovar-Moll, F. et al. „Structural and Functional Brain Rewiring Clarifies Preserved Interhemispheric Transfer in Humans Born without the Corpus Callosum“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (2014), S. 7843–7848.
- [129] Turney, I. C., Chesebro, A. G., Rentería, M. A., Lao, P. J., Beato, J. M., Schupf, N., Mayeux, R., Manly, J. J. und Brickman, A. M. „APOE ϵ 4 and Resting-state Functional Connectivity in Racially/Ethnically Diverse Older Adults“. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 12 (2020).
- [130] Tyszka, J. M., Kennedy, D. P., Adolphs, R. und Paul, L. K. „Intact Bilateral Resting-State Networks in the Absence of the Corpus Callosum“. *The Journal of Neuroscience* 31 (2011), S. 15154–15162.
- [131] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. und Joliot, M. „Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain“. *NeuroImage* 15 (2002), S. 273–289.
- [132] Uddin, L. Q., Clare Kelly, A., Biswal, B. B., Xavier Castellanos, F. und Milham, M. P. „Functional Connectivity of Default Mode Network Components: Correlation, Anticorrelation, and Causality“. *Human Brain Mapping* 30 (2008), S. 625–637.
- [133] Uddin, L. Q., Mooshagian, E. et al. „Residual Functional Connectivity in the Split-Brain Revealed with Resting-State fMRI“. *Neuroreport* 19 (2008), S. 703–709.
- [134] Vaddiparti, A., Huang, R., Blihar, D., Du Plessis, M., Montalbano, M. J., Tubbs, R. S. und Loukas, M. „The Evolution of Corpus Callosotomy for Epilepsy Management“. *World Neurosurgery* 145 (2021), S. 455–461.
- [135] van der Knaap, L. J. und van der Ham, I. J. M. „How Does the Corpus Callosum Mediate Interhemispheric Transfer? A Review“. *Behavioural Brain Research* 223 (2011), S. 211–221.

- [136] Varikuti, D. P., Hoffstaedter, F., Genon, S., Schwender, H., Reid, A. T. und Eickhoff, S. B. „Resting-State Test-Retest Reliability of a Priori Defined Canonical Networks over Different Preprocessing Steps“. *Brain Structure & Function* 222 (2017), S. 1447–1468.
- [137] Vuksanović, V. und Hövel, P. „Functional Connectivity of Distant Cortical Regions: Role of Remote Synchronization and Symmetry in Interactions“. *NeuroImage* 97 (2014), S. 1–8.
- [138] Weiskopf, N., Hutton, C., Josephs, O. und Deichmann, R. „Optimal EPI Parameters for Reduction of Susceptibility-Induced BOLD Sensitivity Losses: A Whole-Brain Analysis at 3 T and 1.5 T“. *NeuroImage* 33 (2006), S. 493–504.
- [139] Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E. und Windischberger, C. „Correlations and Anticorrelations in Resting-State Functional Connectivity MRI: A Quantitative Comparison of Preprocessing Strategies“. *NeuroImage* 47 (2009), S. 1408–1416.
- [140] Wilson, M. H. „Monro-Kellie 2.0: The Dynamic Vascular and Venous Pathophysiological Components of Intracranial Pressure“. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36 (2016), S. 1338–1350.
- [141] Windischberger, C., Langenberger, H., Sycha, T., Tschernko, E. M., Fuchsjäger-Mayerl, G., Schmetterer, L. und Moser, E. „On the Origin of Respiratory Artifacts in BOLD-EPI of the Human Brain“. *Magnetic Resonance Imaging* 20 (2002), S. 575–582.
- [142] Wise, R. G., Ide, K., Poulin, M. J. und Tracey, I. „Resting Fluctuations in Arterial Carbon Dioxide Induce Significant Low Frequency Variations in BOLD Signal“. *NeuroImage* 21 (2004), S. 1652–1664.
- [143] Wu, C. W., Chen, C.-L., Liu, P.-Y., Chao, Y.-P., Biswal, B. B. und Lin, C.-P. „Empirical Evaluations of Slice-Timing, Smoothing, and Normalization Effects in Seed-Based, Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Analyses“. *Brain Connectivity* 1 (2011), S. 401–410.
- [144] Yan. „DPARF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI“. *Frontiers in System Neuroscience* (2010).
- [145] Yan, C.-G., Cheung, B. et al. „A Comprehensive Assessment of Regional Variation in the Impact of Head Micromovements on Functional Connectomics“. *NeuroImage* 76 (2013), S. 183–201.

- [146] Yan, C.-G., Craddock, R. C., He, Y. und Milham, M. P. „Addressing Head Motion Dependencies for Small-World Topologies in Functional Connectomics“. *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (2013), S. 910.
- [147] Yan, C.-G., Wang, X.-D., Zuo, X.-N. und Zang, Y.-F. „DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging“. *Neuroinformatics* 14 (2016), S. 339–351.
- [148] Yang, H.-C. (, Inglis, B., Talavage, T. M., Nair, V. V., Yao, J. (, Fitzgerald, B., Schwichtenberg, A. J. und Tong, Y. „Coupling between Cerebrovascular Oscillations and CSF Flow Fluctuations during Wakefulness: An fMRI Study“. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 42 (2022), S. 1091–1103.
- [149] Yuan, J., Song, X., Kuan, E., Wang, S., Zuo, L., Ongur, D., Hu, W. und Du, F. „The Structural Basis for Interhemispheric Functional Connectivity: Evidence from Individuals with Agenesis of the Corpus Callosum“. *NeuroImage. Clinical* 28 (2020), S. 102425.
- [150] Yuan, L.-X., Zhao, N., Wang, X.-Q., Lv, Y.-T. und He, H. „Echo Time Dependency of Local Activity Metrics of Resting-State Functional MRI“. *Frontiers in Neuroscience* 15 (2021), S. 619412.
- [151] Yuen, N. H., Osachoff, N. und Chen, J. J. „Intrinsic Frequencies of the Resting-State fMRI Signal: The Frequency Dependence of Functional Connectivity and the Effect of Mode Mixing“. *Frontiers in Neuroscience* 13 (2019), S. 900.
- [152] Zhong, J., Kennan, R. P., Fulbright, R. K. und Gore, J. C. „Quantification of Intravascular and Extravascular Contributions to BOLD Effects Induced by Alteration in Oxygenation or Intravascular Contrast Agents“. *Magnetic Resonance in Medicine* 40 (1998), S. 526–536.
- [153] Zhu, D. C. und Majumdar, S. „Integration of Resting-State FMRI and Diffusion-Weighted MRI Connectivity Analyses of the Human Brain: Limitations and Improvement“. *Journal of Neuroimaging* 24 (2014), S. 176–186.
- [154] Zou, P., Hutchins, S. B., Dutkiewicz, R. M., Li, C.-S. und Ogg, R. J. „Effects of EPI Readout Bandwidth on Measured Activation Map and BOLD Response in fMRI Experiments“. *NeuroImage* 27 (2005), S. 15–25.
- [155] Zuo, X.-N. et al. „Growing Together and Growing Apart: Regional and Sex Differences in the Lifespan Developmental Trajectories of Functional Homotopy“. *The Journal of Neuroscience* 30 (2010), S. 15034–15043.

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Suszeptibilitätsbedingte Artefakte in Abhängigkeit von Sequenz und Bandbreite | 12 |
| 2 | Darstellung der motorischen Aktivierung bei einer tb-fMRT-Messung mit GE-EPI-Sequenz und einer Bandbreite von 1672 Hz/Px | 21 |
| 3 | Restingstate-Signalverlauf | 22 |
| 4 | Anordnung der ROIs | 24 |
| 5 | Profil einer Nebendiagonale mit den Korrelationskoeffizienten zwischen allen homotopen Hirnregionenpaaren | 25 |
| 6 | Signalverläufe bei Motoraktivierung mit hoher Bandbreite (1672 Hz/Px) bei den Sequenzen (a) GE-HBW und (b) SE-HBW | 28 |
| 7 | Signalverläufe bei Motoraktivierung mit reduzierter Bandbreite (754 Hz/Px) bei den Sequenzen (a) GE-LBW und (b) SE-LBW | 29 |
| 8 | Signalverläufe bei tb-fMRT-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzen | 30 |
| 9 | Profile der Nebendiagonalen bei 8 Versuchspersonen | 33 |
| 10 | Darstellung der Korrelationskoeffizienten auf der Nebendiagonale bei verschiedenen Berechnungsmethoden | 34 |
| 11 | Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten der Gesamtmatrizen bei verschiedenen Berechnungsmethoden | 35 |
| 12 | Korrelationsmatrix (a) mit und (b) ohne Global Signal Regression | 36 |
| 13 | Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten bei Berechnungen mit und ohne Global Signal Regression (GSR) | 37 |
| 14 | Darstellung der Korrelationskoeffizienten auf der Nebendiagonale bei Berechnung mit und ohne Global Signal Regression (GSR) | 38 |
| 15 | Darstellung der Korrelationskoeffizienten auf der Nebendiagonale bei Berechnungen mit unterschiedlich großen ROIs | 41 |
| 16 | Verteilung der Korrelationswerte bei verschiedenen ROI-Größen | 42 |
| 17 | Verteilung der mHFC-Werte der Einzelmessungen verschiedener Messsequenzen | 43 |
| 18 | Gemittelte Korrelationsmatrizen mit unterschiedlichen Messsequenzen . . | 43 |
| 19 | Profil der Rechts-Links-Korrelationen bei verschiedenen Messsequenzen . | 44 |
| 20 | Verteilung der Korrelationswerte aus den Gruppenmatrizen der Sequenzen GE-std., GE-mod. und SE-b0 | 45 |
| 21 | Abschwächung des Liquorsignals | 46 |
| 22 | Gemittelte Korrelationsmatrizen mit unterschiedlichen b-Werten | 47 |

| | | |
|----|---|----|
| 23 | Verteilung der mHFC-Werte der Einzelmessungen bei verschiedenen b-Werten | 48 |
| 24 | Profil der Rechts-Links-Korrelationen bei rs-fMRT-Messungen mit Diffusionsgradienten mit den b-Werten 0 s/mm ² (rot) und 1000 s/mm ² (grün) . | 48 |
| 25 | Verteilung der Korrelationswerte aus den Gruppenmatrizen der Sequenzen SE-b0 und SE-b1000 | 49 |
| 26 | Korrelationsmatrizen bei unterschiedlichen b-Werten | 50 |
| 27 | GE-EPI-Bilder mit variiertes Schichtdicke | 51 |
| 28 | Korrelationsmatrizen von zwei Messungen mit unterschiedlicher Schichtdicke | 52 |
| 29 | Anatomische Bilder der Versuchsperson mit Corpus-callosum-Agenesie in coronaler, sagittaler und transversaler Schnittebene | 52 |
| 30 | Korrelationsmatrix der Versuchsperson mit Corpus-callosum-Agenesie . . | 53 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Sequenzparameter Localizer und MPRAGE | 10 |
| 2 | Sequenzparameter der tb-fMRT-Messungen | 13 |
| 3 | Sequenzparameter rs-fMRT-Messungen | 14 |
| 4 | Diffusionsgewichtung bei rs-fMRT-Messungen | 15 |
| 5 | Sequenzparameter bei Variation der Schichtdicke | 16 |
| 6 | Sequenzparameter bei Corpus-callosum-Agenesie | 17 |
| 7 | Anordnung der AAL-Regionen | 26 |
| 8 | Grenzwerte und Signaldifferenzen bei verschiedenen tb-fMRT-Sequenzen | 29 |
| 9 | Preprocessing Berechnungsschemata | 32 |
| 10 | Mittlere homotope funktionelle Konnektivität (mHFC) bei verschiedenen Berechnungsmethoden | 34 |
| 11 | Größe der Regionen des AAL-Atlas | 39 |
| 12 | Größe und Korrelationen der ROIs bei verschiedenen Radien | 40 |
| 13 | mHFC-Werte und Standardabweichungen für die Gruppenauswertung verschiedener Sequenzen | 44 |
| 14 | mHFC-Werte und Standardabweichungen für die Gruppenauswertung bei verschiedenen b-Werten | 47 |
| 15 | mHFC-Werte mit Standardabweichungen (\pm) bei zwei Versuchspersonen bei verschiedenen DWI-Sequenzen | 50 |

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Uwe Klose durchgeführt.

Die Erhebung der MR-Daten von 10 Versuchspersonen erfolgte nach Einarbeitung durch Prof. Dr. Uwe Klose von mir und in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Uwe Klose. Die MR-Daten einer weiteren Versuchsperson wurden von Dr. Tobias Lindig erhoben und zur Verfügung gestellt.

Die vollständige Vorverarbeitung der fMRT-Daten erfolgte eigenständig durch mich. Die Auswertung der fMRT-Daten wurde nach Beratung und Anleitung durch Prof. Dr. Klose von mir durchgeführt.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 23.09.2024

Janina Gröger

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotion unterstützt haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Uwe Klose für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit sowie die umfangreiche Betreuung und enge Zusammenarbeit während des gesamten Forschungsprojektes.

Weiterhin möchte ich mich bei Bernd Kardatzki und Rupert Kolb für die Unterstützung am Arbeitsplatz und die Hilfe bei vielen technischen und organisatorischen Fragen bedanken. Mein Dank gilt auch Silke Buschbach, die mir bei der Planung und Durchführung der fMRT-Messungen eine große Hilfe war. Außerdem danke ich Dr. Leonie Zerweck und Jakob Wertz für ihre Unterstützung in der Einarbeitungsphase.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Meinen Eltern danke ich für die langjährige Unterstützung, Ermutigung und Begleitung während der Promotion und des gesamten Studiums. Meinen Freunden und Geschwistern danke ich dafür, dass sie mir immer zur Seite standen und mir die Ablenkung boten, die ich brauchte, um einen klaren Kopf zu behalten. Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder Friedolin, der mir durch seine Unterstützung bei Computer- und Matlabfragen eine wertvolle Hilfe war.