

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie,
Diabetologie, Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Vergleich der Lateralisierung von fMRT-erhobenen
Sprachfunktionen anhand von Scanner-generierten
versus extern berechneten statistischen
Parameterkarten**

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

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

vorgelegt von

Sautter, Marisa, geb. Boelen

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Bender

Tag der Disputation: 30.05.2022

Meiner Mama

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1. Einführung in die Thematik.....	12
1.2. Die funktionelle Magnetresonanztomographie	16
1.2.1. Physikalische Grundlagen.....	17
1.2.2. Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie	18
1.2.3. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis	20
1.2.4. Auswertung einer fMRT-Untersuchung.....	23
1.2.4.1. (Nah-)Echtzeitverfahren und externes Verfahren	26
1.3. Hypothese der vorliegenden Arbeit	28
2. Material und Methoden	29
2.1. Patientenkollektiv und Datenselektion.....	29
2.2. Charakterisierung des Patientenkollektives.....	31
2.3. Informationen der bereits stattgefundenen fMRT-Untersuchungen ...	34
2.3.1. Indikationen der fMRT-Untersuchungen	34
2.3.2. Datenakquisition.....	35
2.3.3. Übersicht der bearbeiteten Sprachaufgaben und deren experimentelles Design	35
2.4. Die Scanner-generierten statistischen Parameterkarten.....	38
2.4.1. Informationen zur Erhebung der Scanner-generierten statistischen Parameterkarten	38
2.5. Definition des Goldstandards	40
2.6. Generierung der extern berechneten statistischen Parameterkarten.	41
2.6.1. Datenvorverarbeitung.....	43

2.6.2.	Statistische Analyse	47
2.6.2.1.	Analyse auf der ersten Ebene	47
2.7.	Vergleichbarkeit der Scanner-generierten und der extern berechneten statistischen Parameterkarten	48
2.8.	Aktivierungsmuster der verschiedenen Sprachaufgaben	49
2.9.	Analyse der t-Werte.....	50
2.10.	Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion.....	50
3.	Ergebnisse.....	52
3.1.	MR-Datensätze und statische Parameterkarten.....	52
3.2.	Aktivierungsmuster der eingeschlossenen Sprachaufgaben	53
3.3.	Ergebnisse der Analyse der t-Werte.....	55
3.4.	Ergebnisse der Berechnung der Lateralisierungsindices von fMRT erhobenen Sprachfunktionen und Betrachtung möglicher Einflussfaktoren	56
3.4.1.	Ergebnisse der Berechnung anhand Scanner-generierten statistischen Parameterkarten und Betrachtung des möglichen Einflusses von Scan-zu-Scan Kopfbewegungen....	56
3.4.2.	Ergebnisse der Berechnung anhand extern berechneten statistischen Parameterkarten sowie Betrachtung des möglichen Einflusses von bestimmten Datenvorverarbeitungsschritten	57
3.5.	Vergleichende Analyse der Lateralisierungsindices	61
3.5.1.	Piepgeschichten-Aufgabe	61
3.5.2.	Synonym-Aufgabe.....	63
3.5.3.	Vokalidentifikationsaufgabe	66
3.5.4.	Wortkettengenerierungsaufgabe.....	69

4. Diskussion	73
4.1. MR-Datensätze.....	73
4.2. Vergleich anhand eines Lateralisierungsindex	74
4.3. Mögliche Einflussfaktoren auf die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion.....	75
4.4. Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren .	78
4.5. Limitierungen und Ausblick.....	85
4.6. Schlussfolgerung	86
5. Zusammenfassung	87
6. Literaturverzeichnis	89
7. Erklärung zum Eigenteil	108
8. Danksagung.....	109
9. Lebenslauf	111

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BOLD-Effekt.....	19
Abbildung 2: Schematische Darstellung über die Entstehung des Patientenkollektives der vorliegenden Arbeit.....	30
Abbildung 3: Darstellung des Ansatzes der vorliegenden Arbeit.....	41
Abbildung 4: Übersicht der externen Datenverarbeitung mit SPM 12	43
Abbildung 5: Darstellung der Aktivierung während der Piepgeschichten-Aufgabe	53
Abbildung 6: Darstellung der Aktivierung während der Synonym-Aufgabe	54
Abbildung 7: Darstellung der Aktivierung während der Vokalidentifikationsaufgabe	54
Abbildung 8: Darstellung der Aktivierung während der Wortkettengenerierungsaufgabe.....	55
Abbildung 9: Vergleich der Lateralisierungsindices unter Betrachtung verschiedener Gauß-Filter	58
Abbildung 10: Vergleich der Lateralisierungsindices unter Betrachtung des Motion Fingerprints	60
Abbildung 11: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Piepgeschichten-Aufgabe	61
Abbildung 12: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Piepgeschichten-Aufgabe	62
Abbildung 13: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Synonym-Aufgabe	64
Abbildung 14: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Synonym-Aufgabe	65
Abbildung 15: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Vokalidentifikationsaufgabe	67
Abbildung 16: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Vokalidentifikationsaufgabe	68
Abbildung 17: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Wortkettengenerierungsaufgabe.....	70

Abbildung 18: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die
Wortkettengenerierungsaufgabe.....71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zugrundeliegende Erkrankungen bei Patienten mit Epilepsie (n=110).....	32
Tabelle 2: Zugrundeliegende Erkrankungen bei Patienten ohne Epilepsie (n=4).....	32
Tabelle 3: Medikamentenübersicht	33
Tabelle 4: Perzeptive Sprachaufgaben.....	36
Tabelle 5: Produktive Sprachaufgaben.....	37
Tabelle 6: Lateralisierungsindices – Berechnung anhand Scanner-generierten statistischen Parameterkarten	56
Tabelle 7: Lateralisierungsindices – Berechnung anhand extern berechneten statistischen Parameterkarten unter Betrachtung verschiedener Gauß-Filter	57
Tabelle 8: Lateralisierungsindices – Berechnung anhand extern berechneten statistischen Parameterkarten unter Betrachtung des Motion Fingerprints.....	59
Tabelle 9: Vergleich der Lateralisierungsindices der 15 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Piepgeschichten-Aufgabe.....	63
Tabelle 10: Vergleich der Lateralisierungsindices der 13 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Synonym-Aufgabe	66
Tabelle 11: Vergleich der Lateralisierungsindices der 20 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Vokalidentifikationsaufgabe	69
Tabelle 12: Vergleich der Lateralisierungsindices der 17 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Wortkettengenerierungsaufgabe	72

Abkürzungsverzeichnis

B_0	äußeres Magnetfeld
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i> (abhängig vom Blutsauerstoffgehalt)
BST	<i>beep-story task</i> (Piepgeschichten-Aufgabe)
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> (Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin)
EP	extern berechnete statistische Parameterkarte
EP_4	extern berechnete statistische Parameterkarte, welche anhand des Ansatzes a berechnet wurde
EP_6	extern berechnete statistische Parameterkarte, welche anhand des Ansatzes b berechnet wurde
EP_8	extern berechnete statistische Parameterkarte, welche anhand des Ansatzes c berechnet wurde
EP_4_MFP	extern berechnete statistische Parameterkarte, welche anhand des Ansatzes d berechnet wurde
EP_6_MFP	extern berechnete statistische Parameterkarte, welche anhand des Ansatzes e berechnet wurde
EP_8_MFP	extern berechnete statistische Parameterkarte, welche anhand des Ansatzes f berechnet wurde
EPI	<i>echo-planar imaging</i> (Echo-Planar-Bildgebung)
et al.	<i>et alii, et aliae</i> (und andere)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	<i>general linear model</i> (allgemein lineare Modell)
HQ	hohe Qualität, kennzeichnet die Subgruppe
Hz	Hertz
LI	Lateralisierungsindex
LI _{all}	alle Lateralisierungsindices
LI _{EP}	Lateralisierungsindices der Subgruppe, welche anhand der extern berechneten statistischen Parameterkarten des Ansatzes b berechnet wurden

LI _{HQ}	Lateralisierungsindices der Subgruppe
LI _{SP}	Lateralisierungsindices der Subgruppe, welche anhand der Scanner-generierten statistischen Parameterkarten berechnet wurden
MAD	<i>median absolute deviation</i> (mittlere absolute Abweichung vom Median)
MFP	Motion Fingerprint
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NifTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i> (etwa Technologieinitiative für Neuroimaging-Informatik)
n	Anzahl
OGT	<i>opposite-generation task</i> (Gegensatzgenerierungsaufgabe)
PACS	<i>picture archiving and communication system</i> (Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem)
SLT	<i>story-listing task</i> (Geschichtenhören-Aufgabe)
SNR	<i>signal-to-noise ratio</i> (Signal-zu-Rausch-Verhältnis)
SP	Scanner-generierte statistische Parameterkarte
SPM	<i>statistical parametric mapping</i> (statistische parametrische Kartierung)
STS	<i>scan-to-scan displacement</i> (Scan-zu-Scan Verschiebung)
SYN	<i>synonym task</i> (Synonym-Aufgabe)
TD	<i>total displacement</i> (Totale Verschiebung)
VGT	<i>verb-generation task</i> (Verbgenerierungsaufgabe)
VI	<i>vowel-identification task</i> (Vokalidentifikationsaufgabe)
WGT	<i>word-generation task</i> (Wortgenerierungsaufgabe)
WCT	<i>word-chain task</i> (Wortkettengenerierungsaufgabe)

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, beträgt 3-4% (Hesdorffer et al., 2011). Ein Viertel aller Neuerkrankten sind Kinder (Inzidenz von etwa 60/100.000 in Deutschland), vor allem im ersten Lebensjahr ist das Erkrankungsrisiko sehr hoch (Camfield et al., 1996; Dose und Sitepu, 1983; Forsgren et al., 2005; Freitag et al., 2001; Neubauer et al., 2008). Ein zweites Maximum tritt nach dem 60. Lebensjahr auf (Pfäfflin und May, 2014; Sillanpää et al., 2011).

Unter einer Epilepsie versteht man dabei eine Erkrankung des Gehirns, bei der mindestens zwei nicht-provozierte (oder reflexartige) Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten. Die Diagnose kann zudem nach einem nicht-provozierten Anfall (oder reflexartigen Anfall) gestellt werden, wenn eine Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle in den nächsten zehn Jahren vorliegt, ähnlich dem allgemeinen Rezidivrisiko (mindestens 60 %) nach zwei nicht-provozierten Anfällen oder wenn ein Epilepsiesyndrom besteht (Fisher et al., 2014). Nach der neueren Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, „International League Against Epilepsy“) ist eine Diagnosestellung auch nach einem Anfall bereits möglich, wenn sich assoziierte Elektroenzephalographie-Auffälligkeiten oder eine ursächliche strukturelle Läsion finden (Falco-Walter et al., 2018). Hingegen bezeichnet man eine vorübergehende Änderung des Verhaltens oder Befindens aufgrund einer abnormalen übermäßigen oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn als epileptischen Anfall (Fisher et al., 2005). Die Ursachen einer Epilepsie sind sehr unterschiedlich. Aktuell werden sechs ätiologische Gruppen unterschieden: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunvermittelt und unbekannt (Scheffer et al., 2017).

Um eine optimale Behandlung einer Epilepsie zu erzielen, sollte zuvor eine Klassifikation der Epilepsie erfolgen (Neubauer und Hahn, 2019). In einem

dreistufigen Prozess wird zunächst auf die Anfallsform („fokal“, „generalisiert“ und „unklassifiziert“) eingegangen, anschließend die Art der Epilepsie bestimmt. Hierbei unterscheidet man eine „fokale“ Epilepsie von einer „generalisierten“ Epilepsie, einer „kombiniert generalisierten und fokalen“ Epilepsie oder einer „unklassifizierten“ Epilepsie. In Zusammenschau mit weiteren Befunden (z. B. Elektroenzephalographie-Befunde, Befunde bildgebender Untersuchungsmethoden) sowie den individuellen Patientendaten (z. B. Alter) sollte schließlich, wenn möglich, ein Epilepsiesyndrom bestimmt werden. Komorbiditäten und die bereits oben erwähnten ätiologischen Gruppen sollten in diesem Prozess mit eingebunden werden (Scheffer et al., 2017). Die Behandlung einer Epilepsie erfolgt typischerweise mit antikonvulsiven Medikamenten, welche die ansonsten spontan und oft unvorhersehbar auftretenden epileptischen Anfälle verhindern sollen (Perucca et al., 2018). Die meisten Patienten können in dieser Form adäquat behandelt werden. Allerdings entwickelt sich bei einer kleineren Gruppe eine sogenannte pharmakoresistente oder therapieschwierige Epilepsie. Hierunter subsumiert man die Patienten, die nach einer Therapie mit mindestens zwei antikonvulsiven Medikamenten weiterhin nicht anfallsfrei sind (Kwan et al., 2010). Im Falle einer fokalen Epilepsie kann eine Anfallsfreiheit bzw. eine deutliche Anfallsreduktion durch die operative Resektion der epileptogenen Zone erzielt werden (Jobst und Cascino, 2015; Lüders et al., 2006; Rolston, 2016). Vor allem bei Kindern sollte eine solche neurochirurgische Intervention (also eine epilepsiechirurgische Maßnahme) frühzeitig erwogen werden (Dwivedi et al., 2017; Loddenkemper et al., 2007; Neubauer et al., 2008). Diese ist jedoch, in Abhängigkeit von der Lokalisation der epileptogenen Zone, mit dem Risiko postoperativer neurologischer Defizite verbunden (Baumgartner, 2009). Hierbei treten neurologische Defizite in einigen kortikalen Arealen sicher vorhersehbar auf (auch eloquente Areale genannt), bei Operationen in anderen Regionen ist das Risiko geringer (Rolston, 2016).

Die Planung einer solchen neurochirurgischen Intervention hat zum Ziel postoperative neurologische Defizite möglichst zu vermeiden. Dem Erhalt der

sprachlichen Fähigkeiten kommt hier eine erhebliche Bedeutung zu, da die verschiedenen Sprachzentren (siehe unten) unter anderem im und in der Nachbarschaft des Temporallappens lokalisiert sind, welcher bei Epilepsie häufig involviert ist. Gerade bei diesen Temporallappenepilepsien ist eine neurochirurgische Intervention von großer Bedeutung (Barba et al., 2021; Engel et al., 2012; Engel et al., 2003; Tellez-Zenteno et al., 2005; Wiebe et al., 2001).

Durch vorangegangene Ereignisse, beispielsweise einen frühen Insult oder sehr häufige, frühe epileptische Anfälle, kann die Sprachfunktion (Lokalisation) bereits präoperativ deutlich verändert sein (Reorganisation) (Chou et al., 2018; Lenneberg, 1967; Müller et al., 1998; Tillema et al., 2008; Wilke et al., 2011; Yuan et al., 2006). So können früh erworbene Läsionen in der linken Hemisphäre des menschlichen Gehirns zu einer Reorganisation der Sprachfunktion in der nicht betroffenen rechten Hemisphäre führen (Lidzba et al., 2006; Lidzba et al., 2008; Rasmussen und Milner, 1977; Staudt et al., 2001; Staudt et al., 2002). Bereits die Störung eines der Sprachzentren kann klinisch distinkte und alltagsrelevante Defizite der Sprachfunktion hervorrufen. Eine ausschließlich anatomische (strukturelle) Identifikation dieser Hirnregionen ist dabei mit relevanten Unsicherheiten behaftet und sollte durch eine funktionelle Identifikation erweitert werden (Baumgartner und Pirker, 2013; Binder et al., 1997; Erb und Saur, 2007).

Hierbei muss Folgendes mit einbezogen werden: Die klassischen Sprachzentren befinden sich im Gyrus frontalis inferior („Zentrum der Sprachproduktion“) sowie im posterioren Gyrus temporalis superior („Zentrum des Sprachverständnisses“) und wurden schon von Broca und Wernicke als linkshemisphärisch lokalisiert beschrieben (Wernicke, 1874; Broca, 1861). Eine weitere Komponente, das „Begriffszentrum“, wurde von Lichtheim als „diffus“ lokalisiert beschrieben (Lichtheim, 1885). Als Verbindung zwischen Gyrus frontalis inferior und posterioren Gyrus temporalis superior wurden die „Fibra propria“ (heute Fasciulus arcuatus) identifiziert (Wernicke, 1874; Lichtheim, 1885). Zudem erweiterte Geschwind das Wernicke-Lichtheim-Modell um eine

weitere Komponente, den linken Gyrus angularis (Geschwind, 1965). Dieses klassische Modell war 100 Jahre gültig (Bookheimer, 2002; Graves, 1997; Poeppel et al., 2012).

Durch den Einsatz von bildgebenden Untersuchungsmethoden sowie unter Einbeziehung linguistischer Prozesse (beispielsweise phonologische, semantische oder syntaktische Prozesse) erwies sich dieses klassische Modell anatomisch als „unterspezifiziert“ (Binder et al., 1997; Bookheimer, 2002; Poeppel und Hickok, 2004; Shalom und Poeppel, 2008). Mehr und mehr zeigt sich, dass der Sprachfähigkeit ein komplexes Netzwerk zu Grunde liegt, welches eine große interpersonelle Variabilität aufweist (Bidula et al., 2017; Démonet et al., 2005; Hill et al., 2019; Price, 2000; Price, 2010; Seghier et al., 2004; Tzourio-Mazoyer et al., 2017; Vanacôr et al., 2021).

Ein weiterer Bestandteil der präoperativen Diagnostik ist die individuelle Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion (Adcock et al., 2003; Binder, 2011; Binder et al., 1996; Carpentier et al., 2001; Phillips et al., 2021; Ruff et al., 2008). Denn schon seit Broca ist die hemisphärische Lateralisierung der Sprachfunktion kontinuierlich beschrieben worden (Frost et al., 1999; Josse und Tzourio-Mazoyer, 2004; Springer et al., 1999). Aus der Literatur geht hervor, dass diese „hemisphärische Spezialisierung“ im Kindesalter zunimmt (Everts et al., 2009; Holland et al., 2001; Ressel et al., 2008). Ahmad et al. (2003) beschreiben eine eindeutige Lateralisierung der Sprachfunktion ab dem fünften Lebensjahr. Andererseits wird für das Sprachverständnis eine Aktivierung deckungsgleicher Areale in beiden Hemisphären beschrieben (Binder et al., 2008), ebenso eine Beteiligung grundsätzlich beider Hemisphären (Huber et al., 2000).

Lange bekannt ist ein gewisser Zusammenhang zwischen der Händigkeit und der zerebralen Sprachrepräsentation (Broca, 1861). Anhand der klinischen Händigkeit auf Lateralisierung der Sprachfunktion zu schließen, ist allerdings mit hoher Unsicherheit behaftet. Klinische Händigkeit und linksseitige

Sprachdominanz gehen nur bei Rechtshändern nahezu parallel einher: 92,5-96 % der Rechtshänder weisen eine linksseitige Sprachdominanz auf (Hund-Georgiadis et al., 2002; Knecht et al., 2000; Pujol et al., 1999). Dagegen wird für Linkshänder in 47-76 % eine linksseitige Sprachdominanz, eine rechtsseitige Sprachdominanz in 10-41 % und eine bilaterale Sprachdominanz in 12-14 % beschrieben (Hund-Georgiadis et al., 2002; Pujol et al., 1999). Szaflarski et al. (2012) untersuchten die Händigkeit von Kindern: 91-93 % der Rechtshändler wiesen dabei eine linksseitige Sprachdominanz, 2 % eine rechtsseitige Sprachdominanz sowie 6-7 % eine bilaterale Sprachdominanz auf. Bei den Linkshändlern hingegen lag zwar in 67-85 % eine linksseitige Sprachdominanz, aber in 4-11 % eine rechtsseitige Sprachdominanz und in 11-22 % eine bilaterale Sprachdominanz vor.

Zusammenfassend ist eine individuelle präoperative (strukturelle und funktionelle) Diagnostik der Sprachfunktion vor einer neurochirurgischen Intervention zur Vermeidung von postoperativer neurologischer Defizite in der Sprachdomäne unabdingbar (Baumgartner und Pirker, 2013).

1.2. Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Während die Magnetresonanztomographie (MRT) hochauflösende strukturelle Bilder generiert, werden mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Bildreihen generiert. Aus den hieraus extrahierbaren Signalveränderungen im Zeitverlauf kann auf die zugrundeliegende neuronale Aktivität geschlossen werden (Woolrich et al., 2016). So kann eine indirekte Aussage über die funktionelle Organisation des Gehirns getroffen werden, die, wie bereits oben beschrieben, zusätzliche Informationen über eine Hirnfunktion aufzeigt und eine „Orientierungshilfe“ für den Operateur vor einer neurochirurgischen Intervention darstellt (Bizzi et al., 2008; Erb und Saur, 2007).

Die fMRT eignet sich hervorragend zur (präoperativen) Diagnostik der Sprachfunktion (Gizewski, 2016; Hertz-Pannier et al., 1997; Rosazza et al., 2013; Rutten und Ramsey, 2010; Sabsevitz et al., 2003). Ergebnisse korrelieren dabei sehr eng mit den Ergebnissen, welche anhand des invasiven Wada-Tests gewonnen wurden (Binder et al., 1996; Desmond et al., 1995; Htet et al., 2021; Lehericy et al., 2000; Woermann et al., 2003). Aufgrund der fehlenden Invasivität und des geringen Nebenwirkungsspektrums ist eine fMRT-Untersuchung im Vergleich beliebig oft wiederholbar und wird durch ihre fehlende Strahlenbelastung zunehmend bei Kindern eingesetzt (Gaillard et al., 2000; Hertz-Pannier et al., 1997; Holland et al., 2001; Kanal et al., 2013; O'Shaughnessy et al., 2008; Rivkin, 2000; Schmidt et al., 2011; Tarta-Arsene et al., 2011; Wilke et al., 2003).

1.2.1. Physikalische Grundlagen

Der strukturellen sowie funktionellen MRT liegt der physikalische Effekt der magnetischen Kernspinresonanz zugrunde, erstmal beschrieben von Edward M. Purcell et al. (1946) und Felix Bloch (1946).

Die magnetische Kernspinresonanz beruht darauf, dass Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen einen eigenen Drehimpuls (Kernspin) besitzen und somit ein eigenes Magnetfeld aufweisen. In einem magnetisch feldlosen Raum liegen die Kernspin-Achsen dieser Protonen ungeordnet vor. Wird der menschliche Körper einem starken äußeren Magnetfeld (B_0 , [Tesla]) ausgesetzt, richten sich die Kernspin-Achsen (parallel oder antiparallel) entlang der Feldlinien des B_0 aus und eine longitudinale Magnetisierung entsteht. Durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls (senkrecht zur Richtung zum B_0) werden die Kernspins ausgelenkt. Eine transversale Magnetisierung wird erzeugt. Anschließend kehren sie in ihren Grundzustand zurück, dies wird als Relaxation bezeichnet. Hierbei entsteht ein messbares Signal in Form einer elektromagnetischen Strahlung, das mit einer Antenne erfasst wird, das Magnetresonanz (MR)-Signal. Da Wasser im menschlichen Körper in großer

Menge vorkommt, werden in der klinischen MRT vor allem die Signale von an Wasser gebundenen Protonen genutzt und betrachtet.

Mithilfe von weiteren magnetischen Feldgradienten (G_x , G_y und G_z) erfolgt im Weiteren eine Ortskodierung. So können MR-Signale einzelnen Volumenelementen (auch Voxel genannt) mittels Fourier-Transformation des MR-Signals (Spektralzerlegung) zugeordnet werden. Dadurch wird ein dreidimensionales Bild generiert. (Weishaupt, 2014; Stöcker und Shah, 2013).

1.2.2. Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die fMRT beruht auf der Beobachtung, dass eine neuronale Aktivierung mit physiologischen Veränderungen im menschlichen Gehirn einhergeht. Diese können mittels fMRT detektiert werden (Belliveau et al., 1991; Heeger und Ress, 2002). So geht eine erhöhte neuronale Aktivität mit einer lokalen Glutamat-getriggerten Steigerung des Glukosestoffwechsels (im Bereich der Synapsen) und einem lokal erhöhten Sauerstoffverbrauch einher. In diesem Zusammenhang steigen der regionale Blutfluss und das Blutvolumen an (Vasodilatation) (Buxton et al., 1998; Davis et al., 1998; Fox et al., 1988; Magistretti und Pellerin, 1999; Vanzetta und Grinvald, 1999). Der Anstieg des regionalen Blutflusses korreliert dabei mit der neuronalen Aktivierung einer Hirnfunktion (Fox et al., 1986; Fox und Raichle, 1986; Roy und Sherrington, 1890).

Das am häufigsten angewandte Verfahren, um diese physiologischen Veränderungen zu detektieren, ist die „blood oxygenation level dependent“ (BOLD) fMRT (Buxton et al., 1998; Kwong et al., 1992; Ogawa und Lee, 1990; Ogawa et al., 1990). Der BOLD-Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (Pauling und Coryell, 1936). Während oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist, verursacht der Paramagnetismus des Desoxyhämoglobins eine Magnetfeldinhomogenität in seiner Umgebung (Thulborn et al., 1982). Aufgrund eines veränderten Verhältnisses von oxygeniertem und

desoxygeniertem Hämoglobin im Blut während der neuronalen Aktivierung kann somit eine lokale Signalerhöhung detektiert werden (siehe Abbildung 1). Das Blut bzw. das Hämoglobin fungiert dabei als natürlicher Indikator (Kwong et al., 1992).

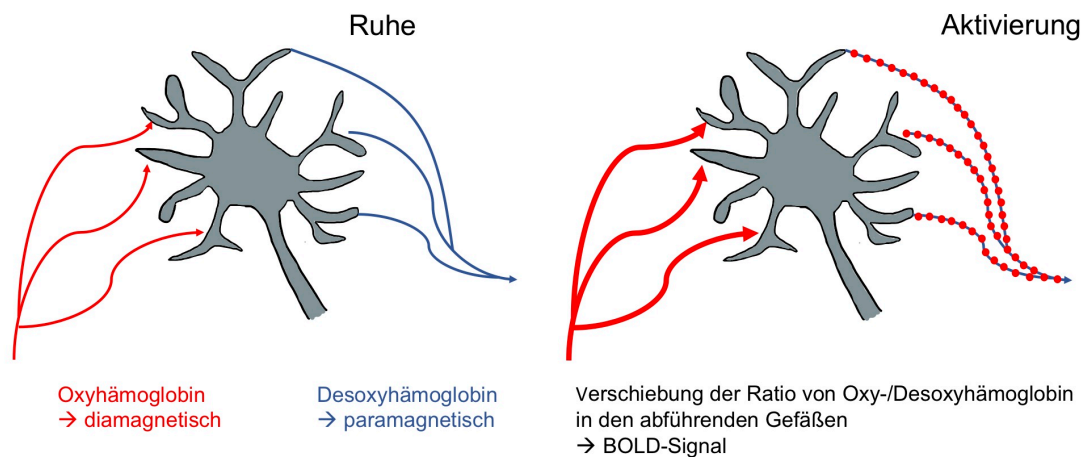


Abbildung 1: BOLD-Effekt

Durch den Paramagnetismus des Desoxyhämoglobins werden im Gegensatz zum Diamagnetismus des Oxyhämoglobins lokale Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufen. Die T2*-Zeit verkürzt sich und das MR-Signal ist abgeschwächt (in den abführenden Gefäßen). (links)

Im Rahmen einer neuronalen Aktivierung kommt es zum Anstieg des regionalen Blutflusses und gleichzeitig zu einer erhöhten Sauerstoffzufuhr. Durch eine kompensatorische Überversorgung des aktivierten Hirnareals verändert sich das Verhältnis von desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin in den abführenden Gefäßen. Oxygeniertes Blut liegt vorrangig vor. Die T2*-Zeit verlängert sich. Eine lokale Signalerhöhung kann detektiert werden. (rechts)

(Abbildung angelehnt an Wilke et al., 2003; mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags)

Die zur Erzeugung des BOLD-Effektes erforderliche neuronale Aktivierung wird typischerweise durch eine gezielte Stimulation des Probanden erreicht. Die fMRT misst die Antwort oder Reaktion des menschlichen Gehirns auf einen Reiz (auch Stimulus), die jedoch nicht zeitgleich mit der neuronalen Aktivierung auftritt, sondern ein Maximum erst mit einer leichten Verzögerung von 4-6 Sekunden (Buxton et al., 1998) erreicht. Als Stimulus kommen alle sensorischen Qualitäten (beispielsweise akustische, optische, sensible) zur

Anwendung. Zur Untersuchung kognitiver Funktionen werden unterschiedlich komplexe Aufgaben wie Rechenaufgaben (Kawashima et al., 2004), Sprachaufgaben (Hertz-Pannier et al., 1997), Erkennung von Gesichtern (Kanwisher et al., 1997) oder motorische Aufgaben (Turesky et al., 2018) eingesetzt. Die Präsentation des Stimulus ist anhand eines experimentellen Designs vorgegeben (siehe auch Abschnitt 1.2.3.).

Pro Messung liegt anschließend ein (funktioneller) MR-Datensatz vor, der sich aus einer bestimmten Anzahl ($n \gg 1$) von funktionellen Bildern zusammensetzt. Die Anzahl der funktionellen Bilder ist von der Dauer der Messung sowie von der Repetitionszeit abhängig. Die Dauer einer Messung beträgt durchschnittlich 2-10 Minuten (Amaro und Barker, 2006). Ein funktionelles Bild setzt sich wiederum aus einer bestimmten Anzahl von Bildelementen (sogenannten Voxel) zusammen.

Die (funktionellen) MR-Datensätze werden meistens mittels einer „echo-planar imaging“ (EPI) Sequenz aufgenommen (Di Salle et al., 1999). Mithilfe dieser schnellen Aufnahmetechnik kann eine sehr gute $T2^*$ -Kontrastierung erzielt werden, welche wiederum sehr sensitiv für kleine Signaländerungen durch unterschiedliche Oxygenierung ist (Edelman et al., 1994; Howseman und Bowtell, 1999; Stehling et al., 1991).

1.2.3. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die Bearbeitung einer Aufgabe bzw. die Präsentation eines Stimulus im Rahmen einer Messung führt, wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, zu einer neuronalen Aktivierung in dem korrespondierenden Hirnareal. Durch eine Gegenüberstellung von zwei kontrastierenden Bedingungen kann die interessierende Hirnfunktion mittels BOLD-fMRT dargestellt werden (Garavan und Murphy, 2016). Der zeitliche Ablauf der Kontrastierung erfolgt anhand des experimentellen Designs. Beim „Block-Design“ basiert dabei das Prinzip auf einen kontinuierlichen Wechsel zwischen einer aktiven Bedingung (auch

ON-Phase) und einer Kontroll- bzw. Ruhebedingung (auch OFF-Phase). In der ON-Phase sollten neuronale Areale von hohem Interesse aktiviert werden, hingegen in der OFF-Phase nicht. Das Block-Design (auch Boxcar-Design genannt) ist sehr robust und weist eine hohe statistische Power auf (Amaro und Barker, 2006; Friston et al., 1999). Ein weiteres experimentelles Design ist das „ereigniskorrelierte Design“, auf welches hier jedoch nicht weiter eingegangen wird (D'Esposito et al., 1999; Dale, 1999; Friston et al., 1998; Josephs et al., 1997; Rosen et al., 1998).

Eine Signalerhöhung zu den Zeitpunkten der Stimulation entspricht dabei theoretisch der neuronalen Aktivierung der interessierenden Hirnfunktion. Diese Stimulus-induzierten Signalveränderungen werden jedoch durch nicht-Stimulus-induzierte Signalveränderungen sowie Rauschen überlagert und beeinflusst. Für die statistische Analyse im Rahmen der Datenverarbeitung sollte ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR, „signal-to-noise ratio“) vorliegen, um so eine Signalveränderung, hervorgerufen durch eine neuronale Aktivierung, auch reliabel und sensitiv aufzudecken (Parrish et al., 2000).

Hierbei wurden verschiedene Strategien entwickelt, um ein hohes SNR zu erzielen. Beispielsweise wird das SNR durch die Stärke des B_0 verbessert (Krüger et al., 2001). Ein sinnvoll gewähltes experimentelles Design sowie die gute Mitarbeit der zu untersuchenden Person führen ebenfalls zu einer Erhöhung des SNR. Aus diesem Grund sollten die Aufgaben altersentsprechend konzipiert und leicht verständlich sein. Bei Kindern empfiehlt es sich, diese im Vorfeld zu üben (Wilke et al., 2003).

Besonders im Rahmen einer längeren Messung kann es, trotz bequemer Lagerung und Fixierung des Kopfes, durch Unruhe oder Schläfrigkeit der zu untersuchenden Person zu Kopfbewegungen kommen. Vor allem bei Kindern wird dies häufiger beobachtet (Bookheimer, 2000; Gaillard et al., 2003). Kopfbewegungen während einer Messung führen dazu, dass die aufeinanderfolgenden funktionellen Bilder nicht mehr deckungsgleich sind. Man

unterscheidet hierbei zwischen zufälligen Kopfbewegungen einerseits und Stimulus-korrelierenden Kopfbewegungen andererseits (Hajnal et al., 1994; Salvador et al., 2002). Allgemein stellen Bewegungen des Probanden ein erhebliches Problem dar, und auch nach der Anwendung verschiedener Korrekturverfahren erklären Bewegungen immer noch einen hohen Anteil der Varianz in den Daten (Friston et al., 1996; Wilke, 2012). Beim Vergleich einer neuronalen Aktivierung zu verschiedenen Zeitpunkten ist es möglich, dass diese Aktivierung, abhängig von der Bewegung des Probanden, von unterschiedlichen Voxel hervorgerufen wird. Ein einzelner Voxel ist somit dann nicht über den gesamten Zeitverlauf an ein und demselben Ort. Im Zusammenhang mit Stimulus-korrelierenden Kopfbewegungen kann es zu einer Fehlaktivierung (also einer nicht-Stimulus-induzierten Signalveränderung) kommen, welche fälschlicherweise als Stimulus-induzierte Signalveränderung interpretiert werden könnte (Erb und Saur, 2007). Hingegen erhöhen zufällige Kopfbewegungen den Anteil des Rauschens, somit wird das SNR verringert und die Detektion der neuronalen Aktivierung der interessierenden Hirnfunktion erschwert. Aus der Literatur geht hervor, dass vor allem ruckartige Kopfbewegungen zwischen den einzelnen Scans näher betrachtet werden sollten, da diese einerseits zu nicht-Stimulus-induzierten Signalveränderungen und andererseits zur Verschlechterung der Bildqualität führen könnten (Lemieux et al., 2007; Wilke, 2014). Bereits kleinste Bewegungen zwischen den Scans (in der Größenordnung von 1 mm oder weniger) können o. g. bewegungsbezogene Effekte hervorrufen (Hajnal et al., 1994; Lemieux et al., 2007). Des Weiteren können physikalische (Wärme und Hardware) (Smith et al., 1999) und physiologische (Atmung und Herzschlag) (Biswal et al., 1996; Kiviniemi et al., 2000) Faktoren negativen Einfluss auf das MR-Signal nehmen.

1.2.4. Auswertung einer fMRT-Untersuchung

Der Signalunterschied zwischen Stimulation und Ruhe ist sehr gering. Die Differenz beträgt lediglich 1-5 % bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla (Bandettini et al., 1992; Kwong et al., 1992; Turner et al., 1993). Zudem wird das MR-Signal von anderen Störsignalen und von Rauschen überlagert (siehe Abschnitt 1.2.3.). Um die neuronalen Areale der interessierenden Hirnfunktion zu detektieren, die eine erhöhte Signalintensität zu den Zeitpunkten der Stimulation aufzeigen, muss somit zunächst eine Datenverarbeitung der erhobenen MR-Datensätze erfolgen (Woolrich et al., 2016). Diese lässt sich in Datenvorverarbeitung und statistische Analyse untergliedern.

Um die Empfindlichkeit der statistischen Analyse zu maximieren und die statistische Gültigkeit zu erhöhen, sollte ein hohes SNR (siehe Abschnitt 1.2.3.) vorliegen. Dies wird im Rahmen der Datenverarbeitung erzielt. Hierbei stehen Datenvorverarbeitungsschritte, welche Stimulus-induzierte Signalveränderungen erhöhen, und Datenvorverarbeitungsschritte, welche nicht-Stimulus-induzierte Signalveränderungen bzw. das Rauschen minimieren, zur Verfügung. Die gängigsten Datenvorverarbeitungsschritte sind dabei eine Bewegungskorrektur sowie eine Rauschunterdrückung (Stippich et al., 2002).

Verschiedene Strategien wurden entwickelt, um Fehlaktivierungen sowie das Rauschen aufgrund von Kopfbewegung zu minimieren (Lu et al., 2019). Die wohl Bekannteste stellt hierbei die Bewegungskorrektur anhand einer „Rigid Body Transformation“ dar (Friston et al., 1995; Salvador et al., 2002). Nicht alle Signalveränderungen, die durch Bewegungsartefakte hervorgerufen werden, können jedoch mit der Bewegungskorrektur entfernt werden (Andersson et al., 2001; Wu et al., 1997). Eine individuelle Bewertung von Bewegungseffekten scheint in diesem Zusammenhang vorteilhaft zu sein (Wilke, 2012).

Die Rauschunterdrückung erfolgt normalerweise über eine räumliche Glättung anhand eines Gauß-Filters (Lindquist et al., 2010). Diese verbessert einerseits das SNR, erhöht andererseits die Sensitivität der (anschließenden) statistischen Analyse. Jedoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass sie auch die räumliche Spezifität verringern und es zur Verschiebung von neuronalen Arealen der interessierenden Hirnfunktion kommen kann (Geissler et al., 2005; Sacchet und Knutson, 2013). Der optimale Grad der Glättung ist immer wieder Gegenstand der Forschung (Alahmadi, 2021; Alakörkkö et al., 2017; Mikl et al., 2008). In diesem Zusammenhang empfehlen Worsley und Friston (1995) bei Verwendung eines Gauß-Filters, dass die Filterbreite mindestens der doppelten Voxelgröße entsprechen sollte. Eine nähere Beschreibung von weiteren Datenvorverarbeitungsschritten erfolgt im Abschnitt 2.6.1..

Nach der Datenvorverarbeitung erfolgte die statistische Analyse. Diese basiert gegenwärtig überwiegend auf dem allgemein linearen Modell (GLM, „general linear model“) (Woolrich et al., 2016; Friston et al., 1994). Dieses Modell beschreibt die Beziehung zwischen der gemessenen Varianz und der vorhergesagten Varianz und kann mit folgender Formel beschrieben werden:

$$y(t) = x(t) \beta + e$$

Hierbei steht für $y(t)$ die gemessene Varianz, d. h. die gemessene Signalveränderung in einem Voxel über die Zeit und für $x(t)$ die vorhergesagte Varianz, d. h. die erwartete Signalveränderung in einem Voxel über die Zeit. Die vorhergesagte Varianz wird durch sogenannte Regressoren bestimmt. Hierbei können beispielsweise die Informationen des experimentellen Designs als Regressoren dargestellt werden. Die Regressoren werden wiederum mit dem Regressionskoeffizient β multipliziert. Parameter, die nicht durch das Modell zu erklären sind, werden durch die Fehlergröße e beschrieben. Nach der Modellschätzung wird geprüft, wie gut dieses Modell mit der tatsächlichen Signalveränderung in einem Voxel über die Zeit übereinstimmt. Dabei wird häufig eine t-Statistik angewandt (Woolrich et al., 2016). Passt das geschätzte

Modell gut zu den beobachteten Daten, ist der Regressionskoeffizient β groß und die Fehlergröße e klein. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Stimulation bzw. die bearbeitete Aufgabe die gemessene erhöhte Signalintensität in einem Voxel hervorgerufen haben, ist somit hoch.

Nach abgeschlossener Datenverarbeitung liegt pro MR-Datensatz eine statistische Parameterkarte vor (üblicherweise in Form einer t-Statistik). Um schlussendlich eine Aussage über die neuronale Aktivitätsverteilung und somit über die Lokalisation der interessierenden Hirnfunktion zu treffen, erfolgt eine visuelle Bewertung der statistischen Parameterkarte. Durch Anlegen eines Signifikanzniveaus werden signifikante Signalveränderungen in einem Voxel farblich hervorgehoben. Diese können anatomischen Strukturen zugeordnet werden, indem die statistische Parameterkarte auf das zugehörige anatomische MR-Bild projiziert wird. Die Festlegung des Grenzwertes des Signifikanzniveaus spielt eine entscheidende Rolle (Di Salle et al., 1999; Zsótér et al., 2012). Dieser wird möglichst so gewählt, dass Signalveränderungen, hervorgerufen durch tatsächliche jedoch schwache neuronale Aktivität, nicht verloren gehen und Signalveränderungen, hervorgerufen durch nicht-Stimulus-induzierte Signalveränderungen und Rauschen, minimiert werden.

Bei der visuellen Bewertung sollte immer bedacht werden, dass es sich bei der fMRT um eine indirekte Untersuchungsmethode handelt (Chen und Glover, 2015; Krings et al., 1998). Ob die identifizierten Areale zwingend für die Verarbeitung der interessierenden Hirnfunktion erforderlich sind, kann mithilfe von indirekten Methoden, wie der fMRT, grundsätzlich nicht beantwortet werden (Jansen et al., 2006). Binder (2011) weist ferner darauf hin, dass die gestellten Aufgaben während einer fMRT-Untersuchung nicht nur Areale der interessierenden Hirnfunktion aktivieren, vielmehr könnten einige Signalveränderungen ein Ergebnis einer Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses oder der Aufmerksamkeit sein. Somit sollte die visuelle Bewertung von einem Arzt durchgeführt werden, der über viel Erfahrung auf dem Gebiet der kognitiven Neurowissenschaft verfügt. Nur so können neuronale

Aktivierungsfoci auch entsprechend ihrer neurobiologischen Plausibilität zugeordnet und richtig interpretiert werden.

Bei einer Untersuchung der Sprachfunktion kann anhand der statistischen Parameterkarte zudem ein Lateralisierungsindex (LI) berechnet und so eine Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion getroffen werden. Für die Berechnung stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung (Chlebus et al., 2007; Liégeois et al., 2004; Nagata et al., 2001; Staudt et al., 2001; Wilke und Lidzba, 2007; Wilke und Schmithorst, 2006). Die klassische Formel (Binder et al., 1996; Desmond et al., 1995; Seghier, 2008) lautet:

$$LI = \frac{\Sigma \text{Aktivierung links} - \Sigma \text{Aktivierung rechts}}{\Sigma \text{Aktivierung links} + \Sigma \text{Aktivierung rechts}}$$

Der LI kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei -1 eine vollständige Rechtslateralisierung und +1 eine vollständige Linkslateralisierung definiert. Ein Wert zwischen +0,2 und -0,2 weist auf eine bilaterale Sprachrepräsentanz hin (Seghier, 2008). In der Literatur werden allerdings auch andere Grenzwerte angegeben (Benbadis et al., 1998; Pujol et al., 1999; Yuan et al., 2006), sodass bei der Interpretation der Lateralisierung immer auf die verwendeten Grenzwerte geachtet werden muss.

1.2.4.1. (Nah-)Echtzeitverfahren und externes Verfahren

Die oben beschriebene Datenverarbeitung eines erhobenen MR-Datensatzes kann mittels unterschiedlicher Datenverarbeitungsverfahren erfolgen. In dieser Arbeit wird das Nah-Echtzeitverfahren von dem externen Verfahren unterschieden. Bereits in vorangegangenen Studien wurden Echtzeitverfahren und externes Verfahren miteinander verglichen (siehe Abschnitt 4.4.).

In der klinischen Routine wird mittlerweile vor allem das (Nah-)Echtzeitverfahren angewandt, welches erstmalig von Cox et al. (1995) beschrieben wurde. Bei diesem Verfahren erfolgt eine Datenverarbeitung direkt

durch den Steuerrechner am MR-Scanner, wobei die Einstellungen der Datenverarbeitung meistens durch den Scanner-Hersteller festgelegt werden. Während beim Echtzeitverfahren nach jeder Repetitionszeit eine Datenverarbeitung (Bagarinao et al., 2003; Gembris et al., 2000) erfolgt, wird beim Nah-Echtzeitverfahren nach jedem Messblock eine Datenverarbeitung durchgeführt (Lee et al., 1998; Voyvodic, 1999). Anhand des (Nah-)Echtzeitverfahrens kann bereits während der Messung bzw. nach wenigen Minuten eine Aussage über neuronale Aktivierung getroffen werden (Gizewski, 2016). Durch diese zeitnahe Bewertung können Konsequenzen für die nächste Messung gezogen werden. Liegen beispielsweise viele Bewegungsartefakte vor, kann die Messung direkt oder später gegebenenfalls in Sedierung wiederholt werden. Aufgrund eines steigenden Interesses an diesem Verfahren ist in den letzten Jahren eine enorme Entwicklung zu vermerken. Während in den Anfängen nur einfache Verarbeitungsmöglichkeiten ohne Datenvorverarbeitungsschritte, wie eine Bewegungskorrektur (Cox et al., 1995) oder nur ein einfacher Student-t-Tests für die statistische Analyse verwendet wurden, bieten mittlerweile die (Nah-)Echtzeit-Softwares der Scanner-Hersteller mehr Einstellungsmöglichkeiten im Rahmen der Datenverarbeitung an (Esposito et al., 2003; Gembris et al., 2000; Mathiak und Posse, 2001; Misaki und Bodurka, 2021; Weiskopf et al., 2007).

Das externe Verfahren wird hingegen hauptsächlich im wissenschaftlichen Bereich angewandt. Der Vorteil dieses Verfahren im Vergleich zum (Nah-)Echtzeitverfahren ist die hohe Vielfalt an Einstellungsmöglichkeiten im Rahmen der Datenverarbeitung. Die Datenverarbeitung anhand des externen Verfahrens beansprucht jedoch eine längere Zeit und erfolgt offline im Anschluss an die fMRT-Untersuchung, somit ist eine direkte Bewertung der Ergebnisse noch während der fMRT-Untersuchung nicht möglich.

Beide Ansätze können auch kombiniert werden, insofern als dass zunächst eine Datenverarbeitung mittels (Nah-)Echtzeitverfahren zur Bewertung der Datenqualität und später eine extensivere, aber auch zeitaufwändigere

Datenverarbeitung mittels externem Verfahren erfolgt. Wichtig hierfür ist aber ein Verständnis dafür, wie sehr diese beiden Ansätze bezüglich ihrer Ergebnisse vergleichbar sind.

1.3. Hypothese der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, ob ein Unterschied der Datenverarbeitungsverfahren auch einen Unterschied in der Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion zu Folge hat. Anhand bereits vorliegender Scanner-generierter statistischer Parameterkarten (SP) und extern berechneter statistischer Parameterkarten (EP) soll dafür nach derselben Methode jeweils ein LI berechnet werden. Diese beiden Lateralisierungsindices (von SP bzw. EP) sollen anschließend miteinander verglichen werden.

Die Hypothese der Arbeit ist, dass die Berechnung des LI anhand der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren zu signifikant unterschiedlichen Werten der LI führt. Somit sollten auch differente Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion beim Vergleich gefunden werden.

Bei unterschiedlichen Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion soll der LI der SP und der LI der EP jeweils mit der visuellen Bewertung der Lateralisierung der statistischen Parameterkarte (dem Goldstandard) verglichen werden. Hier wird erwartet, dass die anhand der EP berechneten LI einen geringeren Anteil ambivalenter Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion erzielen als die anhand der SP berechneten LI.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Datenselektion

Für die vorliegende Arbeit wurde auf bereits erhobene Daten von Patienten des Fachzentrums für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth (Bayern, Deutschland) zurückgegriffen. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden aus klinischer Indikation (siehe Abschnitt 2.3.1.) heraus aufgenommen und rein retrospektiv analysiert.

Die Sichtung möglicher Patienten für die vorliegende Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. A. Zsótér (Oberärztin, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Schön Klinik Vogtareuth) in Vogtareuth. Zunächst wurden alle Patienten, bei denen eine klinische Anforderung für eine fMRT-Untersuchung im Zeitraum von Januar 2010 bis September 2014 vorlag, betrachtet. In einem weiteren Schritt erfolgte ein Abgleich mit den im Krankenhausinformationssystem ORBIS (Organisationssystem für Bildungsinstitute; Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland) hinterlegten Daten, ob bei den Patienten eine fMRT-Untersuchung der Sprachfunktion erfolgreich durchgeführt wurde. Erhielt ein Patient in dem Zeitraum mehrere fMRT-Untersuchungen, wurde jeweils nur die Letzte betrachtet. Patienten über 21 Jahren wurden aus der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit bestand schlussendlich aus 114 Patienten. Eine graphische Übersicht des genauen Vorgehens ist in der Abbildung 2 dargestellt.

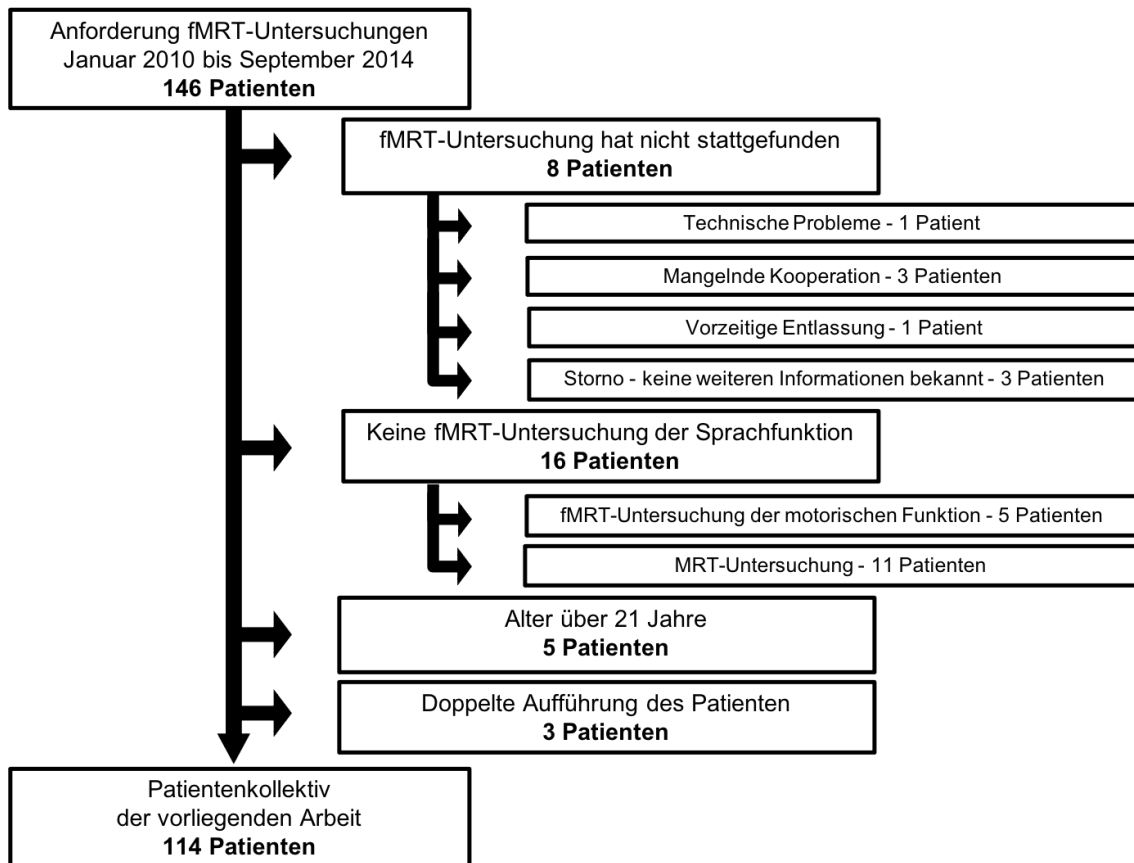


Abbildung 2: Schematische Darstellung über die Entstehung des Patientenkollektives der vorliegenden Arbeit

Es erfolgte eine genauere Charakterisierung der einzelnen Patienten des Patientenkollektives, auf die im Abschnitt 2.2. näher eingegangen wird. Informationen zu den bereits stattgefundenen fMRT-Untersuchungen wurden zusammengetragen (siehe Abschnitt 2.3.). Nach der anschließenden Datenselektion lag für jeden eingeschlossenen Patienten pro Sprachaufgabe ein (funktioneller) MR-Datensatz sowie eine dazugehörige SP vor. Zudem lag pro fMRT-Untersuchung ein schriftlicher Befund vor, welcher nach jeder abgeschlossenen fMRT-Untersuchung von einem immer gleichen Arzt endgültig erstellt wurde (siehe Abschnitt 2.5.).

Vor dem Transport der gewonnenen Daten (mittels externen Datenmediums) nach Tübingen (zur weiteren Verarbeitung) erfolgte abschließend eine Pseudonymisierung aller Daten. Jeder Patient erhielt einen entsprechenden Code. Diese Pseudonymisierung wurde durch Frau Dr. A. Zsótér in Vogtareuth

vorgenommen. Die Dekodierungsliste mit der Zuordnung von Klarnamen und Code verblieb in Vogtareuth. Aufgrund dieses Vorgehens war eine zustimmende Bewertung einer Ethikkommission nicht erforderlich (schriftliche Auskunft der zuständigen Ethikkommission bei der Landesärztekammer Bayern vom 07.10.2014).

2.2. Charakterisierung des Patientenkollektives

Die Charakterisierung des Patientenkollektives erfolgte mithilfe von ORBIS sowie durch die Sichtung von Patientenakten.

Die Patienten wiesen ein Alter von 5,9 bis 21,0 auf (mittleres Alter $13,3 \pm 3,8$ Jahre; Median 13,96 Jahre), es waren 59 weiblichen und 55 männlichen Geschlechtes. Die Händigkeit wurde durch die behandelnden Ärztinnen oder Ärzte klinisch beurteilt. Insgesamt 35 Patienten waren Linkshändler, 73 waren Rechtshändler und vier waren beidhändig. Bei zwei Kindern waren keine Daten bezüglich der Händigkeit verfügbar.

Die zugrundeliegenden Erkrankungen der eingeschlossenen Patienten sind der Tabelle 1 und der Tabelle 2 zu entnehmen. Von 114 Patienten lag bei 110 Patienten eine Epilepsie vor.

Tabelle 1: Zugrundeliegende Erkrankungen bei Patienten mit Epilepsie (n=110)

Zugrundeliegende Erkrankung	Anzahl der Patienten
Fokale kortikale Dysplasie	40
Tumor	
- <i>dysembryoplastischer neuroektodermaler Tumor</i>	2
- <i>dysontogenetischer Tumor</i>	3
- <i>Gangliogliom</i>	3
- <i>pilozystisches Astrozytom</i>	1
- <i>unbekannt</i>	3
Z. n. Infarkt	10
Hippokampusklerose	7
Tuberöse Sklerose	4
Sturge-Weber-Syndrom	3
Z. n. Encephalitis	3
Polymikrogyrie	3
Z. n. Hirnabzess bei Sinusitis	2
MELAS ¹ -Syndrom	1
Gefäßmalformation	1
Kortikale Veränderungen - nicht näher bezeichnet	1
Gliose - nicht näher bezeichnet	1
Verdacht auf	
- <i>fokale kortikale Dysplasie</i>	10
- <i>dysembryoplastischer neuroektodermaler Tumor</i>	2
- <i>Gliose - nicht näher bezeichnet</i>	1
Duale Pathologie	
- <i>Hippokampusklerose und Gangliogliom</i>	1
- <i>Hippokampusklerose und fokale kortikale Dysplasie</i>	1
- <i>dysembryoplastischer neuroektodermaler Tumor und Gangliogliom</i>	1
Unbekannt	6

¹ Mitochondriale Enzephalomyopathie - Laktatazidose - schlaganfallähnliche Episoden

Tabelle 2: Zugrundeliegende Erkrankungen bei Patienten ohne Epilepsie (n=4)

Zugrundeliegende Erkrankung	Anzahl der Patienten
Multiple Läsionen nach Schädelhirntrauma	2
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie nach Reanimation bei Z. n. Trauma	1
Parenchymläsion nach intrazerebraler Blutung bei arteriovenöser Malformation	1

Von 114 Patienten wurden 109 dauerhaft medikamentös behandelt, 27 Patienten mit einem Medikament, 51 Patienten mit zwei Medikamenten, 25 Patienten mit drei Medikamenten, fünf Patienten mit vier Medikamenten und ein Patient mit fünf Medikamenten. Eine genaue Übersicht der verwendeten Medikamente ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Medikamentenübersicht

Medikamentenname	Anzahl
Oxcarbazepin	53
Levetiracetam	42
Lamotrigin	30
Valproat	26
Topiramat	15
Clobazam	12
Phenytoin	9
Zonisamid	8
Lacosamid	8
Carbamazepin	5
Perampanel	4
Sultiam	4
Mesuximid	3
Ethosuximid	3
Rufinamid	2
Phenobarbital	2
Lorazepam	1
Pregabalin	1
Stiripentol	1

Bezüglich der kognitiven Fähigkeiten wurde ein Patient als „überdurchschnittlich“, 81 Patienten als „durchschnittlich“ und 23 Patienten als „unterdurchschnittlich“ klinisch kategorisiert. Bei neun Patienten lag eine mentale Retardierung vor.

Bei 45 Patienten waren in den Untersuchungsprotokollen Hinweise auf eine Sprachstörung vermerkt. Von 101 Patienten, welche einsprachig aufwuchsen, war die Muttersprache bei 86 Patienten deutsch, bei vier Patienten kroatisch, bei vier Patienten russisch, bei vier Patienten slowenisch und jeweils bei einem Patienten arabisch, albanisch bzw. rumänisch. Von elf Patienten, welche zweisprachig aufwuchsen, war bei zehn Patienten die erste Sprache deutsch und die zweite Sprache türkisch (5/10), spanisch (1/10), italienisch (1/10), kroatisch (1/10), ukrainisch (1/10) und unbekannt (1/10). Bei einem Patienten war die erste Sprache russisch und die zweite Sprache aserbeidschanisch. Zwei Patienten wuchsen dreisprachig auf: deutsch, polnisch und griechisch bzw. deutsch, „indisch“ und englisch. Die erste Muttersprache war jeweils die Testsprache (siehe Abschnitt 2.3.3.).

2.3. Informationen der bereits stattgefundenen fMRT-Untersuchungen

Die Zusammenstellung der Informationen erfolgte mithilfe von ORBIS sowie durch die Sichtung von Patientenakten, Messprotokollen und schriftlichen Befunden.

2.3.1. Indikationen der fMRT-Untersuchungen

Die fMRT-Untersuchungen wurden im Rahmen von präoperativen Untersuchungen (bei 102 Patienten) und vor invasiven Diagnostikverfahren (bei zwei Patienten) zur Lateralisierung der Sprachfunktion durchgeführt. Zudem wurden die fMRT-Untersuchungen im Rahmen von postoperativen Untersuchungen (bei einem Patienten), nach Trauma-Ereignissen (bei drei Patienten) und Hirnblutung (bei einem Patienten) zur Analyse der Reorganisation der Sprachfunktion durchgeführt. Bei fünf Patienten war die genaue Indikation für die fMRT-Untersuchung aus den verfügbaren Unterlagen nicht mehr eruierbar.

2.3.2. Datenakquisition

Die Messungen erfolgten an einem 1,5-Tesla-MR-Tomographen (Symphony, Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard-Kopfspule. Für die Präsentation der Stimuli während der Sprachaufgaben wurden MR-kompatible Kopfhörer und eine MR-kompatible Videobrille eingesetzt (beide VisuaStim, Resonance Technology, Los Angeles, USA). Die Antworten der Patienten wurden mithilfe eines MR-kompatiblen Druckknopfsystems erfasst (Lumina, Cedrus, San Pedro, USA).

Die funktionellen Bilder wurden mittels einer T2*-gewichteten EPI-Sequenz (siehe Abschnitt 1.2.2.) bei einer Repetitionszeit von 3000 ms, einer Echozeit von 44 ms und einer Matrix von $96 \times 96 \times 36$ aufgenommen. Dies resultierte in isotropen Voxel von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ bei einem Interschicht-Abstand von 0,75 mm.

Nach Beendigung der Messung wurde der aufgenommene MR-Datensatz auf dem MR-Scanner gespeichert und an das Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS, „picture archiving and communication system“; Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland) verschickt.

Für die vorliegende Arbeit wurden die gespeicherten MR-Datensätze mithilfe eines selbst erstellten Skriptes mittels Matlab (Software von MathWorks, Natick, MA, USA) eingelesen und auf das transportable Datenmedium überspielt. Im Rahmen dieses Vorgangs wurde auch die oben genannte Pseudonymisierung (siehe Abschnitt 2.1.) automatisiert durchgeführt.

2.3.3. Übersicht der bearbeiteten Sprachaufgaben und deren experimentelles Design

Im Patientenkollektiv wurden insgesamt acht unterschiedliche Sprachaufgaben im Rahmen der fMRT-Untersuchung bearbeitet. Pro Patienten sollte eine

Sprachaufgabe zur Untersuchung des Sprachverständnisses (perzeptive Sprachaufgabe) sowie eine Sprachaufgabe zur Untersuchung der Sprachproduktion (produktive Sprachaufgabe) jeweils zweifach bearbeitet werden. Die Testsprache war die erste Muttersprache (bei einem Patienten zusätzlich türkisch, bei einem Patienten zusätzlich italienisch; siehe auch Abschnitt 2.2.).

Als perzeptive Sprachaufgaben wurde die Piepgeschichten-Aufgabe (BST, „beep-story task“) (Wilke et al., 2005) und die Geschichtenhören-Aufgabe (SLT, „story-listing task“) (Gaillard et al., 2004; Staudt et al., 2001) gewählt. Die Aufgaben sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Perzeptive Sprachaufgaben

Bezeichnung	Abkürzung	Aktive Bedingung	Kontrollbedingung
Piepgeschichten Aufgabe	BST	Hören einer Geschichte, in der je 6-8 Schlüsselwörter durch Sinustöne (200 Hz, 750 ms) ersetzt wurden	Hören von Sinustönen (200-6000 Hz) in unterschiedlichen Intervallen und Längen
Geschichtenhören-Aufgabe	SLT	Hören einer vorgelesenen Geschichte	Ruhe

Als produktive Sprachaufgaben wurden die Synonym-Aufgabe (SYN, „synonym task“) (Fernandez et al., 2001; Wilke et al., 2006), die Vokalidentifikationsaufgabe (VI, „vowel-identification task“) (Wilke et al., 2006), die Wortkettengenerierungsaufgabe (WCT, „word-chain task“) (Staudt et al., 2002), die Verbgenerierungsaufgabe (VGT, „verb-generation task“) (Holland et al., 2001), die Gegensatzgenerierungsaufgabe (OGT, „opposite-generation task“) (Brown et al., 2005) und die Wortgenerierungsaufgabe (WGT, „word-generation task“) (Gaillard et al., 2003) verwendet. Die Aufgaben sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Produktive Sprachaufgaben

Bezeichnung	Abkürzung	Aktive Bedingung	Kontrollbedingung
Synonym-Aufgabe	SYN	Visuell werden zwei Wörter präsentiert, dabei muss eine Entscheidung ¹ getroffen werden, ob es sich um Synonyme handelt	Visuell werden Buchstabenreihen präsentiert, dabei muss eine Entscheidung ¹ getroffen werden, ob diese identisch sind
Vokal-identifikationsaufgabe	VI	Visuell wird ein Gegenstand präsentiert, dabei muss eine Entscheidung ¹ getroffen werden, ob sich im Namen des Gegenstandes der Vokal „i“ befindet	Visuell werden zwei abstrakte Bilder präsentiert, dabei muss eine Entscheidung ¹ getroffen werden, ob das kleinere Bild in das größere Bild passt
Wortketten-generierungsaufgabe	WCT	Wortkette still bilden zu einem akustisch vorgegebenen Wort am Anfang des Blocks Beispiel: Haus – Schule – Elefant – T...	Ruhe
Verb-generierungsaufgabe	VGT	Alle 6 Sekunden werden Substantive akustisch vorgegeben, dazu sollen Verben still generiert werden Beispiel: Ball – spielen, schießen, rollen, ...	Ruhe
Gegensatz-generierungsaufgabe	OGT	Stilles Generieren von Gegensätzen zu akustisch vorgegebenen Wörtern Beispiel: rechts – links; oben – unten; ...	Ruhe
Wort-generierungsaufgabe	WGT	Stilles Generieren von Wörtern zu einem akustisch vorgegebenen Wort am Anfang des Blocks Beispiel: Gemüse – Paprika, Tomate, ...	Ruhe

¹ Die Entscheidung wurde mithilfe von Drücken der jeweiligen Taste des MR-kompatiblen Druckknopfsystems übermittelt. Nach jeder Entscheidung folgte eine neue Präsentation.

Die Sprachaufgaben wurden durchgehend im Block-Design (siehe Abschnitt 1.2.3.) implementiert. Eine Sprachaufgabe bestand aus einer aktiven Bedingung (der ON-Phase) und einer Kontrollbedingung (der OFF-Phase), die abwechselnd präsentiert wurden. Die Gesamtzeit der Sprachaufgabe betrug 5:30 Minuten oder 4:00 Minuten. Bei einer Gesamtzeit von 5:30 Minuten setzte

sich die Sprachaufgabe aus elf Blöcken zusammen. Hierbei wurden in fünf Blöcken die ON-Phase präsentiert und in sechs Blöcken die OFF-Phase. Bei einer Gesamtzeit von 4:00 Minuten setzte sich die Sprachaufgabe aus acht Blöcken zusammen. Hierbei wurden in vier Blöcken die ON-Phase präsentiert und in vier Blöcken die OFF-Phase.

Bei einer Repetitionszeit von 3000 ms wurden pro Block zehn funktionelle Bilder aufgenommen. Eine Ausnahme stellte jeweils der erste Block dar, indem eine OFF-Phase präsentiert wurde. Hier wurden die ersten zwei funktionellen Bilder verworfen. Insgesamt setzte sich ein MR-Datensatz somit aus jeweils 78 bzw. 108 funktionellen Bildern zusammen.

Für den Vergleich der SP und EP wurden nur Sprachaufgaben betrachtet, für die eine Mindestanzahl von zehn MR-Datensätze erreicht wurde.

2.4. Die Scanner-generierten statistischen Parameterkarten

In der vorliegenden Arbeit wurde auf bereits erhobene SP zurückgegriffen (siehe Abschnitt 2.1.).

2.4.1. Informationen zur Erhebung der Scanner-generierten statistischen Parameterkarten

Am Epilepsiezentrum in Vogtareuth erfolgte die Datenverarbeitung der aufgenommenen MR-Datensätze durch ein Nah-Echtzeitverfahren (siehe Abschnitt 1.2.4.1.) mit der auf dem MR-Scanner (siehe Abschnitt 2.3.2.) installierten MRB19 Software (Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland).

Vor Beginn jeder Messung wurden das Design und die Dauer der Sprachaufgabe festgelegt. Die Datenvorverarbeitung des MR-Datensatzes sowie die anschließende statistische Analyse erfolgten nach jeder Messung

automatisiert. Hierbei wurden immer die gleichen Einstellungen verwendet, die bei Inbetriebnahme des MR-Scanners festgelegt wurden.

Zur Datenvorverarbeitung der MR-Datensätze wurden bei Inbetriebnahme des MR-Scanners eine Bewegungskorrektur und eine räumliche Glättung eingestellt. Als Bewegungskorrektur wurde eine Standardbewegungskorrektur gewählt, welche retrospektiv Bewegungsartefakte minimiert (laut Handbuch MRB19 Software). Bezüglich der räumlichen Glättung wurde ein Glättungsfilter mit einem Filterwert von eins eingestellt. Dieser Filterwert entspricht dabei einer räumlichen Glättung (siehe Abschnitt 2.6.1., Räumliche Glättung) mit einem Gauß-Filter mit einer Filterbreite (im Englischen „Full Width at Half Maximum“, FWHM) von 6,7 mm (schriftliche Auskunft von Dr. T. Beck, Applikationsentwickler bei Siemens Healthcare Erlangen, vom 06.02.2015). Detailliertere Aussagen zur Datenvorverarbeitung lagen nicht vor.

Zur statistischen Analyse der vorverarbeiteten MR-Datensätze wurde bei Inbetriebnahme des MR-Scanners das GLM (siehe Abschnitt 1.2.4.) festgelegt, eine t-Statistik ist hier mit integriert (laut Handbuch MRB19 Software). Die genauen Einstellungen zur statistischen Analyse waren nicht bekannt.

Das Ergebnis der Datenverarbeitung war pro MR-Datensatz eine SP, die auf dem MR-Scanner gespeichert und an das PACS verschickt wurde (siehe Abschnitt 2.3.2.). Zum Speichern der SP im „Digital Imaging and Communications in Medicine“ (DICOM) Format mussten positive Ganzzahlen vorliegen. Aus diesem Grund erfolgte vor der Speicherung eine lineare Transformation der generierten t-Werte. Hierbei wurden die t-Werte mit 50 multipliziert und ein Offset von 2048 gewählt (schriftliche Auskunft von Dr. T. Beck vom 05.02.2015).

2.5. Definition des Goldstandards

Nachdem alle SP einer fMRT-Untersuchung im PACS vorlagen, erfolgte zunächst eine Auswertung durch die behandelnden Ärztinnen oder Ärzte am Epilepsiezentrum in Vogtareuth. Hierbei wurde jede einzelne SP mit dem Programm Neuro 3D (integriert in die MRB19 Software) visuell betrachtet. Nach Anlegen eines Signifikanzniveaus wurden nur die Areale farblich hervorgehoben, die während der Stimulus-Präsentation eine signifikante Signalveränderung aufzeigten. Den farblich hervorgehobenen Arealen wurden visuell anatomische Strukturen zugeordnet. Abhängig von Sprachaufgabe und unter Einbeziehung der klinischen Angaben zum jeweiligen Patienten wurde so eine Aussage über das Sprachverständnis oder die Sprachproduktion bezüglich anatomischer Lokalisation sowie Lateralisierung getroffen. Die Aussage wurde jeweils schriftlich in einem Report festgehalten. Zudem wurde eine Gesamtaussage über die Sprachfunktion bzw. über die Lateralisierung der Sprachfunktion erhoben und schriftlich festgehalten. Ein immer gleicher Untersucher (Herr Professor Dr. M. Staudt, Chefarzt, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Schön Klinik Vogtareuth) validierte stets das Ergebnis dieser umfassenden und standardisierten Bewertung. Pro fMRT-Untersuchung lag abschließend ein schriftlicher Befund vor.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf diesen schriftlichen Befund zurückgegriffen. Hierbei wurde die aus dem schriftlichen Befund hervorgehende Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion als Goldstandard definiert und für den Vergleich der aus SP und EP gewonnenen LI herangezogen. Bei den perzeptiven Sprachaufgaben wurde die Aussage über die Lateralisierung im Temporallappen berücksichtigt. Bei den produktiven Sprachaufgaben wurde die Aussage über die Lateralisierung im Frontallappen berücksichtigt.

Eine Übersicht über den Ansatz der vorliegenden Arbeit ist in der Abbildung 3 dargestellt.

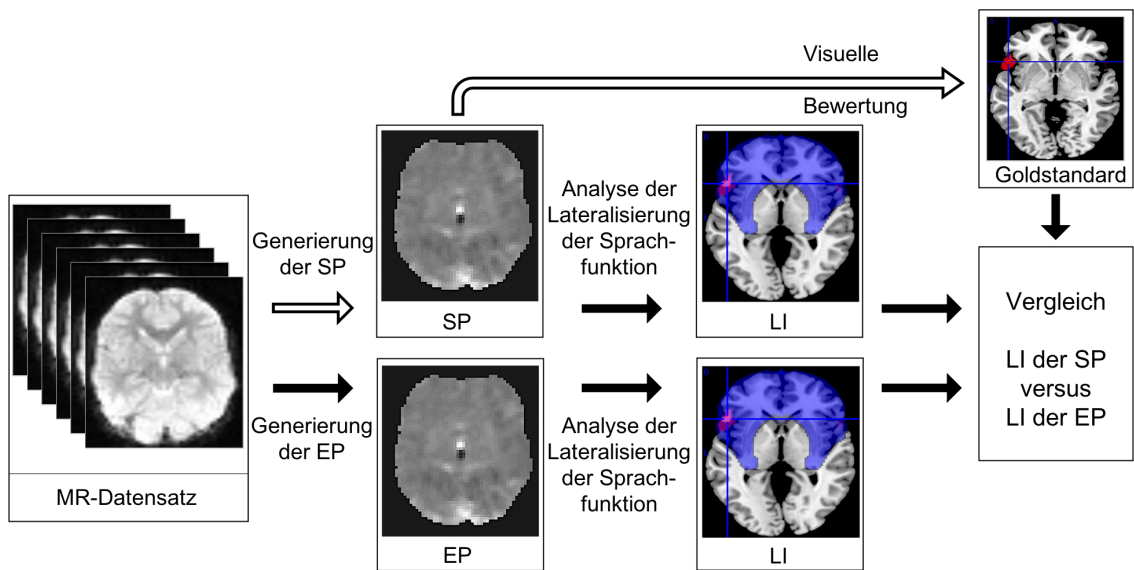


Abbildung 3: Darstellung des Ansatzes der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden auf SP, welche zuvor anhand von bereits aufgenommenen MR-Datensätzen durch ein Nah-Echtzeitverfahren am MR-Scanner erhoben worden, zurückgegriffen. Zudem wurde eine externe Datenverarbeitung der zuvor erwähnten MR-Datensätze mittels der Software „statistical parametric mapping“ (SPM) 12 durchgeführt. Ergebnis waren sechs EP pro MR-Datensatz. Pro MR-Datensatz wurde ein LI anhand der einen SP und der sechs EP berechnet. Anschließend erfolgte der Vergleich der verschiedenen Datenverarbeitungsverfahren anhand der LI der SP und der LI der EP. In Einzelfällen wurde ein Goldstandard, welche auf eine visuelle Bewertung der SP basierte, herangezogen. Nicht ausgefüllter Pfeil: Schritte, welche bereits zuvor durchgeführt wurden. Ausgefüllter Pfeil: Schritte, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden.

2.6. Generierung der extern berechneten statistischen Parameterkarten

In der vorliegenden Arbeit wurde auf bereits erhobene MR-Datensätze (siehe Abschnitt 2.1.) für die externe Datenverarbeitung zurückgegriffen. Die externe Datenverarbeitung wurde in Tübingen mit der Software „statistical parametric mapping“ (SPM) in Version 12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) durchgeführt, welche unter Matlab läuft.

Die Einstellungen wurden auf den Standardeinstellungen belassen, falls nicht anders erwähnt. Zur Verringerung von Interpolationsartefakten wurde durchgehend eine 7°-B-Spline-Interpolation gewählt (Grootoink et al., 2000;

Unser, 1999). Die Datenverarbeitung erfolgte nach Festlegung der jeweiligen Einstellungen automatisiert durch ein eigens hierfür vorhandenes Skript.

Für die externe Datenverarbeitung wurde ein kompatibles Format benötigt. Da die MR-Datensätze im DICOM-Format vorlagen, erfolgte somit eine Konvertierung in das „Neuroimaging Informatics Technology Initiative“ (NIfTI) Format.

Die Datenvorverarbeitung der formatierten MR-Datensätze erfolgte in mehreren Schritten. Hierbei wurde immer ein Datenvorverarbeitungsschritt bei allen MR-Datensätzen eines Patienten vollzogen, bevor der nächste Schritt folgte. Die Datenvorverarbeitung wurde anhand sechs unterschiedlicher Ansätze (Ansatz a – f, siehe Abbildung 4) durchgeführt, anschließend erfolgte jeweils die statistische Analyse. Im Folgenden wird auf die einzelnen Datenvorverarbeitungsschritte (siehe Abschnitt 2.6.1.) sowie die statistische Analyse (siehe Abschnitt 2.6.2.) näher eingegangen. Eine Übersicht über das Vorgehen findet sich in Abbildung 4.

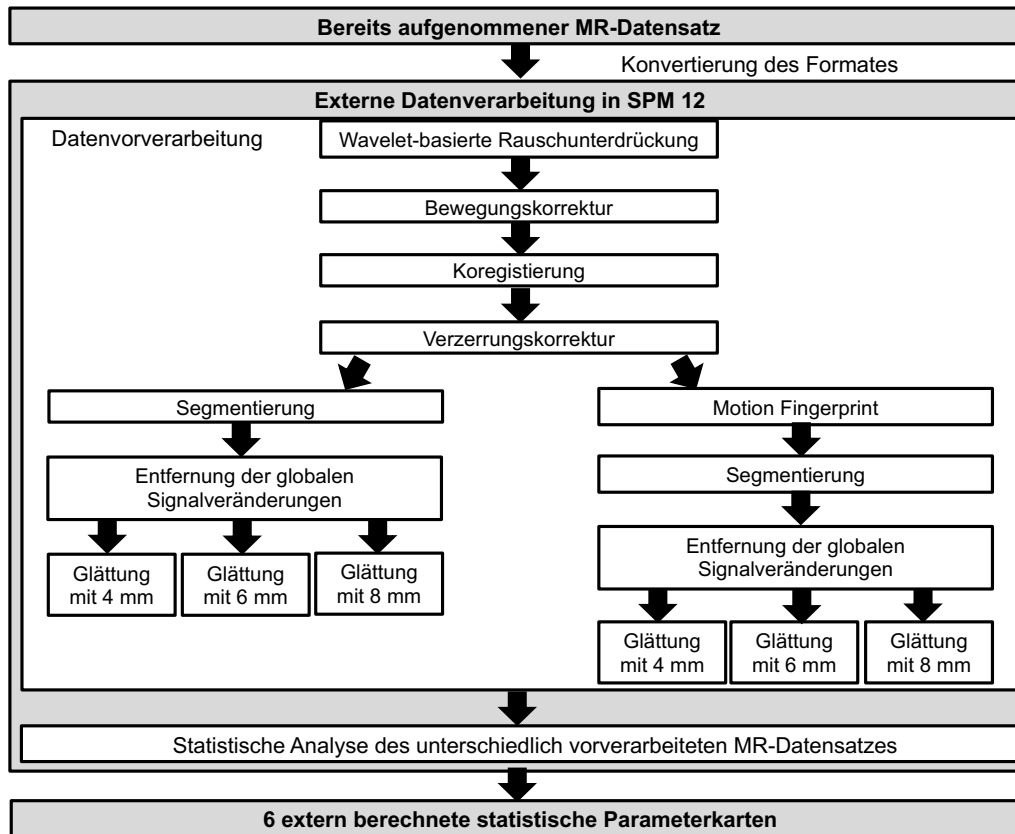


Abbildung 4: Übersicht der externen Datenverarbeitung mit SPM 12

Die Datenvorverarbeitung des bereits aufgenommenen MR-Datensatzes erfolgte anhand sechs unterschiedlicher Ansätze (von links nach rechts, Ansatz a bis Ansatz f). Anschließend folgte die statistische Analyse mit dem Ergebnis von sechs EP pro MR-Datensatz.

2.6.1. Datenvorverarbeitung

Wavelet-basierte Rauschunterdrückung

Um das SNR zu erhöhen, erfolgte mithilfe der Wavelet-basierten Rauschunterdrückung eine Minimierung des Rauschens (Wink und Roerdink, 2004). Anhand der Wavelet Transformation (Lehmann et al., 1997) wurde jeweils eine Frequenz- und Zeitanalyse der Signalveränderungen in jedem Voxel (über die Zeit) durchgeführt. Während die Frequenzanalyse Informationen über die enthaltenen Frequenzen lieferte, konnte anhand der Zeitanalyse eine genaue Aussage über den Zeitpunkt einer jeweiligen Frequenz getroffen werden. Durch diese Zeit-Frequenz-Analyse war es möglich

nicht-Stimulus-induzierte Frequenzen (Rauschen) zu detektieren und diese anschließend zu entfernen. Das relevante Signal blieb dabei erhalten.

Bewegungskorrektur

Im Rahmen dieses Datenvorverarbeitungsschrittes wurden die einzelnen funktionellen Bilder eines MR-Datensatzes so angepasst, dass sie sich in der gleichen Orientierung befanden. Ein Durchschnittsbild wurde aus allen funktionellen Bildern eines MR-Datensatzes berechnet und als Referenzbild definiert. Die einzelnen funktionellen Bilder wurden dann jeweils auf dieses Referenzbild reorientiert, auch „registriert“ genannt. Hierfür wurde eine lineare Rigid Body Transformation angewandt (Friston et al., 1995). Zunächst wurden sechs Bewegungsparameter geschätzt, welche die Transformation zwischen dem jeweiligen funktionellen Bild und dem Referenzbild beschrieben. Anhand der geschätzten Bewegungsparameter erfolgte dann die Transformation entlang der x -, y - und z -Achse durch Rotation und Translation (sechs Freiheitsgrade). Die Orientierung der einzelnen funktionellen Bilder entsprach danach dem Referenzbild.

Für die vorliegende Arbeit lagen keine anatomischen (strukturellen) Bilder der Patienten vor. In einem zweiten Schritt erfolgte aus diesem Grund eine Rigid Body Transformation eines funktionellen Durchschnittsbildes anhand der vorher geschätzten Bewegungsparameter vom ersten MR-Datensatz des jeweiligen Patienten. Dieses wurde als „mittleres EPI-Bild“ definiert und gespeichert.

Koregistrierung

Durch die Koregistrierung wurden die Voraussetzungen für die spätere räumliche Normalisierung (siehe Abschnitt 2.7.) verbessert. Das individuelle mittlere EPI-Bild (siehe Abschnitt 2.6.1., Bewegungskorrektur) wurde auf ein Referenzgehirn (EPI-template, SPM 12) koregistriert. Die Koregistrierung erfolgte ähnlich wie bei der Bewegungskorrektur mithilfe einer Rigid Body Transformation. Zusätzlich erfolgte eine Koregistrierung aller

funktionellen Bilder auf das EPI-template. Auch hier wurde die Rigid Body Transformation angewandt.

Verzerrungskorrektur

Sobald der menschliche Körper bzw. der Kopf in einem MR-Scanner liegt, kommt es zu statischen Inhomogenitäten im Magnetfeld. Diese Inhomogenitäten können zu nicht-linearen Verzerrungen von funktionellen Bildern führen (Jeppard und Clare, 1999). Kommt es während der Messung wiederum zu Kopfbewegungen, können diese Verzerrungen sich verändern (Andersson et al., 2001) (da abhängig von Kopfposition) und nicht-Stimulus-assoziierte Signalveränderungen in einem Voxel (über die Zeit) hervorrufen. Um diesen Effekt zu minimieren wurde eine Verzerrungskorrektur angewandt. Unter Einbeziehung des mittleren EPI-Bildes erfolgte eine Schätzung der Veränderung der nicht-linearen Verzerrungen in den funktionellen Bildern eines MR-Datensatzes unter Einbeziehung von Bewegung. Im Anschluss wurden diese Verzerrungen korrigiert, diese Funktion ist in SPM 12 als „Unwarping“ bekannt.

Motion Fingerprint

Um unter anderem die Auswirkung der Kopfbewegungen im Zusammenhang mit der individuellen Geometrie des menschlichen Kopfes zu beurteilen, erfolgte der Datenvorverarbeitungsschritt der Generierung des sogenannten „Motion Fingerprints“ (MFP). Hierfür wurde eine Toolbox verwendet (Wilke, 2012; Wilke, 2014).

Die Position jedes Voxels auf der Gehirnoberfläche in Relation zum Drehpunkt im Zentrum des Volumens, die sogenannte kortikale Distanz, wurden bestimmt. Anschließend konnte auf der Basis der individuellen Bewegungen im MR-Scanner die „Totale Verschiebung“ (TD, total displacement) der durchschnittlichen kortikalen Distanz pro Zeitpunkt berechnet werden. Die TD wurde dabei durch die Länge des Vektors V_T beschrieben. Der Vektor V_T wurde anhand der Kombination der Vektoren V_t (Verschiebung in drei Dimensionen)

und V_r (Rotation um alle drei Raumachsen) berechnet (Wilke, 2014). Zudem wurde eine „Scan-zu-Scan Verschiebung“ (STS, scan-to-scan displacement) berechnet, also wie viel Millimeter sich der Patient von Scan zu Scan bewegt hat.

Im letzten Schritt erfolgte die Generierung des MFP. Dieser beschreibt dabei die Signalveränderungen in mehreren repräsentativen Regionen über die Zeit als eine reine Funktion der individuellen Bewegung und floss als Regressor in die statistische Analyse mit ein.

Segmentierung

Während diesem Schritt der Datenvorverarbeitung wurden die Parameter für die spätere räumliche Normalisierung (siehe Abschnitt 2.7.) generiert. Das bereits koregistrierte mittlere EPI-Bild (siehe Abschnitt 2.6.1., Koregistrierung) wurde in folgende Gewebeklassen segmentiert: graue Substanz, weiße Substanz, Liquor, Knochen, Weichteilgewebe und Luft/Hintergrund. Die Segmentierung erfolgt mithilfe von Standard-Gewebewahrscheinlichkeitskarten unter Einsatz des sogenannten „unified Segmentation“ Ansatzes in SPM 12 (Ashburner und Friston, 2005).

Entfernung der globalen Signalveränderungen

Zur Entfernung von globalen Signalveränderungen wurde das „Linear Model of Global Signal“ angewandt, wobei jeweils die Signalveränderungen in einem Voxel (über die Zeit) betrachtet wurden (Macey et al., 2004). Dabei gehen Macey et al. davon aus, dass globale Effekte, wie physikalische und physiologische Effekte, globalen Signalveränderungen folgen. Im menschlichen Gehirn treten diese globalen Signalveränderungen wiederum im gleichen Muster auf. Zudem gehen sie davon aus, dass alle Effekte, die mit diesen globalen Signalveränderungen übereinstimmen entfernt werden können, da diese nicht von Interesse sind. Diese globalen Signalveränderungen wurden daher aus jeder individuellen Zeitreihe entfernt.

Räumliche Glättung

Im letzten Schritt der Datenvorverarbeitung erfolgte eine räumliche Glättung. Jeder Voxel wurde bezüglich seiner Signalintensität mit seinen benachbarten Voxel verglichen. Anschließend wurden die Werte der benachbarten Voxel mit dem Wert des zentralen Voxels verrechnet und durch einen gewichteten Mittelwert ersetzt. Für die Gewichtung der benachbarten Voxel wurde die Gaußfunktion verwendet. Da dieser Faktor entscheidend sein kann für die Detektion von Signalveränderungen wurden verschiedene Filter untersucht. Es wurden drei verschiedene Gauß-Filter mit einer Filterbreite von 4 mm, 6 mm und 8 mm angewandt.

2.6.2. Statistische Analyse

2.6.2.1. Analyse auf der ersten Ebene

Das Ziel der statistischen Analyse war es die neuronalen Areale zu detektieren, die während der Stimulus-Präsentation eine signifikante Signalveränderung aufgrund neuronaler Aktivierung aufzeigten. Hierfür wurde eine univariate Analyse durchgeführt, die auf dem GLM (Friston et al., 1994) (siehe Abschnitt 1.2.4.) basierte. Der Zeitverlauf in jedem einzelnen Voxel wurde unabhängig vom benachbarten Voxel betrachtet. Diese univariaten Analysen fanden wiederum auf erster (individueller) Ebene statt, d. h. nur die MR-Datensätze einer Person wurden analysiert.

Im ersten Schritt, der Modellspezifizierung, wurden zunächst einzelne Regressoren definiert. Eine Rechteckfunktion wurde aufgestellt, welches die Informationen des experimentellen Designs beinhaltet. Der Beginn („Onset“ bei SPM 12) sowie die Dauer der ON-Phase wurden definiert (siehe Abschnitt 2.3.3.). Aufgrund der zeitlichen Verzögerung des BOLD-Signals (siehe Abschnitt 1.2.2.) erfolgte anschließend eine Faltung der ursprünglichen Rechteckfunktion mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion. Bei Durchführung des Datenvorverarbeitungsschrittes MFP (siehe Abschnitt 2.6.1., MFP) wurde der MFP als multipler Regressor definiert. Ein

Hochpassfilter (von 128 Sekunden) diente zur Entfernung von niederfrequentem Rauschen. Weitere Einstellungen wurden auf den Standardeinstellungen belassen. Nach der Modellspezifizierung lag eine GLM-Design-Matrix vor, wobei die Zeilen der Matrix die Scans und die Spalten die jeweiligen Regressoren beinhalteten.

Im Anschluss der Modellspezifizierung erfolgte eine Parameterschätzung anhand einer „Restricted Maximum Likelihood“ (Friston et al., 2002). Hierbei wurde die Designmatrix der gemessenen Varianz bestmöglich angepasst.

Um eine Aussage über die Signifikanz der Signalveränderung nach Anlegen eines Signifikanzniveaus in einem Voxel zu treffen (siehe Abschnitt 2.8.), erfolgte im nächsten Schritt mittels einer t-Statistik die Generierung der EP.

Pro aufgenommenem MR-Datensatz lagen abschließend sechs EP vor, welche durch die unterschiedlichen Datenvorverarbeitungsschritte definiert wurden: Ansätze mit und ohne MFP bei jeweils drei verschiedenen Gauß-Filtern (Filterbreite von 4 mm, 6 mm, und 8 mm; siehe Abbildung 4). Die resultierenden sechs EP pro Patienten waren daher wie folgt definiert: EP_4 (Datenvorverarbeitung anhand Ansatz a), EP_6 (Datenvorverarbeitung anhand Ansatz b), EP_8 (Datenvorverarbeitung anhand Ansatz c), EP_4_MFP (Datenvorverarbeitung anhand Ansatz d), EP_6_MFP (Datenvorverarbeitung anhand Ansatz e) und EP_8_MFP (Datenvorverarbeitung anhand Ansatz f).

2.7. Vergleichbarkeit der Scanner-generierten und der extern berechneten statistischen Parameterkarten

Nach Generierung der EP wurden die bereits vorliegenden SP und die im Rahmen der Arbeit generierten EP mit der Software SPM 12 weiterverarbeitet. Wie oben aufgeführt lagen hierfür pro MR-Datensatz eine SP und sechs EP vor.

Um eine Vergleichbarkeit der SP und der EP zu schaffen, wurde eine räumliche Normalisierung der SP und der EP durchgeführt. Die räumliche Normalisierung erfolgte anhand eines Deformationsfeldes, welches bei der Segmentierung des jeweiligen mittleren EPI-Bildes (siehe Abschnitt 2.6.1., Segmentierung) generiert wurde. Das Deformationsfeld diente dabei der Transformation in einen gemeinsamen Bezugsraum, indem sich alle SP bzw. EP eines Patienten nach der räumlichen Normalisierung befanden. Größe und Orientierung aller SP und EP eines Patienten waren anschließend gleich. Im zweiten Schritt wurde die, in Abschnitt 2.4.1. erwähnte, lineare Transformation der t-Werte der SP rückgängig gemacht, um eine direkte Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Zur Beurteilung eines möglichen Einflusses von ruckartigen Kopfbewegungen zwischen den einzelnen Scans (sogenannten Scan-zu-Scan Kopfbewegungen) auf das Ergebnis der Datenverarbeitung bzw. auf die Aussage der Lateralisierung der Sprachfunktion wurde eine Subgruppe definiert. Alle SP und EP der MR-Datensätze, die ausschließlich eine $STS \leq 0,5$ mm (siehe Abschnitt 2.6.1., MFP) aufwiesen, wurden jeweils in die Subgruppe eingeschlossen. Die Subgruppe wird im Folgenden immer mit der Abkürzung „HQ“ (hohe Qualität) gekennzeichnet. Dies erfolgte, um einen systematischen Einfluss einer schlechten Datenqualität auszuschließen.

2.8. Aktivierungsmuster der verschiedenen Sprachaufgaben

Die grafische Darstellung von Aktivierungsmustern erfolgte mithilfe des Programmes MRlcron (Rorden et al., 2007). Hierzu wurden alle EP_6 herangezogen und auf ein Referenzgehirn (Template „ch 2 better.nii.gz“ bei MRlcron) überlagert. Pro Sprachaufgabe entstand so ein Aktivierungsmuster, welches zur Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion miteinbezogen wurde (siehe Abschnitt 2.10.). Anhand von Standardmasken (Hammers et al., 2003) erfolgte dann eine Zuteilung der aktivierten Voxel zu den Hirnlappen (z. B. Frontallappen).

2.9. Analyse der t-Werte

Um die Verteilung der t-Werte der EP und der SP nach der statistischen Analyse zu beurteilen, wurde eine Analyse der t-Werte durchgeführt. Als Vergleichsparameter wurden der t-Wert bei der 95-igsten Perzentile und die Perzentile bei einem t-Wert von drei bestimmt. Es wurden nur die t-Werte aller SP, aller EP_6 und aller EP_6_MFP analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test, festgelegt.

2.10. Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion

Zum Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren wurde in der vorliegenden Arbeit jeweils ein LI anhand der einen SP und der sechs EP berechnet (siehe Abschnitt 1.3.). Hierfür wurde eine etablierte Toolbox (Wilke und Lidzba, 2007) verwendet.

Die Berechnung des LI basierte dabei auf einem Bootstrap-Verfahren kombiniert mit einer Histogramm-Analyse, von dem ein gewichteter Mittelwert verwendet wurde (Wilke und Schmithorst, 2006). Unter Einbeziehung der Aktivierungsmuster wurde bei den perceptiven Sprachaufgaben aufgrund des typischen Aktivierungsmusters die Lateralisierung im Temporallappen analysiert. Bei den produktiven Sprachaufgaben wurde aufgrund des typischen Aktivierungsmusters die Lateralisierung im Frontallappen analysiert.

Der LI konnte einen Wert zwischen -1 und +1 annehmen. Ein Wert zwischen -1 und -0,2 wurde als Rechtslateralisierung definiert, ein Wert zwischen +0,2 und +1 als Linkslateralisierung und ein Wert zwischen -0,2 und +0,2 als bilaterale Aktivierung (Wilke et al., 2006).

Ob schnelle Scan-zu-Scan Kopfbewegungen die Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion beeinflussen, wurde anhand aller LI (LI_{all}) der SP und aller LI der Subgruppe (LI_{HQ} , siehe Abschnitt 2.7.) der SP mit dem

Mann-Whitney-U-Test untersucht. Ein möglicher Einfluss verschiedener Gauß-Filter sowie des MFP wurde ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Zudem wurden die LI_{HQ} , welche jeweils anhand der EP_4, EP_6 und EP_8 berechnet wurden, mit den LI_{HQ} der SP sowie die LI_{HQ} , welche jeweils anhand der EP_6 und EP_6_MFP berechnet wurden, mit den LI_{HQ} der SP verglichen. Hier wurde ebenfalls ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das initiale Signifikanzniveau wurde jeweils bei $p \leq 0,05$ festgelegt, das dann entsprechend der Anzahl der durchgeführten Tests Bonferroni-korrigiert wurde.

Zum Vergleich der LI der SP und der LI der EP wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Ob eine Korrelation zwischen der LI der SP und der LI der EP vorlag, wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht.

Die LI wurden in Gruppen kategorisiert. Der Unterschied zwischen der Kategorisierung der LI der SP und der LI der EP wurde anschließend mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

In Fällen, in denen die kategorisierte Lateralisierung zwischen EP und SP differierte, wurden diese jeweils mit dem Goldstandard (siehe Abschnitt 2.5.) verglichen. Ob ein Unterschied zwischen der LI der SP und der LI der EP bezüglich der Konkordanz mit dem Goldstandard bestand, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. MR-Datensätze und statische Parameterkarten

In der vorliegenden Arbeit lagen von den 114 eingeschlossenen Patienten initial insgesamt 741 bereits erhobene MR-Datensätze (1 MR-Datensatz pro Sprachaufgabe) und 741 bereits erhobene SP (1 SP pro MR-Datensatz) vor. Zudem wurden 4446 (741x6) EP (6 SP pro MR-Datensatz) generiert. Von den insgesamt 741 MR-Datensätze entfielen 185 auf die BST, 24 auf die SLT, 148 auf die SYN, 175 auf die VI, 185 auf die WCT, 10 auf die VGT, 12 auf WGT und 2 auf die OGT.

Die MR-Datensätze von zwei Patienten, welche eine Zahnspange während der fMRT-Untersuchung trugen, konnten nicht verwertet werden. Von den verbliebenen 112 Patienten lagen somit 732 verwertbare MR-Datensätze, 732 SP und 4392 (732x6) EP vor. Von den 732 MR-Datensätze entfielen 183 auf die BST, 24 auf die SLT, 145 auf die SYN, 173 auf die VI, 183 auf die WCT, 10 auf die VGT, 12 auf die WGT und 2 auf die OGT. Zum Vergleich der SP und der EP wurden nur Sprachaufgaben mit einer Mindestanzahl von zehn MR-Datensätze betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.3.). Somit wurden die Datensätze, welche im Rahmen der OGT generiert wurden, nicht weiter betrachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Subgruppe definiert, um den möglichen Einfluss von Scan-zu-Scan Kopfbewegungen zu beurteilen. Alle SP und EP der MR-Datensätzen, die ausschließlich eine STS $\leq 0,5$ mm (siehe Abschnitt 2.6.1., MFP) aufwiesen, wurden eingeschlossen. Die Anzahl der MR-Datensätze der Subgruppe betrug $n_{HQ} = 377$; hiervon entfielen 82 auf die BST, 9 auf die SLT, 92 auf die SYN, 90 auf die VI, 95 auf die WCT, 6 auf die VGT und 3 auf die WGT.

Aufgrund der Vorgabe von zehn MR-Datensätzen pro Sprachaufgabe wurden somit die BST ($n_{all} = 183$; $n_{HQ} = 82$), die SYN ($n_{all} = 145$; $n_{HQ} = 92$), die VI

($n_{\text{all}} = 173$; $n_{\text{HQ}} = 90$) und die WCT ($n_{\text{all}} = 183$; $n_{\text{HQ}} = 95$) zum Vergleich der SP und der EP betrachtet.

3.2. Aktivierungsmuster der eingeschlossenen Sprachaufgaben

Im Folgenden werden die Aktivierungsmuster der eingeschlossenen Sprachaufgaben (BST, SYN, VI und WCT) betrachtet.

Während der BST zeigte sich eine durchschnittliche Aktivierung vor allem in den (bilateralen) superior- und posterior-temporalen Hirnarealen. Weitere (linksdominante) Aktivierungen wurden in den inferior-frontalen Hirnarealen gefunden (siehe Abbildung 5).

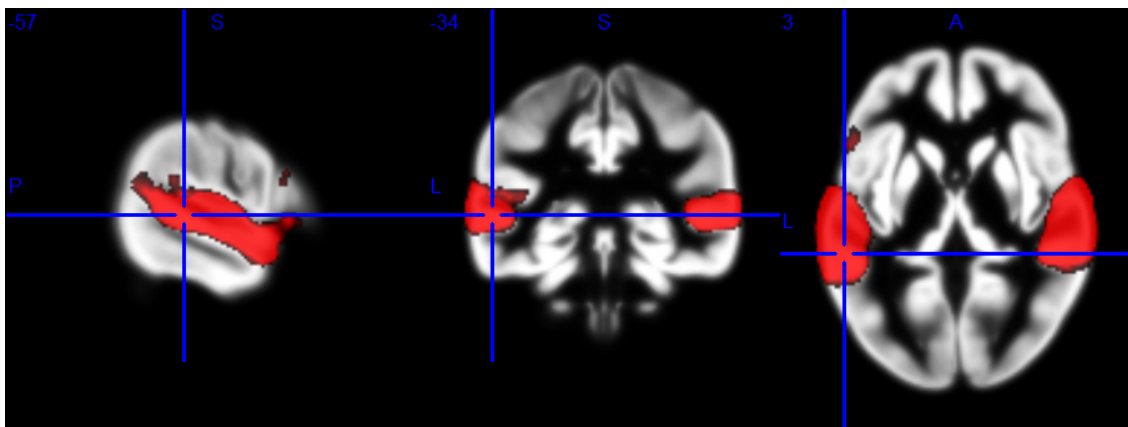


Abbildung 5: Darstellung der Aktivierung während der Piepgeschichten-Aufgabe
Illustration des Aktivierungsmusters (mindestens 10 % aller Studien mit signifikanter Aktivierung bei $p \leq 0,001$, unkorrigiert; EP_6; $n_{\text{all}} = 183$); Fadenkreuz: Zielaktivierung temporal

Während der SYN zeigte sich eine durchschnittliche Aktivierung vor allem in den (linksdominanten) inferior-frontalen Hirnarealen. Weitere (linksdominante) Aktivierungen wurden in den temporalen und parietalen Hirnarealen gefunden (siehe Abbildung 6).

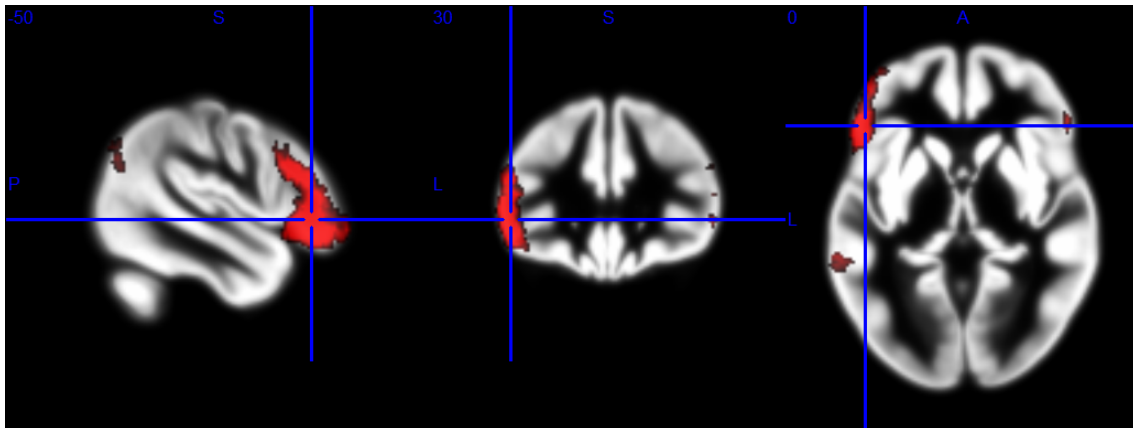


Abbildung 6: Darstellung der Aktivierung während der Synonym-Aufgabe

Illustration des Aktivierungsmusters (mindestens 10 % aller Studien mit signifikanter Aktivierung bei $p \leq 0,001$, unkorrigiert; EP_6; $n_{\text{all}} = 145$); Fadenkreuz: Zielaktivierung frontal

Während der VI zeigte sich eine durchschnittliche Aktivierung vor allem in den (linksdominanten) inferior-frontalen Hirnarealen. Weitere (linksdominante) Aktivierungen wurden in den parietalen Hirnarealen gefunden (siehe Abbildung 7).

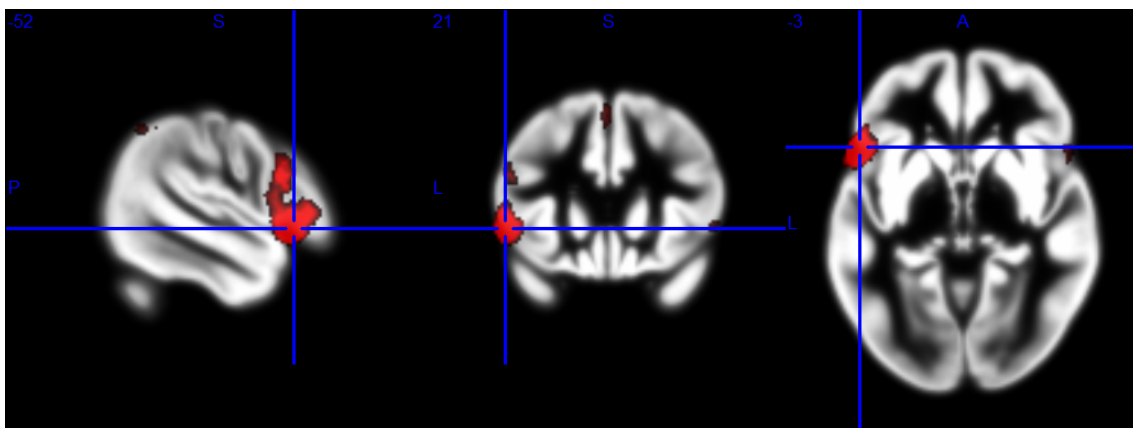


Abbildung 7: Darstellung der Aktivierung während der Vokalidentifikationsaufgabe

Illustration des Aktivierungsmusters (mindestens 10 % aller Studien mit signifikanter Aktivierung bei $p \leq 0,001$, unkorrigiert; EP_6; $n_{\text{all}} = 173$); Fadenkreuz: Zielaktivierung frontal

Während der WCT zeigte sich eine durchschnittliche Aktivierung vor allem in den (bilateralen) frontalen Hirnarealen. Weitere (bilaterale) Aktivierungen wurden in den parietalen Hirnarealen gefunden (siehe Abbildung 8).

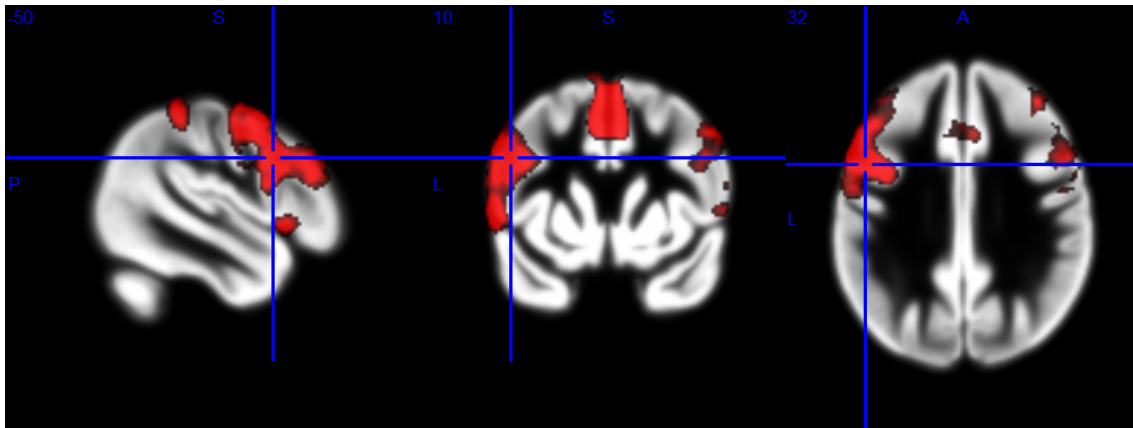


Abbildung 8: Darstellung der Aktivierung während der Wortkettengenerierungsaufgabe

Illustration des Aktivierungsmusters (mindestens 10 % aller Studien mit signifikanter Aktivierung bei $p \leq 0,001$, unkorrigiert; EP_6; $n_{\text{all}} = 183$); Fadenkreuz: Zielaktivierung frontal

3.3. Ergebnisse der Analyse der t-Werte

Bei der Analyse des t-Wertes bei der 95-igsten Perzentile ergab sich für alle SP ($n_{\text{all}} = 732$) ein Median von 2,42 (MAD = 0,50), für alle EP_6 ($n_{\text{all}} = 732$) ein Median von 2,01 (MAD = 0,39) und für alle EP_6_MFP ($n_{\text{all}} = 732$) ein Median von 2,00 (MAD = 0,32). Der Unterschied zwischen den t-Werten der SP und der EP_6 war signifikant (SP > EP, $p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Auch der Unterschied zwischen den t-Werten der SP und der EP_6_MFP war signifikant (SP > EP, $p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Bei der Analyse der Perzentile bei einem t-Wert von drei ergab sich für alle SP ($n_{\text{all}} = 732$) ein Median von 98 (MAD = 2,12), für alle EP_6 ($n_{\text{all}} = 732$) ein Median von 99 (MAD = 1,36) und für alle EP_6_MFP ($n_{\text{all}} = 732$) ein Median von 99 (MAD = 1,12). Der Unterschied zwischen den Perzentilen der SP und der EP_6 war signifikant (SP > EP, $p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Auch der Unterschied zwischen den Perzentilen der SP und der EP_6_MFP war signifikant (SP > EP, $p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

3.4. Ergebnisse der Berechnung der Lateralisierungsindices von fMRT erhobenen Sprachfunktionen und Betrachtung möglicher Einflussfaktoren

3.4.1. Ergebnisse der Berechnung anhand Scanner-generierten statistischen Parameterkarten und Betrachtung des möglichen Einflusses von Scan-zu-Scan Kopfbewegungen

Es wurden LI anhand der SP unter Betrachtung der jeweiligen Hirnarealen (siehe Abschnitt 2.10.) analysiert. Zudem wurde der Einfluss von Scan-zu-Scan Kopfbewegung auf die Berechnung näher betrachtet. Die Werte dieser LI sind für die eingeschlossenen Sprachaufgaben der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Lateralisierungsindices – Berechnung anhand Scanner-generierten statistischen Parameterkarten

Betrachtung Median und MAD der LI_{all} und der LI_{HQ} der eingeschlossenen Sprachaufgaben; Berechnung der LI anhand aller SP (LI_{all}) bzw. SP der Subgruppe (LI_{HQ})

Aufgabe	LI_{all} (Median und MAD)	LI_{HQ} (Median und MAD)
BST	0,03 ± 0,42 n = 183	0,12 ± 0,38 n = 82
SYN	0,42 ± 0,29 n = 145	0,47 ± 0,25 n = 92
VI	0,32 ± 0,36 n = 173	0,43 ± 0,33 n = 90
WCT	0,16 ± 0,36 n = 183	0,22 ± 0,41 n = 95

Es konnte in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied zwischen LI_{all} und LI_{HQ} der SP beobachtet werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurden nur die LI_{HQ} weiter betrachtet, dies gilt sowohl für die LI der SP als auch für die LI der EP.

3.4.2. Ergebnisse der Berechnung anhand extern berechneten statistischen Parameterkarten sowie Betrachtung des möglichen Einflusses von bestimmten Datenvorverarbeitungsschritten

Es wurden LI anhand der EP unter Betrachtung der jeweiligen Hirnarealen (siehe Abschnitt 2.10.) analysiert. Zudem wurde der Einfluss von verschiedenen Gauß-Filtern sowie vom MFP auf die Berechnung näher betrachtet.

Verschiedene Gauß-Filter

Die Werte der LI_{HQ}, welche anhand der EP_4, EP_6 und EP_8 berechnet wurden, sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Lateralisierungsindices – Berechnung anhand extern berechneten statistischen Parameterkarten unter Betrachtung verschiedener Gauß-Filter

Betrachtung Median und MAD der LI_{HQ} der eingeschlossenen Sprachaufgaben; Berechnung der LI_{HQ} anhand EP_4, EP_6 und EP_8, räumliche Glättung der MR-Datensätze mit einem Gauß-Filter mit einer Filterbreite von 4 mm, 6 mm und 8 mm

Aufgabe	Filterbreite 4 mm (Median und MAD)	Filterbreite 6 mm (Median und MAD)	Filterbreite 8 mm (Median und MAD)
BST n = 82	0,05 ± 0,43	-0,01 ± 0,43	0,03 ± 0,45
SYN n = 92	0,38 ± 0,29	0,47 ± 0,28	0,53 ± 0,24
VI n = 90	0,33 ± 0,36	0,43 ± 0,33	0,49 ± 0,32
WCT n = 95	0,17 ± 0,38	0,30 ± 0,38	0,35 ± 0,39

Es konnte in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied der LI_{HQ} der EP unter Betrachtung der verschiedenen Gauß-Filtern beobachtet werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) (siehe Abbildung 9).

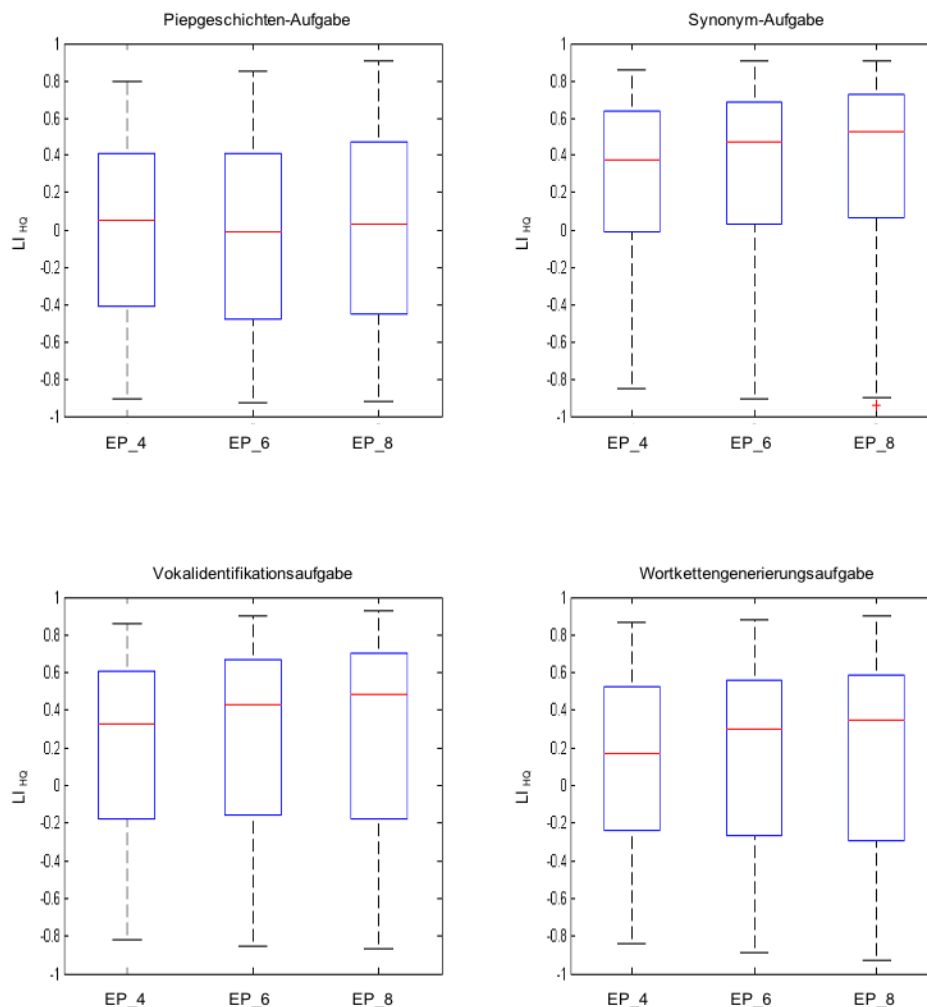


Abbildung 9: Vergleich der Lateralisierungsindices unter Betrachtung verschiedener Gauß-Filter

Box-Whisker-Plots der LI_{HQ} der eingeschlossenen Sprachaufgaben; Berechnung der LI_{HQ} anhand EP_4, EP_6 und EP_8, räumliche Glättung der MR-Datensätze mit einem Gauß-Filter mit einer Filterbreite von 4 mm, 6 mm und 8 mm; Darstellung von Minimum, untere Quartil, Median, obere Quartil und Maximum; kein signifikanter Unterschied der LI_{HQ} der EP in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test)

Zudem konnte in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied zwischen der LI_{HQ} der SP und jeweils der LI_{HQ} der EP_4, der EP_6 und der EP_8 beobachtet werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurden nur die LI_{HQ} der EP weiter betrachtet, die anhand der EP_6 und der EP_6_MFP berechnet wurden.

Motion Fingerprint

Die Werte der LI_{HQ} der EP, welche anhand der EP_6 und EP_6_MFP berechnet wurden, sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Lateralisierungsindices – Berechnung anhand extern berechneten statistischen Parameterkarten unter Betrachtung des Motion Fingerprints

Betrachtung Median und MAD der LI_{HQ} der eingeschlossenen Sprachaufgaben; Berechnung der LI_{HQ} anhand EP_6 und EP_6_MFP, ohne und mit MFP

Aufgabe	Ohne MFP (Median und MAD)	Mit MFP (Median und MAD)
BST n = 82	-0,01 ± 0,43	0,07 ± 0,42
SYN n = 92	0,47 ± 0,28	0,43 ± 0,29
VI n = 90	0,43 ± 0,33	0,36 ± 0,28
WCT n = 95	0,30 ± 0,38	0,29 ± 0,37

Es konnte in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied der LI_{HQ} der EP unter Betrachtung des MFP beobachtet werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) (siehe Abbildung 10).

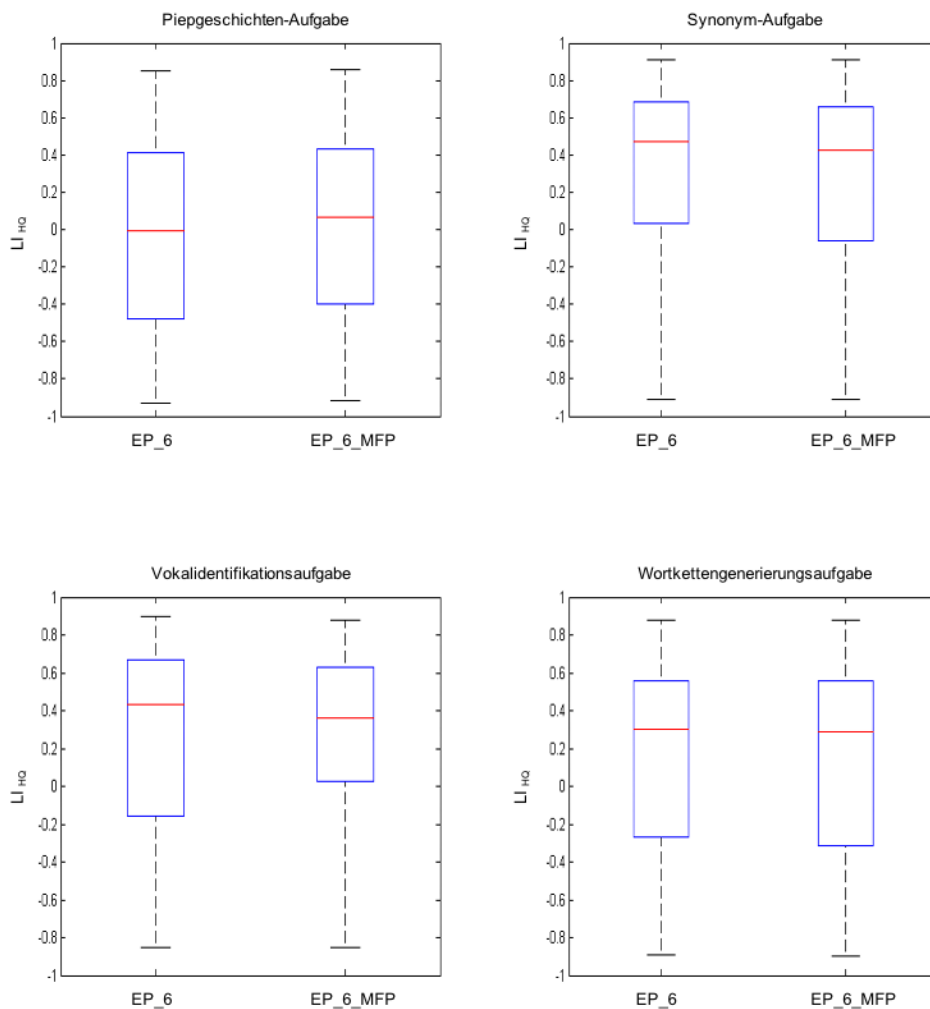


Abbildung 10: Vergleich der Lateralisierungsindices unter Betrachtung des Motion Fingerprints

Box-Whisker-Plots der LI_{HQ} der eingeschlossenen Sprachaufgaben; Berechnung der LI_{HQ} anhand EP_6 und EP_6_MFP; Darstellung von Minimum, untere Quartil, Median, obere Quartil und Maximum; kein signifikanter Unterschied der LI_{HQ} der EP in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben unter Betrachtung des MFP ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test)

Zudem konnte in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied zwischen der LI_{HQ} der SP und jeweils der LI_{HQ} der EP_6 und der EP_6_MFP beobachtet werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurden nur die LI_{HQ} der EP weiter betrachtet, die anhand der EP_6 berechnet wurden.

3.5. Vergleichende Analyse der Lateralisierungsindices

Es wurden die LI_{HQ} der SP (LI_{SP}) und LI_{HQ} der EP_6 (LI_{EP}) für jede eingeschlossene Sprachaufgabe (BST, SYN, VI, WCT; siehe Abschnitt 3.1.) verglichen.

3.5.1. Piepgeschichten-Aufgabe

Es konnte in der BST kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) beobachtet werden. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang ($r = 0,93$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$) (siehe Abbildung 11).

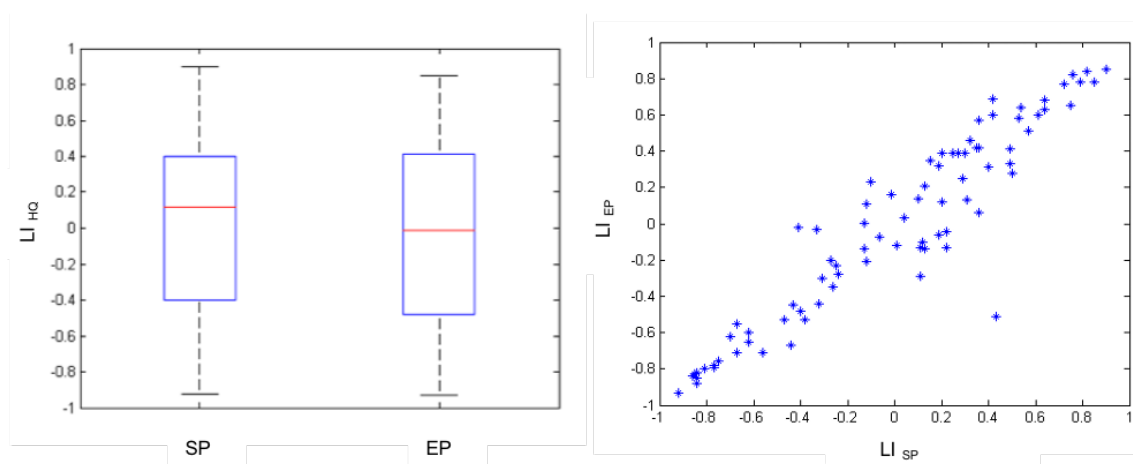


Abbildung 11: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Piepgeschichten-Aufgabe

Links: Box-Whisker-Plot der Lateralisierungsindices; Vergleich LI_{HQ} der SP und LI_{HQ} der EP; Darstellung von Minimum, untere Quartil, Median, obere Quartil und Maximum; kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test)

Rechts: grafische Darstellung der Korrelation zwischen LI_{SP} und LI_{EP} ; positiver Zusammenhang ($r = 0,93$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$)

In der Kategorisierung der LI (für LI_{SP} : links 33, bilateral 20 und rechts 29; für LI_{EP} : links 33, bilateral 20 und rechts 29) konnte summarisch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test). Bei der Betrachtung der Einzelfälle erfolgte allerdings in 15 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI (siehe Abbildung 12).

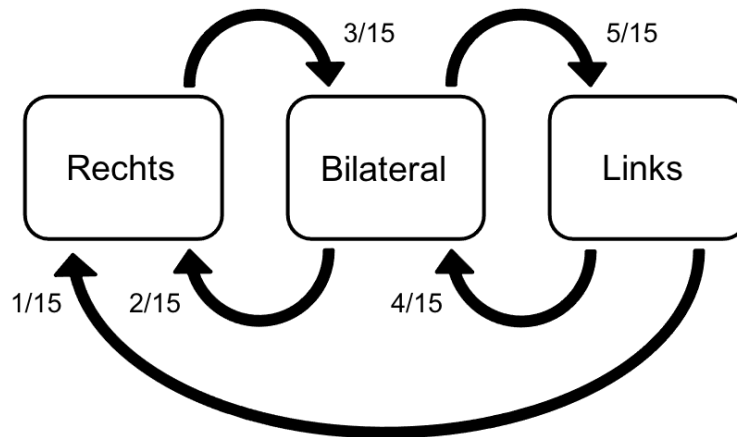


Abbildung 12: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Piepgeschichten-Aufgabe

Einteilung in drei Kategorien: Lateralisierung nach rechts (mit „Rechts“ bezeichnet), bilaterale Aktivierung (mit „Bilateral“ bezeichnet), Lateralisierung nach links (mit „Links“ bezeichnet); Bei Betrachtung der Einzelfälle erfolgte in 15 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI_{EP} im Vergleich zu der LI_{SP} . Es wurde immer der Wechsel der LI_{EP} betrachtet: In 3/15 Fällen Wechsel der Kategorie von Rechts nach Bilateral, in 5/15 Fällen von Bilateral nach Links, in 4/15 Fällen von Links nach Bilateral, in 2/15 Fällen von Bilateral nach Rechts und in 1/15 Fall von Links nach Rechts.

Diese 15 Einzelfälle wurden mit dem Goldstandard (siehe Abschnitt 2.5. und Abschnitt 2.10.) verglichen. In 6 Fällen war die Aussage des Goldstandards konkordant mit den LI_{SP} , in 4 Fällen konkordant mit den LI_{EP} und bei 1 Fall lag weder eine Konkordanz mit der LI_{SP} noch mit der LI_{EP} vor. In 4 Fällen konnte keine Aussage anhand des Goldstandards getroffen werden (siehe Tabelle 9). Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Konkordanz der LI_{SP} und LI_{EP} mit dem Goldstandard vor ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 9: Vergleich der Lateralisierungsindices der 15 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Piepgeschichten-Aufgabe

li=links; bi=bilateral; re=rechts; k. A.= keine Aussage

LI _{SP}	LI _{EP}	Goldstandard	Konkordant mit LI _{SP}	Konkordant mit LI _{EP}	Keine Konkordanz	Keine Aussage
0,43 (li)	-0,51 (re)	bi			x	
0,36 (li)	0,06 (bi)	k. A.				x
0,13 (bi)	0,21 (li)	bi	x			
-0,12 (bi)	-0,21 (re)	bi	x			
0,22 (li)	-0,04 (bi)	bi		x		
0,20 (bi)	0,39 (li)	li		x		
0,22 (li)	-0,13 (bi)	k. A.				x
-0,27 (re)	-0,20 (bi)	bi		x		
-0,41 (re)	-0,02 (bi)	re	x			
-0,33 (re)	-0,03 (bi)	bi		x		
0,31 (li)	0,13 (bi)	li	x			
-0,10 (bi)	0,23 (li)	k. A.				x
0,15 (bi)	0,35 (li)	k. A.				x
0,19 (bi)	0,32 (li)	bi	x			
0,11 (bi)	-0,29 (re)	bi	x			

3.5.2. Synonym-Aufgabe

Es konnte in der SYN kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) beobachtet werden. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang ($r = 0,94$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$) (siehe Abbildung 13).

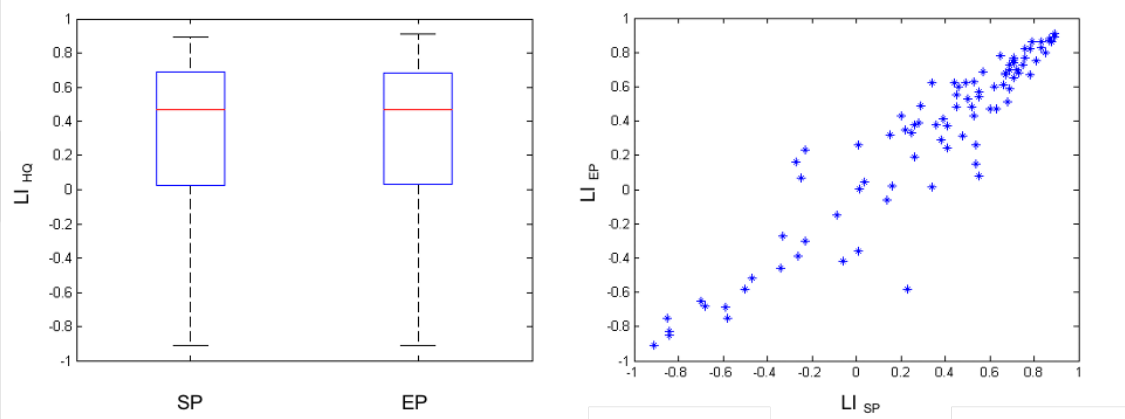


Abbildung 13: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Synonym-Aufgabe

Links: Box-Whisker-Plot der Lateralisierungsindices; Vergleich LI_{SP} und LI_{EP} ; Darstellung von Minimum, untere Quartil, Median, obere Quartil und Maximum; kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test)

Rechts: grafische Darstellung der Korrelation zwischen LI_{SP} und LI_{EP} ; positiver Zusammenhang ($r = 0,94$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$)

In der Kategorisierung der LI (für LI_{SP} : links 64, bilateral 10 und rechts 18; für LI_{EP} : links 63, bilateral 11 und rechts 18) konnte summarisch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test). Bei der Betrachtung der Einzelfälle erfolgte allerdings in 13 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI (siehe Abbildung 14).

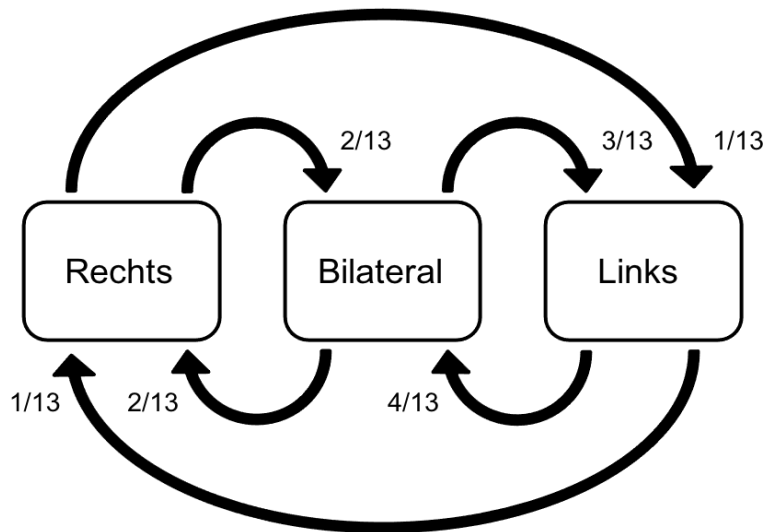


Abbildung 14: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Synonym-Aufgabe

Einteilung in drei Kategorien: Lateralisierung nach rechts (mit „Rechts“ bezeichnet), bilaterale Aktivierung (mit „Bilateral“ bezeichnet), Lateralisierung nach links (mit „Links“ bezeichnet); Bei Betrachtung der Einzelfälle erfolgte in 13 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI_{EP} im Vergleich zu der LI_{SP} . Es wurde immer der Wechsel der LI_{EP} betrachtet: In 2/13 Fällen Wechsel der Kategorie von Rechts nach Bilateral, in 3/13 Fällen von Bilateral nach Links, in 4/13 Fällen von Links nach Bilateral, in 2/13 Fällen von Bilateral nach Rechts, in 1/13 Fall von Links nach Rechts und in 1/13 Fall von Rechts nach Links.

Diese 13 Einzelfälle wurden mit dem Goldstandard (siehe Abschnitt 2.5. und Abschnitt 2.10.) verglichen. In 5 Fällen war die Aussage des Goldstandards konkordant mit den LI_{SP} und in 2 Fällen konkordant mit den LI_{EP} . In 6 Fällen konnte keine Aussage anhand des Goldstandards getroffen werden (siehe Tabelle 10). Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Konkordanz der LI_{SP} und LI_{EP} mit dem Goldstandard vor ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 10: Vergleich der Lateralisierungsindices der 13 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Synonym-Aufgabe

li=links; bi=bilateral; re=rechts; k. A.= keine Aussage

LI _{SP}	LI _{EP}	Goldstandard	Konkordant mit LI _{SP}	Konkordant mit LI _{EP}	Keine Konkordanz	Keine Aussage
0,01 (bi)	0,26 (li)	k. A.				x
0,20 (bi)	0,43 (li)	li		x		
0,26 (li)	0,19 (bi)	bi		x		
0,01 (bi)	-0,36 (re)	k. A.				x
-0,23 (re)	0,23 (li)	k. A.				x
-0,25 (re)	0,07 (bi)	re	x			
0,54 (li)	0,15 (bi)	k. A.				x
0,55 (li)	0,08 (bi)	li	x			
-0,27 (re)	0,16 (bi)	re	x			
0,23 (li)	-0,58 (re)	k. A.				x
0,15 (bi)	0,32 (li)	k. A.				x
0,34 (li)	0,01 (bi)	li	x			
-0,06 (bi)	-0,42 (re)	bi	x			

3.5.3. Vokalidentifikationsaufgabe

Es konnte in der VI kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) beobachtet werden. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang ($r = 0,92$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$) (siehe Abbildung 15).

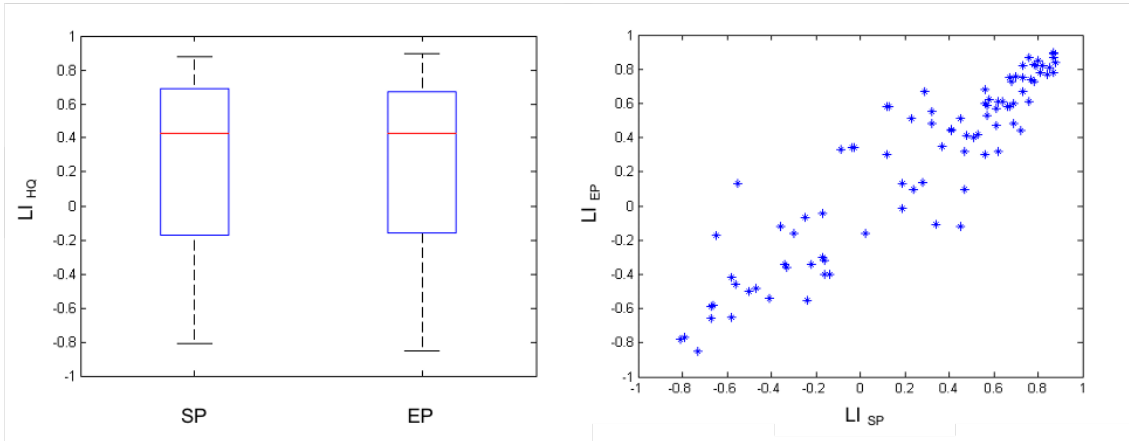


Abbildung 15: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Vokalidentifikationsaufgabe

Links: Box-Whisker-Plot der Lateralisierungsindices; Vergleich LI_{SP} und LI_{EP} ; Darstellung von Minimum, untere Quartil, Median, obere Quartil und Maximum; kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test)

Rechts: grafische Darstellung der Korrelation zwischen LI_{SP} und LI_{EP} , positiver Zusammenhang ($r = 0,92$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$)

In der Kategorisierung der LI (für LI_{SP} : links 55, bilateral 14 und rechts 21; für LI_{EP} : links 56, bilateral 14 und rechts 20) konnte summarisch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test). Bei der Betrachtung der Einzelfälle erfolgte allerdings in 20 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI (siehe Abbildung 16).

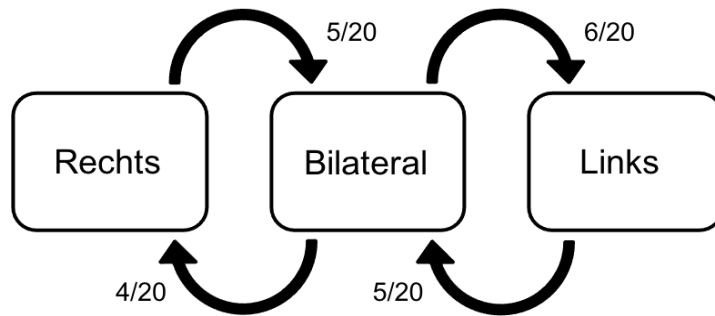


Abbildung 16: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Vokalidentifikationsaufgabe

Einteilung in drei Kategorien: Lateralisierung nach rechts (mit „Rechts“ bezeichnet), bilaterale Aktivierung (mit „Bilateral“ bezeichnet), Lateralisierung nach links (mit „Links“ bezeichnet); Bei Betrachtung der Einzelfälle erfolgte in 20 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI_{EP} im Vergleich zu der LI_{SP} . Es wurde immer der Wechsel der LI_{EP} betrachtet: In 5/20 Fällen Wechsel der Kategorie von Rechts nach Bilateral, in 6/20 Fällen von Bilateral nach Links, in 5/20 Fällen von Links nach Bilateral und in 4/20 Fällen von Bilateral nach Rechts.

Diese 20 Einzelfälle wurden mit dem Goldstandard (siehe Abschnitt 2.5. und Abschnitt 2.10.) verglichen. In 3 Fällen war die Aussage des Goldstandards konkordant mit den LI_{SP} und in 6 Fällen konkordant mit den LI_{EP} . In 11 Fällen konnte keine Aussage anhand des Goldstandards getroffen werden (siehe Tabelle 11). Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Konkordanz der LI_{SP} und LI_{EP} mit dem Goldstandard vor ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 11: Vergleich der Lateralisierungsindices der 20 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Vokalidentifikationsaufgabe
 li=links; bi=bilateral; re=rechts; k. A.= keine Aussage

LI _{SP}	LI _{EP}	Goldstandard	Konkordant mit LI _{SP}	Konkordant mit LI _{EP}	Keine Konkordanz	Keine Aussage
-0,09 (bi)	0,33 (li)	li		x		
0,13 (bi)	0,58 (li)	li		x		
0,34 (li)	-0,11 (bi)	li	x			
-0,14 (bi)	-0,40 (re)	k. A.				x
0,45 (li)	-0,12 (bi)	k. A.				x
-0,17 (bi)	-0,30 (re)	k. A.				x
-0,55 (re)	0,13 (bi)	k. A.				x
-0,16 (bi)	-0,40 (re)	k. A.				x
0,47 (li)	0,10 (bi)	li	x			
-0,25 (re)	-0,07 (bi)	k. A.				x
-0,30 (re)	-0,16 (bi)	k. A.				x
0,12 (bi)	0,30 (li)	k. A.				x
0,24 (li)	0,10 (bi)	bi		x		
-0,03 (bi)	0,34 (li)	li		x		
0,28 (li)	0,14 (bi)	k. A.				x
-0,16 (bi)	-0,32 (re)	k. A.				x
-0,04 (bi)	0,34 (li)	k. A.				x
-0,65 (re)	-0,17 (bi)	re	x			
-0,36 (re)	-0,12 (bi)	bi		x		
0,12 (bi)	0,58 (li)	li		x		

3.5.4. Wortkettengenerierungsaufgabe

Es konnte in der WCT kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) beobachtet werden. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang ($r = 0,90$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$) (siehe Abbildung 17).

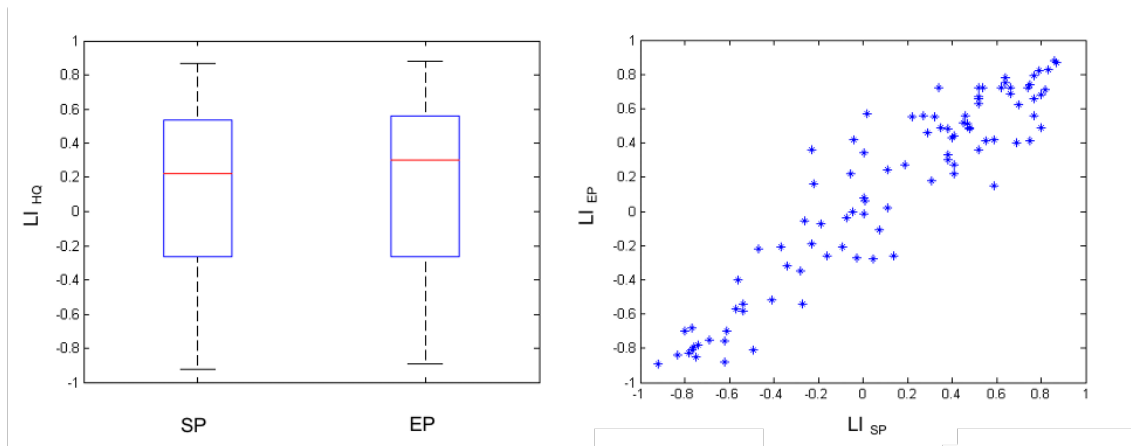


Abbildung 17: Vergleich der Lateralisierungsindices für die Wortkettengenerierungsaufgabe

Links: Box-Whisker-Plot der Lateralisierungsindices; Vergleich LI_{SP} und LI_{EP} ; Darstellung von Minimum, untere Quartil, Median, obere Quartil und Maximum; kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test)

Rechts: grafische Darstellung der Korrelation zwischen LI_{SP} und LI_{EP} ; positiver Zusammenhang ($r = 0,90$, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, $p \leq 0,0001$)

In der Kategorisierung der LI (für LI_{SP} : links 48, bilateral 19 und rechts 28; für LI_{EP} : links 53, bilateral 13 und rechts 29) konnte summarisch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test). Bei der Betrachtung der Einzelfälle erfolgte allerdings in 17 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI (siehe Abbildung 18).

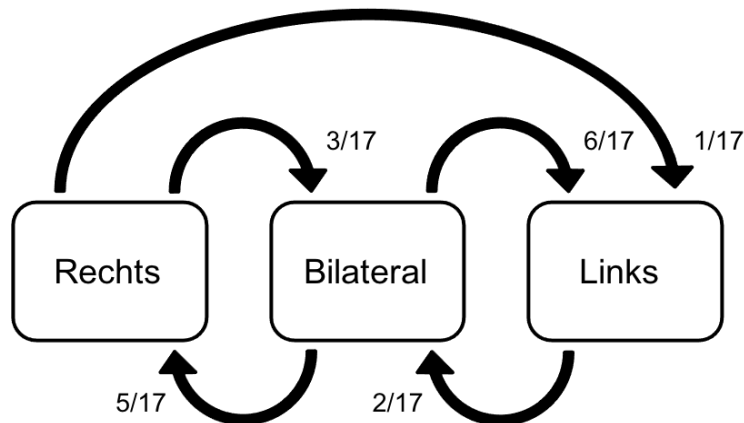


Abbildung 18: Kategorisierung des Lateralisierungsindex für die Wortkettengenerierungsaufgabe

Einteilung in drei Kategorien: Lateralisierung nach rechts (mit „Rechts“ bezeichnet), bilaterale Aktivierung (mit „Bilateral“ bezeichnet), Lateralisierung nach links (mit „Links“ bezeichnet); Bei Betrachtung der Einzelfälle erfolgte in 17 Fällen eine unterschiedliche Kategorisierung der LI_{EP} im Vergleich zu der LI_{SP} . Es wurde immer der Wechsel der LI_{EP} betrachtet: In 3/17 Fällen Wechsel der Kategorie von Rechts nach Bilateral, in 6/17 Fällen von Bilateral nach Links, in 2/17 Fällen von Links nach Bilateral, in 5/17 Fällen von Bilateral nach Rechts und in 1/17 Fall von Rechts nach Links.

Diese 17 Einzelfälle wurden mit dem Goldstandard (siehe Abschnitt 2.5. und Abschnitt 2.10.) verglichen. In 3 Fällen war die Aussage des Goldstandards konkordant mit den LI_{SP} , in 3 Fällen konkordant mit den LI_{EP} und in 6 Fällen lag weder eine Konkordanz mit der LI_{SP} noch mit der LI_{EP} vor. In 5 Fällen konnte keine Aussage anhand des Goldstandards getroffen werden (siehe Tabelle 12). Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Konkordanz der LI_{SP} und LI_{EP} mit dem Goldstandard vor ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 12: Vergleich der Lateralisierungsindices der 17 Einzelfälle mit dem Goldstandard für die Wortkettengenerierungsaufgabe

li=links; bi=bilateral; re=rechts; k. A.= keine Aussage

LI _{SP}	LI _{EP}	Goldstandard	Konkordant mit LI _{SP}	Konkordant mit LI _{EP}	Keine Konkordanz	Keine Aussage
-0,23 (re)	0,36 (li)	li		x		
0,31 (li)	0,18 (bi)	li	x			
-0,06 (bi)	0,22 (li)	bi	x			
-0,16 (bi)	-0,26 (re)	re		x		
0,01 (bi)	0,34 (li)	re			x	
0,11 (bi)	0,24 (li)	k. A.				x
0,59 (li)	0,15 (bi)	li	x			
0,19 (bi)	0,27 (li)	li		x		
-0,04 (bi)	0,42 (li)	re			x	
-0,03 (bi)	-0,27 (re)	k. A.				x
-0,26 (re)	-0,06 (bi)	k. A.				x
0,02 (bi)	0,57 (li)	k. A.				x
-0,23 (re)	-0,19 (bi)	li			x	
0,14 (bi)	-0,26 (re)	li			x	
-0,22 (re)	0,16 (bi)	li			x	
0,04 (bi)	-0,28 (re)	k. A.				x
-0,09 (bi)	-0,21 (re)	li			x	

4. Diskussion

Zur Datenverarbeitung von klinisch indizierten MR-Datensätzen liegen aktuell im Wesentlichen zwei unterschiedliche Ansätze vor: die direkte (einfachere) Datenverarbeitung am MR-Scanner (SP) oder die nachfolgende, externe und üblicherweise aufwändigere Datenverarbeitung (EP), mit dann auch verschiedenen Parametern. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich dieser unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren. Hierbei wurde überprüft, ob ein Unterschied der Datenverarbeitungsverfahren mit differenten Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion einhergeht. Anhand von SP sowie den verschiedenen EP wurden jeweils ein LI berechnet. Im anschließenden Vergleich wurden signifikant unterschiedliche Werte der LI erwartet, welche somit Abweichungen in der Interpretation der erhaltenen Ergebnisse darstellen sollten.

4.1. MR-Datensätze

Für die zu beantwortende Fragestellung der Arbeit lag eine große Anzahl von bereits erhobenen MR-Datensätzen aus einem Patientenkollektiv von 114 Patienten eines Zentrums vor. Aufgrund von Suszeptibilitätsartefakte, hervorgerufen durch das Tragen einer Zahnsperre, wurden die MR-Datensätze von zwei Patienten nicht weiter betrachtet, umso eine hohe Qualität zu gewährleisten. Alle MR-Datensätze wurden anhand desselben Messprotokolls an ein und demselben MR-Scanner aufgenommen. Ein Bias aufgrund einer unterschiedlichen Datenaufnahme konnte somit ausgeschlossen werden.

Die MR-Datensätze wurden im Rahmen von fMRT-Untersuchungen zur Untersuchung der Sprachfunktion generiert. Angesichts der Vorgabe einer Mindestanzahl von zehn MR-Datensätze pro Sprachaufgabe, wurden die Daten von insgesamt vier Sprachaufgaben analysiert: die BST, die SYN, die VI und die WCT. Alle eingeschlossenen Sprachaufgaben sind in der Literatur detailliert beschrieben und haben sich in einem klinischen Setting, und hier insbesondere

bei Kindern, bewährt (Fernandez et al., 2001; Staudt et al., 2002; Wilke et al., 2005; Wilke et al., 2006). Zusammengefasst konnte aufgrund der Datenlage eine robuste Aussage erwartet werden.

4.2. Vergleich anhand eines Lateralisierungsindex

In der vorliegenden Arbeit wurde zum Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren ein LI herangezogen, der jeweils auf Basis der SP bzw. der EP berechnet wurde. Dieses Vorgehen, und nicht eine visuelle Bewertung der statistischen Parameterkarten, wurde gewählt, da es sowohl objektiv als auch reproduzierbar ist. Zudem wird die Berechnung eines LI häufig im klinischen Setting zur Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion genutzt (Brumer et al., 2020; Jones et al., 2011; Peck et al., 2009; Phillips et al., 2021; Rolinski et al., 2020).

Für die Berechnung des LI existieren verschiedene Ansätze (Wilke und Lidzba, 2007). Dabei ist zu beachten, dass der LI sehr anfällig gegenüber (statistischen) Ausreißer sowie abhängig vom Schwellenwert ist (Seghier, 2008). So basierte die hier durchgeführte Berechnung auf einem Bootstrap-Verfahren kombiniert mit einer Histogramm-Analyse (siehe Abschnitt 2.10.). Im Vergleich zur klassischen Berechnung des LI (siehe Abschnitt 1.2.4., Mittelwertbildung) stellt dieses Verfahren ein schwellenwertfreies Verfahren dar und zeichnet sich durch Unempfindlichkeit gegenüber Ausreißern aus (Wilke und Schmithorst, 2006). Zudem wurde dieses Verfahren verwendet, da in der vorliegenden Arbeit bei der Analyse der t-Werte der SP und der EP keine Vergleichbarkeit beobachtet werden konnte (siehe Abschnitt 3.3.). Ein schwellenwertunabhängiger Ansatz war daher besonders passend.

Um wichtige Aspekte der neuronalen Aktivität nicht zu übersehen, scheint ein räumlich spezifizierter Ansatz zur Bewertung von Lateralitätseffekten von Vorteil zu sein (Seghier, 2008; Seghier et al., 2011; Wilke und Lidzba, 2007). Dies ist vor allem bei Sprachaufgaben besonders offensichtlich, wo je nach bearbeiteter

Aufgabe bestimmte Hirnareale aktiviert werden (Price, 2000). So erfolgte die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion bei der perzeptiven Sprachaufgabe im Temporallappen und bei den produktiven Sprachaufgaben im Frontallappen. Diese Hirnareale wurden jeweils anhand der Aktivierungen in der Gesamtgruppe festgelegt. Sowohl die signifikante Aktivierung im Temporallappen (bei Bearbeitung der perzeptiven Sprachaufgabe, der BST, siehe Abbildung 5) als auch die signifikante Aktivierung im Frontallappen (bei Bearbeitung der produktiven Sprachaufgaben, der SYN, der VI, der WCT, siehe Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8) wurden bereits in der Literatur beschrieben (Deblaere et al., 2004; Fernandez et al., 2001; Fernandez et al., 2003; Lidzba et al., 2011; Lidzba et al., 2006; Staudt et al., 2002; Wilke et al., 2005; Wilke et al., 2006; Wilke et al., 2011; Zsótér et al., 2012) und konnten in der vorliegenden Arbeit reproduziert werden (siehe Abschnitt 3.2.).

4.3. Mögliche Einflussfaktoren auf die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion

Im Rahmen des Datenvorverarbeitungsschrittes MFP wurde eine Subgruppe mithilfe der STS (siehe Abschnitt 2.7., Subgruppe und Abschnitt 2.6.1., STS) definiert. Anhand der Subgruppe wurde der Einfluss von Scan-zu-Scan Kopfbewegungen auf die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion überprüft. Alle SP und EP der MR-Datensätze, bei denen eine STS von $> 0,5$ mm vorlag, wurden nicht in die Subgruppe eingeschlossen. Dieser Wert wurde unter Berücksichtigung von Ergebnissen aus vorangehenden Studien gewählt (Hajnal et al., 1994; Lemieux et al., 2007).

Bei fast jeder eingeschlossenen Sprachaufgabe wurden so etwa 50 Prozent (55 % bei der BST, 37 % bei der SYN, 48 % bei der VI und 48 % bei der WCT, siehe auch Abschnitt 3.1.) aller SP und EP nicht in diese „high quality“ Subgruppe eingeschlossen. Die LI_{all} der SP wurden mit den LI_{HQ} der SP verglichen, hierbei konnte in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Dies bedeutet, dass kein

systematischer Effekt durch die Scan-zu-Scan Kopfbewegungen auf die Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion beobachtet werden konnte. Wie in Abschnitt 1.2.3. erwähnt, können schnelle ruckartige Bewegungen zwischen den Scans einerseits zu nicht-Stimulus-indizierten Signalveränderungen führen, andererseits das Rauschen erhöhen. Vermutet werden kann, dass in die Berechnung des LI_{HQ} mehr Stimulus-indizierte Signalveränderungen (aufgrund von weniger Rauschen) und gleichzeitig weniger nicht-Stimulus-indizierte Signalveränderungen eingeflossen sind. Hingegen sind bei der Berechnung von LI_{all} weniger Stimulus-indizierte Signalveränderungen (aufgrund von mehr Rauschen) und mehr nicht-Stimulus-indizierte Signalveränderungen eingeflossen. Dies könnte eine Erklärung sein, dass schlussendlich keine signifikant unterschiedlichen LI-Werte vorlagen. Um dennoch eine hohe Qualität der Daten zu gewährleisten und den bekannten Bias durch Kopfbewegung (Friston et al., 1996) sicher auszuschließen, wurden somit nur die LI_{HQ} weiter betrachtet.

Weiterhin wurde der Einfluss von verschiedenen Gauß-Filtern auf die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion näher betrachtet. Hierbei wurde überprüft, ob innerhalb der EP Auswertung ein Unterschied der LI_{HQ} unter Verwendung der verschiedenen Gauß-Filtern zu beobachten ist, sowie ein Unterschied zwischen der LI_{HQ} der SP und jeweils den LI_{HQ} der EP_4, EP_6 und EP_8. In beiden Vergleichen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben unter Verwendung der verschiedenen Gauß-Filter beobachtet werden (siehe Abbildung 9). Dies bedeutet, dass kein systematischer Effekt durch die unterschiedlichen Gauß-Filter auf die Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion beobachtet werden konnte. Dabei ist hervorzuheben, dass die angewandten Filterbreiten nahe beieinander lagen. Ob ein signifikanter Unterschied bei noch niedrigeren (z. B. 2 mm) bzw. deutlich höheren (z. B. 15 mm) Filterbreiten beobachtet worden wäre, muss offenbleiben. In der vorliegenden Arbeit wurde nur der Einfluss auf die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion betrachtet. Bei der genauen Detektion von neuronalen Arealen der

interessierenden Hirnfunktion oder Netzwerken wurde in vorangegangenen Studien hingegen ein Einfluss beobachtet (Alakörkkö et al., 2017; Geissler et al., 2005; Saccet und Knutson, 2013). Saccet und Knutson (2013) zeigten in ihrer Studie, dass die räumliche Glättung zwar einerseits die statistische Aussagekraft erhöht, andererseits es zu einer erheblichen Verschiebung der detektierten Lage der neuronalen Areale kommen kann. Vermutet werden kann, dass dies bei der Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion eine untergeordnete Rolle spielt, da keine kleinen Masken verwendet wurden. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass zu niedrige Filterbreiten das Rauschen nicht ausreichend reduzieren, hingegen zu hohe Filterbreiten auch die Stimulus-induzierte Signalveränderung verringern. Bei der Berechnung des LI könnten diese Faktoren sich gegenseitig aufgehoben haben, was erklären würde, warum kein systematischer Effekt durch die unterschiedlichen Gauß-Filter auf die Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion beobachtet werden konnte. Weiterhin kann angenommen werden, dass das Glättungsverfahren im Rahmen der Datenvorverarbeitung am MR-Scanner (siehe Abschnitt 2.4.1.) und das Glättungsverfahren im Rahmen der externen Datenvorverarbeitung mittels SPM 12 unter Verwendung eines Gauß-Filters mit einer Filterbreite von 6 mm (siehe Abschnitt 2.6.1., Räumliche Glättung) vergleichbar sind, jedoch hier nur gemessen am LI_{HQ} . Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurden somit nur die LI_{HQ} der SP und die LI_{HQ} der EP_6 und EP_6_MFP weiter betrachtet.

Wie bereits erwähnt, sind Kopfbewegung ein wichtiger Faktor im Rahmen der Datenverarbeitung. Eine individuelle Bewertung von Kopfbewegungen durch den sogenannten MFP scheint dabei sinnvoll (Wilke, 2012). In der vorliegenden Arbeit wurde daher geprüft, ob ein Unterschied der LI_{HQ} der EP unter Betrachtung des MFP zu beobachten ist, sowie ein Unterschied der LI_{HQ} der SP mit den LI_{HQ} der EP_6 und EP_6_MFP. In beiden Vergleichen konnte auch hier überraschenderweise in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben kein signifikanter Unterschied unter Verwendung des MFP beobachtet werden (siehe Abbildung 10). Dies bedeutet, dass kein systematischer Effekt durch den

MFP auf die Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion beobachtet werden konnte. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bereits nur die LI_{HQ} betrachtet wurden, und somit ein möglicher Effekt durch Bewegung bereits durch diese Vorselektion minimiert wurde. Zudem erfolgte extern vor dem Datenvorverarbeitungsschritt MFP bereits eine Bewegungskorrektur nach der herkömmlichen Rigid Body Transformation (siehe Abschnitt 2.6.1., Bewegungskorrektur), im Rahmen der Datenvorverarbeitung am MR-Scanner erfolgte eine Standardbewegungskorrektur (siehe Abschnitt 2.4.1.).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurden für den nachfolgenden Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren nur die LI_{HQ} der SP (LI_{SP}) und die LI_{HQ} der EP_6 (LI_{EP}) herangezogen.

4.4. Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren

Im Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren anhand eines LI zeigten sich vergleichbare Ergebnisse der LI_{SP} und LI_{EP} in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben. Es lagen sowohl in der summarischen Analyse der LI als auch der summarischen Kategorisierung der LI keine signifikanten Unterschiede vor. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse ausführlicher diskutiert.

Die hohe Vielfalt an Verarbeitungsschritten sowie Einstellungsmöglichkeiten im Rahmen der Datenverarbeitung zeichnen das externe Verfahren aus. Eine individuelle Datenverarbeitung ist so möglich. Jedoch hatte dies in der vorliegenden Arbeit summarisch keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis im Vergleich anhand des LI und der daraus abgeleiteten Kategorie mit dem Ergebnis der Datenverarbeitung am MR-Scanner gehabt. Vermutet werden kann, dass bisher nur extern verfügbare Optionen und Algorithmen nun in den MR-Scannern verfügbar sind. Seit den ersten Anwendungen des (Nah-)Echtzeitverfahrens zeichnet sich eine enorme Entwicklung dieses

Datenverarbeitungsverfahrens ab. Es wurden verfeinerte Algorithmen etabliert, welche diese Verfahren attraktiver im klinischen Bereich machen und eine Anpassung der laufenden fMRT-Untersuchung ermöglichen (siehe Abschnitt 1.2.4.1.).

Beim Vergleich der Datenverarbeitungsschritte der beiden Verfahren der vorliegenden Arbeit konnten gewisse Parallelitäten erkannt werden. Im Rahmen der Datenvorverarbeitung wurde sowohl eine retrospektive Bewegungskorrektur beim Nah-Echtzeitverfahren als auch beim externen Verfahren verwendet. Beim externen Verfahren erfolgte diese nach der herkömmlichen Rigid Body Transformation (siehe Abschnitt 2.6.1., Bewegungskorrektur). Beim Nah-Echtzeitverfahren wurde eine Standardbewegungskorrektur basierend auf Interpolation verwendet (laut Handbuch MRB19 Software). Zudem wurde in beiden Verfahren der Datenvorverarbeitungsschritt räumliche Glättung angewandt (siehe Abschnitt 2.4.1. und Abschnitt 2.6.1., räumliche Glättung), welcher bereits in Abschnitt 4.3. näher betrachtet wurde. Dennoch waren auch Unterschiede im Rahmen der Datenvorverarbeitung zu vermerken. Beim externen Verfahren erfolgte zur herkömmlichen Bewegungskorrektur zusätzlich eine individuelle Beurteilung der Bewegung, welche bereits in Abschnitt 4.3. näher ausgeführt wurde. Zur weiteren Minimierung des Rauschens wurde beim externen Verfahren weiterhin die Wavelet-basierte Rauschunterdrückung und die Entfernung globaler Signalveränderungen (siehe Abschnitt 2.6.1., Wavelet-basierte Rauschunterdrückung, Entfernung der globalen Signalveränderungen) durchgeführt. Verzerrungen aufgrund von statischen Inhomogenitäten im Magnetfeld wurden beim externen Verfahren durch die Verzerrungskorrektur entfernt (siehe Abschnitt 2.6.1., Verzerrungskorrektur). Anhand einer sogenannten „Fieldmap“ hätten beim Nah-Echtzeitverfahren auch Verzerrungen identifiziert und in die anschließende Interpretation miteinbezogen werden können (laut Handbuch der MRB19 Software). Es lagen jedoch keine Informationen vor, ob eine solche Fieldmap erstellt wurde. Eine solche (ja separat aufzunehmende) Fieldmap lag jedoch nicht vor.

Gewisse Ähnlichkeiten zeigten sich auch beim Vergleich der statistischen Analyse beider Verfahren. So basierten beide auf dem GLM sowie einer t-Statistik (siehe Abschnitt 2.4.1. und Abschnitt 2.6.2.). Während beim externen Verfahren mithilfe des experimentellen Designs eine Rechteckfunktion aufgestellt wurde, welche anschließend mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet wurde, lagen bezüglich dessen keine Informationen zum Vorgehen beim Nah-Echtzeitverfahren vor. Jedoch ging aus dem Handbuch der MRB19 Software hervor, dass auch beim Nah-Echtzeitverfahren dies die übliche Vorgehensweise sei. Zudem kann beim Nah-Echtzeitverfahren ein Hochpassfilter angewandt werden (laut Handbuch der MRB19 Software). Jedoch lagen auch hierzu keine Informationen vor. Beim externen Verfahren wurde ein solcher Filter verwendet.

Vermutet werden kann, dass aufgrund der Parallelitäten der beiden Datenverarbeitungsverfahren in der summarischen Analyse der LI keine signifikanten Unterschiede in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben vorlagen (siehe Abbildung 11, Abbildung 13, Abbildung 15, Abbildung 17, Box-Whisker-Plot). Des Weiteren zeigte sich in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben ein positiver Zusammenhang zwischen LI_{SP} und LI_{EP} (siehe Abbildung 11, Abbildung 13, Abbildung 15, Abbildung 17, Korrelationsdiagramm). Jedoch waren in den Korrelationsdiagrammen in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben immer wieder vereinzelte Ausreißer zu erkennen. Dies spiegelte sich auch in der Kategorisierung der LI_{SP} und der LI_{EP} wider. In der summarischen Kategorisierung der LI zeigten sich, wie bereits erwähnt, keine signifikanten Unterschiede. In Einzelfällen (BST = 15/82, SYN = 13/92, VI = 20/90, WCT = 17/95) wurde jedoch ein Wechsel der Kategorie beobachtet. Die zur Kategorisierung zu Grunde gelegten Grenzwerte ($LI_{-1} < -0.2 < 0.2 < 1$) liegen dabei im Rahmen der Daten aus der Literatur (Deblaere et al., 2004; Seghier, 2008; Springer et al., 1999). Im Folgenden werden diese Einzelfälle näher betrachtet.

Bei der BST konnte in 15 Fällen ein Wechsel in der Kategorisierung der LI beobachtet werden, welche jeweils mit dem Goldstandard verglichen wurden (siehe Abbildung 12 und Tabelle 9). In den vier Fällen, in denen keine Aussage über Lateralisierung der Sprachfunktion anhand des Goldstandards getroffen werden konnte, lag in zwei Fällen ein technisches Problem und in zwei Fällen kein offensichtlicher Grund vor. In einem Fall wurde ein Wechsel über zwei Kategorien (von links [nach LI_{SP}] nach rechts [nach LI_{EP}]) verzeichnet. Hier lag im Vergleich mit dem Goldstandard weder eine Konkordanz mit der LI_{SP} noch mit der LI_{EP} vor. Zudem ging bei diesem Fall aus dem Goldstandard hervor, dass insgesamt wenig Aktivierung aufgrund technischer Probleme zu erkennen war. In den anderen zehn Fällen war die Aussage des Goldstandards in sechs Fällen mit dem LI_{SP} und in vier Fällen mit dem LI_{EP} konkordant. Es konnte zudem meist keine hohe Divergenz des LI-Wertes beobachtet werden (Beispiel: LI_{SP} = 0,13, LI_{EP} = 0,21, Goldstandard bilateral, siehe Tabelle 9). Bei anders gewählten Grenzwerten wäre somit kein Wechsel beobachtet worden. Es zeigte somit bei dieser Aufgabe kein Verfahren eine nachweislich höhere Konkordanz mit dem Goldstandard.

Bei der SYN konnte in 13 Fällen ein Wechsel in der Kategorisierung der LI beobachtet werden, welche jeweils mit dem Goldstandard verglichen wurden (siehe Abbildung 14 und Tabelle 10). In den sechs Fällen, in denen keine Aussage über Lateralisierung der Sprachfunktion anhand des Goldstandards getroffen werden konnte, lag in drei Fällen kein offensichtlicher Grund vor. Hierzu zählte auch der Fall, wo einen Wechsel über zwei Kategorien (von links [nach LI_{SP}] nach rechts [nach LI_{EP}]) verzeichnet wurde. Bei einem Fall wurde über eine nachlassende Mitarbeit des Patienten berichtet, welche jedoch Voraussetzung für ein hohes SNR ist, um so eine Stimulus-indizierte Signalveränderungen aufzudecken. In zwei Fällen (siehe Tabelle 10, Zeile 4 und 5) handelte es sich um einen und denselben Patienten. Hier wurde vor allem eine Aktivierung im rechten Parietal- sowie Temporallappen gesehen, lediglich nur eine schwache Aktivierung im rechten Frontallappen in einem der beiden Durchgänge. Da nicht verifiziert werden

konnte in welchem Durchgang, bot der Goldstandard in diesen Fällen keine Hilfe. Hierzu zählte auch der Fall, wo einen Wechsel über zwei Kategorien von rechts [nach LI_{SP}] nach links [nach LI_{EP}] verzeichnet wurde. In den anderen sieben Fällen war die Aussage des Goldstandards in fünf Fällen mit dem LI_{SP} und in zwei Fällen mit dem LI_{EP} konkordant. Auch hier konnte meist keine hohe Divergenz des LI-Wertes beobachtet werden, jedoch mehr im Vergleich zur BST. Es zeigte somit auch bei dieser Aufgabe kein Verfahren eine nachweislich höhere Konkordanz mit dem Goldstandard.

Bei der VI konnte in 20 Fällen ein Wechsel in der Kategorisierung der LI beobachtet werden, welche jeweils mit dem Goldstandard verglichen wurden (siehe Abbildung 16 und Tabelle 11). In den elf Fällen, in denen keine Aussage über Lateralisierung der Sprachfunktion anhand des Goldstandards getroffen werden konnte, lag in einem Fall ein technisches Problem und in sieben Fällen kein offensichtlicher Grund vor. In zwei Fällen wurde über schlechte Untersuchungsbedingungen und unzureichende Mitarbeit des Patienten berichtet. In einem Fall wurde eine Aktivierung, jedoch im rechten Parietallappen, gesehen. In den anderen neun Fällen war die Aussage des Goldstandards in drei Fällen mit dem LI_{SP} und in sechs Fällen mit dem LI_{EP} konkordant. Im Vergleich zur BST und SYN konnte hier meist eine Divergenz des LI-Wertes beobachtet werden. Ein Wechsel bei differenteren Grenzwerten wäre somit nicht beobachtet worden. Erneut zeigte jedoch kein Verfahren eine nachweislich höhere Konkordanz mit dem Goldstandard.

Bei der WCT konnte in 17 Fällen ein Wechsel in der Kategorisierung der LI beobachtet werden, welche jeweils mit dem Goldstandard verglichen wurden (siehe Abbildung 18 und Tabelle 12). In den fünf Fällen, in denen keine Aussage über Lateralisierung der Sprachfunktion anhand des Goldstandards getroffen werden konnte, lag in einem Fall ein technisches Problem und in zwei Fällen kein offensichtlicher Grund vor. In zwei Fällen wurde über eine nachlassende Mitarbeit sowie Unruhe des Patienten berichtet. In den anderen zwölf Fällen war die Aussage des Goldstandards in drei Fällen mit dem LI_{SP}, in

drei Fällen mit dem LI_{EP} und in sechs Fällen weder mit dem LI_{SP} noch LI_{EP} konkordant. In dem Fall, wo ein Wechsel über zwei Kategorien (von rechts [nach LI_{SP}] nach links [nach LI_{EP}]) verzeichnet wurde, war der Goldstandard mit der LI_{EP} konkordant. Auch bei der WCT konnte teils keine hohe Divergenz des LI-Wertes beobachtet werden. Auch hier zeigte kein Verfahren eine nachweislich höhere Konkordanz mit dem Goldstandard.

Zusammenfassend konnte somit nicht gezeigt werden, dass im Vergleich mit dem Goldstandard die LI_{EP} einen geringeren Anteil ambivalenter Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion erzielen als die LI_{SP} . Interessant ist, dass auch umgekehrt nicht gezeigt werden konnte, dass im Vergleich mit dem Goldstandard die LI_{SP} einen geringeren Anteil ambivalenter Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion erzielen als die LI_{EP} , obwohl die visuelle Bewertung anhand der SP erfolgte (siehe Abschnitt 2.5.). Es konnte also weder eine Über- noch eine Unterlegenheit des einen oder anderen Ansatzes gezeigt werden. Häufig konnte mithilfe des Goldstandards in den Einzelfällen keine Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion getroffen werden. Neben technischen Problemen sowie geringer Mitarbeit des Patienten wurde gehäuft kein offensichtlicher Grund angegeben. In einigen Fällen wurde eine Aktivierung gesehen, jedoch nicht in den Hirnarealen, welche in der vorliegenden Arbeit für die Analyse der Lateralisierung festgelegt wurden (Temporallappen bei den perceptiven Sprachaufgaben und Frontallappen bei den produktiven Sprachaufgaben).

Auch aus vorangegangenen Studien gehen übereinstimmende Ergebnisse im Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren hervor. In der Studie von Fernández et al. (2001) bearbeiteten zwölf Patienten mit Epilepsie und zwölf Kontrollpersonen während einer fMRT-Untersuchung eine Sprachaufgabe (eine Synonym-Aufgabe). Anschließend wurde mithilfe auf einer MR-Konsole integrierten Software von Siemens (Echtzeitverfahren) sowie mit der Software SPM 99 (externes Verfahren) jeweils eine statistische Parameterkarte sowie ein LI generiert bzw. berechnet. Im anschließenden

Vergleich lieferten die visuelle Bewertung der statistischen Parameterkarten und die LI übereinstimmende Ergebnisse, auch wenn das Echtzeitverfahren das Rauschen weniger effektiv als das externe Verfahren reduzierte. Fernández et al. weisen jedoch auf einige Nachteile des Echtzeitverfahrens hin: vordefinierter statistischer Schwellenwert, einfacher t-Test und die Unfähigkeit, die statistischen Parameterkarten mit strukturellen anatomischen Bildern zu registrieren. Zusammenfassend erwies sich das Echtzeitverfahren dennoch als zuverlässig zur Beurteilung der Sprachdominanz. In einer weiteren Studie von Schwindack et al. (2005) wurde die Software SPM 99 (externes Verfahren) mit der Software „Analysis of Functiona NeuroImages“ (AFNI) (Echtzeitverfahren) anhand elf Patienten mit Hirntumoren verglichen. Schwindack et al. stellten dabei fest, dass die motorische Aufgabe, das Fingerklopfen, die konsistenteste Aktivierung zwischen den beiden Verfahren ergab. Hingegen konnte anhand des Echtzeitverfahren keine Aktivierung bei der Sprachaufgabe beobachtet werden. Im Gegensatz dazu lieferte das externe Verfahren reproduzierbare Aktivierungsmuster. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass das Echtzeitverfahren ein wertvolles, nicht-invasives Datenverarbeitungsverfahren in der präoperativen Diagnostik werden könnte, jedoch weitere Studien, insbesondere bei der Untersuchung der Sprachfunktion, erforderlich sind. Eine weitere Studie von Kesavadas et al. (2007) verglich eine neuere Version von SPM, SPM 2 (externes Verfahren), mit einer „inline BOLD software“ (Echtzeitverfahren) mittels visueller Bewertung von statistischen Parameterkarten (von elf Kindern mit Epilepsie). Dabei zeigte sich eine signifikante Übereinstimmung (sowohl für den Aktivierungsbereich, das Ausmaß der Aktivierung und den Abstand des aktivierten Bereichs von der Läsion). Anzumerken ist, dass beim externen Verfahren im Vergleich zum Echtzeitverfahren bei allen Patienten ein niedrigerer Schwellenwert verwendet wurde. Jedoch wurden vor allem motorische Aufgaben im Rahmen der fMRT-Untersuchung bearbeitet und nur wenig Sprachaufgaben, die üblicherweise weniger robuste Aktivierungen zeigen. In der Studie von Williams et al. (2012) wurde die Sprachfunktion bei 30 Patienten mit Temporallappenepilepsie mittels fMRT untersucht. Die Übereinstimmung

zwischen der visuellen Bewertung der statischen Parameterkarten, jeweils mittels der Software BrainWave (Echtzeitverfahren) und der Software SPM 8 (externes Verfahren) generiert, betrug 92,8 %. Inkonsistenzen wurden auf eine bilaterale asymmetrische Sprachdominanz zurückgeführt. Die LI, welche mittels einer Bootstrap-Methode (wie auch in der vorliegenden Arbeit) berechnet wurden, korrelierten eng mit der visuellen Bewertung (Konkordanz von 85,7 %). Weitere Validierungsstudien scheinen von hohem Interesse für das klinische Setting, insbesondere im Rahmen der präoperativen Diagnostik zur Analyse der Sprachfunktion, zu sein.

4.5. Limitierungen und Ausblick

Nicht auf alle genauen Einstellungen bezüglich der Datenverarbeitung am MR-Scanner konnte in der vorliegenden Arbeit zurückgegriffen werden, da es sich um eine proprietäre Software des Scanner-Herstellers handelt. Dennoch konnten mithilfe der Mitarbeiter des Fachzentrums für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth sowie anhand des vorliegenden Handbuches der MRB19 Software und die Auskunft von Dr. T. Beck (Applikationsentwickler bei Siemens Healthcare Erlangen) ausreichende Informationen für den Vergleich der unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren zusammengetragen werden.

Im Vergleich der unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren wurde in Einzelfällen, in denen die kategorisierte Lateralisierung zwischen EP und SP differierte, diese jeweils mit dem Goldstandard verglichen. Dabei ist hervorzuheben, dass der Goldstandard auf Basis der visuellen Bewertung der SP beruhte. Ob es zu differierenden Ergebnissen gekommen wäre, wenn der Goldstandard auf Basis der visuellen Bewertung der EP beruht hätte, bleibt offen. Angesichts der fehlenden Unter- wie Überlegenheit ist hier allerdings kein starker Bias zu erwarten. Im Vergleich zu vorangehenden Studien wurde, wie zuvor erwähnt, die visuelle Bewertung (also der Goldstandard) aus Praktikabilitätsgründen nur in Einzelfällen herangezogen. Ob es anhand der

zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren auf Basis einer visuellen Bewertung aller SP und EP zu differierenden Aussagen der Lateralisierung der Sprachfunktion gekommen wäre, muss daher offenbleiben.

4.6. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht bestätigt werden, dass die Berechnung des LI anhand der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren (in Summe) zu signifikant unterschiedlichen Werten der mittels LI nachweisbaren Lateralisierung führt. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bei der Berechnung des LI anhand einer SP sowie anhand einer EP. Auch eine Reihe von untersuchten Einflussfaktoren in der externen Datenverarbeitung zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Ergebnisse. Obwohl Unterschiede in der Datenvorverarbeitung vorlagen, wie auch bei der statistischen Analyse, war der Einfluss gering und es wurde eine große Übereinstimmung beider Datenverarbeitungsverfahren bezüglich der Aussage der Lateralisierung der Sprachfunktion verzeichnet. Im Einzelfall zeigten sich zwar Differenzen, dennoch konnte beim Vergleich mit dem klinischen Goldstandard weder eine bessere noch eine schlechtere Übereinstimmung der beiden Ansätze erzielt werden. In den differenten Aussagen war somit kein Datenverarbeitungsverfahren nachweislich besser. Die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktionen anhand von SP, wie in der Klinik breit eingesetzt, ist somit nicht nachweislich schlechter als wenn eine umfassendere externe Datenverarbeitungsstrategie gewählt wurde.

5. Zusammenfassung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat nicht nur einen großen Stellenwert im wissenschaftlichen, sondern mittlerweile auch im klinischen Bereich (Cabeza und Nyberg, 2000; Ellis und Turk-Browne, 2018; Li et al., 2020; Sabsevitz et al., 2003; Tharin und Golby, 2007; Thulborn et al., 1996; Wang et al., 2021). So wird sie unter anderem in der Epilepsiechirurgie im Rahmen der präoperativen Diagnostik zur Vermeidung eines postoperativen Sprachdefizits eingesetzt (Adcock et al., 2003; Carpentier et al., 2001; Phillips et al., 2021; Ryvlin et al., 2014). Vor allem die Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion hat in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle eingenommen (Baumgartner und Pirker, 2013; Jones et al., 2011; Pur et al., 2021). Eine zuverlässige Datenverarbeitung der aufgenommenen MR-Datensätze ist dabei für die anschließende Interpretation der erhaltenen Ergebnisse unabdingbar. In der klinischen Routine erfolgt diese Datenverarbeitung mittlerweile anhand eines (Nah-)Echtzeitverfahrens. Im wissenschaftlichen Umfeld sind allerdings sehr viel aufwändigere Datenverarbeitungspipelines anhand eines externen Verfahrens etabliert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich von Nah-Echtzeitverfahren und externen Verfahren. Hierbei sollte überprüft werden, ob Unterschiede im Ansatz auch einen Unterschied in der Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion zur Folge haben.

Für diese Arbeit konnte auf bereits in einem pädiatrischen Epilepsiezentrum erhobene MR-Datensätze (von 1/2010-9/2014) zurückgegriffen werden, die im Rahmen von fMRT-Untersuchungen zur Analyse der Sprachfunktion an einem 1,5-Tesla-MR-Tomographen aufgenommen wurden. Zudem lagen bereits Scanner-generierte statistische Parameterkarten (SP) vor, die mit der auf dem MR-Scanner installierten MRB19 Software generiert wurden. Mittels der Software SPM 12 wurden die bereits aufgenommenen MR-Datensätze im Rahmen der vorliegenden Arbeit erneut bearbeitet. Nach extensiver

Datenvorverarbeitung und abschließender räumlicher Glättung wurden mit dem generellen linearen Modell extern berechnete statistische Parameterkarten (EP) generiert. Diese neu erstellten EP sowie die vorhandenen SP wurden anschließend mit einem robusten, schwellenwertfreien Lateralisierungsindex (LI) charakterisiert und miteinander verglichen. Bei unterschiedlichen Aussagen zwischen den Ansätzen erfolgte ein Vergleich der SP und der EP jeweils mit einer visuellen Bewertung der Lateralisierung der statistischen Parameterkarte (dem Goldstandard). Dabei wurde erwartet, dass die Ergebnisse der EP einen geringeren Anteil ambivalenter Aussagen über die Lateralisierung der Sprachfunktion erzielen, als die SP. Zudem wurde der Einfluss bestimmter Parameter (Bewegung und räumliche Glättung) auf die Ergebnisse untersucht.

Es konnten insgesamt von 114 Patienten (mittleres Alter $13,3 \pm 3,8$ Jahre; Geschlecht 55 m, 59 w; Händigkeit 35 L, 73 R, 4 beidhändig, 2 unbekannt) die Daten analysiert werden. Hierbei konnte kein systematischer Effekt der Parameter individuelle sowie ruckartige Bewegung (zwischen den Scans) sowie Glättung auf die Aussage über die Lateralisierung der Sprachfunktion beobachtet werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test). Im Vergleich der zwei unterschiedlichen Datenverarbeitungsverfahren zeigten sich auch hier vergleichbare Ergebnisse der LI der SP und LI der EP in allen eingeschlossenen Sprachaufgaben (Piepgeschichten-, Synonym-, Vokalidentifikations- und Wortkettengenerierungsaufgabe). Sowohl in der summarischen Analyse der LI ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) als auch der summarischen Kategorisierung der LI ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test) wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. In Einzelfällen wurden zwar Differenzen beobachtet, aber auch hier konnte beim Vergleich mit dem klinischen Goldstandard weder eine klare Tendenz mit dem LI der SP noch mit der LI der EP beobachtet werden ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test).

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit eine große Übereinstimmung der beiden unterschiedlichen Verfahren gezeigt werden. Kein Verfahren war nachweislich besser im Vergleich mit dem Goldstandard.

6. Literaturverzeichnis

- Adcock, J. E., Wise, R. G., Oxbury, J. M., Oxbury, S. M., Matthews, P. M. (2003) Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 18, S. 423-438.
- Ahmad, Z., Balsamo, L. M., Sachs, B. C., Xu, B., Gaillard, W. D. (2003) Auditory comprehension of language in young children: neural networks identified with fMRI. *Neurology*, 60, S. 1598-1605.
- Alahmadi, A. A. S. (2021) Effects of different smoothing on global and regional resting functional connectivity. *Neuroradiology*, 63, S. 99-109.
- Alakörkkö, T., Saarimäki, H., Glerean, E., Saramäki, J., Korhonen, O. (2017) Effects of spatial smoothing on functional brain networks. *Eur J Neurosci*, 46, S. 2471-2480.
- Amaro, E., Jr., Barker, G. J. (2006) Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*, 60, S. 220-232.
- Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., Friston, K. (2001) Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage*, 13, S. 903-919.
- Ashburner, J., Friston, K. J. (2005) Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, S. 839-851.
- Bagarinao, E., Matsuo, K., Nakai, T., Sato, S. (2003) Estimation of general linear model coefficients for real-time application. *Neuroimage*, 19, S. 422-429.
- Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., Hyde, J. S. (1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 25, S. 390-397.
- Barba, C., Cossu, M., Guerrini, R., Di Gennaro, G., Villani, F., De Palma, L., Grisotto, L., Consales, A., Battaglia, D., Zamponi, N., d'Orio, P., Revay, M., Rizzi, M., Casciato, S., Esposito, V., Quarato, P. P., Di Giacomo, R., Didato, G., Pastori, C., Pavia, G. C., Pellacani, S., Matta, G., Pacetti, M., Tamburrini, G., Cesaroni, E., Colicchio, G., Vatti, G., Asioli, S., Caulo, M., Group, TLE Study, Marras, C. E., Tassi, L. (2021) Temporal lobe epilepsy surgery in children and adults: A multicenter study. *Epilepsia*, 62, S. 128-142.
- Baumgartner, C., Pirker, S. (2013) Präoperative Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 26, S. 198-210.

- Baumgartner, C. (2009) Epilepsiechirurgie und Neurostimulation. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 10, S. 40-54.
- Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., Jr., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J., Rosen, B. R. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254, S. 716-719.
- Benbadis, S. R., Binder, J. R., Swanson, S. J., Fischer, M., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Frost, J. A., Springer, J. A. (1998) Is speech arrest during wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? *Brain Lang*, 65, S. 441-446.
- Bidula, S. P., Przybylski, L., Pawlak, M. A., Króliczak, G. (2017) Unique Neural Characteristics of Atypical Lateralization of Language in Healthy Individuals. *Front Neurosci*, 11, S. 525.
- Binder, J. R. (2011) Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav*, 20, S. 214-222.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., Prieto, T. (1997) Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 17, S. 353-362.
- Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., Benbadis, S., Frost, J. A., Rao, S. M., Houghton, V. M. (1996) Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*, 46, S. 978-984.
- Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Sabsevitz, D. S. (2008) A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia*, 49, S. 1980-1997.
- Biswal, B., DeYoe, E. A., Hyde, J. S. (1996) Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters. *Magn Reson Med*, 35, S. 107-113.
- Bizzi, A., Blasi, V., Falini, A., Ferroli, P., Cadioli, M., Danesi, U., Aquino, D., Marras, C., Caldiroli, D., Broggi, G. (2008) Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*, 248, S. 579-589.
- Bloch, F. (1946) Nuclear induction. *Physical review*, 70, S. 460.
- Bookheimer, S. (2002) Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci*, 25, S. 151-188.

- Bookheimer, S. Y. (2000) Methodological issues in pediatric neuroimaging. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 6, S. 161-165.
- Broca, P. (1861) Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin et Memoires de la Societe anatomique de Paris*, 6, S. 330-357.
- Brown, T. T., Lugar, H. M., Coalson, R. S., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Schlaggar, B. L. (2005) Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. *Cereb Cortex*, 15, S. 275-290.
- Brumer, I., De Vita, E., Ashmore, J., Jarosz, J., Borri, M. (2020) Implementation of clinically relevant and robust fMRI-based language lateralization: Choosing the laterality index calculation method. *PLoS One*, 15, S. 1-16.
- Buxton, R. B., Wong, E. C., Frank, L. R. (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med*, 39, S. 855-864.
- Cabeza, R., Nyberg, L. (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12, S. 1-47.
- Camfield, C. S., Camfield, P. R., Gordon, K., Wirrell, E., Dooley, J. M. (1996) Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*, 37, S. 19-23.
- Carpentier, A., Pugh, K. R., Westerveld, M., Studholme, C., Skrinjar, O., Thompson, J. L., Spencer, D. D., Constable, R. T. (2001) Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 42, S. 1241-1254.
- Chen, J. E., Glover, G. H. (2015) Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychol Rev*, 25, S. 289-313.
- Chlebus, P., Mikl, M., Brázdil, M., Paourková, M., Krupa, P., Rektor, I. (2007) fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Exp Brain Res*, 179, S. 365-374.
- Chou, N., Serafini, S., Muh, C. R. (2018) Cortical Language Areas and Plasticity in Pediatric Patients With Epilepsy: A Review. *Pediatr Neurol*, 78, S. 3-12.
- Cox, R. W., Jesmanowicz, A., Hyde, J. S. (1995) Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 33, S. 230-236.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G. K. (1999) Event-related functional MRI: implications for cognitive psychology. *Psychol Bull*, 125, S. 155-164.

- Dale, A. M. (1999) Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*, 8, S. 109-114.
- Davis, T. L., Kwong, K. K., Weisskoff, R. M., Rosen, B. R. (1998) Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, S. 1834-1839.
- Deblaere, K., Boon, P. A., Vandemaele, P., Tieleman, A., Vonck, K., Vingerhoets, G., Backes, W., Defreyne, L., Achten, E. (2004) MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology*, 46, S. 413-420.
- Démonet, J. F., Thierry, G., Cardebat, D. (2005) Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*, 85, S. 49-95.
- Desmond, J. E., Sum, J. M., Wagner, A. D., Demb, J. B., Shear, P. K., Glover, G. H., Gabrieli, J. D., Morrell, M. J. (1995) Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain*, 118 (Pt 6), S. 1411-1419.
- Di Salle, F., Formisano, E., Linden, D. E. J., Goebel, R., Bonavita, S., Pepino, A., Smaltino, F., Tedeschi, G. (1999) Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*, 30, S. 84-94.
- Doose, H., Sitepu, B. (1983) Childhood epilepsy in a German city. *Neuropediatrics*, 14, S. 220-224.
- Dwivedi, R., Ramanujam, B., Chandra, P. S., Sapra, S., Gulati, S., Kalaivani, M., Garg, A., Bal, C. S., Tripathi, M., Dwivedi, S. N., Sagar, R., Sarkar, C., Tripathi, M. (2017) Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med*, 377, S. 1639-1647.
- Edelman, R. R., Wielopolski, P., Schmitt, F. (1994) Echo-planar MR imaging. *Radiology*, 192, S. 600-612.
- Ellis, C. T., Turk-Browne, N. B. (2018) Infant fMRI: A Model System for Cognitive Neuroscience. *Trends Cogn Sci*, 22, S. 375-387.
- Engel, J., Jr., McDermott, M. P., Wiebe, S., Langfitt, J. T., Stern, J. M., Dewar, S., Sperling, M. R., Gardiner, I., Erba, G., Fried, I., Jacobs, M., Vinters, H. V., Mintzer, S., Kieburtz, K., Early Randomized Surgical Epilepsy Trial Study, Group (2012) Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*, 307, S. 922-930.
- Engel, J., Jr., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E., Enos, B. (2003) Practice

parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy, Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*, 60, S. 538-547.

Erb, M., Saur, R. (2007) Funktionelle MR-Bildgebung für die neurochirurgische Operationsplanung. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 17, S. 242-249.

Esposito, F., Seifritz, E., Formisano, E., Morrone, R., Scarabino, T., Tedeschi, G., Cirillo, S., Goebel, R., Di Salle, F. (2003) Real-time independent component analysis of fMRI time-series. *Neuroimage*, 20, S. 2209-2224.

Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Mordasini, M., Schroth, G., Perrig, W., Steinlin, M. (2009) Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp*, 30, S. 473-483.

Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., Fisher, R. S. (2018) The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*, 139, S. 73-79.

Fernandez, G., de Greiff, A., von Oertzen, J., Reuber, M., Lun, S., Klaver, P., Ruhlmann, J., Reul, J., Elger, C. E. (2001) Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation. *Neuroimage*, 14, S. 585-594.

Fernandez, G., Specht, K., Weis, S., Tendolkar, I., Reuber, M., Fell, J., Klaver, P., Ruhlmann, J., Reul, J., Elger, C. E. (2003) Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology*, 60, S. 969-975.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel Jr., J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S. (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55, S. 475-482.

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, S. 470-472.

Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., Sillanpää, M. (2005) The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*, 12, S. 245-253.

Fox, P. T., Mintun, M. A., Raichle, M. E., Miezin, F. M., Allman, J. M., Van Essen, D. C. (1986) Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature*, 323, S. 806-809.

- Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, S. 1140-1144.
- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., Dence, C. (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241, S. 462-464.
- Freitag, C. M., May, T. W., Pfafflin, M., Konig, S., Rating, D. (2001) Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*, 42, S. 979-985.
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., Turner, R. (1998) Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage*, 7, S. 30-40.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., Turner, R. (1995) Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. *Neuroimage*, 2, S. 166-172.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping*, 2, S. 189-210.
- Friston, K. J., Penny, W., Phillips, C., Kiebel, S., Hinton, G., Ashburner, J. (2002) Classical and Bayesian inference in neuroimaging: theory. *Neuroimage*, 16, S. 465-483.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., Turner, R. (1996) Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, 35, S. 346-355.
- Friston, K. J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R. N., Dale, A. M. (1999) Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*, 10, S. 607-619.
- Frost, J. A., Binder, J. R., Springer, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Rao, S. M., Cox, R. W. (1999) Language processing is strongly left lateralized in both sexes: Evidence from functional MRI. *Brain*, 122, S. 199-208.
- Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P. H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P. L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L. G., Frattali, C., Theodore, W. H. (2004) fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*, 63, S. 1403-1408.

- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D., Theodore, W. H. (2000) Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, 54, S. 180-185.
- Gaillard, W. D., Sachs, B. C., Whitnah, J. R., Ahmad, Z., Balsamo, L. M., Petrella, J. R., Braniecki, S. H., McKinney, C. M., Hunter, K., Xu, B., Grandin, C. B. (2003) Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Hum Brain Mapp*, 18, S. 176-185.
- Garavan, H., Murphy, K. (2016) Experimental Design, S. 137-152, Filippi, M. in *fMRI techniques and protocols*, Springer, New York.
- Geissler, A., Lanzenberger, R., Barth, M., Tahamtan, A. R., Milakara, D., Gartus, A., Beisteiner, R. (2005) Influence of fMRI smoothing procedures on replicability of fine scale motor localization. *Neuroimage*, 24, S. 323-331.
- Gembris, D., Taylor, J. G., Schor, S., Frings, W., Suter, D., Posse, S. (2000) Functional magnetic resonance imaging in real time (FIRE): sliding-window correlation analysis and reference-vector optimization. *Magn Reson Med*, 43, S. 259-268.
- Geschwind, N. (1965) Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, 88, S. 585-644.
- Gizewski, E. R. (2016) Funktionelle Hirnbildgebung. *Radiologe*, 56, S. 148-158.
- Graves, R. E. (1997) The legacy of the Wernicke-Lichtheim model. *J Hist Neurosci*, 6, S. 3-20.
- Grootenck, S., Hutton, C., Ashburner, J., Howseman, A. M., Josephs, O., Rees, G., Friston, K. J., Turner, R. (2000) Characterization and correction of interpolation effects in the realignment of fMRI time series. *Neuroimage*, 11, S. 49-57.
- Hajnal, J. V., Myers, R., Oatridge, A., Schwieso, J. E., Young, I. R., Bydder, G. M. (1994) Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magnetic resonance in medicine*, 31, S. 283-291.
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T. N., Brooks, D. J., Duncan, J. S. (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*, 19, S. 224-247.
- Heeger, D. J., Ress, D. (2002) What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*, 3, S. 142-151.

- Hertz-Pannier, L., Gaillard, W. D., Mott, S. H., Cuenod, C. A., Bookheimer, S. Y., Weinstein, S., Conry, J., Papero, P. H., Schiff, S. J., Le Bihan, D., Theodore, W. H. (1997) Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*, 48, S. 1003-1012.
- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Benn, E. K. T., Katri, N., Cascino, G., Hauser, W. A. (2011) Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 76, S. 23-27.
- Hill, V. B., Cankurtaran, C. Z., Liu, B. P., Hijaz, T. A., Naidich, M., Nemeth, A. J., Gastala, J., Krumpelman, C., McComb, E. N., Korutz, A. W. (2019) A Practical Review of Functional MRI Anatomy of the Language and Motor Systems. *AJNR Am J Neuroradiol*, 40, S. 1084-1090.
- Holland, S. K., Plante, E., Weber Byars, A., Strawsburg, R. H., Schmithorst, V. J., Ball, W. S., Jr. (2001) Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *Neuroimage*, 14, S. 837-843.
- Howseman, A. M., Bowtell, R. W. (1999) Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354, S. 1179-1194.
- Htet, N. N., Pizarro, R., Nair, V. A., Chu, D. Y., Meier, T., Tunnell, E., Rutecki, P., Hermann, B., Meyerand, E. M., Prabhakaran, V. (2021) Comparison of Language and Memory Lateralization by Functional MRI and Wada Test in Epilepsy. *Front Neurol Neurosci Res*, 2, S. 1-12.
- Huber, W., Poeck, K., Weniger, D. (2000) Aphasie, S. 80-143, Hartje, W., Poeck, K. in *Klinische Neuropsychologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Hund-Georgiadis, M., Lex, U., Friederici, A. D., von Cramon, D. Y. (2002) Non-invasive regime for language lateralization in right- and left-handers by means of functional MRI and dichotic listening. *Exp Brain Res*, 145, S. 166-176.
- Jansen, A., Menke, R., Sommer, J., Forster, A. F., Bruchmann, S., Hempleman, J., Weber, B., Knecht, S. (2006) The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility. *Neuroimage*, 33, S. 204-217.
- Jezzard, P., Clare, S. (1999) Sources of distortion in functional MRI data. *Hum Brain Mapp*, 8, S. 80-85.
- Jobst, B. C., Cascino, G. D. (2015) Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*, 313, S. 285-293.

- Jones, S. E., Mahmoud, S. Y., Phillips, M. D. (2011) A practical clinical method to quantify language lateralization in fMRI using whole-brain analysis. *Neuroimage*, 54, S. 2937-2949.
- Josephs, O., Turner, R., Friston, K. (1997) Event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*, 5, S. 243-248.
- Josse, G., Tzourio-Mazoyer, N. (2004) Hemispheric specialization for language. *Brain Res Brain Res Rev*, 44, S. 1-12.
- Kanal, E., Barkovich, A. J., Bell, C., Borgstede, J. P., Bradley, W. G., Jr., Froelich, J. W., Gimbel, J. R., Gosbee, J. W., Kuhni-Kaminski, E., Larson, P. A., Lester, J. W., Jr., Nyenhuis, J., Schaefer, D. J., Sebek, E. A., Weinreb, J., Wilkoff, B. L., Woods, T. O., Lucey, L., Hernandez, D. (2013) ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging*, 37, S. 501-530.
- Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M. M. (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17, S. 4302-4311.
- Kawashima, R., Taira, M., Okita, K., Inoue, K., Tajima, N., Yoshida, H., Sasaki, T., Sugiura, M., Watanabe, J., Fukuda, H. (2004) A functional MRI study of simple arithmetic - a comparison between children and adults. *Brain Res Cogn Brain Res*, 18, S. 227-233.
- Kesavadas, C., Thomas, B., Sujesh, S., Ashalata, R., Abraham, M., Gupta, A. K., Radhakrishnan, K. (2007) Real-time functional MR imaging (fMRI) for presurgical evaluation of paediatric epilepsy. *Pediatr Radiol*, 37, S. 964-974.
- Kiviniemi, V., Jauhiainen, J., Tervonen, O., Pääkko, E., Oikarinen, J., Vainionpää, V., Rantala, H., Biswal, B. (2000) Slow vasomotor fluctuation in fMRI of anesthetized child brain. *Magn Reson Med*, 44, S. 373-378.
- Knecht, S., Deppe, M., Drager, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E., Henningsen, H. (2000) Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, 123 (Pt 1), S. 74-81.
- Krings, T., Krombach, G., Reul, J., Spetzger, U., Roessler, F., Foltys, H., Gilsbach, J. M., Thron, A. (1998) fMRI und direkte elektrische kortikale Stimulation. *Klinische Neuroradiologie*, 8, S. 99-107.
- Krüger, G., Kastrup, A., Glover, G. H. (2001) Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 45, S. 595-604.

- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshe, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51, S. 1069-1077.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R., Cheng, H. M., Brady, T. J., Rosen, B. R. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, S. 5675-5679.
- Lee, C. C., Jack, C. R., Jr., Rossman, P. J., Riederer, S. J. (1998) Real-time reconstruction and high-speed processing in functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19, S. 1297-1300.
- Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., Le Bihan, D., Marsault, C., Baulac, M. (2000) Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*, 54, S. 1625-1633.
- Lehmann, T., Oberschelp, W., Pelikan, E., Reppes, R. (1997) Die Wavelet-Transformation, S. 253-282, Lehmann, T., Oberschelp, W., Pelikan, E., Reppes, R. in *Bildverarbeitung für die Medizin*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Lemieux, L., Salek-Haddadi, A., Lund, T. E., Laufs, H., Carmichael, D. (2007) Modelling large motion events in fMRI studies of patients with epilepsy. *Magn Reson Imaging*, 25, S. 894-901.
- Lenneberg, E. H. (1967) The biological foundations of language. *Hospital Practice*, 2, S. 59-67.
- Li, Q., Del Ferraro, G., Pasquini, L., Peck, K. K., Makse, H. A., Holodny, A. I. (2020) Core language brain network for fMRI language task used in clinical applications. *Netw Neurosci*, 4, S. 134-154.
- Lichtheim, L. (1885) On aphasia. *Brain*, 7, S. 433-484.
- Lidzba, K., Schwilling, E., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., Wilke, M. (2011) Language comprehension vs. language production: age effects on fMRI activation. *Brain Lang*, 119, S. 6-15.
- Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I. (2006) Lesion-induced right-hemispheric language and organization of nonverbal functions. *Neuroreport*, 17, S. 929-933.

- Lidzba, K., Wilke, M., Staudt, M., Krägeloh-Mann, I., Grodd, W. (2008) Reorganization of the cerebro-cerebellar network of language production in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. *Brain Lang*, 106, S. 204-210.
- Liégeois, F., Connelly, A., Cross, J. H., Boyd, S. G., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., Baldeweg, T. (2004) Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*, 127, S. 1229-1236.
- Lindquist, M. A., Loh, J. M., Yue, Y. R. (2010) Adaptive spatial smoothing of fMRI images. *Statistics and its Interface*, 3, S. 3-13.
- Loddenkemper, T., Holland, K. D., Stanford, L. D., Kotagal, P., Bingaman, W., Wyllie, E. (2007) Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics*, 119, S. 930-935.
- Lu, W., Dong, K., Cui, D., Jiao, Q., Qiu, J. (2019) Quality assurance of human functional magnetic resonance imaging: a literature review. *Quant Imaging Med Surg*, 9, S. 1147-1162.
- Lüders, H. O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., Bingman, W. (2006) The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*, 8 Suppl 2, S. 1-9.
- Macey, P. M., Macey, K. E., Kumar, R., Harper, R. M. (2004) A method for removal of global effects from fMRI time series. *Neuroimage*, 22, S. 360-366.
- Magistretti, P. J., Pellerin, L. (1999) Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354, S. 1155-1163.
- Mathiak, K., Posse, S. (2001) Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time. *Magn Reson Med*, 45, S. 167-171.
- Mikl, M., Mareček, R., Hlušík, P., Pavlicová, M., Drastich, A., Chlebus, P., Brázdil, M., Krupa, P. (2008) Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn Reson Imaging*, 26, S. 490-503.
- Misaki, M., Bodurka, J. (2021) The impact of real-time fMRI denoising on online evaluation of brain activity and functional connectivity. *J Neural Eng*, 18, S. 1-27.
- Müller, R. A., Rothermel, R. D., Behen, M. E., Muzik, O., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Chugani, H. T. (1998) Brain organization of language after early unilateral lesion: a PET study. *Brain Lang*, 62, S. 422-451.

- Nagata, S. I., Uchimura, K., Hirakawa, W., Kuratsu, J. I. (2001) Method for quantitatively evaluating the lateralization of linguistic function using functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, S. 985-991.
- Neubauer, B. A., Gross, S., Hahn, A. (2008) Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl Int*, 105, S. 319-327.
- Neubauer, B. A., Hahn, A. (2019) Neue Systematik der Epilepsien und aktuelle Therapieempfehlungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 167, S. 299-307.
- O'Shaughnessy, E. S., Berl, M. M., Moore, E. N., Gaillard, W. D. (2008) Pediatric functional magnetic resonance imaging (fMRI): issues and applications. *J Child Neurol*, 23, S. 791-801.
- Ogawa, S., Lee, T. M. (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 16, S. 9-18.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, S. 9868-9872.
- Parrish, T. B., Gitelman, D. R., LaBar, K. S., Mesulam, M. M. (2000) Impact of signal-to-noise on functional MRI. *Magn Reson Med*, 44, S. 925-932.
- Pauling, L., Coryell, C. D. (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22, S. 210-216.
- Peck, K. K., Bradbury, M., Petrovich, N., Hou, B. L., Ishill, N., Brennan, C., Tabar, V., Holodny, A. I. (2009) Presurgical evaluation of language using functional magnetic resonance imaging in brain tumor patients with previous surgery. *Neurosurgery*, 64, S. 644-652.
- Perucca, P., Scheffer, I. E., Kiley, M. (2018) The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*, 208, S. 226-233.
- Pfäfflin, M., May, T. W. (2014) Epidemiologie der Epilepsie des höheren Lebensalters. *Zeitschrift für Epileptologie*, 27, S. 246-252.
- Phillips, N. L., Shatil, A. S., Go, C., Robertson, A., Widjaja, E. (2021) Resting-State Functional MRI for Determining Language Lateralization in Children with Drug-Resistant Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 42, S. 1299-1304.
- Poepfel, D., Emmorey, K., Hickok, G., Pylkkanen, L. (2012) Towards a new neurobiology of language. *J Neurosci*, 32, S. 14125-14131.

- Poeppel, D., Hickok, G. (2004) Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92, S. 1-12.
- Price, C. J. (2000) The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, 197 Pt 3, S. 335-359.
- Price, C. J. (2010) The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*, 1191, S. 62-88.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., Capdevila, A. (1999) Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, 52, S. 1038-1043.
- Pur, D. R., Eagleson, R., Lo, M., Jurkiewicz, M. T., Andrade, A., de Ribaupierre, S. (2021) Presurgical brain mapping of the language network in pediatric patients with epilepsy using resting-state fMRI. *J Neurosurg Pediatr*, S. 1-10.
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., Pound, R. V. (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review*, 69, S. 37.
- Rasmussen, T., Milner, B. (1977) The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci*, 299, S. 355-369.
- Ressel, V., Wilke, M., Lidzba, K., Lutzenberger, W., Krägeloh-Mann, I. (2008) Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography. *Brain Lang*, 106, S. 167-176.
- Rivkin, M. J. (2000) Developmental neuroimaging of children using magnetic resonance techniques. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 6, S. 68-80.
- Rolinski, R., You, X., Gonzalez-Castillo, J., Norato, G., Reynolds, R. C., Inati, S. K., Theodore, W. H. (2020) Language lateralization from task-based and resting state functional MRI in patients with epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 41, S. 3133-3146.
- Rolston, J. D. (2016) Surgical strategies for epilepsy in eloquent areas. *J Epilepsy*, 2, S. 1-3.
- Rorden, C., Karnath, H. O., Bonilha, L. (2007) Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*, 19, S. 1081-1088.
- Rosazza, C., Ghielmetti, F., Minati, L., Vitali, P., Giovagnoli, A. R., Deleo, F., Didato, G., Parente, A., Marras, C., Bruzzone, M. G., D'Incerti, L., Spreafico, R., Villani, F. (2013) Preoperative language lateralization in temporal lobe epilepsy (TLE) predicts peri-ictal, pre- and post-operative language performance: An fMRI study. *Neuroimage Clin*, 3, S. 73-83.

- Rosen, B. R., Buckner, R. L., Dale, A. M. (1998) Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, S. 773-780.
- Roy, C. S., Sherrington, C. S. (1890) On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*, 11, S. 85-158.
- Ruff, I. M., Petrovich Brennan, N. M., Peck, K. K., Hou, B. L., Tabar, V., Brennan, C. W., Holodny, A. I. (2008) Assessment of the language laterality index in patients with brain tumor using functional MR imaging: effects of thresholding, task selection, and prior surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, S. 528-535.
- Rutten, G. J., Ramsey, N. F. (2010) The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. *Neurosurg Focus*, 28, S. 1-13.
- Ryvlin, P., Cross, J. H., Rheims, S. (2014) Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*, 13, S. 1114-1126.
- Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Spanaki, M. V., Possing, E. T., Morris, G. L., III, Mueller, W. M., Binder, J. R. (2003) Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*, 60, S. 1788-1792.
- Sacchet, M. D., Knutson, B. (2013) Spatial smoothing systematically biases the localization of reward-related brain activity. *Neuroimage*, 66, S. 270-277.
- Salvador, S., Brovelli, A., Longo, R. (2002) A simple and fast technique for on-line fMRI data analysis. *Magn Reson Imaging*, 20, S. 207-213.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., Zuberi, S. M. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, S. 512-521.
- Schmidt, M. H., Marshall, J., Downie, J., Hadskis, M. R. (2011) Pediatric magnetic resonance research and the minimal-risk standard. *IRB*, 33, S. 1-6.
- Schwindack, C., Siminotto, E., Meyer, M., McNamara, A., Marshall, I., Wardlaw, J. M., Whittle, I. R. (2005) Real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) in patients with brain tumours: preliminary findings using motor and language paradigms. *Br J Neurosurg*, 19, S. 25-32.
- Seghier, M. L. (2008) Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging*, 26, S. 594-601.

- Seghier, M. L., Kherif, F., Josse, G., Price, C. J. (2011) Regional and hemispheric determinants of language laterality: implications for preoperative fMRI. *Hum Brain Mapp*, 32, S. 1602-1614.
- Seghier, M. L., Lazeyras, F., Pegna, A. J., Annoni, J. M., Zimine, I., Mayer, E., Michel, C. M., Khateb, A. (2004) Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*, 23, S. 140-155.
- Shalom, D. B., Poeppel, D. (2008) Functional anatomic models of language: assembling the pieces. *Neuroscientist*, 14, S. 119-127.
- Sillanpää, M., Lastunen, S., Helenius, H., Schmidt, D. (2011) Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: a nationwide 23-year registry study. *Epilepsia*, 52, S. 1857-1867.
- Smith, A. M., Lewis, B. K., Ruttimann, U. E., Ye, F. Q., Sinnwell, T. M., Yang, Y., Duyn, J. H., Frank, J. A. (1999) Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *Neuroimage*, 9, S. 526-533.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S., Brewer, C. C., Perry, H. M., Morris, G. L., Mueller, W. M. (1999) Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain*, 122 (Pt 11), S. 2033-2046.
- Staudt, M., Grodd, W., Niemann, G., Wildgruber, D., Erb, M., Krägeloh-Mann, I. (2001) Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology*, 57, S. 122-125.
- Staudt, M., Lidzba, K., Grodd, W., Wildgruber, D., Erb, M., Krägeloh-Mann, I. (2002) Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage*, 16, S. 954-967.
- Stehling, M. K., Turner, R., Mansfield, P. (1991) Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*, 254, S. 43-50.
- Stippich, C., Heiland, S., Tronnier, V., Mohr, A., Sartor, K. (2002) Klinische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): Physiologische Grundlagen, technische Aspekte und Anforderungen für die klinische Anwendung. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 174, S. 43-49.
- Stöcker, T., Shah, N. J. (2013) Grundlagen der MR-Bildgebung, S. 61-78, Schneider, F., Fink, G. F. in *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

- Szaflarski, J. P., Rajagopal, A., Altaye, M., Byars, A. W., Jacola, L., Schmithorst, V. J., Schapiro, M. B., Plante, E., Holland, S. K. (2012) Left-handedness and language lateralization in children. *Brain Res*, 1433, S. 85-97.
- Tarta-Arsene, O., Preoteasa, F. F., Magureanu, S., Agavrioloaie, P. M., Motoescu, C. H., Tarta-Arsene, E. (2011) Utility functional magnetic resonance imaging in children with epilepsy *Romanian Journal of Neurology*, 10, S. 27.
- Tellez-Zenteno, J. F., Dhar, R., Wiebe, S. (2005) Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128, S. 1188-1198.
- Tharin, S., Golby, A. (2007) Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery*, 60, S. 185-201.
- Thulborn, K. R., Davis, D., Erb, P., Strojwas, M., Sweeney, J. A. (1996) Clinical fMRI: implementation and experience. *Neuroimage*, 4, S. S101-107.
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., Radda, G. K. (1982) Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, 714, S. 265-270.
- Tillema, J. M., Byars, A. W., Jacola, L. M., Schapiro, M. B., Schmithorst, V. J., Szaflarski, J. P., Holland, S. K. (2008) Cortical reorganization of language functioning following perinatal left MCA stroke. *Brain Lang*, 105, S. 99-111.
- Turesky, T. K., Olulade, O. A., Luetje, M. M., Eden, G. F. (2018) An fMRI study of finger tapping in children and adults. *Hum Brain Mapp*, 39, S. 3203-3215.
- Turner, R., Jezzard, P., Wen, H., Kwong, K. K., Le Bihan, D., Zeffiro, T., Balaban, R. S. (1993) Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med*, 29, S. 277-279.
- Tzourio-Mazoyer, N., Perrone-Bertolotti, M., Jobard, G., Mazoyer, B., Baciou, M. (2017) Multi-factorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions: A review. *Cortex*, 86, S. 314-339.
- Unser, M. (1999) Splines: A perfect fit for signal and image processing. *IEEE Signal processing magazine*, 16, S. 22-38.

- Vanacôr, C. N., Isolani, G. R., Yu, Y. H., Telles, J. P. M., Oberman, D. Z., Rabelo, N. N., Figueiredo, E. G. (2021) Microsurgical anatomy of language. *Clin Anat*, 34, S. 154-168.
- Vanzetta, I., Grinvald, A. (1999) Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging. *Science*, 286, S. 1555-1558.
- Voyvodic, J. T. (1999) Real-time fMRI paradigm control, physiology, and behavior combined with near real-time statistical analysis. *Neuroimage*, 10, S. 91-106.
- Wang, Z., Xin, J., Wang, Z., Yao, Y., Zhao, Y., Qian, W. (2021) Brain functional network modeling and analysis based on fMRI: a systematic review. *Cogn Neurodyn*, 15, S. 389-403.
- Weishaupt, D. (2014) Spins und das Magnetresonanz-Phänomen, S. 1-6, Relaxation, S. 7-10, Bildkontrast, S. 11-20, Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B. in *Wie funktioniert MRI?*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Weiskopf, N., Sitaram, R., Josephs, O., Veit, R., Scharnowski, F., Goebel, R., Birbaumer, N., Deichmann, R., Mathiak, K. (2007) Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn Reson Imaging*, 25, S. 989-1003.
- Wernicke, C. (1874) *Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*, Cohn & Weigert, Breslau.
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., Eliasziw, M., Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study, Group (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 345, S. 311-318.
- Wilke, M. (2012) An alternative approach towards assessing and accounting for individual motion in fMRI timeseries. *Neuroimage*, 59, S. 2062-2072.
- Wilke, M. (2014) Isolated assessment of translation or rotation severely underestimates the effects of subject motion in fMRI data. *PLoS One*, 9, S. 1-11.
- Wilke, M., Holland, S. K., Myseros, J. S., Schmithorst, V. J., Ball, W. S., Jr. (2003) Functional magnetic resonance imaging in pediatrics. *Neuropediatrics*, 34, S. 225-233.
- Wilke, M., Lidzba, K. (2007) LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods*, 163, S. 128-136.

- Wilke, M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I. (2005) Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts. *Neuroreport*, 16, S. 915-919.
- Wilke, M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I. (2006) An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. *Neuroimage*, 32, S. 400-410.
- Wilke, M., Pieper, T., Lindner, K., Dushe, T., Staudt, M., Grodd, W., Holthausen, H., Krägeloh-Mann, I. (2011) Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 32, S. 1882-1893.
- Wilke, M., Schmithorst, V. J. (2006) A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data. *Neuroimage*, 33, S. 522-530.
- Williams, E. J., Stretton, J., Centeno, M., Bartlett, P., Burdett, J., Symms, M., Duncan, J. S., Micallef, C. (2012) Clinical language fMRI with real-time monitoring in temporal lobe epilepsy: online processing methods. *Epilepsy Behav*, 25, S. 120-124.
- Wink, A. M., Roerdink, J. B. (2004) Denoising functional MR images: a comparison of wavelet denoising and Gaussian smoothing. *IEEE transactions on medical imaging*, 23, S. 374-387.
- Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., Okujava, M., Wolf, P., Tuxhorn, I., Ebner, A. (2003) Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*, 61, S. 699-701.
- Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Nichols, T. E., Smith S. M. (2016) Statistical Analysis of fMRI Data, S. 183-239, Filippi, M. in *fMRI techniques and protocols*, Springer, New York.
- Worsley, K. J., Friston, K. J. (1995) Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage*, 2, S. 173-181.
- Wu, D. H., Lewin, J. S., Duerk, J. L. (1997) Inadequacy of motion correction algorithms in functional MRI: role of susceptibility-induced artifacts. *J Magn Reson Imaging*, 7, S. 365-370.
- Yuan, W., Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Schapiro, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H., Holland, S. K. (2006) fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, 47, S. 593-600.

Zsótér, A., Staudt, M., Wilke, M. (2012) Identification of successful clinical fMRI sessions in children: an objective approach. *Neuropediatrics*, 43, S. 249-257.

7. Erklärung zum Eigentel

Marisa Sautter war an der initialen Konzeption der Arbeit, der Sichtung möglicher Patienten, der Datenselektion sowie an der externen Datenverarbeitung und Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion beteiligt. Sie war verantwortlich für die Charakterisierung der Patienten, das Zusammentragen der Informationen der bereits stattgefundenen fMRT-Untersuchungen, den Transport der Daten nach Tübingen, die Literaturrecherche, die Darstellung und Interpretation der Ergebnisse sowie das Verfassen der vorliegenden Arbeit.

Andrea Zsótér war an der Sichtung möglicher Patienten sowie der Datenselektion beteiligt. Zudem war sie für die Pseudonymisierung aller Daten vor dem Transport nach Tübingen verantwortlich.

Martin Staudt stellte die bereits erhobenen Daten der Patienten des Fachzentrums für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth zur Verfügung.

Marko Wilke war verantwortlich für die initiale Konzeption der Arbeit und die Bereitstellung von Mitteln. Er betreute die externe Datenverarbeitung und Analyse der Lateralisierung der Sprachfunktion sowie die Interpretation der Ergebnisse.

Tübingen, den 22.03.2022

Marisa Sautter

8. Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Marko Wilke. Du hast es mir erst ermöglicht dieses interessante und spannende Thema zu bearbeiten. Ich habe durch dich nicht nur einen Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten erlangt, sondern auch viel über das fMRT gelernt. Du hast mir gezeigt, wie man einen wirklich guten Vortrag hält und wissenschaftlich schreibt. Bei Fragen oder Problemen hast du stets ein offenes Ohr für mich gehabt (trotz deiner vielen anderen Tätigkeiten) und mich stets ermutigt weiter zu machen. Ich möchte mich nicht nur bei dir für die hervorragende, geduldige und umfassende Betreuung vom Anfang bis zum Abschluss meiner Arbeit bedanken, sondern auch für dein Interesse und deine Hilfe außerhalb dieser Arbeit. Ich habe immer sehr gerne mit dir zusammengearbeitet und deinen Rat stets zu schätzen gewusst.

Vielen Dank der Arbeitsgruppe für Experimentelle Pädiatrische Neurobildung der Universitätskinderklinik Tübingen, besonders danken möchte ich Anna Lorenzen, Magdalena Heimgärtner und Karen Lidzba. Ich habe die gute Atmosphäre in der Arbeitsgruppe immer sehr genossen und war sehr dankbar für die Unterstützung, Ermutigung und hilfreichen Diskussionen.

Vielen Dank dem Team des Fachzentrums für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth, nicht nur für die vielen Einblicke in die funktionelle Bildgebung, sondern auch in Epileptologie. Insbesondere danken möchte ich hier Andrea Zsótér für die große Hilfe bei der Sichtung möglicher Patienten sowie der Datenselektion und die netten Gespräche sowie Herrn Professor Staudt für seine Hilfe bei der Datenbeschaffung, aber auch für den netten Aufenthalt vor Ort. Gerne komme ich einmal wieder nach Vogtareuth.

Vielen Dank Frau Professor Krägeloh-Mann für die wohlthuende Unterstützung im Hintergrund.

Vielen Dank dem IZKF-Promotionskolleg, nicht nur für die finanzielle Unterstützung, sondern auch für die vielen interessanten Vorträge und Seminare sowie die zahlreichen Diskussionen im Rahmen des Promotionskollegs, aus denen ich einen großen Nutzen für das wissenschaftliche Arbeiten gezogen habe.

Vielen Dank Michael Erb für die Beantwortung technischer Fragen und die interessanten Vorträge über Datenverarbeitung mittels SPM.

Vielen Dank Herrn Prof. Guggenberger für die hilfreichen Anmerkungen und Diskussionen zu meiner Arbeit.

Ebenso danken möchte ich meinen Freunden für die stetige Unterstützung und bedingungslose Freundschaft. Sowie vielen Dank Frederik Aicher für das Korrektur-Lesen meiner Arbeit.

Ganz besonderen herzlichen Dank meiner ganzen Familie, insbesondere meinem Ehemann, meinen Eltern, meiner Schwester, meinen Großeltern sowie meinen Schwiegereltern für eure uneingeschränkte Unterstützung während der Dissertation, aber auch im Studium und weit darüber hinaus.