

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Probabilistische Traktographie des Fasciculus arcuatus in
Relation zu funktionellen Zentren der Sprachverarbeitung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jung-Botho, Maximilian

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

Tag der Disputation: 23.05.2023

Meinen Eltern, in Liebe.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Motivation für die Fragestellung dieser Arbeit	9
1.2 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit.....	10
1.3 Diffusionsgewichtete Bildgebung	10
1.3.1 Grundlage der Diffusionsgewichtung.....	10
1.3.2 Isotropie, Diffusionsrestriktion und Anisotropie.....	12
1.3.3 Diffusionstensor.....	13
1.3.4 DTI-bezogene Parameter	15
1.3.5 Ellipsoide Tensorglyphen	16
1.4 Traktographie	18
1.4.1 Einschnittverfahren.....	18
1.4.2 Schrittlänge.....	20
1.4.3 Stopp-Kriterien.....	20
1.4.4 Deterministische Traktographie.....	21
1.4.5 Ball-and-Stick-Modell	22
1.4.6 Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion.....	24
1.4.7 Probabilistische Traktographie.....	25
1.5 fMRT.....	26
1.6 Morphologische Bildgebung	28
2 Material und Methoden.....	31
2.1 Patienten, verwendete Systeme, Software und Bildgebungssequenzen.....	31
2.1.1 Patienten.....	31
2.1.2 Verwendete Systeme und Software	32
2.1.3 Akquisition der DTI-Aufnahme.....	34
2.1.4 Akquisition der fMRT-Sequenz	35
2.1.5 Akquisition eines anatomischen Strukturbildes.....	35
2.2 Durchführung und Auswertung der fMRT.....	36
2.2.1 Versuchsablauf.....	36
2.2.2 Identifikation funktioneller Sprachareale und Quantifizierung der hemisphärischen Sprachdominanz	37

2.3 Beschreibung des anatomischen Verlaufes und der Morphologie des Fasciculus arcuatus auf Grundlage der vorhandenen Literatur	37
2.4 Darstellung des Fasciculus arcuatus mittels Traktographie	38
2.4.1 Durchführung von Traktographie unter Verwendung von Startregionen, die orientiert an anatomischen Strukturen platziert wurden.....	38
2.4.2 Definition von Startpunkten des Traktographie-Algorithmus anhand funktioneller Areale....	40
2.4.3 Exemplarische Anwendung der Methode auf einen Datensatz aus der klinischen Praxis.....	40
2.5 Analyse struktureller Parameter auf Basis der Traktographie-Ergebnisse und Berechnung von Lateralitätsindices.....	41
2.6 Auswertung und Vergleich der Traktographie-Ergebnisse und der funktionellen Bildgebung.....	42
2.6.1 Vergleich der erhobenen Parameter der verschiedenen ROI-Platzierungsmethoden	42
2.6.2 Projektion auf Sprachareale.....	42
2.6.3 Morphologische Übereinstimmung	42
2.6.4 Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie und funktioneller Sprachlateralisation	42
3 Ergebnisse	43
3.1 Analyse der fMRT-Datensätze.....	44
3.1.1 Identifikation funktioneller Sprachareale.....	44
3.1.2 Quantifizierung der Sprachaktivität und der hemisphärischen Sprachdominanz.....	45
3.2 Beschreibung des anatomischen Verlaufes des Fasciculus arcuatus auf Grundlage der vorhandenen Literatur	46
3.3 Darstellung des Fasciculus arcuatus mittels Traktographie	48
3.3.1 Durchführung von Traktographie unter Verwendung von Startregionen, die orientiert an anatomischen Strukturen platziert wurden.....	48
3.3.2 Definition von Startpunkten des Traktographie-Algorithmus anhand funktioneller Areale....	53
3.3.3 Exemplarische Anwendung der Methode auf einen Datensatz aus der klinischen Praxis.....	55
3.4 Analyse struktureller Parameter auf Basis der Traktographie-Ergebnisse und Berechnung von Lateralitätsindices.....	56
3.4.1 Strukturelle Parameter von AF_Anat und AF_DTI.....	56
3.4.2 Strukturelle Parameter von AF_fMRT	62
3.5 Auswertung und Vergleich der Traktographie-Ergebnisse und der funktionellen Bildgebung.....	65
3.5.1 Vergleich der erhobenen Parameter der verschiedenen ROI-Platzierungsmethoden	65
3.5.2 Qualitative Auswertung der Projektion der Faserstränge auf aktive Sprachareale.....	67
3.5.3 Quantitative Auswertung der morphologischen Übereinstimmung	70
3.5.4 Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie und funktioneller Sprachlateralisation	73
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	78

4 Diskussion	79
4.1 Eignung von Traktographie und fMRT zur Untersuchung struktureller und funktioneller Aspekte von Sprache	79
4.1.1 Eignung von Traktographie zur Darstellung von Fasersträngen im Gehirn	80
4.1.2 Eignung von fMRT zur Darstellung aktiver Sprachareale und der Bestimmung hemisphärischer Sprachdominanz.....	83
4.2 Darstellung des Fasciculus arcuatus.....	86
4.2.1 Sensitivität und Spezifität	86
4.2.2 Verwenden von Seed- und Exclusion-Masken.....	87
4.2.3 Vergleich von Traktographie-Ergebnissen auf Basis ellipsoid-orientierter und rein anatomisch-orientierter Platzierung von Seed-Masken.....	88
4.2.4 Traktographie bei perifokalen Ödemen.....	89
4.3 Validierung der Traktographie-Ergebnisse	90
4.3.1 Funktionell definierte Startregionen für die Traktographie.....	90
4.3.2 Projektion der Traktographie-Ergebnisse auf funktionell definierte Sprachareale.....	93
4.3.3 Übereinstimmung der Morphologie strukturell- und funktionell-definierter ROIs.....	94
4.4 Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation	95
4.4.1 Funktionelle und strukturelle Linksdominanz	96
4.4.2 Beschreibung von Korrelationen zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation durch Traktographie und fMRT in der Literatur.....	97
4.4.3 Untersuchung von Korrelationen zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation mit anderen Methoden.....	100
4.4.4 Abgrenzung von AF und SLF	101
4.4.5 Einfluss von Pathologien auf funktionelle und strukturelle Lateralisation von Sprache und ihre Bestimmung mittels fMRT und Traktographie.....	102
4.4.6 Sprachmodell.....	104
4.4.7 Funktionen des Fasciculus arcuatus jenseits der Vermittlung von Sprache.....	105
4.4.8 Schlussfolgerung zur Beziehung zwischen Asymmetrie des AF und hemisphärischer Dominanz der Sprachareale von Wernicke und Broca.....	106
4.5 Limitationen	106
4.5.1 Fehlende Segmentierung des AF.....	106
4.5.2 Keine Informationen über den Einfluss von Händigkeit	107
5 Zusammenfassung.....	109

Literaturverzeichnis.....	111
Erklärung zum Eigenanteil.....	117
Veröffentlichungen.....	118
Danksagung	119
Appendix 1	120
Appendix 2	123

Abkürzungsverzeichnis

AF	<i>Fasciculus arcuatus</i>
AF_Anat	<i>Ergebnis der Traktographie mit ROI-Platzierung orientiert an anatomischen Landmarken</i>
AF_DTI	<i>Ergebnis der Traktographie mit ROI-Platzierung orientiert an Tensor-Ellipsoiden</i>
AF_fmRT	<i>Ergebnis der Traktographie mit ROI-Platzierung orientiert an fmRT-definierten Sprachregionen</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CBF	<i>Cerebral Blood Flow, Zerebraler Blutfluss</i>
DCS	<i>Direkte Corticale Simulation</i>
DEC	<i>Directionally Encoded Color</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung</i>
EPI	<i>Echo-Planar-Imaging</i>
FA	<i>Fraktionelle Anisotropie</i>
FACT	<i>Fiber Assignment by Continuous Tracking</i>
fmRT	<i>Funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>
GRE	<i>Gradienten-Echo-Sequenz</i>
HCP	<i>Human Connectome Project</i>
HRF	<i>Hemodynamic Response Function, Hämodynamische Antwortfunktion</i>
IAT	<i>Intracarotidaler Amobarbital Test</i>
IFOF	<i>Fasciculus occipitofrontalis inferior</i>
ILF	<i>Fasciculus longitudinalis inferior</i>
LI	<i>Lateralitätsindex</i>
MD	<i>Mittlere Diffusivität</i>
MLF	<i>Fasciculus longitudinalis medius</i>
MP-RAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>
NOS	<i>Number Of Streamlines</i>
PDD	<i>Primary Diffusion Direction, Primäre Diffusionsrichtung</i>
PGSE	<i>Pulsed Gradient Spin Echo</i>
RF-Puls	<i>Radiofrequenz-Puls</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SE	<i>Spin-Echo-Sequenz</i>
SLF	<i>Fasciculus longitudinalis superior</i>
TE	<i>Time to Echo</i>
TR	<i>Time to Repeat</i>
uODF	<i>uncertainty Orientation Distribution Function</i>

1 Einleitung

1.1 Motivation für die Fragestellung dieser Arbeit

Vor einer Vielzahl neurochirurgischer Eingriffe ist die Lokalisation funktioneller Sprachareale ein zentraler Bestandteil der präinterventionellen Diagnostik. In klinischer Praxis wird hierfür eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) durchgeführt. Die erfolgreiche Durchführung dieser Bildgebungssequenz ist allerdings von der aktiven Mitarbeit des Patienten abhängig, beispielsweise in Form einer stillen Wortassoziationsaufgabe. Hierbei kann es bei verschiedenen Patientengruppen zu Problemen kommen, welche zwar sehr wohl über Sprachfähigkeiten verfügen können, zur ausreichenden Mitarbeit bei einer fMRT-Untersuchung allerdings nicht in der Lage sind.

Traktographie ist ein Verfahren zur Darstellung von Faserverläufen auf Basis von Diffusions-Tensor-Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI). Bei dieser MRT-Bildgebungssequenz wird das anisotrope Diffusionsverhalten von Wassermolekülen gemessen, sie ist also nicht von der direkten Mitarbeit des Patienten abhängig.

Sprache ist ein komplexes System. Zwei elementare Zentren der funktionellen Verarbeitung sind das frontale und das parietotemporale Sprachareal, welche historisch als Broca- und Wernicke-Areal bezeichnet werden. Der Fasciculus arcuatus (AF) ist eine bihemisphärisch vorhandene Assoziationsfaserbahn, welche die anatomischen Regionen dieser Areale miteinander verbindet. Bei den meisten Menschen ist funktionelle Sprachaktivität zudem lateralisiert, in der Regel zur linken Hemisphäre. Auch beim AF wurde eine strukturelle Linksdominanz vielfach beschrieben.

Wenn es über die Darstellung des AF mittels Traktographie möglich wäre, indirekte Aussagen über die Lokalisation und hemisphärische Lateralisation der Sprachareale zu treffen, könnte dies ein wichtiger Beitrag zur präneurochirurgischen Diagnostik bei Patienten sein, die zur Durchführung einer fMRT nicht in der Lage sind.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Kann durch die traktographische Darstellung des Fasciculus arcuatus auf die Lokalisation der funktionellen Sprachareale von Wernicke und Broca geschlossen werden und kann über die Messung der strukturellen Asymmetrie des Fasciculus arcuatus eine Aussage über die Ausprägung der funktionellen hemisphärischen Sprachdominanz getroffen werden?

In dieser Arbeit wird der Fasciculus arcuatus anhand von probabilistischer Traktographie bei Patienten dargestellt. Hierfür wird ein einheitliches Verfahren präsentiert, den AF auf Basis manuell definierter Startregionen verlässlich darzustellen, auch bei Patienten, deren Hirnmorphologie verändert ist, beispielsweise durch Raumforderungen. Die Basis für die Traktographie bilden hierbei DTI-Datensätze, zudem werden anatomische Bildgebungssequenzen (MP-RAGE) zur Identifikation makrostruktureller Landmarken genutzt. Zur Kontrolle und zum Abgleich der Lokalisation funktioneller Sprachareale mit dem Verlauf der durch die Traktographie dargestellten Faserstränge werden fMRT-Sequenzen verwendet. Die Traktographieergebnisse werden daraufhin überprüft, inwiefern die dargestellten Faserstränge auf in der fMRT identifizierte Regionen funktioneller Sprachaktivität projizieren. Es wird untersucht, ob zwischen der Asymmetrie der Traktographieergebnisse und der funktionellen hemisphärischen Sprachdominanz eine statistisch signifikante Korrelation besteht, aufgrund derer von Faserstrangasymmetrie des AF auf die funktionelle Lateralisation von Sprache geschlossen werden könnte.

Im Folgenden werden die theoretischen Grundlagen der verwendeten Bildgebungssequenzen und ihre Verarbeitungsmethoden beschrieben.

1.3 Diffusionsgewichtete Bildgebung

1.3.1 Grundlage der Diffusionsgewichtung

In magnetresonanztomographischer Bildgebung führt die Diffusion von Wasser, neben T_1 - und T_2 -Relaxationsprozessen, zu einer zusätzlichen Abschwächung des messbaren Signals [1]. Durch den Zufallsweg eines diffundierenden Wassermoleküls verändern die darin gebundenen Spins ihre Position im externen Magnetfeld. Dort sind sie aufgrund von

Gradienten einer anderen Magnetfeldstärke ausgesetzt, wodurch sich ihre Präzessionsfrequenz ändert. Wurde bei diesen Spins eine Quermagnetisierung angeregt, ergibt sich aus diesen Positionsveränderungen für jeden Spin eine individuelle Phasenverschiebung.

Eine derartige Phasenverteilung bewirkt in einer Spin-Echo Sequenz, deren Signalintensität zum Zeitpunkt TE (*Time to Echo*) von der Rephasierung der Quermagnetisierungsvektoren durch den 180° Refokussierungspuls abhängt, eine Signalabschwächung. Wo dies im Falle kleiner Inhomogenitäten des Magnetfeldes vernachlässigt werden kann, kann eine für dieses Phänomen sensitivierte Pulssequenz das Diffusionsverhalten von Gewebe beschreiben. Der Archetyp einer solchen Sequenz ist die von Stejskal und Tanner eingeführte *Pulsed Gradients Spin Echo* (PGSE) Technik (siehe Abbildung 1.1) [2].

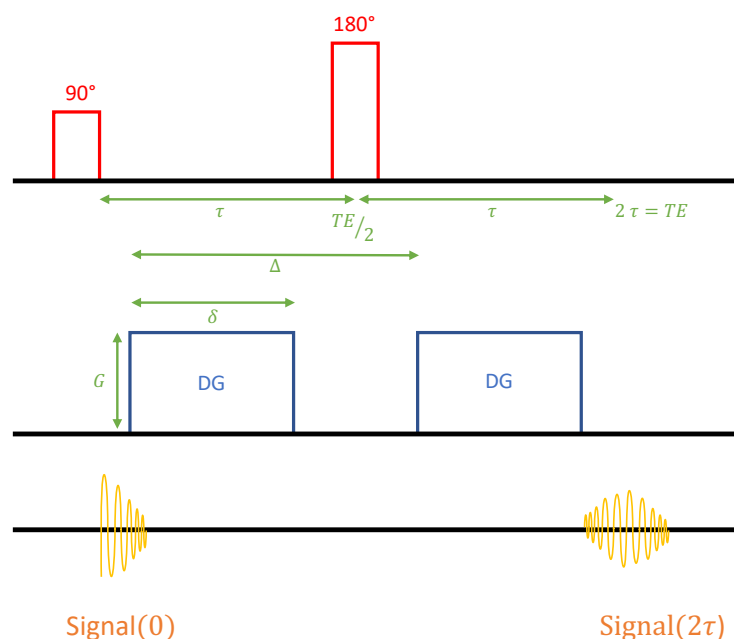


Abbildung 1.1: Vereinfachtes Diagramm einer Pulsed Gradient Spin Echo Sequenz. Auf einen initialen 90° Anregungspuls folgt nach einem Zeitraum τ ein 180° Refokussierungspuls, der von zwei Gradienten DG mit Amplitude G und Dauer δ flankiert ist, die im zeitlichen Abstand Δ zueinander eingeschaltet werden. Die Phasenverschiebung als Folge diffusionsbedingter Verlagerungen von Spins sorgt für eine unvollständige Refokussierung zum Zeitpunkt $2\tau = TE$ und damit einer Attenuation des Signals A .

Die Pulsgradienten haben eine Amplitude G , wirken über einen Zeitraum δ und werden in einem zeitlichen Abstand Δ zueinander eingeschaltet. Um das Ausmaß der Diffusionsgewichtung in der Bildgebungssequenz zu beschreiben, werden diese

wählbaren Parameter mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ zum so genannten b -Wert zusammengefasst. Beispielhaft und vereinfacht lassen sich diese Zusammenhänge wie folgt darstellen:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad [1.1]$$

In Bezug auf das Verhältnis zwischen ursprünglicher Signalstärke S_0 und dem durch Diffusion abgeschwächten Echo-Signal S_{Diff} , lässt sich nach Stejskal und Tanner, unter Beachtung von Formel [1.1], die folgende Gleichung aufstellen:

$$\ln\left(\frac{S_{Diff}}{S_0}\right) = -\gamma^2 D \delta^2 \left(\Delta - \frac{1}{3}\delta\right) G^2 \quad [1.2]$$

$$\Leftrightarrow S_{Diff} = S_0 e^{-bD}$$

Hierbei ist D der Diffusionskoeffizient, eine Konstante, die von der Umgebungstemperatur, der Größe des suspendierten Teilchens und der inneren Reibung des Mediums bestimmt wird. Wassermoleküle im menschlichen Gewebe weisen mitunter ein gänzlich anderes Verhalten auf, als sie es in homogener Selbstdiffusion tun würden. Durch den Einfluss zellulärer Strukturen erreicht D nur einen Bruchteil des Wertes, den er in einem homogenen Medium haben würde. Die mikrostrukturellen Einflüsse auf das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen bilden die Grundlage der Diffusions-Tensor-Bildgebung.

1.3.2 Isotropie, Diffusionsrestriktion und Anisotropie

Reine Selbstdiffusion von Wasser findet in alle Richtungen des Raumes mit gleicher Wahrscheinlichkeit statt, die Positionsänderung eines Wassermoleküls über eine bestimmte Zeitspanne folgt einer trivariaten Normalverteilung. D ist hierbei richtungsunabhängig, die Diffusion wird als isotrop bezeichnet. Trägt man bei Vorliegen von Isotropie nach Formel [1.2] $\ln[S_{Diff}/S_0]$ gegen b auf, ist das Ergebnis eine Gerade, deren Steigung D beträgt. In kolloidalen Systemen zeigt sich eher eine asymptotische

Kurve, die auf Diffusionsrestriktionen durch organische Makromoleküle zurückzuführen ist [3].

In hochstrukturiertem Gewebe wiederum ist die Diffusionsrestriktion nicht gleichmäßig oder zufällig, sondern Ausdruck von Interaktionen zwischen den Wassermolekülen und physischen Barrieren, die Molekularbewegungen in bestimmte Richtungen wahrscheinlicher machen als in andere [4]. Diffusion, die in ihrem Ausmaß neben den bereits definierten Parametern zusätzlich von der Richtung abhängig ist, wird als anisotrop bezeichnet. Die weiße Substanz des menschlichen Gehirns ist hochgradig anisotrop [5]. Eine dominierende Rolle wird den dicht gepackten axonalen Membranen von Neuronen zugeschrieben, wobei die Gewichtung anderer beteiligter Faktoren wie Myelin und der Einfluss der verschiedenen Kompartimente (intra-, inter- und extraaxonaler sowie extrazellulärer Raum) nicht abschließend geklärt ist [6].

Während sich isotrope Diffusion über einen einzelnen Diffusionskoeffizienten beschreiben lässt, ist der Diffusionskoeffizient anisotroper Diffusion eine Funktion der jeweiligen Richtung, über die er gemessen wird. In Bezug auf Formel [1.2] kann wie folgt formuliert werden [7]:

$$\ln\left(\frac{S_{Diff}}{S_0}\right) = - \sum_{i=x,y,z} \sum_{j=x,y,z} b_{i,j} D_{i,j} \quad [1.3]$$

1.3.3 Diffusionstensor

Sollen Aussagen über die Anisotropie und damit die Mikrostruktur des Gewebes getroffen werden, kann die Diffusion nicht über einen einzelnen skalaren Wert repräsentiert werden. Die einfachste Methode, Richtungsabhängigkeit in anisotroper Diffusion darzustellen, ist ein Tensor der zweiten Stufe. Die Elemente der Hauptdiagonalen entsprechen den Diffusionskoeffizienten entlang der drei orthogonalen Achsen des Referenzsystems, die Nebenelemente beschreiben die Diffusion zwischen jeweils zweien dieser Hauptrichtungen (Abbildung 1.2).

$$\begin{pmatrix} D & 0 & 0 \\ 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & D \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Abbildung 1.2: Darstellung von Diffusionstensoren für isotrope Diffusion und anisotrope Diffusion. Bei isotroper Diffusion reicht ein einzelner Diffusionskoeffizient D , bei anisotroper Diffusion wird D für die jeweilige Richtung im dreidimensionalen Raum angegeben. Diese Werte sind die Grundlage der DTI.

Die Matrix ist symmetrisch aufgebaut. Da die gemessene Signalattenuation auf einer Achse unabhängig von der Richtung ist, in die die Molekularbewegung stattgefunden hat, sind die entsprechenden Werte des Tensors identisch:

$$D_{xy} = D_{yx}; D_{xz} = D_{zx}; D_{yz} = D_{zy} \quad [1.4]$$

Folglich werden zur Auffüllung eines Diffusionstensors sechs Koeffizienten ermittelt, deren Gradienten nicht kollinear oder komplanar verlaufen dürfen. Zusammen mit einer nicht-diffusionsgewichteten Akquisition ($b = 0$) für die Quantifizierung des Signals S_0 wird damit ein Minimum an sieben Messungen benötigt. Aus Formel [1.3] und [1.4] ergibt sich:

$$\ln\left(\frac{S_{Diff}}{S_0}\right) = (-b_{xx}D_{xx} + 2b_{xy}D_{xy} + b_{yy}D_{yy} + 2b_{yz}D_{yz} + b_{zz}D_{zz} + 2b_{xz}D_{xz}) \quad [1.5]$$

Das Bezugssystem, mit dem die Diffusion in Formel [1.5] beschrieben wird, ist das Laborsystem. Um anisotrope Diffusion adäquat beschreiben zu können, wird eine Hauptachsentransformation des Vektorraums durchgeführt, so dass die Hauptrichtung dem Haupteigenvektor entspricht. Dafür wird die Tensormatrix in einem ersten Schritt diagonalisiert, aus ihren sechs unterschiedlichen Elementen werden drei Eigenwerte λ bestimmt und auf der Hauptdiagonalen einer 3x3 Matrix Λ aufgetragen, während die Nebendiagonalen 0 werden. Aus diesen Eigenwerten lassen sich die Eigenvektoren ε ermitteln und in einer Transformationsmatrix darstellen. Eine exemplarische Anwendung dieser Rechenoperation auf Patientendaten ist im Rahmen der Konstruktion eines Tensor-Ellipsoids in Appendix 1 hinterlegt.

1.3.4 DTI-bezogene Parameter

Mittlere Diffusivität

Aus den Eigenwerten lässt sich das mittlere radialsymmetrisches Ausmaß der Diffusivität bestimmen, die Mittlere Diffusivität (*MD*). Sie wird aus der Spur der diagonalisierten Matrix Λ errechnet [8]. *MD* entspricht dem gemittelten Diffusionskoeffizienten, der aus drei diffusionsgewichteten Messungen mit orthogonal zueinander ausgerichteten Diffusionsgradienten bestimmt wird.

$$MD = \frac{\text{Spur}(D)}{3} = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad [1.6]$$

Fraktionelle Anisotropie

Fraktionelle Anisotropie (*FA*) beschreibt das Ausmaß der Gerichtetheit der Diffusion, sprich wie sehr die Diffusion auf den einzelnen Hauptachsen des Bezugssystems von *MD* abweicht [9].

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad [1.7]$$

FA kann Werte von 0 bis 1 annehmen, wobei 0 vollständige Isotropie bedeutet. Je mehr sich die fraktionelle Anisotropie einem Wert von 1 annähert, desto gerichteter läuft die Diffusion ab.

Primäre Diffusionsrichtung

Der Eigenvektor mit dem korrespondierenden höchsten Eigenwert ist der primäre Eigenvektor. Er gibt die Hauptachse im mikrostrukturellen Bezugssystem an, auf der Diffusion stattfindet. Bezogen auf das Laborsystem kann diese Hauptdiffusionsrichtung (*Principle Diffusion Direction, PDD*) als Karte farbcodiert basale Informationen über das Diffusionsverhalten innerhalb des Hirngewebes vermitteln (siehe Abbildung 1.3). Für die Hauptrichtungen solcher *DEC*-Karten (*Directionally Encoded Color*) ist dabei das folgende Farbschema etabliert [10]:

- Rot = links - rechts
- Grün = anterior - posterior
- Blau = superior - inferior

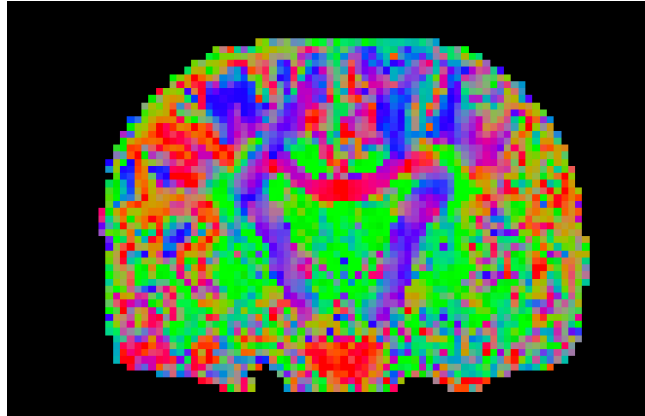


Abbildung 1.3: Koronare Ansicht der DEC-Karte von Patient 1, farbkodiert nach PDD. Die transversale vordere Kommissur und die longitudinal verlaufende Pyramidenbahn sind deutlich zu erkennen.

Aus einer Karte, deren Voxel für *FA* intensitäts- und für *PDD* farbcodiert sind, lassen sich bereits grundlegende Informationen darüber gewinnen, wie gerichtet und in welche Richtungen Diffusion abläuft. Für eine differenziertere Sicht auf das Diffusionsverhalten ist eine dreidimensionale Darstellung notwendig.

1.3.5 Ellipsoide Tensorglyphen

Die Eigenwerte und Eigenvektoren ermöglichen die Konstruktion einer Tensor-Glyphe als graphische Darstellung einer dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion. Die Darstellung als Ellipsoid ist dabei ein etabliertes Verfahren [11]. Die Oberfläche eines Ellipsoids ist wie folgt charakterisiert:

$$\frac{x^2}{a} + \frac{y^2}{b} + \frac{z^2}{c} = 1 \quad [1.8]$$

Hierbei geben die Nenner *a*, *b* und *c* die Werte für die Radien der drei orthogonalen Hauptrichtungen im Bezugssystem an, diese entsprechen der durch Diffusion zurückgelegten Strecke.

Die mittlere quadratische Verrückung r^2 eines diffundierenden Teilchens im dreidimensionalen Raum über eine feste Zeitspanne t kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$\langle r^2(t) \rangle = 6 D t \quad [1.9]$$

Gemäß Formel [1.8] und [1.9] kann die Oberfläche von Ellipsoiden somit wie folgt ausgedrückt werden:

$$\frac{x^2}{\sqrt{6 D_x t}} + \frac{y^2}{\sqrt{6 D_y t}} + \frac{z^2}{\sqrt{6 D_z t}} = 1 \quad [1.10]$$

Für Anisotropie kann für den jeweiligen Diffusionskoeffizienten D_i der entsprechende Eigenwert λ_i eingesetzt werden:

$$\frac{x^2}{\sqrt{\lambda_1}} + \frac{y^2}{\sqrt{\lambda_2}} + \frac{z^2}{\sqrt{\lambda_3}} = \sqrt{6t} = \text{const.} \quad [1.11]$$

Die Form des Ellipsoids hängt von den Eigenwerten ab und gibt damit Auskunft über das Diffusionsverhalten im entsprechenden Voxel. Bei annähernder Isotropie ($\lambda_1 \cong \lambda_2 \cong \lambda_3$) besitzt ein Ellipsoid die Form einer Kugel, bei ausgeprägter Anisotropie mit einem deutlich dominanten Eigenwert ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \cong \lambda_3$) ist es länglich und „zigarrenförmig“ (siehe Abbildung 1.4). Die graphische Darstellung der Diffusionsrestriktion in einem Voxel ermöglicht es, Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Mikrostruktur des Gewebes und damit, aufgrund der in Kapitel 1.3.2 beschriebenen Anisotropie der weißen Substanz, den Verlauf von Nervenfasern zu ziehen.

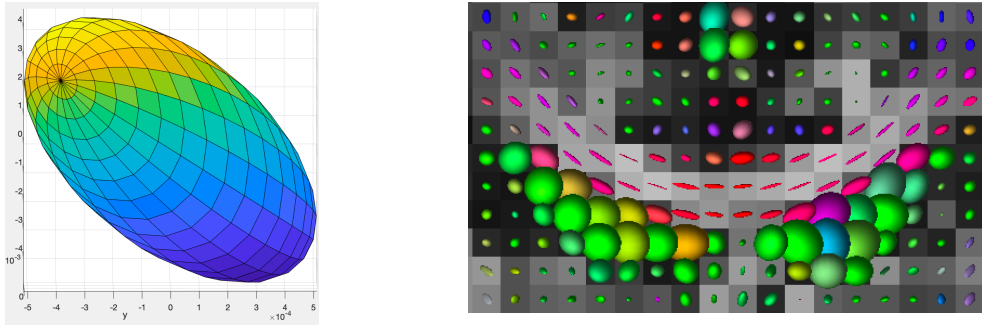


Abbildung 1.4: Links: Exemplarische Darstellung eines Tensor-Ellipsoids aus dem Splenium von Patient 1, siehe Appendix 1. Rechts: Koronare Ansicht einer FA-Bildgebung desselben Patienten mit Darstellung der Tensor-Ellipsoide. Die Ellipsoide im Corpus callosum sind dünn und lang, wohingegen jene in den Seitenventrikeln groß und rund sind.

1.4 Traktographie

DTI ermöglicht es, Informationen über den Verlauf von Nervenfasern aus anisotropem Diffusionsverhalten zu gewinnen. Traktographie dient der Rekonstruktion dieser Nervenfasern.

1.4.1 Einschnittverfahren

In ihrer grundlegendsten Form ist Traktographie ein Einschnittverfahren, in dem der Faserverlauf weißer Substanz als Kurve approximiert wird. In einer DTI-Aufnahme werden die Informationen über das gemessene Gehirn in einer dreidimensionalen Anordnung von Voxeln dargestellt, wobei jedes dieser Voxel einen primären Eigenvektor als Repräsentation des dominanten Nervenfaserverlaufes besitzt. Die Gesamtheit dieser Voxel mit ihren Eigenvektoren kann als dreidimensionales Vektorfeld verstanden werden, ein Nervenfaserverlauf als Kurve innerhalb dieses Feldes [12].

Ein Faserverlauf als Raumkurve $r(s)$ ist nach der Bogenlänge s parametrisiert und kann in einem einfachen expliziten Euler-Verfahren approximiert werden. Nach der Frenetschen Formel ergibt sich aus der Ableitung von $r(s)$ nach s der Einheitsvektor $t(s)$, der zu $r(s)$ tangential ist:

$$\frac{dr(s)}{ds} = t(s) \quad [1.12]$$

Auf Basis dieser allgemeinen Formel kann sich von einem Startpunkt $r(s_0) = r_0$ ausgehend dem Verlauf des Faserstranges angenähert werden. Von r_0 aus wird die vom

Einheitsvektor $t(s_0)$ vorgegebene Richtung über eine kurze, definierte Distanz Δ verfolgt, um zum nächsten Punkt r_1 zu gelangen. Dieses Verfahren wird iterativ wiederholt:

$$r_{i+1} = r_i + t(s_i)\Delta \quad [1.13]$$

Ausgehend von der Grundannahme, dass die Hauptdiffusionsrichtung innerhalb eines Voxels, sprich die Richtung des primären Eigenvektors ε_1 , der Richtung des Nervenfaserverlaufes entspricht, kann $t(s)$ nach Bassar (1998) mit dem Einheitseigenvektor \vec{e}_{ε_1} bei $r(s)$ gleichgesetzt werden [13]. \vec{e}_{ε_1} ergibt sich als Quotient aus dem Eigenvektor ε_1 und dessen Betrags $\|\varepsilon_1\|$, wobei sich dieser aus dem Tensor und dem korrespondierenden Eigenwert λ_1 ergibt: $\vec{e}_{\varepsilon_1} = \frac{\varepsilon_1}{\|\varepsilon_1\|}$.

$$t(s) = \vec{e}_{\varepsilon_1}[r(s)] \quad [1.14]$$

Somit ergibt sich aus Formel [1.13] und [1.14]:

$$r_{i+1} = r_i + \vec{e}_{\varepsilon_1}[r(s_i)]\Delta \quad [1.15]$$

Im Kontext der Traktographie kann die durch die Einzelschritte des expliziten Eulerverfahrens konstruierte Kurve als *Streamline* bezeichnet werden (siehe Abbildung 1.5).

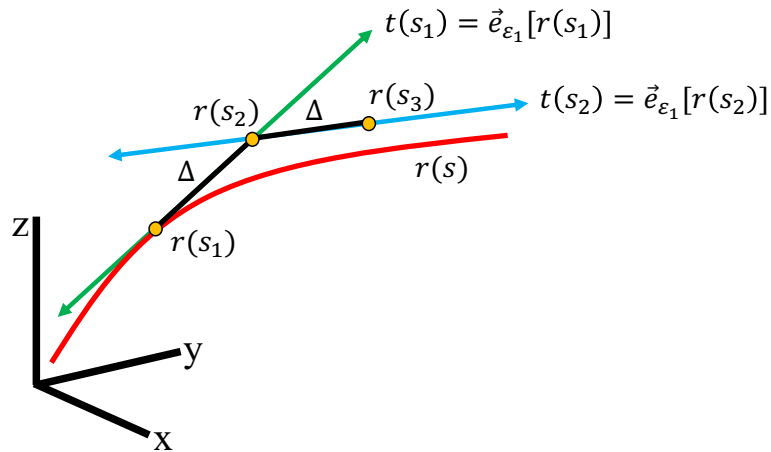


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der Approximation eines Faserverlaufs mittels explizitem Eulerverfahren. Im Vektorfeld der DTI-Aufnahme wird ein Faserverlauf als Raumkurve $r(s)$ (rote Kurve) rekonstruiert. Dafür wird an einem Punkt $r(s_1)$ der Einheitseigenvektor $t(s_1)$ abgeleitet (grüne Linie), der dem primären Einheitseigenvektor an dieser Position entspricht. Die so abgeleitete Richtung wird für eine definierte Distanz Δ (schwarze Linie) zu einem Punkt $r(s_2)$ verfolgt, wo das Verfahren wiederholt wird und der am Punkt $r(s_2)$ abgeleitete Einheitseigenvektor $t(s_2)$ (blaue Linie) über die Distanz Δ zum nächsten Punkt $r(s_3)$ verfolgt wird. Die Gesamtheit der schwarzen Linien in dieser Abbildung stellen eine Streamline dar, die über zwei Schritte konstruiert wurde.

Formel [1.15] entspricht dem ersten Term einer Taylor-Reihe und ist entsprechend anfällig für Fehlerfortpflanzungen, weswegen in vielen Traktographie-Algorithmen komplexere Einschrittverfahren aus der Gruppe der Runge-Kutta-Verfahren verwendet werden [14]. Die geringe Rechenleistung des expliziten Euler-Verfahrens ist jedoch bei der Berechnung großer Datenmengen von Vorteil, beispielsweise bei der Generierung einer hohen Anzahl von Streamlines, wodurch der Einfluss individueller Fortpflanzungsfehler auf das Gesamtergebnis relativiert wird.

1.4.2 Schrittlänge

Die als Schrittlänge definierte Distanz Δ ist eine frei wählbare Größe und ermöglicht die Abwägung zwischen einem genaueren Ergebnis und einer höheren Rechenleistung. Conturo et al. erzielten erste Erfolge in der Traktographie mit einer Schrittlänge von 0,5 mm [15].

1.4.3 Stopp-Kriterien

Verschiedene Konditionen können zum Abbruch der Traktographie führen, zwei zentrale Faktoren sind hier das Ausmaß der Anisotropie und die Krümmung des Kurvenverlaufs.

Anisotropie

Die bisher beschriebene Methode der Traktographie beruht lediglich auf der Orientierung des primären Eigenvektors ε_1 . Das Ausmaß der Dominanz des primären Eigenwertes λ_1 gegenüber λ_2 und λ_3 kann jedoch höchst variabel sein. Neben den Eigenvektoren muss deswegen auch die fraktionelle Anisotropie in Betracht gezogen werden. In deterministischen Traktographie-Algorithmen wird die Konstruktion einer *Streamline* beendet, wenn sie in Bereiche vordringt, in denen eine dezidierte Aussage über den Faserverlauf aufgrund eines zu isotropen Diffusionsverhaltens nicht mehr möglich ist. So terminiert die Traktographie beispielsweise vor dem Eintritt in graue Substanz oder Liquorräume, welche naturgemäß deutlich geringere *FA*-Werte aufweisen als weiße Substanz. Der Grenzwert wird hierbei willkürlich gesetzt, liegt jedoch in gängiger Praxis zwischen 0,1 und 0,2.

Krümmung des Kurvenverlaufs

Die Krümmung im Faserverlauf ist ein häufig gewähltes Kriterium, um die Konstruktion von *Streamlines* auf einen anatomisch plausiblen Verlauf zu beschränken. Verschiedene Methoden zur Beurteilung dieses Kriteriums wurden entwickelt. Nach Bassler (2000) wird die Traktographie beendet, wenn der Krümmungsradius der Raumkurve $r(s)$ an einem Punkt unter eine definierte Länge fällt [14]. Mori, et al. (1999) hingegen definieren einen Parameter R als Mittelwert der Skalarprodukte umliegender Einheitsvektoren und terminieren die Konstruktion einer *Streamline*, wenn R einen Wert unter 0,8 annimmt [16]. Viele Traktographie-Algorithmen terminieren die Konstruktion einer *Streamline*, wenn der Winkel zwischen dem entsprechenden Schritt r_i und dem Folgeschritt r_{i+1} einen definierten Wert überschreitet, so auch der in dieser Arbeit verwendete PROBTRACKX-Algorithmus, bei welchem der Grenzwert ca. 80° beträgt.

1.4.4 Deterministische Traktographie

Traktographie-Algorithmen, die den Verlauf von Nervenfasern auf Basis primärer Einheitseigenvektoren rekonstruieren, werden in Abgrenzung zu probabilistischen Verfahren als deterministisch bezeichnet. Der Verlauf einer *Streamline* ist, im Rahmen der willkürlich definierten Einschränkungen (siehe Kapitel 1.4.3), von den primären Eigenvektoren des Voxelfeldes vorbestimmt. Die Basis dieser Algorithmen sind

Abwandlungen des in Kapitel 1.4.1 beschriebenen Einschnittverfahrens. Der am häufigsten verwendete deterministische Algorithmus, FACT (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*), ist beispielsweise die Schrittlänge Δ keine frei wählbare Konstante, sondern reicht, entlang der Richtung des primären Einheitseigenvektors \vec{e}_{ε_1} , immer bis zum Ende des entsprechenden Voxels [16].

1.4.5 Ball-and-Stick-Modell

Die Grundannahme der DTI-basierten Traktographie ist, dass die aus dem Diffusions-Tensor extrahierte primäre Diffusionsrichtung den Faserverlauf weißer Substanz im Bereich des entsprechenden Voxels charakterisiert.

Das kritische Problem ist hier die Auflösung. Der Durchmesser einzelner Axone liegt weit unter der Voxelgröße (die Voxel der in dieser Arbeit behandelten DTI-Datensätze haben eine Größe von $\sim 8,14 \text{ mm}^3$, der axonale Durchmesser variiert ungefähr zwischen $0,1 \text{ }\mu\text{m}$ und $10 \text{ }\mu\text{m}$ [17]). Fasern unterschiedlichster Konfigurationen und Konstellationen können in dieser Methode zu identischen Messungen und entsprechend zur Konstruktion identischer Ellipsoiden führen. Problematisch sind hierbei auch überkreuzende Fasern. Würden sich in einem Voxel drei gleichwertige Faserpopulationen in ihrem Verlauf orthogonal kreuzen, würden die gemessenen Werte nicht von denen beim Vorliegen von Isotropie unterschieden werden können. Neben DTI gewinnen aus diesen Gründen seit einigen Jahren andere Methoden zur Modellierung von Diffusionsverhalten an Popularität, darunter auch das in dieser Arbeit angewendete *Ball-and-Stick* Modell. In diesem Modell wird das gemessene Volumen in zwei grundlegende Kompartimente unterteilt: Im Bereich innerhalb von, bzw. um Axone herum verläuft Diffusion streng anisotrop entlang des Faserverlaufs (der so genannte „Stick“, $FA = 1$). Im restlichen Bereich des Voxels, sprich im extrazellulären Raum oder in nicht-axonalen Zellstrukturen, wird von isotroper Diffusion ausgegangen („Ball“, $FA = 0$).

Ausgehend von Formel [1.2] setzt sich das akquirierte Diffusionssignal S_i für einen Gradienten i nach Behrens, *et al.* (2003) aus diesen beiden Kompartimenten wie folgt zusammen [18]:

$$S_i = S_0[(1 - f)e^{-b_i D} + f e^{-b_i D r_i^T R A R^T r_i}] \quad [1.16]$$

Hierbei bezeichnet f den Anteil des anisotropen Kompartiments (und $1 - f$ entsprechend den des isotropen Kompartiments), r_i den Einheitsvektor und damit die Richtung des angelegten Gradienten i und RAR^T den anisotropen Diffusionstensor des axonalen Faserverlaufs. Während die Richtung des Gradienten beim Vorliegen von Isotropie unbedeutend ist, ist die Signalattenuation bei Anisotropie maßgeblich davon abhängig, in welcher Beziehung die Richtung des Gradienten und die Faserorientierung zueinanderstehen (bei A handelt sich hierbei um eine Standardmatrix mit $a_{11} = 1$, welche von R um den Polarwinkel θ und den Azmiutwinkel ϕ rotiert wird).

Diese Beziehung kann durch das Skalarprodukt aus den Einheitsvektoren von Gradientenrichtung r_i und Faserrichtung $t = (\sin \theta \cos \varphi \quad \sin \theta \sin \varphi \quad \cos \theta)^T$, für die Faserorientierung, ausgedrückt werden:

$$r_i^T RAR^T r_i = (r_i t)^2 = \cos(\gamma_i)^2 \quad [1.17]$$

γ_i ist hier der Winkel zwischen den beiden Vektoren. Bei einem senkrecht zum Faserverlauf angelegten Gradienten ($\gamma_i = 90^\circ$) kommt es also zu keinerlei Signalverlust im anisotropen Kompartiment. In diesem Grundmodell wird von einer einzelnen Faserorientierung im anisotropen Kompartiment ausgegangen. [1.16] kann jedoch einfach erweitert werden, um eine beliebige Anzahl von Faserorientierungen N zu umfassen:

$$S_i = S_0 \left[\left(1 - \sum_{n=1}^N f_n \right) e^{-b_i D} + \sum_{n=1}^N f_n e^{-b_i D (r_i t_n)^2} \right] \quad [1.18]$$

Eine größere Anzahl an möglichen Faserorientierungen, die in Betracht gezogen werden, ermöglicht die Modellierung komplexerer Diffusionsverhältnisse (siehe Abbildung 1.6).

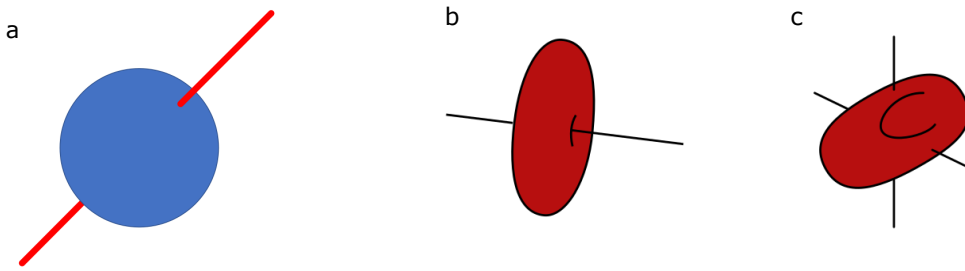


Abbildung 1.6: (a) Schematische Darstellung des Ball-and-Stick Modells mit isotropem Kompartiment (blau) und anisotropem Kompartiment (rot). (b) Graphische Darstellung des gemessenen Signals (rot) in einem Volumen mit einer Faserorientierung (schwarze Linie). Verläuft der Gradient entlang des Faserverlaufs, kommt es zur Signalattenuation. (c) Graphische Darstellung des gemessenen Signals in einem Volumen mit zwei orthogonal zueinanderstehenden Faserorientierungen. Während ein einfaches Tensor-Ellipsoid hier eine Oblaten-Form annehmen würde ($\lambda_1 \simeq \lambda_2 \gg \lambda_3$), kann im Ball-and-Stick Modell die Signalattenuation in beiden Orientierungen dargestellt werden.

1.4.6 Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion

Die traktographische Rekonstruktion von Nervenfaserverläufen über durch Diffusion attenuierte Signale kann von verschiedenen Störfaktoren beeinträchtigt sein, beispielsweise durch thermales Rauschen, physiologische Fluktuationen (periodische Pulsationen der Ventrikel, korrespondierend mit Blutfluss) und Bildgebungsartefakte.

Die Grundannahme von Formel [1.14], den primären Eigenvektor des gemessenen Diffusionsverhaltens mit dem Faserverlauf gleichsetzen zu können, ist eine zentrale Schwachstelle der Traktographie. Pierpaoli und Basser (1996) zeigten in Monte Carlo Simulationen zudem einen großen Einfluss von normalverteiltem Grundrauschen auf Eigenwerte, die aus Diffusionstensenoren mit durch Rauschen verfälschten Diffusionskoeffizienten gewonnen werden. Isotrope Medien erscheinen dadurch anisotroper, was beispielsweise im Kontext der unter Kapitel 1.4.3 aufgeführten Stopp-Kriterien zu Problemen führen kann [11].

Die resultierende Unsicherheit kann modelliert werden, indem der aus einer Messung extrahierte primäre Eigenvektor nicht mit der Faserrichtung gleichgesetzt, sondern als Zufallsvariable definiert wird, deren Dichtefunktion den (unbekannten) wahren Wert enthält. Durch die Anwendung eines Markow-Chain-Monte-Carlo-Verfahrens kann die dem System inhärente Unsicherheit in der Orientierung des primären Eigenvektors als Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion modelliert werden. Ausgehend vom *Ball-and-Stick* Modell werden die Parameter des Modells zufällig in iterativen Schritten abgewandelt und mit dem gemessenen Signal verglichen. Aus den iterativen Stichproben wird a posteriori eine Verteilung aus Parameterkonstellationen definiert, die dem gemessenen

Signal am besten entsprechen. Die a posteriori Wahrscheinlichkeitsverteilung wird in diesem Sinne auch als uODF (*Uncertainty Orientation Distribution Function*) bezeichnet.

1.4.7 Probabilistische Traktographie

Probabilistische Traktographie bedient sich dieser uODF. Beispielsweise kann ein explizites Eulerverfahren, wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben, zur Kurvenapproximierung verwendet werden, wobei für $t(s)$ in jedem Schritt ein zufälliger Wert aus der a posteriori Verteilung des entsprechenden Voxels ausgewählt wird. Dieses Verfahren wird, von einem Startpunkt ausgehend, mehrere tausend Male wiederholt, wobei die konstruierten *Streamlines*, basierend auf den gezogenen Werten der a posteriori Verteilung, teils stark unterschiedliche Verläufe nehmen. Die Variationen in den Parametern, die bei mehrfacher Akquisition aufgrund der Unsicherheiten in der Messmethode auftreten würden, werden somit in einer einzelnen Akquisition modelliert. In diesem Zusammenhang kann auch die Anfälligkeit des einfachen Eulerverfahrens für Fehlerfortpflanzung in Kauf genommen werden, insbesondere angesichts der geringen Rechenleistung dieses simplen Verfahrens.

Als Resultat kann eine so genannte *Connectivity Map* erstellt werden, wobei Voxel intensitätscodiert werden für den Quotienten aus der Anzahl an von einem Startpunkt aus generierten *Streamlines* und der Anzahl an *Streamlines*, die durch das entsprechende Voxel verlaufen (siehe Abbildung 1.7). Letztere, die so genannte *Number of Streamlines* (NOS), ist ein in der Traktographie häufig untersuchter Parameter. Ebenso kann eine *Connectivity Map* auf Voxel mit einer willkürlich gewählten Intensität eingegrenzt werden, beispielsweise auf die obersten 10 %. Eine derart eingegrenzte Voxelkonstellation kann als Repräsentation eines Faserstranges gewertet werden, wobei sich über die Auswahl des Grenzwertes Sensitivität und Spezifität der Darstellung modulieren lassen.

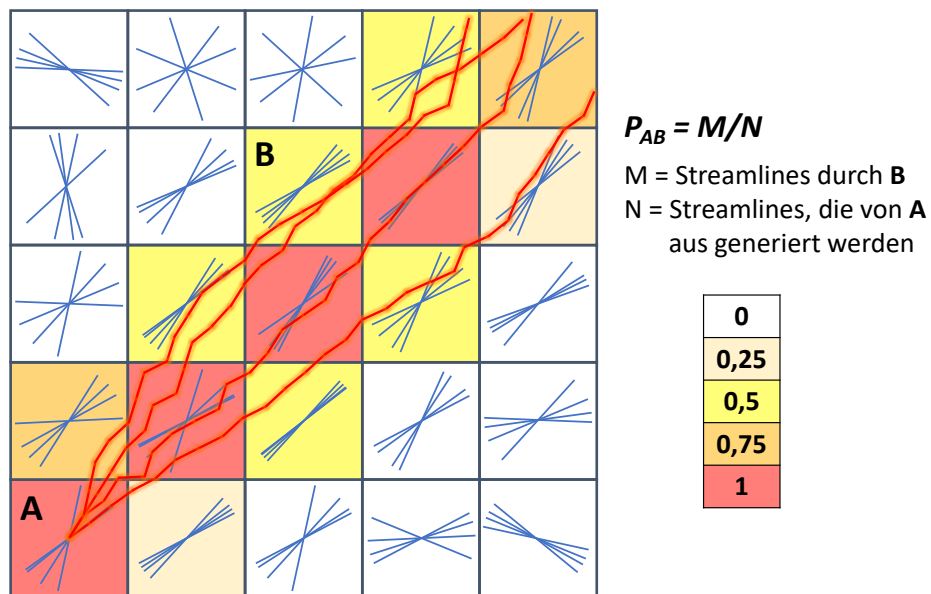


Abbildung 1.7: Skizzierte Darstellung einer Connectivity Map. Die uODF jedes Voxels ist vereinfacht als Bündel aus den vier wahrscheinlichsten Orientierungen des primären Eigenvektors repräsentiert, die Streamlines als rote Linien. Für jeden Schritt im Einschrittverfahren wird zufällig eine Orientierung aus der uODF ausgewählt. Die Connectivity Map ist intensitätskodiert für den Quotienten P_{AB} aus der Anzahl an Streamlines, die durch ein Voxel verlaufen (NOS, Number of Streamlines) und die Gesamtzahl an Streamlines, die von einem Startpunkt aus generiert wurden. Die NOS von Voxel B beträgt beispielsweise 2, der Quotient P_{AB} , ausgehend vom Startpunkt A beträgt 0,5.

Da sich das Ausmaß fraktioneller Anisotropie in der Varianz der uODF niederschlägt, kann probabilistische Traktographie auch in Bereichen niedriger FA-Werte eingesetzt werden. Im Gegensatz zu deterministischer Traktographie kommt es hier nicht zum Abbruch der *Streamlines*, wohl aber zu einer breiten Streuung von Verläufen. Dies wiederum wird in niedrigeren Werten in der *Connectivity Map* ausgedrückt, wodurch die Faserstrangrekonstruktion hinsichtlich der Grundaussage der probabilistischen Traktographie, wie robust die Verbindung zwischen zwei Punkten gegen Rauschen und die der Methode inhärente Unsicherheit ist, interpretiert werden kann.

1.5 fMRT

Neuronale Aktivität geht mit einem erhöhten metabolischen Bedarf und einer Zunahme des zerebralen Blutflusses (CBF) einher. Dabei übertrifft der Anstieg des CBF, und damit die Zufuhr an oxygeniertem Blut, den metabolische Sauerstoffverbrauch allerdings um ein Vielfaches [19]. Es kommt unter neuronaler Aktivität im entsprechenden Hirnareal netto zu einem Überschuss an oxygeniertem Blut. Dieser Prozess findet mit einer Latenz

von durchschnittlich 4 - 6 Sekunden statt und wird als HRF (*Hemodynamic Response Function*) bezeichnet.

Der Oxygenierungszustand von Hämoglobin hat direkte Auswirkungen auf die magnetischen Eigenschaften des Moleküls. Während oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch wirksam ist, hat desoxygeniertes Hämoglobin aufgrund vier ungepaarter Elektronen paramagnetische Eigenschaften [20]. Die damit verbundenen, lokalen Magnetfeldinhomogenitäten beschleunigen die T_2^* -Relaxation (die Zeitspanne der transversalen Relaxation unter zusätzlichem Einfluss von Magnetfeldinhomogenitäten) [21], wodurch die Intensität des gemessenen Signals sinkt. Damit können über die Signalintensität Aussagen über den Zustand der Oxygenierung gemacht werden [22]. Der als BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent Contrast*) bezeichnete Kontrast weist einen linearen Zusammenhang mit neuronaler Aktivität auf [23] (siehe Abbildung 1.8) und ermöglicht die Darstellung aktiver Hirnareale im Menschen [24, 25].

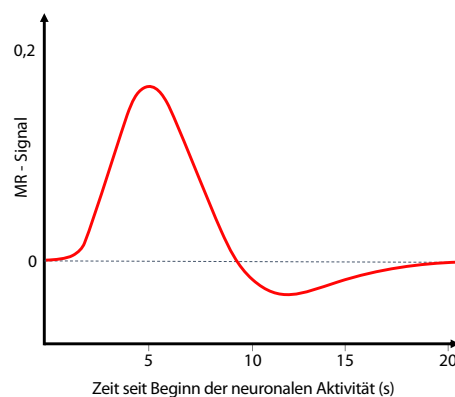


Abbildung 1.8: Die HRF als Funktion der BOLD-Signaländerung über die Zeit für einen sehr kurzen Stimulus. Nach neuronaler Aktivität tritt das Signalmaximum in der Regel mit 4 - 6 Sekunden Latenz auf. Der initiale Abfall wird in diesem idealisierten Modell vernachlässigt, das Unterschreiten der Null-Linie basiert auf der zeitverzögerten Abnahme des zerebralen Blutvolumens.

Im Rahmen einer fMRT-Untersuchung werden über ein Zeitintervall viele schnelle Sequenzen akquiriert, während der Patient zwischen Phasen der Ruhe einem oder mehreren Stimuli ausgesetzt wird. Die gemessene Signalintensität in den jeweiligen Voxeln wird über die Zeitserie verglichen und mit den Stimuli in Beziehung gesetzt. Hierfür wird ein allgemeines lineares Modell (GLM, *general linear model*) verwendet. Das gemessene Signal y_i ist eine Summe aus den Produkten einer Anzahl an Variablen x_i unterschiedlicher Gewichtung β_p und eines zufälligen Messfehlers

$\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 I)$. Variablen werden in essenzielle und kovariate Regressoren unterteilt. Erstere modellieren die erwartete Reaktion auf einen Stimulus, wofür das Modell der Stimulusreaktion unter andere durch die mathematische Operation der Faltung mit einem kanonischen Modell der HRF kombiniert wird, um es beispielsweise für die physiologisch bedingte Latenz in der Reaktion zu korrigieren. Kovariate Regressoren repräsentieren Störfaktoren wie Kopfbewegungen oder Signaldrift.

Im Falle dieser Arbeit wurden zwei essenzielle Regressoren verwendet, ein visueller Reiz zur Wortassoziation und ein visueller Reiz für eine motorische Aufgabe. Unter Minimierung kovariater Regressoren setzt sich das gemessene Signal y_i wie folgt zusammen:

$$y_i = x_{i0}\beta_0 + x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \varepsilon_i \quad [1.19]$$

Hierbei sind β_1 und β_2 die Gewichtungsfaktoren der beiden Stimuli und β_0 das Grundsignal. Funktionelle Areale werden mit der fMRT lokalisiert, indem das gemessene Signal in den jeweiligen Voxeln mit dem Modell verglichen wird. Dabei wird das Signal gegen die verschiedenen Modellparameter, bzw. das geschätzte Signal bei verschiedenen Stimuli oder in Ruhe, kontrastiert. Da Wortassoziation ein teilweise unwillkürlicher und spontaner Prozess ist, wurde das BOLD-Signal während der Wortassoziation nicht mit dem Ruhezustand, sondern mit dem Signal während der motorischen Aufgabe verglichen. Dieser Abgleich wird mit einem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, mit der Nullhypothese, dass sich die Signalintensitäten in einem Voxel während der beiden verschiedenen Aufgaben nicht signifikant voneinander unterscheiden. Voxel werden mit dem resultierenden t-Wert intensitätscodiert, als skalarer Ausdruck für die Wahrscheinlichkeit, jene Nullhypothese verwerfen zu können.

1.6 Morphologische Bildgebung

Für die räumlich hochaufgelöste MR-Bildgebung wurden MP-RAGE-Sequenzen verwendet. Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) ist die Überbezeichnung einer Gruppe schneller Pulssequenzen, bei denen schnellen Gradientenechos bestimmte Radiofrequenzpulse vorangestellt werden, die den Gewebekontrast modulieren. Die Sequenzen folgen dabei einem P-A-R-Zyklus

(*Preparation - Acquisition - Recovery*), der so oft durchlaufen wird, bis der k-Raum zur gewünschten Größe aufgefüllt wurde. In einer schnellen GRE-Sequenz (Gradienten-Echo) werden Phasenkodierungsgradienten in kurzen Stößen („Blips“) eingebracht, abgestimmt auf eine kontinuierliche De- und Rephasierung der Quermagnetisierung („Echo Train“). Somit ist es möglich, innerhalb einer einzelnen TR (*Time to Repeat*) mehrere Zeilen des k-Raums aufzufüllen. GRE-, aber auch SE-Sequenzen (Spin-Echo), die innerhalb einer oder weniger Anregungen den kompletten k-Raum auffüllen, werden als EPI-Sequenzen (*Echo Planar Imaging*) bezeichnet (siehe Abbildung 1.9). In dieser Arbeit wurde eine dreidimensionale Bildgebung verwendet. In Sequenzen dieser Art wird der beschriebene Vorgang für die Anzahl der Kodierschritte der dreidimensionalen Fouriertransformation wiederholt [26].

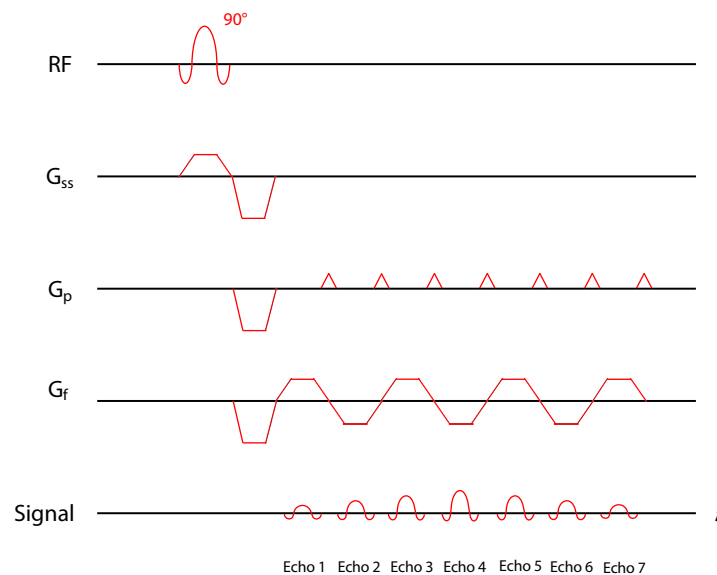


Abbildung 1.9: Vereinfachte, schematische Darstellung einer GRE-EPI-Sequenz mit „geblipten“ Phasengradienten. Innerhalb einer einzigen Anregung werden hier exemplarisch sieben Echos generiert. Die Konstellation aus langer TR und sehr schnell generierten Gradientenechos ergibt für sich einen T2*-gewichteten Kontrast.

Wird vor der Echosequenz ein 180° Radiofrequenz-Puls (RF-Puls) eingebracht, invertiert dieser den longitudinalen Nettomagnetisierungsvektor aus dem Equilibrium ins Negative, woraufhin er sich mit seiner gewebespezifischen Zeitkonstante T_1 (Zeitspanne der longitudinalen Relaxation) wieder ausbildet. Etwaige durch Unreinheiten im Inversionspuls entstehende Quermagnetisierung wird durch einen angelegten Gradienten dephasiert (*Spoiling*). Wird eine ausgewählte Schicht nun zu dem Zeitpunkt mit dem RF-

Puls einer Echosequenz angeregt, zu dem der Longitudinalvektor gerade zur Hälfte wiederausgebildet ist, kommt keine Quermagnetisierung zustande. Die resultierende Signalintensität wird also zur Funktion der T_1 -Relaxationszeit und das Bild damit T_1 -gewichtet (siehe Abbildung 1.10 als schematische Konfiguration der MP-RAGE-Sequenz nach einer Abbildung aus der Originalpublikation von Mugler, et al. (1991) [27]).

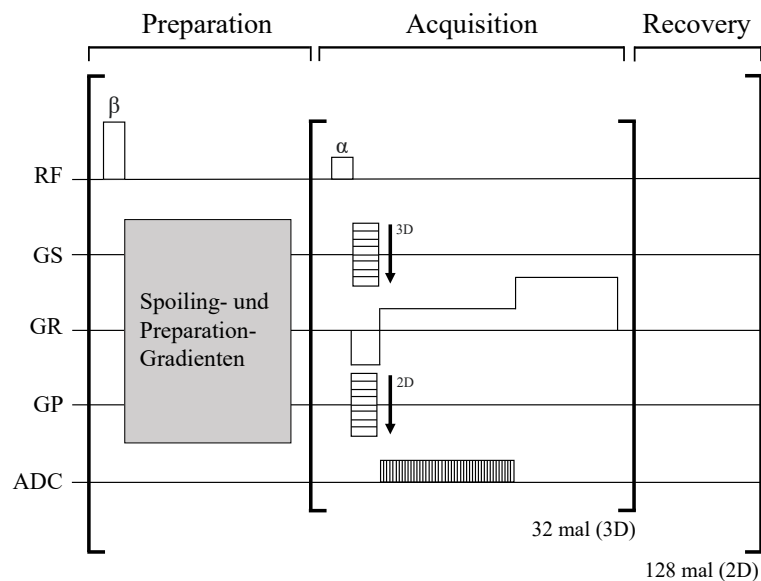


Abbildung 1.10: Darstellung der von Mugler, et al. (1991) beschriebene T_1 -gewichtete 3D MP-RAGE Sequenz [27]. Der P-A-R-Zyklus (Preparation - Acquisition - Recovery) wird hier 128 mal wiederholt, um den k -Raum vollständig aufzufüllen. Ein initialer RF-Puls β in der Preparation-Phase wird neben anderen Spoiling- und Vorbereitungsgradienten dazu genutzt, der Akquisition einen T_1 -gewichteten Kontrast zu erzeugen. Die Akquisitionsphase wird in einem einzelnen Zyklus 32 mal wiederholt, um mit abgestimmten Schicht- Frequenz- und Phasengradienten (GS, GR, GP) ein dreidimensionales Bild zu generieren. ADC = Analog-to-Digital-Converter, zur Umwandlung des MR-Signals in digitale Datenpunkte.

Ein anatomisches Strukturbild war in dieser Arbeit notwendig, um anatomische Landmarken und Leitstrukturen zu erkennen, sowohl für die Auswahl von *Regions of Interest* (ROI) in der diffusionsgewichteten Bildgebung als auch für die Lokalisation funktioneller Areale in der fMRT und die Beurteilung des Verlaufs der Traktographie-Ergebnisse.

2 Material und Methoden

Dieses Kapitel ist in sechs Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt werden die Patienten, deren Daten in dieser Arbeit verwendet wurden, sowie die eingesetzten Systeme und Programme aufgeführt. Ferner werden Einstellungen und Spezifikationen der verwendeten MRT-Bildgebungssequenzen angegeben. Bei allen Patienten wurde eine DTI-Sequenz, eine fMRT-Sequenz und eine anatomische Bildgebungssequenz akquiriert. Im zweiten Abschnitt wird der Versuchsablauf zur Durchführung der fMRT-Sequenz und die Auswertung der entsprechenden Ergebnisse erläutert.

Die darauffolgenden Abschnitte behandeln die Darstellung des Fasciculus arcuatus (AF). Im dritten Abschnitt wird eine Literaturrecherche zur Untersuchung der charakteristischen Morphologie und des Verlaufs des AF durchgeführt. Im vierten Abschnitt wird die Durchführung der Traktographie in ihren einzelnen Schritten beschrieben und die Anwendbarkeit der Methode anhand eines klinischen Beispiels dargelegt. Drei verschiedene Herangehensweisen zur Durchführung der Traktographie werden behandelt, zwei auf Basis morphologischer Hirneigenschaften und eine basierend auf den im zweiten Abschnitt beschriebenen fMRT-Ergebnissen. Der fünfte Abschnitt beschäftigt sich mit der Analyse struktureller Parameter auf Basis der Traktographie-Ergebnisse.

Im sechsten Abschnitt werden die Ergebnisse der Traktographie verglichen, sowohl die drei Herangehensweisen zur Darstellung des AF untereinander als auch im Abgleich mit den funktionellen Spracharealen.

2.1 Patienten, verwendete Systeme, Software und Bildgebungssequenzen

2.1.1 Patienten

Es wurden Daten von 46 Patienten im Alter von 19 bis 78 Jahren (24 weiblich; Durchschnittsalter 43,08 Jahre, SD = 14,51 Jahre) aus dem Zeitraum Juni 2015 bis Juli 2018 untersucht. Einschlusskriterien waren, dass im Rahmen präneurochirurgischer Diagnostik eine DTI-Aufnahme, eine BOLD fMRT-Aufnahme der Sprachareale und ein hochauflösendes anatomisches Bild, das als Struktur-Referenz verwendet werden konnte, akquiriert worden waren. Die Daten wurden pseudonymisiert und mit Genehmigung der

Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen (Projektnummer 498/2020BO) untersucht. Die demographischen und klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle 2.1 aufgelistet. Die Patienten wurden für nachfolgende Vergleiche in zwei Kategorien eingeteilt, basierend auf der jeweiligen Indikation zur neurochirurgischen Intervention: Epilepsie und verschiedene raumfordernde/strukturelle Läsionen, die unter dem Begriff „Tumor“ zusammengefasst wurden.

2.1.2 Verwendete Systeme und Software

Alle Daten wurden mit einem von zwei 3.0 T MRT-Systemen erfasst: MAGNETOM Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) oder MAGNETOM Prisma (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). In beiden Fällen wurde eine 32-Kanal Kopfspule verwendet. Die Aufnahmen erfolgten in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Die von den Scannersystemen akquirierten Datensätze wurden mit folgenden Software-Programmen analysiert und bearbeitet:

- MRICroGL v1.2.20210317 (Chris Rorden, <https://github.com/rordenlab>) [28]
- FSL (*FMRIB Software Library*) v6.0.1 (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) [29, 30] mit dem toolset FSLSUITS sowie den folgenden Unterprogrammen:
 - BET (*Brain Extraction Tool*) [31]
 - FDT (*FMRIB's Diffusion Toolbox*) mit DTIFIT, BEDPOSTX und PROBTRACKX [18, 32, 33]
 - FSLeyes (<https://zenodo.org/record/5576035>)
- MATLAB (*The MathWorks, Inc.*, 9.10.0.1602886; R2021a)
- IBM SPSS Statistics (*IBM Corp.*, 2019; IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0)

Sofern nicht explizit anders angegeben, wurden alle Programme mit ihren Standardeinstellungen verwendet.

Tabelle 2.1: Auflistung der klinischen und demographischen Daten der Patienten, deren MRT-Datensätze untersucht wurden. Abkürzungen: FE = fokale Epilepsie; AVM = arteriovenöse Malformation; LGG = niedriggradiges Gliom; HGG = hochgradiges Gliom; CCM = zerebrales Kavernom; BM = Hirnmetastase; ASTR* = Astrozytom (entfernt); UCL = unklare Läsion; EC = Epidermoide Zyste; OG = Oligodendrogliom

ID	Geschlecht	Alter	Kategorie	Diagnose	Hemisphäre
1	m	24	Epilepsie	FE	rechts
2	m	31	Epilepsie	FE	beidseits
3	m	54	Epilepsie	FE	links
4	f	56	Epilepsie	FE	links
5	m	21	Epilepsie	FE	beidseits
6	m	53	Epilepsie	FE	rechts
7	f	41	Epilepsie	FE	beidseits
8	f	37	Epilepsie	FE	links
9	f	55	Epilepsie	FE	rechts
10	m	24	Epilepsie	FE	links
11	m	28	Epilepsie	FE	rechts
12	m	41	Epilepsie	FE	rechts
13	m	55	Epilepsie	FE	links
14	f	51	Epilepsie	FE	links
15	f	39	Epilepsie	FE	rechts
16	f	40	Epilepsie	FE	rechts
17	f	34	Tumor	AVM	rechts
18	m	21	Tumor	LGG	rechts
19	f	55	Tumor	GBM	links
20	f	35	Tumor	LGG	links
21	m	37	Tumor	LGG	rechts
22	f	51	Tumor	LGG	links
23	m	44	Tumor	HGG	links
24	m	33	Tumor	AVM	links
25	f	58	Tumor	CCM	links
26	f	36	Tumor	LGG	rechts
27	f	32	Tumor	GBM	links
28	m	35	Tumor	LGG	links
29	f	61	Tumor	BM	links
30	f	19	Tumor	AVM	rechts
31	f	27	Tumor	CCM	links
32	f	44	Tumor	LGG	rechts
33	m	56	Tumor	GBM	links
34	m	49	Tumor	GBM	links
35	m	32	Tumor	ASTR*	links
36	f	73	Tumor	GBM	links
37	m	59	Tumor	GBM	links
38	f	50	Tumor	BM	links
39	f	23	Tumor	UCL	links
40	f	24	Tumor	EC	links
41	m	60	Tumor	OG	links
42	f	53	Tumor	LGG	links
43	f	40	Tumor	OG	rechts
44	m	78	Tumor	GBM	links
45	m	46	Tumor	LGG	links
46	m	67	Tumor	GBM	links

2.1.3 Akquisition der DTI-Aufnahme

Die DTI-Akquisition erfolgte durch eine diffusionsgewichtete SS-SE-EPI-Sequenz (*Single Shot - Spin Echo - Echo Planar Imaging*), mit 64 non-kollinearen Richtungen zur Diffusionsgewichtung. Neben der nicht-diffusionsgewichteten Akquisition (b_0) wurde ein einzelner b -Wert von 1.000 s/mm^2 gewählt (siehe Tabelle 2.2). Die Akquisitionszeit betrug 9 Minuten.

Tabelle 2.2: Parameter der DTI-Sequenz.

TR (ms)	7900
TE (ms)	85
Flip Angle (°)	90
Anzahl an Schichten	50
Schichtdicke (mm)	2
Überschneidungslücken	Nein
Anzahl nicht-kollinearer Richtungen zur Diffusionsgewichtung	64
b -Faktor (s/mm^2)	0; 1000
Matrix	114 x 114
Fiel of View (mm^2)	230
Auflösung (mm^3/Voxel)	$\approx 8,14$

Zur Orientierung an oberflächlichen Hirnstrukturen wurde das Programm BET verwendet, wodurch sämtliche Bildinhalte mit Ausnahme des Hirngewebes entfernt werden. Aus dem Ergebnis wurde eine binarisierte Maske erstellt, welche als begrenzende Schablone für die weiterführende Verarbeitung in DTIFIT diente. DTIFIT wurde zur Kalkulation der Diffusionstensoren und Modellierung von Ellipsoiden verwendet. Für die Analyse der mikrostrukturellen Eigenschaften des AF wurden ferner Datensätze für die fraktionelle Anisotropie und die mittlere Diffusivität verwendet, die ebenfalls mit DTIFIT erstellt wurden.

BEDPOSTX wurde verwendet, um uODFs (*uncertainty orientation distribution functions*) zu generieren. Nach einer „Burn-in“-Periode von 1.000 Iterationen wurden 5.000 Stichproben generiert, aus denen letztlich für jedes Voxel a posteriori 50 Parameterkonstellationen definiert wurden, die dem gemessenen Signal am besten entsprechen. Mithilfe von automatischer Relevanzbestimmungsregression wurde die

Möglichkeit eines kreuzenden Faserverlaufs in Betracht gezogen und, falls angenommen, entsprechend auch für diesen Verlauf eine uODF modelliert [32].

2.1.4 Akquisition der fMRT-Sequenz

Für die fMRT-Aufnahmen wurde eine T_2 -gewichtete EPI-Sequenz akquiriert (siehe Tabelle 2.3). Die Akquisitionszeit betrug 5:20 Minuten.

Tabelle 2.3: Parameter der fMRT-Sequenz.

TR (ms)	3000
TE (ms)	36
Flip Angle (°)	90
Anzahl an Schichten	34
Schichtdicke (mm)	3
Intersection gap (mm)	0,75
Matrix	96 x 96
Fiel of View (mm ²)	245
Auflösung (mm ³ /Voxel)	≈ 24,42

2.1.5 Akquisition eines anatomischen Strukturbildes

Als jeweiliges anatomisches Referenzbild wurde eine dreidimensionale, T_1 -gewichtete MP-RAGE-Sequenz verwendet (Tabelle 2.4). Die Akquisitionszeit betrug 5:20 Minuten.

Tabelle 2.4: Parameter der MP-RAGE-Sequenz.

TR (ms)	2300
TE (ms)	2,32
Flip Angle (°)	8
Anzahl an Schichten	208
Schichtdicke (mm)	0,9
Matrix	256 x 256
Fiel of View (mm ²)	230
Auflösung (mm ³ /Voxel)	≈ 0,73

Auch hier erfolgte eine Isolierung des Hirngewebes mit BET. Die Daten wurden zur weiteren Verarbeitung in FSLeys betrachtet.

2.2 Durchführung und Auswertung der fMRT

2.2.1 Versuchsablauf

Zur Darstellung der perisylvischen Sprachareale wurde ein Wortassoziations-Paradigma im Block-Design verwendet (siehe Abbildung 2.1). In insgesamt sechs Blöcken wurden den Patienten jeweils über 24 Sekunden sechs verschiedene Wörter auf einem Display präsentiert, zu denen sie Assoziationen bilden sollten, ohne diese auszusprechen. Diese Blöcke wurden jeweils unterbrochen von insgesamt sieben Blöcken einer motorischen Aufgabe, bei der den Patienten das Wort „Faust“ präsentiert wurde. Während diesen Blöcken waren die Patienten dazu angehalten, ihre Hände zu Fäusten zu schließen und wieder zu öffnen. Die Aufgabe zur Wortassoziation wurde dementsprechend nicht gegen Ruhe, sondern gegen eine motorische Aufgabe kontrastiert. Zum einen diente dies der Qualitätskontrolle der durchgeführten Untersuchung. Das Öffnen und Schließen der Hände führt zu charakteristischen Aktivierungen im motorischen Cortex, wodurch leicht kontrolliert werden kann, ob der Patient die fMRT-Aufgabe verstanden und korrekt durchgeführt hat. Zum anderen ist Wortassoziation ein teilweise unwillkürlicher und spontaner Prozess, der durch die Konzentration auf eine motorische Aufgabe besser unterdrückt werden kann, als es bei Ruhe-Blöcken zwischen den Wortassoziations-Aufgaben der Fall wäre. Der Versuchsablauf wurden unter Verwendung der Software *Presentation*® (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) durchgeführt.

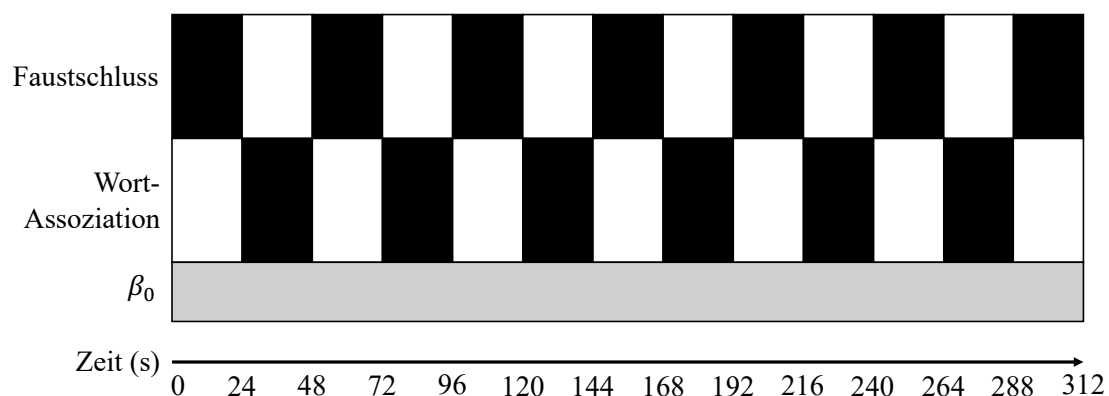


Abbildung 2.1: Reduzierte graphische Darstellung des Versuchsablaufs. Die beiden in Kapitel 1.5 beschriebenen Regressoren und das als β_0 zusammengefasste Grundsignal sind gegen die Zeit aufgetragen.

2.2.2 Identifikation funktioneller Sprachareale und Quantifizierung der hemisphärischen Sprachdominanz

Die Sprachareale von Broca und Wernicke wurden in jedem Patienten durch eine erfahrene Neuroradiologin identifiziert. Ein intern entwickeltes MATLAB-Skript wurde verwendet, um die funktionelle Sprachaktivität zu quantifizieren. Dabei wurde ein Radius von sechs Voxeln ausgehend vom Zentrum der jeweils identifizierten Sprachaktivierung gezogen. In Fällen, in denen nur in einer Hemisphäre Sprachaktivität festgestellt werden konnte, wurden die Koordinaten auf die kontralaterale Hemisphäre gespiegelt. In Fällen, in denen auf keiner Hemisphäre für eines der Areale Sprachaktivität festgestellt wurde oder in denen eine Spiegelung der Koordinaten aufgrund raumfordernder Läsionen nicht praktikabel war, wurden die Koordinaten auf anatomischer Basis definiert.

Im Radius um das jeweilige Zentrum von Broca und Wernicke wurden die t-Werte aller Voxel mit einem Wert > 0 gemittelt.

Für die so ermittelten, skalaren Werte der Aktivierungsintensität wurden Lateralitätsindices (LIs) errechnet, um die hemisphärische Sprachdominanz zu quantifizieren. Dafür wurde die folgende Formel verwendet:

$$LI = \frac{\text{Linke Hemisphäre} - \text{Rechte Hemisphäre}}{\text{Linke Hemisphäre} + \text{Rechte Hemisphäre}} \quad [2.1]$$

LIs wurden sowohl für die frontale Sprachaktivität, die temporale Sprachaktivität als auch für beide Areale zusammen berechnet. Als konventionell gebräuchliche Grenzwerte wurden LI-Werte $\geq 0,2$ für Linksdominanz, Werte $\leq -0,2$ für Rechtsdominanz und Werte zwischen $0,2$ und $-0,2$ als symmetrische Verteilung definiert. Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen der t-Werte sowie der Lateralitätsindices wurden ermittelt.

2.3 Beschreibung des anatomischen Verlaufes und der Morphologie des Fasciculus arcuatus auf Grundlage der vorhandenen Literatur

Die Datenbank *Web of Science Core Collection* wurde nach den Begriffen „arcuate fasciculus“ und „tractography“ durchsucht. Aus den 50 Ergebnissen mit den meisten Zitationen wurden 14 wissenschaftliche Publikationen aus den Jahren 2005 bis 2014

ausgewählt, die sich mit der Darstellung des AF per Traktographie beschäftigen und hinsichtlich des beschriebenen Verlaufes des Faserstrangs untersucht [34-47]. Anatomische Landmarken wie Hirnlappen, Gyri oder Brodmann-Areale, die in diesem Zusammenhang beschrieben wurden, wurden zusammengetragen und gegeneinander abgeglichen, wobei erwähnte Brodmann-Areale zur besseren Vergleichbarkeit mit ihren korrespondierenden anatomischen Regionen gleichgesetzt wurden. Ferner wurde nicht zwischen dem Verlauf des rechten und linken AF und einzelnen Subkomponenten unterschieden.

Aus den Ergebnissen dieser Gegenüberstellung wurden anatomische Landmarken definiert, über die der Verlauf des AF beschrieben wurde. Dieser so beschriebene Verlauf diente als Orientierung für die im Folgenden gewählten *Regions of interest* (ROIs) sowie als Referenz für die qualitative Beurteilung der entsprechenden Traktographie-Ergebnisse.

2.4 Darstellung des Fasciculus arcuatus mittels Traktographie

2.4.1 Durchführung von Traktographie unter Verwendung von Startregionen, die orientiert an anatomischen Strukturen platziert wurden

Die probabilistische Traktographie wurde mit dem Programm PROBTRACKX durchgeführt. Hierbei wurde als Startregion (*Seed Space*) die Option *Multiple masks* verwendet. Zwei solcher *Seed*-Masken wurden in jeder Hemisphäre platziert. Die Platzierung wurde in Hinblick auf die Ergebnisse aus Kapitel 2.3 durchgeführt. Zwei Ansätze wurden hierbei simultan verfolgt und miteinander verglichen:

In einem Ansatz wurden die Startregionen des Traktographiealgorithmus an Ellipsoiden auf der DTI-Karte orientiert, deren Form und Farbgebung gemäß ihrer PDD darauf schließen ließen, dass etwaige Faserstränge in diesen Voxeln kortikal terminieren. Zur besseren Orientierung wurden die Ellipsoide mit dem in Kapitel 2.1.5 beschriebenen anatomischen Strukturbild unterlegt.

In einem anderen Ansatz wurden die Startregionen des Traktographie-Algorithmus ausschließlich anhand anatomischer Kriterien gewählt, das anatomische Strukturbild diente hier als alleinige Referenz.

Die Traktographie wurde in diesen beiden Fällen anhand rein mikro- und/oder makrostruktureller anatomischer Merkmale durchgeführt, ohne jedwede Vorkenntnis über die Lokalisation der funktionellen Sprachareale aus Kapitel 2.2.2.

Von jedem Voxel, welches sich in einer der von den *Seed*-Masken definierten Region befand, wurde der Traktographiealgorithmus 5.000-mal gestartet. Aus den erfolgreich rekonstruierten *Streamlines* wurden automatisch all jene verworfen, die nicht durch beide Masken-Regionen verliefen. Es wurde eine so genannte *Exclusion*-Maske konstruiert. Alle *Streamlines*, die mit dieser Maske in Kontakt kamen, wurden automatisch verworfen. Für jeden Patienten wurde für jede Hemisphäre jeweils eine *Connectivity Map* generiert.

Mit dem Programm *fslmaths* wurden die *Connectivity Maps* auf die obersten 10 % ihrer Voxelintensität begrenzt. Das entspricht den 10 % an Voxeln, die die größte Anzahl an erfolgreich generierten *Streamlines* beinhalten. Anschließend erfolgte eine qualitative Begutachtung in *FSLEyes*. Voxelkonstellationen, deren *Streamline*-Bündel mit der in Kapitel 2.3 beschriebenen Topologie und Morphologie des AF vereinbar waren, wurden als Repräsentation des AF definiert und die Traktographie entsprechend als erfolgreich gewertet.

In Fällen, in denen neben der Faserstrang-Repräsentation zusätzliche eindeutig als falsch-positiv erkennbare Bündel an erfolgreich konstruierten *Streamlines* auftraten, wurden diese manuell entfernt. Als eindeutig falsch-positiv wurden *Streamline*-Bündel definiert, wenn ihr Verlauf und/oder ihre Morphologie als anatomisch nicht plausibel erkennbar ist und sie ferner vom als AF eindeutig abzugrenzen sind. Fälle, in denen die Entfernung dieser falsch-positiven *Streamline*-Bündel nicht möglich war, wurden entsprechend vermerkt und von einigen weitere Analysen ausgeschlossen.

Die aus den *Connectivity Maps* isolierten AF-Repräsentationen, bei deren Traktographie die Platzierung der *Seed*-Masken an Tensor-Ellipsoiden orientiert wurde, werden im Folgenden als *AF_DTI* bezeichnet. Die AF-Repräsentationen, bei deren Traktographie das anatomische Strukturbild als alleinige Referenz diente, werden im Folgenden als *AF_Anat* bezeichnet.

2.4.2 Definition von Startpunkten des Traktographie-Algorithmus anhand funktioneller Areale

Die Koordinaten der in Kapitel 2.2.2 identifizierten Areale der Sprachaktivierung wurden als Zentren für eine zusätzliche Traktographie des AF verwendet. Analog zu den in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Ansätzen wurden *Seed*-Masken im DTI-Datensatz als Startregionen platziert, orientiert an dem in der fMRT definierten Sprachareal. Exclusion-Masken wurden entsprechend angepasst. Die jeweils daraus resultierende *Connectivity-Map* wurde, ebenfalls analog zu Kapitel 2.4.1, auf die obersten 10 % ihrer Voxelintensität begrenzt. Voxelkonstellationen, deren *Streamline*-Bündel mit der in Kapitel 2.3 beschriebenen Topologie und Morphologie des AF vereinbar waren, wurden als Darstellung der anatomischen Verbindung der funktionellen Sprachareale gewertet und werden im Folgenden als AF_fMRT bezeichnet. Auch hier wurden *Streamline*-Bündel, die eindeutig als falsch-positiv identifiziert werden konnten, manuell entfernt. Fälle, in denen dies nicht möglich war, wurden entsprechend vermerkt und von weiteren Analysen ausgeschlossen. Da die Startregionen der Traktographie durch die Lokalisation der in der fMRT identifizierten Sprachareale definiert werden, können die in AF_fMRT generierten *Streamline*-Bündel als Repräsentation der Grundwahrheit der anatomischen Konnektivität zwischen diesen funktionellen Arealen verstanden werden.

2.4.3 Exemplarische Anwendung der Methode auf einen Datensatz aus der klinischen Praxis

Die Methode zur Darstellung des AF ohne Wissen über die Lokalisation funktioneller Sprachareale wurde im Rahmen dieser Arbeit exemplarisch am Datensatz eines klinischen Falls durchgeführt.

Eine 47 Jahre alte Frau aus Vietnam wurde stationär in das Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen. Die Patientin zeigte Symptome einer ZNS-Raumforderung, unter anderem Wortfindungsstörungen, und durchlief zur Abklärung einer potenziellen neurochirurgischen Intervention neuroradiologische Diagnostik. Eine fMRT der Sprachareale war aufgrund einer ausgeprägten Sprachbarriere, der symptomatischen Wortfindungsstörungen und des allgemein verwirrten Zustands der Patientin nicht möglich. Die entwickelte Methode zur Darstellung des AF in beiden Hemisphären wurde

anhand der anatomisch-orientierten ROI-Auswahl durchgeführt. Die Ergebnisse wurden visualisiert und in die neurochirurgische Entscheidungsfindung miteinbezogen.

2.5 Analyse struktureller Parameter auf Basis der Traktographie-Ergebnisse und Berechnung von Lateralitätsindices

Die aus der jeweiligen *Connectivity Map* isolierten Voxelkonstellationen wurden binarisiert und als Masken für die von DTIFIT generierten FA- und MD-Datensätze verwendet. Mit dem Programm fslstats wurden Werte für mittlere FA (mFA), MD und das Volumen des Faserstrangs bestimmt. Das Volumen entspricht hierbei der Gesamtzahl an Voxeln mit den obersten 10 % an Signalintensität, die gemäß Kapitel 2.4.1 und 2.4.2 als Repräsentation des AF definiert wurden. Ein intern erstelltes MATLAB-Skript wurde verwendet, um die Anzahl erfolgreich generierter *Streamlines* (*Number of Streamlines*, NOS) zu quantifizieren. Hierbei wurde manuell eine Koordinate im langen, horizontalen Abschnitt des AF gewählt und die Anzahl an *Streamline*, die in einem Bereich von 3 Kubikvoxeln um diese zentrale Koordinate verlaufen, summiert.

Die so erhobenen Parameter wurden hinsichtlich ihrer Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen exploriert. Bei Patienten mit Hirntumor wurden ferner die Ergebnisse von AF_Anat und AF_DTI qualitativ daraufhin untersucht, inwiefern die Konstruktion des *Streamline*-Bündels auf eine Beeinträchtigung des AF durch die vorliegende Raumforderung schließen lässt. Die aus diesen Traktographie-Ergebnissen erhobenen Parameter wurden mit denen der restlichen Patientenpopulation verglichen.

Für alle Parameter wurde jeweils ein Lateralitätsindex (LI) nach der in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Formel [2.1] errechnet. Diese Lateralitätsindices wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen exploriert. Auch hier wurden konventionelle LI-Grenzwerte von $\geq 0,2$ für Linksdominanz, Werte $\leq -0,2$ für Rechtsdominanz und Werte zwischen $0,2$ und $-0,2$ als symmetrisch definiert.

2.6 Auswertung und Vergleich der Traktographie-Ergebnisse und der funktionellen Bildgebung

2.6.1 Vergleich der erhobenen Parameter der verschiedenen ROI-Platzierungsmethoden

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Programm SPSS. Voxelkonstellationen, bei denen falsch-positive Bündel aus konstruierten *Streamlines* nicht entfernt werden konnten, wurden aus den nachfolgenden statistischen Analysen ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der verschiedenen Traktographien wurden miteinander verglichen. Hierfür wurden Korrelationskoeffizienten zwischen den durch AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT jeweils extrahierten Parametern Volumen, mFA, MD und NOS berechnet.

2.6.2 Projektion auf Sprachareale

Die fMRT-Daten wurden auf die Ergebnisse der Traktographie koregistriert, um die jeweilige Projektion der AF-Repräsentation auf die funktionellen Sprachareale qualitativ zu beurteilen. Die Übereinstimmung zwischen der Lokalisation der funktionellen Sprachaktivierung und der Faserstrangprojektion wurde für die verschiedenen Traktographie-Ergebnisse beschrieben.

2.6.3 Morphologische Übereinstimmung

Die Morphologie von AF_Anat und AF_DTI wurde mit der Morphologie von AF_fMRT verglichen, welche gemäß Kapitel 2.4.2 als Grundwahrheit der anatomischen Konnektivität zwischen den funktionellen Spracharealen definiert wurde.

2.6.4 Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie und funktioneller Sprachlateralisation

Für die Lateralitätsindices aller in Kapitel 2.5 erhobenen Parameter und die LIs der quantifizierten Sprachaktivierung aus Kapitel 2.2.2 wurden Korrelationskoeffizienten berechnet, um das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen struktureller Faserstrangasymmetrie und funktioneller Sprachlateralisation festzustellen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im Folgenden in fünf Abschnitten präsentiert (siehe Abbildung 3.1). Der erste Abschnitt behandelt die Auswertung der fMRT-Datensätze. Die Areale von Broca und Wernicke wurden identifiziert und die kortikale Aktivität gemessen, sodass das Ausmaß der hemisphärischen Sprachdominanz quantifiziert werden konnte.

Im zweiten Abschnitt werden die Beschreibungen des Fasciculus arcuatus in der Fachliteratur zusammengetragen und daraus eine allgemeine Grundannahme über dessen Verlauf formuliert. Diese wurde als Referenz verwendet, um nachfolgend die Traktographie durchzuführen und ihre Ergebnisse zu bewerten.

Der dritte Abschnitt beschäftigt sich mit der Traktographie, mit der Auswahl von Startregionen und Ausschlusskriterien auf Basis struktureller Kriterien, einmal anhand von Tensor-Ellipsoiden als Ausdruck mikrostrukturellen Diffusionsverhaltens und einmal makrostrukturell anhand anatomischer Landmarken. Zudem werden die Traktographieergebnisse auf Basis der im ersten Abschnitt definierten funktionellen Sprachareale dargestellt. Abschließend werden die Ergebnisse eines exemplarischen klinischen Falls präsentiert, um die Anwendbarkeit der vorgestellten Traktographie-Methode in der klinischen Praxis zu demonstrieren.

Im vierten Abschnitt werden strukturelle Parameter der Faserstränge aus den Traktographie-Ergebnissen extrahiert. Der Einfluss von beeinträchtigenden Hirntumoren auf mikrostrukturelle Eigenschaften des AF wird beschrieben. Für alle Parameter aller Traktographie-Ergebnisse werden Lateralitätsindices zur Quantifizierung der Faserstrangasymmetrie berechnet.

Im fünften Abschnitt werden die strukturellen Parameter der einzelnen Herangehensweisen der Traktographie miteinander verglichen. Um die Ergebnisse der Traktographie als Darstellung der Faserverbindung zwischen den aktiven Spracharealen von Broca und Wernicke zu verbinden, wurden die Traktographie-Ergebnisse und die fMRT-Ergebnisse koregistriert und ihre Beziehung qualitativ beschrieben. Zur weiteren Auswertung wurden die Übereinstimmung der Ergebnisse strukturell-orientierter Traktographie mit den Ergebnissen fMRT-orientierter Traktographie quantitativ erfasst. Da letztere definitiv die Verbindung der aktiven Sprachareale beschreibt, konnte so

beschrieben werden, wie sicher strukturell orientierte Traktographie diese Verbindung erfasst.

Nachdem die verschiedenen Ergebnisse der Traktographie so qualitativ und quantitativ überprüft wurden, wurde zuletzt der Zusammenhang zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation untersucht. Hierfür wurden Korrelationskoeffizienten zwischen den Lateralitätsindices der strukturellen Parameter des AF und denen der quantifizierten funktionellen Sprachaktivität berechnet.

Der sechste Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die Ergebnisse.

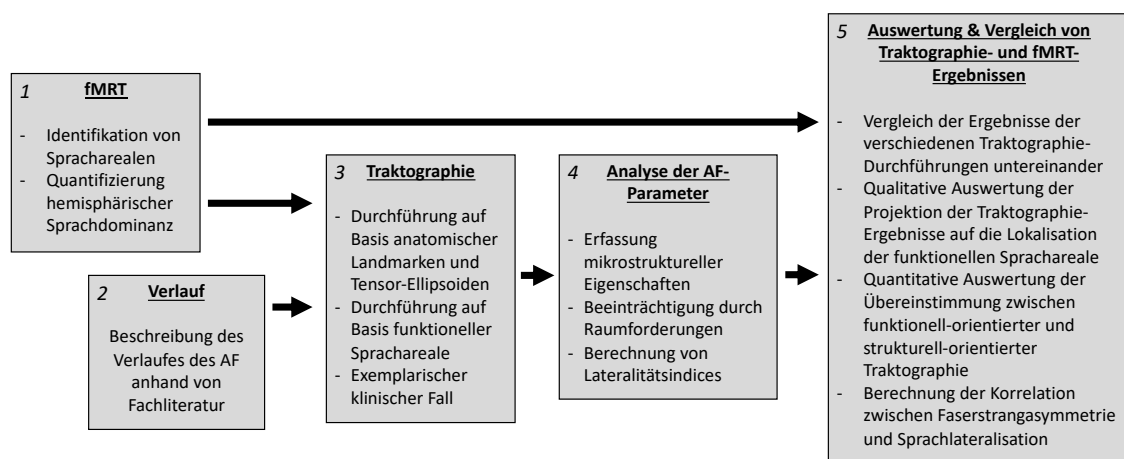


Abbildung 3.1: Graphische Darstellung der einzelnen Abschnitte des Ergebnisteils. Anhand der Beschreibung des Verlaufes der AF und der Identifikation der Sprachareale in der fMRT wird die Traktographie durchgeführt, aus dieser werden Parameter des Fasciculus arcuatus extrahiert. Schließlich werden diese Parameter ausgewertet und sowohl miteinander als auch mit den Ergebnissen der fMRT verglichen.

3.1 Analyse der fMRT-Datensätze

3.1.1 Identifikation funktioneller Sprachareale

Die fMRT-Datensätze der Patienten wurden auf das jeweils entsprechende anatomische Strukturbild koregistriert und bezüglich aktiver Sprachareale untersucht. Aktivität im Bereich der Partes triangularis et opercularis des Gyrus frontalis inferior wurden als Broca-Region definiert, Aktivität im Bereich des posterioren Gyrus temporalis superior und der Gyri angularis et supramarginalis wurde als Wernicke-Region definiert (siehe Abbildung 3.2). Die Identifikation des Sprachareale erfolgte durch eine erfahrene

Neuroradiologin. Bei allen Patienten konnte in mindestens einer Hemisphäre ein Areal lokalisiert werden, das als Broca- oder Wernicke-Region definiert wurde.

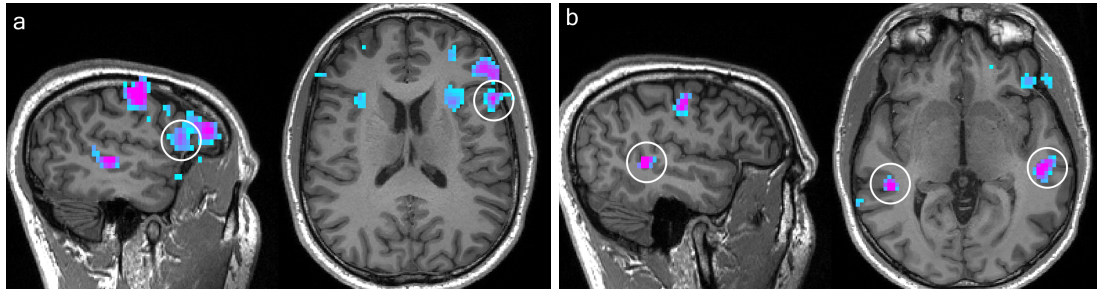


Abbildung 3.2: Sagittale und transversale Darstellung der fMRT-Datensätze von Patient 1, koregistriert auf das anatomische Strukturbild. Eingekreist sind (a) die linke Broca-Region und (b) die Wernicke-Regionen. Ebenfalls sichtbar in beiden Abbildungen ist funktionelle Aktivierung im Gyrus precentralis als BOLD-Antwort auf die motorische Aufgabe.

3.1.2 Quantifizierung der Sprachaktivität und der hemisphärischen Sprachdominanz

Unter Verwendung des in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Matlab-Skriptes wurden die t-Werte der Voxel in einem Radius von sechs Voxel um das Zentrum der Sprachaktivierung gemittelt. Lateralitätsindices wurden sowohl für die frontale und temporale Aktivität separat ermittelt als auch für die summierte Aktivität beider Areale der jeweiligen Hemisphäre. Der Großteil der Patienten zeigte sowohl für jeweils das Broca- und Wernicke-Areal als auch für die summierte hemisphärische Sprachaktivität eine linksdominante Ausprägung (siehe Abbildung 3.3), definiert gemäß der in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Formel $LI = [(L-R)/(L+R)]$ als Wert von $LI \geq 0,2$. Mit LI-Mittelwerten von 0,22 bis 0,24 und Maximal-, bzw. Minimalwerten zwischen 0,85 und -0,41 (siehe Tabelle 3.1) wurde jedoch bei allen Patienten in beiden Hemisphären Sprachaktivität gemessen.

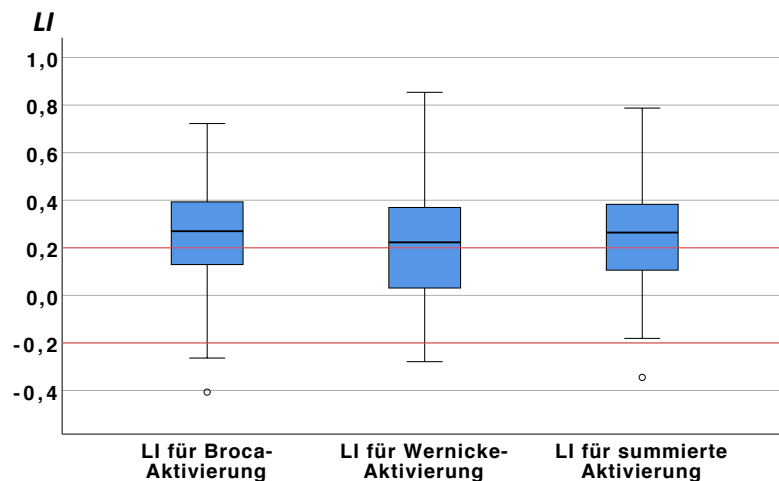


Abbildung 3.3: Boxplot-Diagramme der Lateralitätsindices für die definierten Broca- und Wernicke-Regionen, sowie für die summierte Aktivität beider Regionen. Leere Kreise = min. 1,5-facher Interquartilsabstand. Die Grenzen für Linksdominanz (0,2) und Rechtsdominanz (-0,2) sind als rote Linien markiert. Der Großteil der Patienten zeigt eine linksseitige hemisphärische Sprachdominanz.

Tabelle 3.1: Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen für die Lateralitätsindices der beiden Sprachregionen sowie der summierten Aktivität.

LIs	Broca-Region	Wernicke-Region	Summierte Aktivität (Broca + Wernicke)
Minimum	-0,41	-0,28	-0,34
Maximum	0,72	0,85	0,79
Mittelwert	0,24	0,22	0,23
SD	0,22	0,24	0,19

3.2 Beschreibung des anatomischen Verlaufes des Fasciculus arcuatus auf Grundlage der vorhandenen Literatur

In den 14 untersuchten Publikationen, die in Kapitel 2.3 aufgeführt sind, wurden in Bezug auf den Verlauf des AF insgesamt 19 verschiedene anatomische Regionen genannt, 13 davon in mehr als einer Publikation. Die anatomischen Regionen wurden unterteilt in Lappen, Gyri und Subregionen. Wurde in einer Publikation ein Gyrus oder eine Subregion genannt, wurden die entsprechend übergeordneten Regionen (sprich Gyrus und/oder Lappen) ebenfalls mitgezählt. Alle Publikationen beschrieben Lobus frontalis und Lobus temporalis als Ziel-, bzw. Ursprungsregionen des AF. Mehr als die Hälfte der

Publikationen erwähnten überdies Gyrus frontalis inferior sowie Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medius. In über einem Drittel der Publikationen fanden der Parietallappen und Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior Erwähnung (siehe Tabelle 3.2 und Abbildung 3.4).

Tabelle 3.2: Auflistungen der in den 14 untersuchten Publikationen mehr als einmal erwähnten anatomischen Landmarken, farblich markiert für die Häufigkeit der Erwähnung (Lila = in allen Publikationen erwähnt, Dunkelblau = in mehr als der Hälfte der Publikationen erwähnt, Hellblau = in mehr als einem Drittel der Publikationen erwähnt, Grau = in weniger als einem Drittel der Publikationen erwähnt).

Lobus	Anzahl	Gyrus	Anzahl	Subregion	Anzahl
Lobus frontalis	14 (100 %)	Gyrus frontalis medius	3 (21 %)		
		Gyrus frontalis inferior	11 (79 %)	Pars opercularis	6 (43 %)
				Pars triangularis	4 (29 %)
		Gyrus precentralis	3 (21 %)		
Lobus parietalis	5 (36 %)	Gyrus supramarginalis	3 (21 %)		
		Gyrus angularis	3 (21 %)		
Lobus temporalis	14 (100 %)	Gyrus temporalis superior	11 (79 %)		
		Gyrus temporalis medius	11 (79 %)		
		Gyrus temporalis inferior	3 (21 %)		

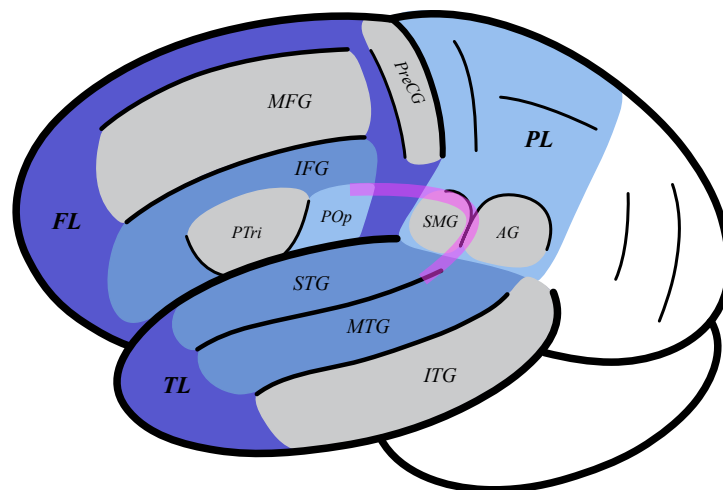


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung der in der Literaturrecherche erwähnten anatomischen Regionen. Der daraus abgeleitete, grundlegende Verlauf des Fasciculus arcuatus ist magentafarben eingezeichnet. Abkürzungen: FL = Lobus frontalis, TL = Lobus temporalis, PL = Lobus parietalis, MFG = Gyrus temporalis medius, IFG = Gyrus temporalis inferior, PreCG = Gyrus precentralis, SMG = Gyrus supramarginalis, AG = Gyrus angularis, STG = Gyrus temporalis superior; MTG = Gyrus temporalis medius; ITG = Gyrus temporalis inferior; PTri = Pars triangularis gyri frontalis inferioris; POp = Pars opercularis gyri frontalis inferioris

Aus der Zusammenschau dieser Ergebnisse wurden die folgenden Grundannahmen über den Verlauf des AF formuliert:

Der Fasciculus arcuatus verläuft zwischen dem inferioren Frontallappen und dem Temporallappen. Er zieht vom Temporallappen superior über die Fissura sylvii und verläuft zwischen Parietal- und Frontallappen etwa parallel zu dieser in einem längeren, horizontalen Abschnitt.

Die im folgenden getroffenen Entscheidungen bezüglich der Definition von *Regions of interest* (ROIs) sowie die Bewertung der Traktographie-Ergebnisse orientieren sich an diesen Grundannahmen.

3.3 Darstellung des Fasciculus arcuatus mittels Traktographie

Zur Platzierung von *Seed*-Masken, von denen aus die Traktographie gestartet wurde, wurden drei verschiedene Varianten angewendet. Die ersten beiden, deren Ergebnisse als AF_Anat und AF_DTI bezeichnet werden, wurden orientiert an strukturellen Merkmalen des DTI-Datensatzes oder des anatomischen Strukturbildes durchgeführt. Dies geschah ohne jede Vorkenntnis über die Lokalisation funktioneller Sprachareale, wie sie im fMRT-Datensatz dargestellt wurden. Für die dritte Variante, deren Ergebnisse als AF_fMRT bezeichnet werden, wurde die Platzierung der *Seed*-Masken hingegen an eben jenen funktionellen Spracharealen orientiert.

3.3.1 Durchführung von Traktographie unter Verwendung von Startregionen, die orientiert an anatomischen Strukturen platziert wurden

Für die Traktographie wurden Startregionen unter Orientierung an Tensor-Ellipsoiden und auf Basis makroskopischer anatomischer Merkmale definiert. Dafür wurden kubische *Seed*-Masken von jeweils 16 Kubikvoxeln ($\approx 33,3 \text{ cm}^2$) Größe erstellt und nach den im Folgenden beschriebenen Kriterien platziert.

Für die entsprechenden *Seed*-Masken wurden Exclusion-Masken angefertigt. Das Erstellen und Platzieren von Masken erfolgte für jeden Patienten manuell in FSLeyes.

Platzieren von Seed-Masken nach rein anatomischen Kriterien

Auf Basis der Ergebnisse von Kapitel 3.2 wurden der Frontallappen und der Temporallappen als ROIs definiert. Die temporale Maske wurde so auf den posterioren

Anteil des Temporallappens zentriert, dass Gyrus temporalis medius und Gyrus temporalis superior eingeschlossen sind und sie nach superior bündig mit der sylvischen Fissur abschließt. Die frontale Maske umschließt Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior und das frontale Operculum (siehe Abbildung 3.5).

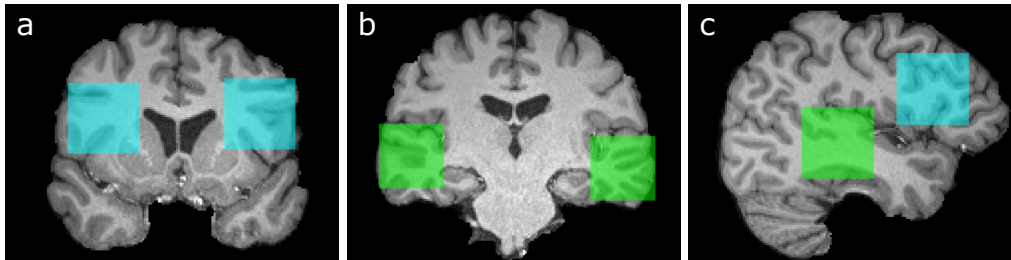


Abbildung 3.5: (a) Koronarschnitte der gehirnisolierten MP-RAGE Aufnahme von Patient 8 mit Darstellung der frontalen Seed-Maske (blau) und (b) der temporalen Seed-Maske (grün). (c) Sagittalschnitt mit Ansicht beider Masken in der linken Hemisphäre.

Bei Patienten mit Raumforderungen wurde die Platzierung der Masken entsprechend der veränderten Morphologie angepasst (siehe Abbildung 3.6).

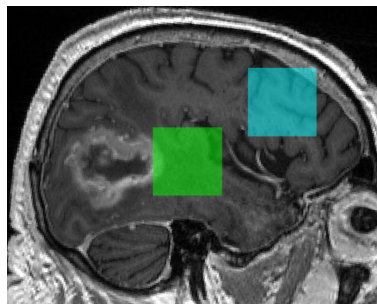


Abbildung 3.6: Sagittalschnitt der MP-RAGE-Aufnahme von Patient 44 (Glioblastom). Die temporale Maske (grün) wurde aufgrund der massiven Läsion nach frontal verlagert.

Platzieren von Seed-Masken unter Orientierung an Tensor-Ellipsoiden

Innerhalb dieser Regionen wurden Ansammlungen von Voxeln mit dünnen, zigarrenförmigen Ellipsoiden im transversalen Verlauf identifiziert, von denen angenommen wurde, dass sie in diesem Bereich zum Cortex projizierende Faserstränge repräsentieren. Orientiert an diesen Gruppierungen von Ellipsoiden wurden frontal und temporal *Seed*-Masken platziert (siehe Abbildung 3.7). Diese wurden dabei nicht auf die jeweilige Ansammlung zentriert, sondern so platziert, dass sie sich möglichst vollständig

in der weißen Substanz befanden und, sollte in dieser Region mehr als eine Gruppierung vorhanden sein, so viele wie möglich zu umfassen.

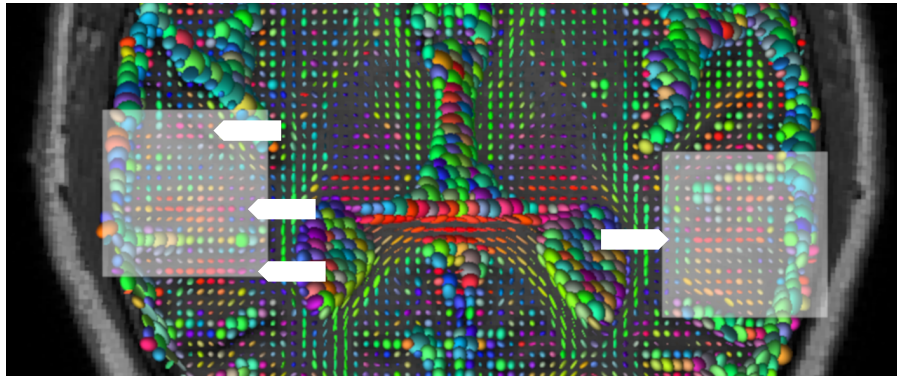


Abbildung 3.7: Transversalschnitt der Diffusionstensor-Aufnahme von Patient 6 mit Ellipsoiden und temporalen Masken. Cluster von roten, zigarrenförmigen Ellipsoiden sind mit weißen Pfeilen markiert.

Erstellen von Exclusion-Masken

Für jeden Patienten wurde eine Exclusion-Maske konstruiert. Streamlines, die während der Traktographie mit dieser in Verbindung kommen, werden automatisch verworfen. In der Sagittalebene verläuft die Exclusion-Maske durch die Fissura longitudinalis cerebri, um die Konstruktion von *Streamlines* auf die andere Hemisphäre zu unterbinden. Um dem charakteristisch geschwungenen Verlauf des AF Rechnung zu tragen, verläuft die Maske ferner in der Transversalebene so, dass sie gerade durch die sylvische Fissur verläuft und nach oben bündig mit der frontalen *Seed*-Maske abschließt (siehe Abbildung 3.8).

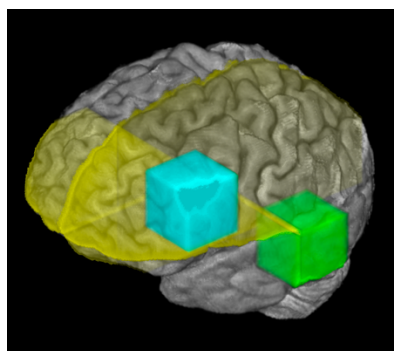


Abbildung 3.8: Dreidimensionale Ansicht des MP-RAGE Strukturbildes von Patient 7 mit eingezeichneten Seed-Masken (temporal = grün, frontal = blau) und der Exclusion-Maske (gelb).

So wurde verhindert, dass *Streamlines* in einem Verlauf inferior der Fissura sylvii konstruiert werden, beispielsweise als falsche Positive oder als Anteile des Fasciculus longitudinalis inferior (siehe Abbildung 3.9). Schloss in diesem Zusammenhang die *Exclusion-Maske* nicht bündig an die temporale *Seed-Maske* an, wurde sie ergänzt, um entweder nach inferior mit der Oberkante der *Seed-Maske* abzuschließen oder nach superior ihre frontale Seite abzudecken, so dass keine falsch positiven *Streamlines* in einem geraden Verlauf zwischen den beiden Masken konstruiert werden konnten.

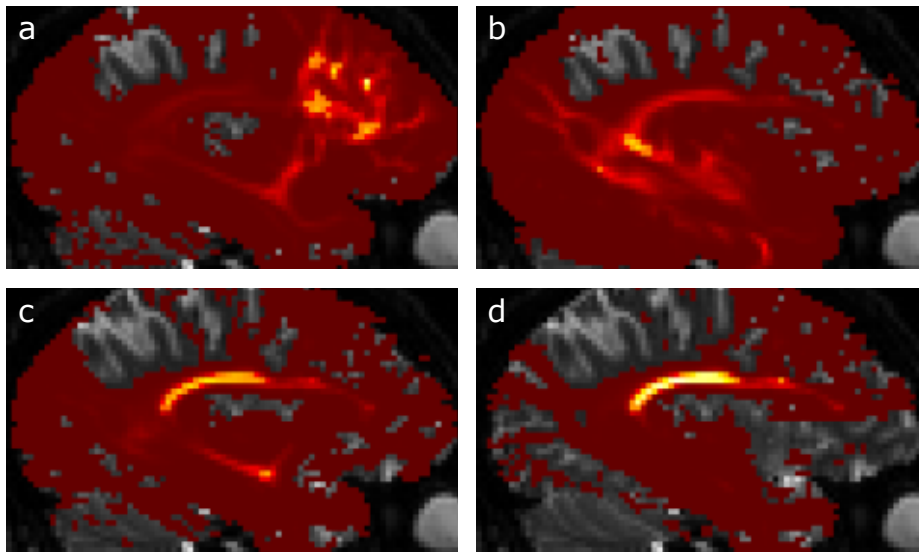


Abbildung 3.9: *Connectivity Maps* von Patient 11. Von links oben nach rechts unten wurde der Traktographie-Algorithmus von (a) der frontalen Maske, (b) von der temporalen Maske, (c) von beiden Masken, aber ohne *Exclusion-Maske* und (d) von beiden Startpunkten, inklusive *Exclusion-Maske*, gestartet. Die Verwendung einzelner *Seed-Masken* zeigt eine relativ höhere Anzahl von *Streamlines* im unmittelbaren Bereich der Startregion. Ohne die *Exclusion-Maske* zeigen sich direkte, inferiore Verbindungen zwischen dem frontalen und dem temporalen Areal.

Isolation der Faserstrangrepräsentation aus der Connectivity-Map

Bei allen 46 Patienten wurde mit beiden Methoden in jeder Hemisphäre eine *Connectivity Map* erstellt. Diese wurden auf die höchsten 10 % ihrer Voxelintensität begrenzt. Die resultierende Voxelkonstellation, bzw. das dieser Konstellation zugrunde liegende Bündel an *Streamlines*, wurde als Repräsentation des AF gewertet. In allen Fällen, auch in denen mit gravierend veränderter Morphologie und niedriger Anisotropie, konnte dabei eine Konstellation von Voxeln identifiziert werden, die dem Verlauf und der zuvor definierten Morphologie des AF entspricht (siehe Abbildung 3.10).

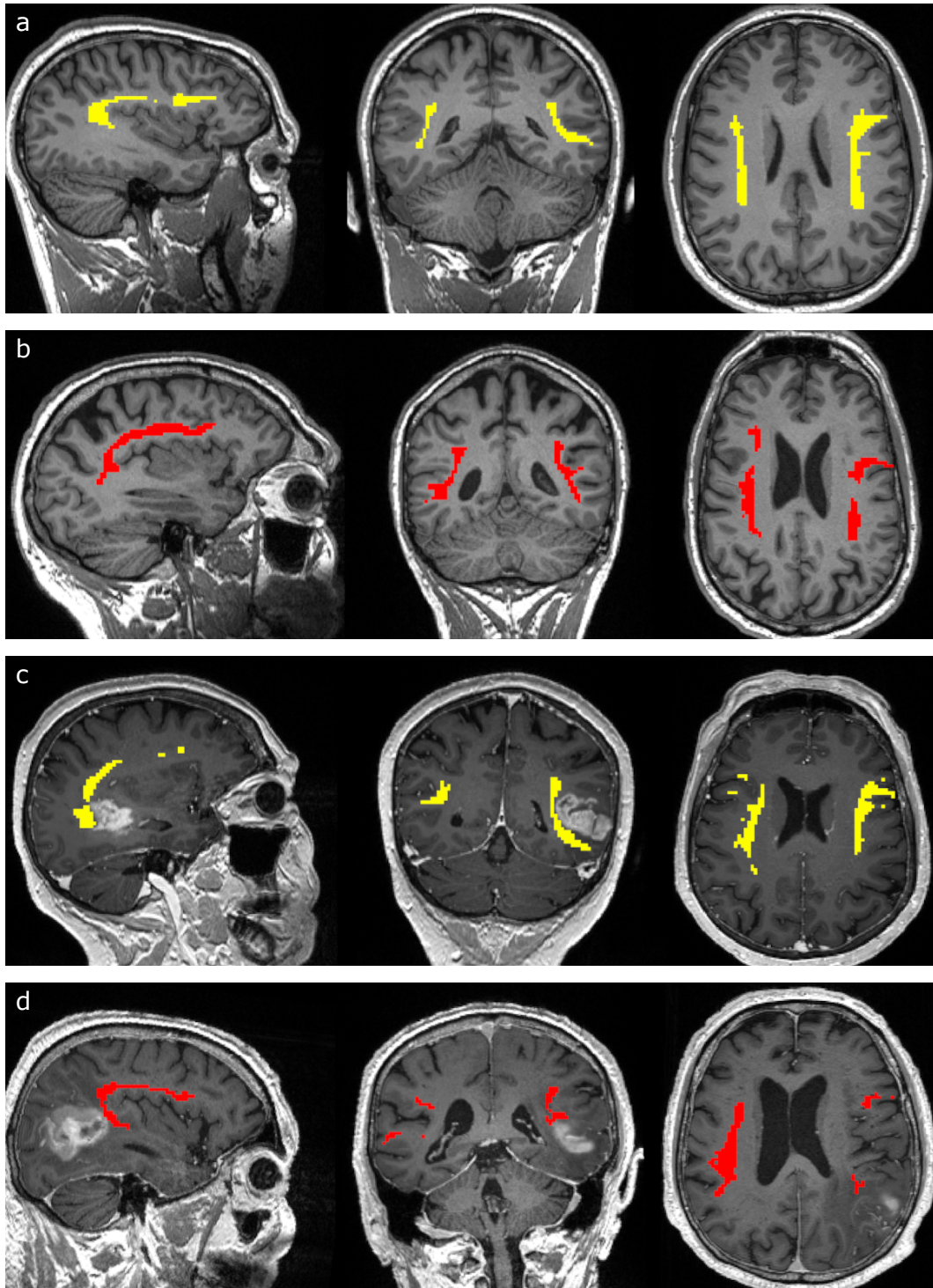


Abbildung 3.10: Orthogonale Ansicht der AF-Repräsentationen bei vier verschiedenen Patienten, koregistriert auf das jeweilige MP-RAGE-Strukturbild. AF_Anat wird in Gelb dargestellt, AF_DTI in Rot. Im sagittalen Anschnitt (jeweils links) wird der horizontale und teilweise der bogenförmige Verlauf einer AF-Repräsentation dargestellt, im Koronarschnitt (jeweils mittig) der posteriore Verlauf mit Projektion zur Hirnrinde und im Transversalschnitt (jeweils rechts) der horizontale Verlauf mit Projektion zur Hirnrinde. (a) Patient 1, mit Saggitalansicht des rechten AF_Anat; (b) Patient 13, mit Saggitalansicht des rechten AF_DTI; (c) Patient 29, mit Saggitalansicht des linken AF_Anat; (d) Patient 44, mit Saggitalansicht des rechten AF_DTI. Auch in unmittelbarer Nähe zu Raumforderungen mit perifokalem Ödem und entsprechend niedriger FA war die Traktographie erfolgreich.

Falsch-positive Streamline-Bündel

Neben dem *Streamline*-Bündel, das als Repräsentation des AF definiert wurde, fanden sich in den *Connectivity Maps* bei Begrenzung auf die 10 % der Voxel mit der höchsten Intensität allerdings teilweise auch weitere Bündel, die nicht der definierten Morphologie des AF entsprechen. Diese Bündel verliefen in den meisten Fällen deutlich abgrenzbar zum AF und wiesen Morphologien auf, die nicht der bekannten Neuroanatomie entsprechen, beispielsweise als transversaler Faserstrang durch den Thalamus (siehe Abbildung 3.11). Diese Bündel an *Streamlines* wurden als falsch-positiv definiert.

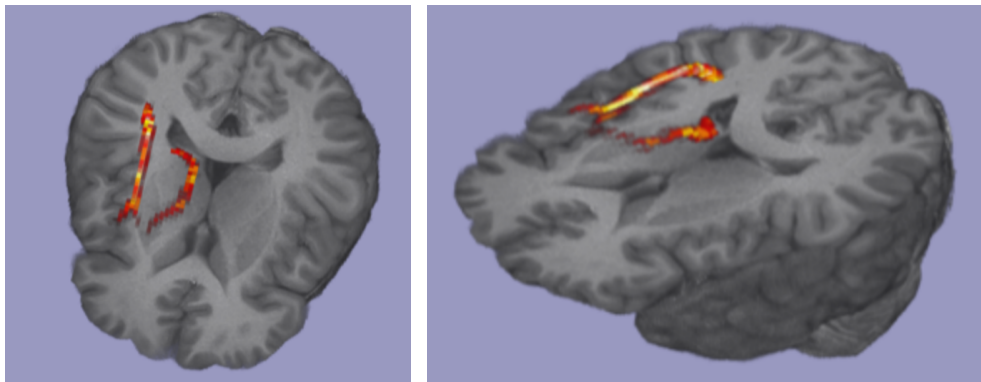


Abbildung 3.11: Dreidimensionale Darstellung des rechten AF_Anat von Patient 1, medial davon ein *Streamline*-Bündel, das als falsch-positiv definiert wurde. Der Verlauf durch den Thalamus ist die mit Abstand häufigste Variante der falsch-positiv generierten *Streamline*-Bündel.

Bei AF_Anat wurden in den insgesamt 96 *Connectivity Maps* der 46 Patienten bei 28 Patienten insgesamt 38 falsche Positive konstruiert, wobei 14 davon nur minimal ausgeprägt waren. Bei AF_DTI wurden bei 10 Patienten 10 falsche Positive konstruiert, wobei ein Fall nur minimal ausgeprägt war. In 2 Fällen war eine Abgrenzung vom AF nicht möglich. Eine kategorische Auflistung der falsch-positiven *Streamlines* ist in Appendix 2 hinterlegt.

3.3.2 Definition von Startpunkten des Traktographie-Algorithmus anhand funktioneller Areale

Orientiert an den funktionellen Spracharealen, die in den fMRT-Datensätzen identifiziert wurden, wurde eine weitere Traktographie zur Darstellung des AF durchgeführt. Da die Ergebnisse dieser Traktographie, AF_fMRT, auf Kenntnissen über die Lokalisation

funktioneller Sprachareale basieren, wurden sie in nachfolgenden Schritten zum Abgleich mit AF_Anat und AF_DTI verwendet, bei denen die Platzierung der *Seed*-Masken rein strukturell-orientiert erfolgt.

Auswahl der Startregionen und Konstruktion der Exclusion-Maske

Die als Zentrum des jeweiligen funktionellen Sprachareals definierten Koordinaten wurden als Orientierungspunkte zur Platzierung von *Seed*-Masken verwendet. Hierbei wurde eine Größe von zehn Kubikvoxeln ($\approx 8,14 \text{ cm}^3$) gewählt. Hier wurde eine geringere Größe als in Kapitel 3.3.1 gewählt, da der Ursprung des Faserstrangs als Lokalisation der Sprachaktivität definiert wurde und somit nicht mehrere potenzielle kortikale Projektionsareale abgedeckt werden mussten. Zudem zeigten sich die Masken bei dieser Form der Platzierung teilweise als nah aneinander befindlich, was das Anwenden von Ausschlusskriterien bei größeren Masken erschwert hätte. Davon abgesehen wurde die Traktographie analog zum in Kapitel 2.4.1 definierten Verfahren durchgeführt.

Isolation der Faserstrangrepräsentation aus der Connectivity Map und falsch-positive Streamlines

Wie in Kapitel 2.4.1 wurde in allen Fällen eine *Connectivity Map* erstellt, aus der die Voxel mit den obersten 10 % an Intensität isoliert wurden (siehe Abbildung 3.12). Bei 15 Patienten wurden insgesamt 16 falsch-positive *Streamline*-Bündel konstruiert, wobei diese in zwei Fällen nur minimal ausgeprägt waren. In vier Fällen bei insgesamt drei Patienten war eine Abgrenzung vom AF nicht möglich. Ein Faserstrang wies neben einem nicht-abgrenzbaren falschen Positiven eine atypische Morphologie auf. Eine vollständige Auflistung der falschen Positiven ist in Appendix 2 hinterlegt.

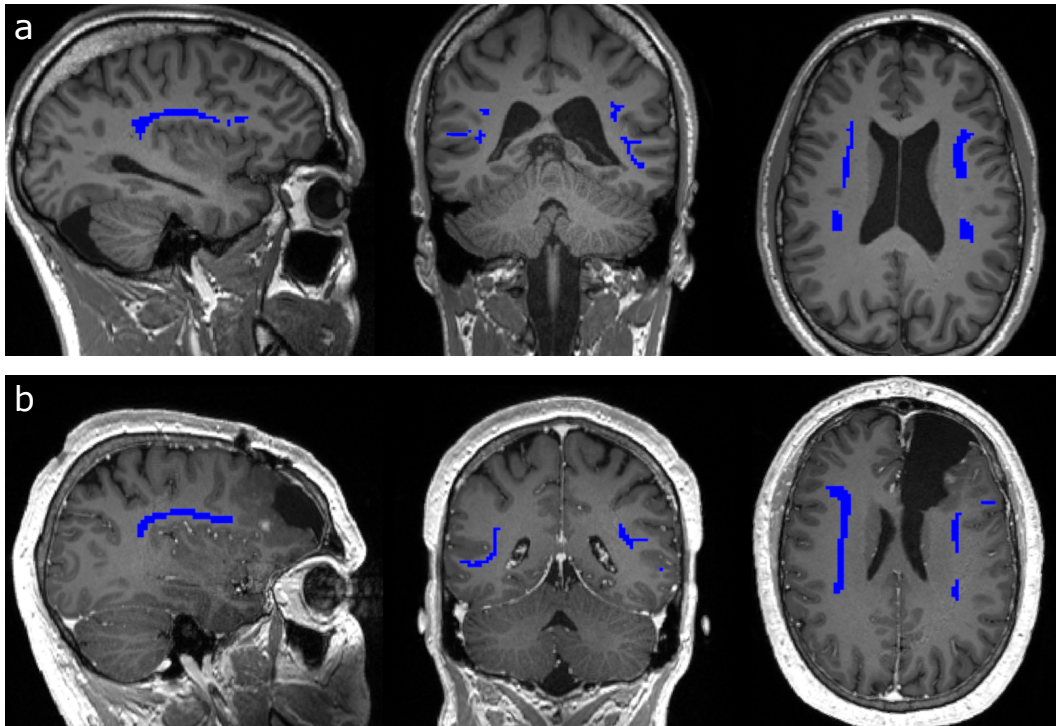


Abbildung 3.12: Orthogonale Ansicht von AF_fmRT, dargestellt in Blau. (a) Patient 10, mit Sagittalschnitt des rechten AF_fmRT; (b) Patient 35, mit Sagittalschnitt des linken AF_fmRT.

3.3.3 Exemplarische Anwendung der Methode auf einen Datensatz aus der klinischen Praxis

Die Patientin wurde als „Patient k“ pseudonymisiert. Wie bei den restlichen Patienten (siehe Kapitel 2.1.3 und 2.1.5) wurden eine DTI-Aufnahme mit den gleichen Grundeinstellungen sowie ein anatomisches Strukturbild verwendet (hier in Form einer kontrastmittelgestützten T_1 w-MP-RAGE Aufnahme). Es wurde kein fMRT-Datensatz verwendet, da dessen Akquisition aus den in Kapitel 2.4.3 genannten Gründen nicht möglich war. Die kontrastmittelgestützte Aufnahme zeigte eine ausgedehnte Raumforderung im frontotemporalen und insulären Bereich links.

Die Traktographie wurde mit 16 Kubikvoxel großen Masken als Startregionen durchgeführt, welche manuell nach den in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Kriterien, basierend auf dem anatomisch-orientierten Ansatz, platziert wurden. Eine Exclusion-Maske wurde gemäß den oben beschriebenen Kriterien eingefügt. Die Traktographie wurde mit den in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Einstellungen durchgeführt.

Für beide Hemisphären wurde erfolgreich eine *Connectivity Map* erstellt, aus der eine Ansammlung von Voxeln isoliert werden konnte, die der Morphologie des AF entspricht

(siehe Abbildung 3.13). Darüber hinaus konnte sich in der Darstellung des AF auf der linken Hemisphäre deutlich erkennen lassen, wie der Faserstrang von der Raumforderung nach superior verdrängt wird.

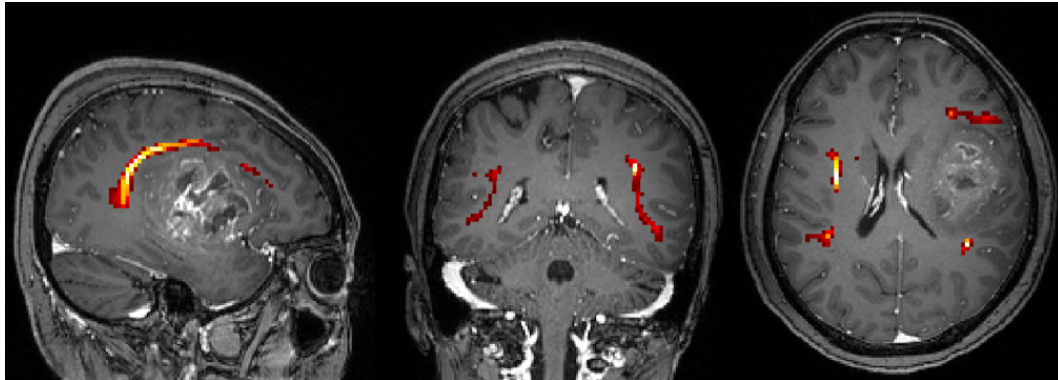


Abbildung 3.13: (Von links nach rechts) Sagittal-, Koronar- und Transversalschnitt der MP-RAGE-Sequenz von Patient k mit koregistriertem Streamline-Bündel AF_Anat links. Die Verdrängung des Bündels durch die Raumforderung nach superior ist deutlich zu erkennen.

Die Ergebnisse der Traktographie wurden im Rahmen der präneurochirurgischen Konferenz besprochen. In Zusammenschau der klinischen und bildgebenden Befunde wurde die Indikation zu einer Biopsie gestellt, welche zur Diagnose eines Glioblastoms führte. Infolge wurde eine Radiotherapie mit konkomitanter Temozolomid-Chemotherapie nach Stupp-Protokoll eingeleitet.

Die erfolgreiche Durchführung der Traktographie trotz ausgeprägter Raumforderung in diesem klinischen Beispiel demonstriert die Anwendbarkeit der in dieser Arbeit entwickelten Methode zur Darstellung des AF in der klinischen Praxis.

3.4 Analyse struktureller Parameter auf Basis der Traktographie-Ergebnisse und Berechnung von Lateralitätsindices

3.4.1 Strukturelle Parameter von AF_Anat und AF_DTI

AF_Anat und AF_DTI wurden jeweils als binarisierte Masken für die von DTIFIT generierten FA- und MD-Datensätze verwendet. Mit dem Programm fslstats wurden aus den so auf den Bereich der Faserstrangrepräsentation begrenzten Datensätze die Mittelwerte für fraktionelle Anisotropie (mFA) und die mittlere Diffusivität (MD) bestimmt, so wie das Volumen der Faserstrangrepräsentation. Ferner wurde durch ein

intern erstelltes Matlab-Skript die Anzahl an *Streamlines* (NOS, *Number of Streamlines*) im horizontalen Anteil des AF quantifiziert. Für die mithilfe von AF_DTI bestimmten Parameter wurden Patient 8 und 10 aufgrund nicht abgrenzbarer falsch-positiver *Streamlines* nicht berücksichtigt. Sowohl bei AF_Anat (siehe Abbildung 3.14) als auch AF_DTI (siehe Abbildung 3.15) zeigen sich einzelne Ausreißer mit deutlich verringerter mFA und deutlich erhöhter MD in der Patientenkategorie Tumor. NOS-Werte des rechten AF von AF_DTI weisen zudem eine breitere Streuung als die von AF_Anat auf, ansonsten ähneln sich die strukturellen Parameter. Tabellarische Darstellungen der explorierten Daten von AF_Anat und AF_DTI sind in Appendix 2 hinterlegt.

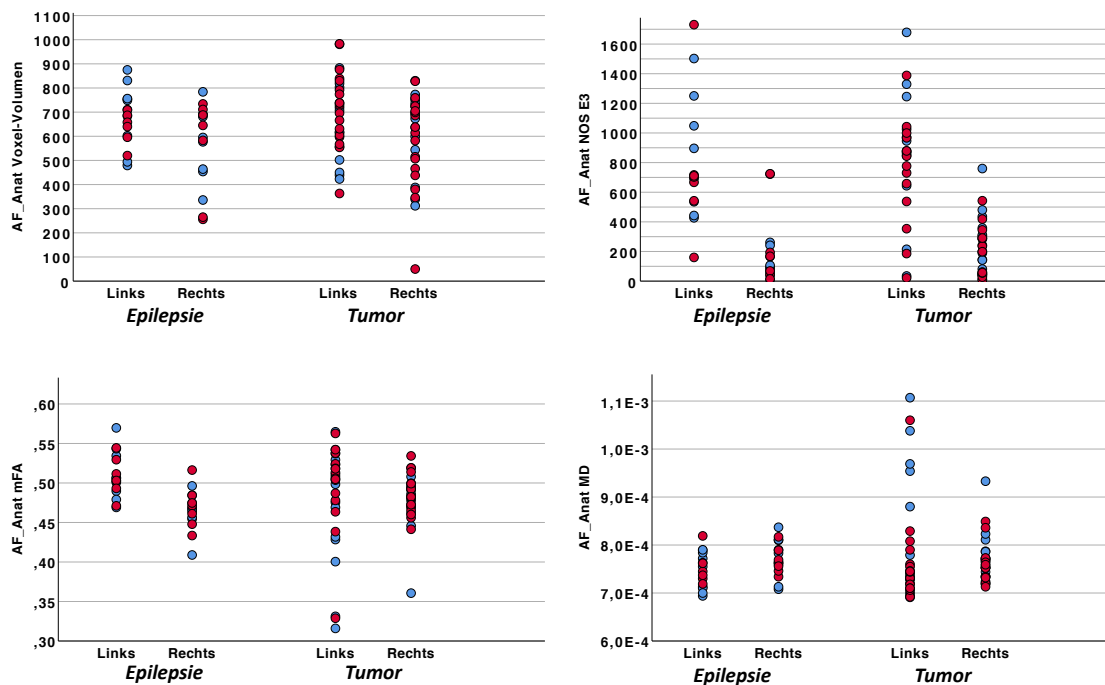


Abbildung 3.14: Streudiagramme der Werte für Volumen, NOS, mFA und MD von AF_Anat, sortiert nach Patientenkategorien und farblich markiert nach Geschlecht (w = rot, m = blau). Die NOS-Werte des linken AF weisen eine breitere Streuung auf als die Werte des rechten AF. Die Ausreißer nach unten für mFA und nach oben für MD in der Patientenkategorie Tumor sind mit perifokalen Ödemen der Raumforderungen erklärbar (siehe unten).

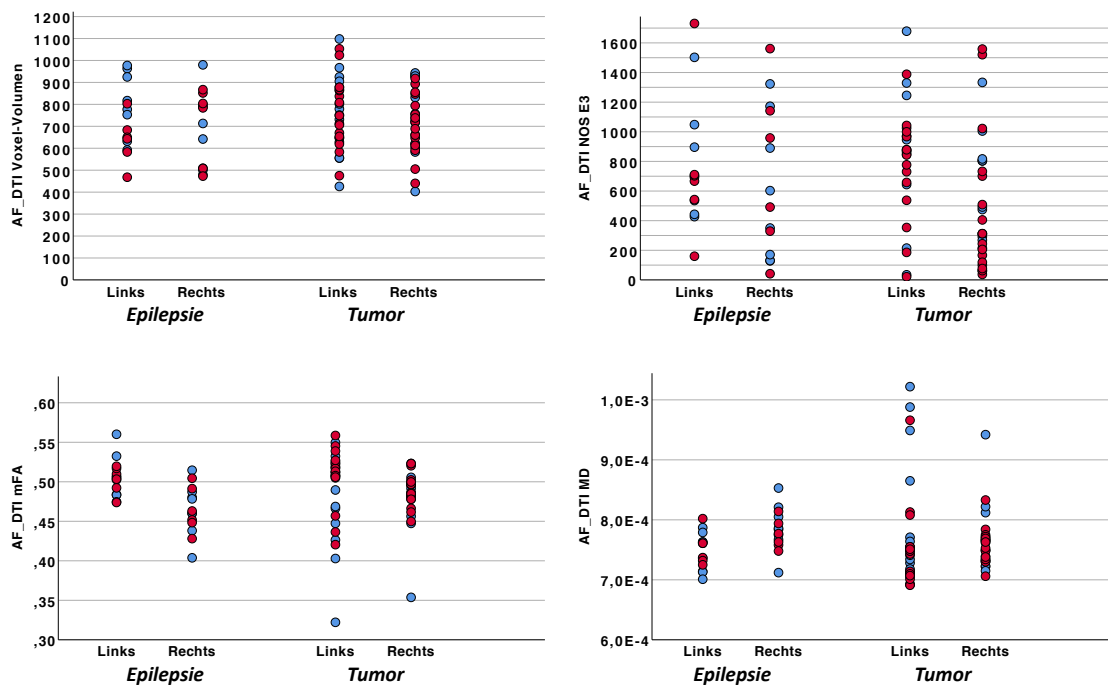


Abbildung 3.15: Streudiagramme der Werte für Volumen, NOS, mFA und MD von AF_DTI, sortiert nach Patientenkategorien und farblich markiert nach Geschlecht (w = rot, m = blau). Patient 8 und 10 wurden aufgrund von nicht abgrenzbaren falschen Positiven nicht berücksichtigt. Die Werte für NOS sind in Exponentialdarstellung (10^3) angegeben. Die NOS-Werte des rechten AF weisen eine breitere Streuung auf, ansonsten zeigen sich sehr ähnliche Werte zu denen von AF_Anat, inklusive der Ausreißer für mFA und MD in der Patientenkategorie Tumor.

Da NOS im Gegensatz zu den anderen Parametern absolut gemessen wurde und nicht wie Volumen relativ als Menge an Voxeln mit den höchsten 10 % an Signalintensität oder mFA und MD als Mittelwert in einem definierten Bereich, zeigen die Werte interindividuell und zwischen den verschiedenen Methoden zur ROI-Platzierung deutlich größere Unterschiede.

Beeinträchtigung der Faserstränge durch Raumforderungen

In Anbetracht der Ausreißer in den Werten für mFA und MD in der Patientenkategorie Tumor wurden die Datensätze daraufhin untersucht, inwiefern der dargestellte Faserstrang durch die Raumforderung beeinflusst sein könnte.

Eine qualitative Untersuchung der Traktographie-Ergebnisse, die in Kapitel 3.3.1 und Kapitel 3.3.2 beschrieben wurden, erfolgte in FSLeys. In neun Fällen wich der Faserstrang im Bereich der Raumforderung von dem Verlauf, der in Kapitel 3.2

beschrieben, bzw. aufgrund seiner restlichen Konfiguration zu erwarten wäre, ab (siehe Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Auflistung und Beschreibung der Beeinträchtigung des Verlaufes der Streamline-Bündel als Repräsentation des AF, für AF_Anat und AF_DTI.

Patient	Hemisphäre	AF_Anat	AF_DTI
23	links	temporal nach superior verlagert	temporal nach rostral verlagert
29	links	temporal nach okzipital verlagert	temporal nach okzipital verlagert
33	links	temporal nach inferior verlagert	temporal nach inferior verlagert
35	links	frontal nach okzipital verlagert	frontal nach okzipital verlagert
37	links	temporal nach superior verlagert	temporal nach superior verlagert
39	links	frontal nach okzipital verlagert	frontal nach okzipital verlagert
43	rechts	frontal nach inferior verlagert	frontal nach inferior verlagert
44	links	temporal nach rostral verlagert	temporal nach rostral verlagert
46	links	frontal nach okzipital verlagert	frontal nach superior verlagert

Die durch AF_Anat und AF_DTI erhobenen Parameter der Faserstränge auf der linken Hemisphäre wurden mit denen der restlichen Patienten verglichen (siehe Tabelle 3.4). Bei Patienten mit Beeinträchtigung des AF durch eine Raumforderung zeigten sich im Vergleich zu Patienten mit nicht beeinträchtigten Fasersträngen reduzierte Mittelwerte für Volumen, NOS und mFA, für MD hingegen erhöhte Werte. T-Tests für unabhängige Stichproben ergaben statistisch signifikante Unterschiede für die mittlere FA und die mittlere Diffusivität. Für das Volumen und die NOS erwies sich der Unterschied als nicht signifikant. Bei den Ergebnissen von AF_DTI wurden Patient 8 und 10 aufgrund nicht-abgrenzbarer falsch-positiver *Streamline*-Bündel von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Tabelle 3.4: Mittelwerte und t-Tests für unabhängige Stichproben der durch AF_Anat und AF_DTI erhobenen Parameter in der linken Hemisphäre. In Klammern sind die Freiheitsgrade angegeben, Levene-Tests ergaben für Volumen und NOS ungleiche Varianzen zwischen den Stichproben. Bei Patienten, deren Traktographie-Ergebnis auf eine Beeinträchtigung des AF durch eine Raumforderung schließen lässt, ist die mittlere fraktionelle Anisotropie statistisch signifikant erniedrigt und die mittlere Diffusivität statistisch signifikant erhöht.

AF_Anat	MW ohne Beeintr. (n = 38)	MW mit Beeintr. (n = 8)	t-Test
Volumen	686	644	t(9,02) = 0,641, p = 0,54
NOS	479 x10 ³	564 x10 ³	t(8,41) = -0,427, p = 0,68
mFA	0,51	0,43	t(44) = 3,86, p < 0,01
MD	8 x10 ⁻⁴	9 x10 ⁻⁴	t(44) = -4,43, p < 0,01
AF_DTI	MW ohne Beeintr. (n = 36)	MW mit Beeintr. (n = 8)	t-Test
Volumen	762	702	t(8,33) = 0,712, p = 0,5
NOS	961 x10 ³	929 x10 ³	t(8,98) = 0,114, p = 0,91
mFA	0,51	0,45	t(42) = 3,26, p < 0,01
MD	7 x10 ⁻⁴	8 x10 ⁻⁴	t(42) = -3,241, p < 0,01

Berechnung von Lateralitätsindices

Für alle durch AF_Anat und AF_DTI erhobenen Parameter wurden Lateralitätsindices nach der in Kapitel 2.2.2 definierten Formel berechnet, um die hemisphärische Faserstrangasymmetrie zu quantifizieren. AF_DTI von Patient 8 und 10 wurden aufgrund nicht abgrenzbarer falscher Positiver von der Analyse ausgeschlossen.

Über beide Patientenkategorien hinweg zeigte sich für die Parameter Volumen, mFA und MD ein im Mittel symmetrischer und für NOS ein linksdominanter Aufbau, sowohl für AF_Anat als auch AF_DTI (siehe Tabelle 3.5 und Abbildung 3.16).

Bei AF_Anat zeigte sich das Volumen der Faserstränge in acht Fällen nach links lateralisiert (LI > 0,2) und in den anderen Fällen symmetrisch ausgebildet. NOS hingegen zeigte eine deutlich variabelere Ausprägung, teilweise mit Werten die sich der vollständigen Links-, bzw. Rechtsdominanz annähern. In 31 Fällen lag der LI über 0,2 und in acht Fällen unter -0,2. In sieben Fällen zeigten beide *Streamline*-Bündel eine symmetrische Ausprägung der NOS. mFA und MD waren in allen Fällen symmetrisch ausgebildet.

Bei AF_DTI zeigte sich das Volumen der Faserstränge in drei Fällen nach links lateralisiert ($LI > 0,2$), in zwei Fällen nach rechts lateralisiert ($LI < -0,2$) und in den übrigen Fällen symmetrisch ausgebildet. Auch hier war die NOS vorwiegend linksdominant ausgeprägt, mit 26 Fällen von $LI > 0,2$. Neun Fälle waren symmetrisch ausgeprägt und bei neun Fällen lag der LI unter $-0,2$. mFA und MD waren auch hier in allen Fällen symmetrisch ausgebildet.

Die breitere Streuung der absoluten NOS-Werte schlägt sich sowohl bei AF_Anat als auch AF_DTI ebenso in einer breiteren Streuung der LI-Werte nieder.

Shapiro-Wilk-Tests zeigten für keinen der Lateralitätsindices mit Ausnahme des LI für Volumen von AF_DTI ($p = 0,36$) Normalverteilung.

Tabelle 3.5: Minima, Maxima, Mittelwerte und SD-Werte für die Lateralitätsindices der Parameter Volumen (in Voxeln), Anzahl generierter Streamlines (NOS), mittlere Fraktionelle Anisotropie (mFA) und Mittlere Diffusivität (MD). Bei allen Werten bis auf NOS liegt der LI-Mittelwert innerhalb des Bereichs von $-0,2$ und $0,2$, der als symmetrische Ausprägung definiert ist. Die LI-Werte von NOS weisen zudem eine deutlich größere Standardabweichung auf.

AF_Anat (n = 46)	Volumen	NOS	mFA	MD
Minimum	-0,19	-1	-0,19	-0,09
Maximum	0,86	0,97	0,1	0,16
Mittelwert	0,09	0,34	0,01	2×10^{-3}
SD	0,19	0,52	0,06	0,05
AF_DTI (n = 44)	Volumen	NOS	mFA	MD
Minimum	-0,27	-0,9	-0,08	-0,06
Maximum	0,23	0,93	0,09	0,13
Mittelwert	0,02	0,25	0,02	-4×10^{-3}
SD	0,11	0,47	0,04	0,04

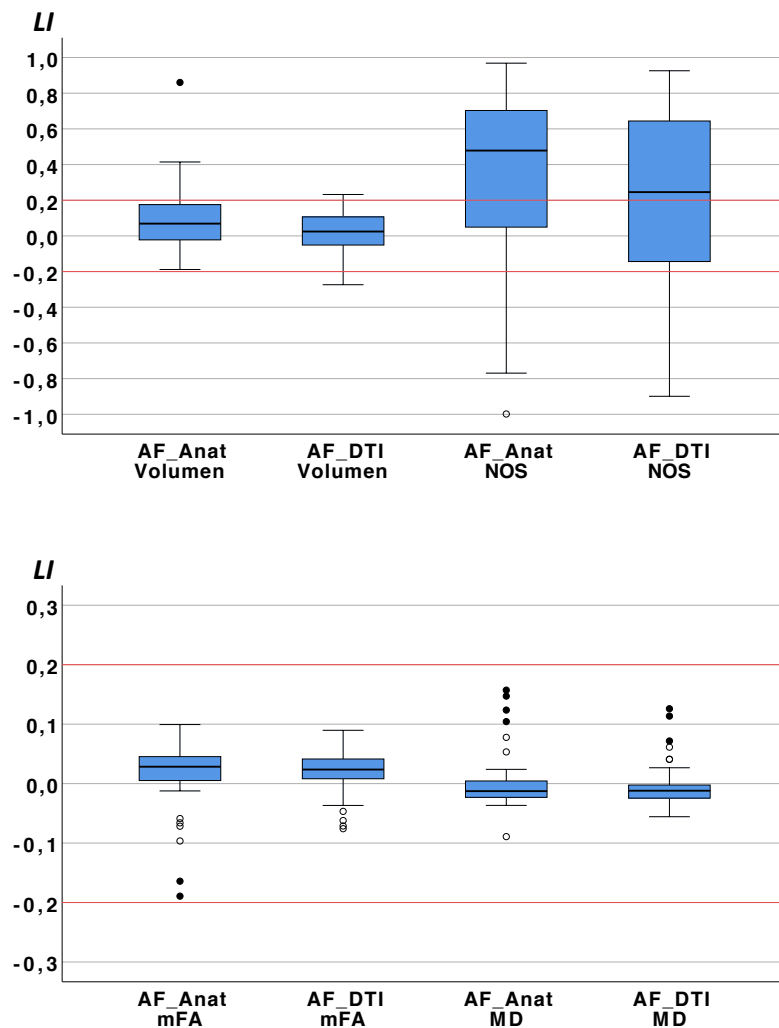


Abbildung 3.16: Boxplot-Diagramme für die LIs der Parameter Volumen, NOS, mFA und MD von AF_Anat und AF_DTI. Leere Kreise = min. 1,5-facher Interquartilsabstand, gefüllte Kreise = min. 3-facher Interquartilsabstand. LI = 0,2 und LI = -0,2 wurden als rote Linien markiert, der Bereich dazwischen wurde als „symmetrisch“ kategorisiert. Bis auf NOS sind alle Parameter symmetrisch ausgeprägt, zudem weist NOS die größte Spannweite auf.

3.4.2 Strukturelle Parameter von AF_fMRT

Analog zu Kapitel 3.4.1 wurde AF_fMRT als binarisierte Maske verwendet, um mFA und MD der Faserstrangrepräsentation aus den entsprechenden Datensätzen zu extrahieren, zudem wurden Volumen und NOS bestimmt (siehe Abbildung 3.17). Patient 3, 12 und 32 wurden aufgrund von nicht abgrenzbaren falsch-positiven *Streamlines* nicht berücksichtigt. Eine tabellarische Darstellung der explorierten Daten ist in Appendix 2 hinterlegt. Allgemein zeigen sich im Vergleich zu AF_Anat und AF_DTI geringere absolute Werte für Volumen und NOS, wohingegen die Werte von mFA und MD ähnlich

sind. Dies ist auf die verringerte Größe der Seed-Masken zurückzuführen, wodurch insgesamt weniger Streamlines konstruiert werden.

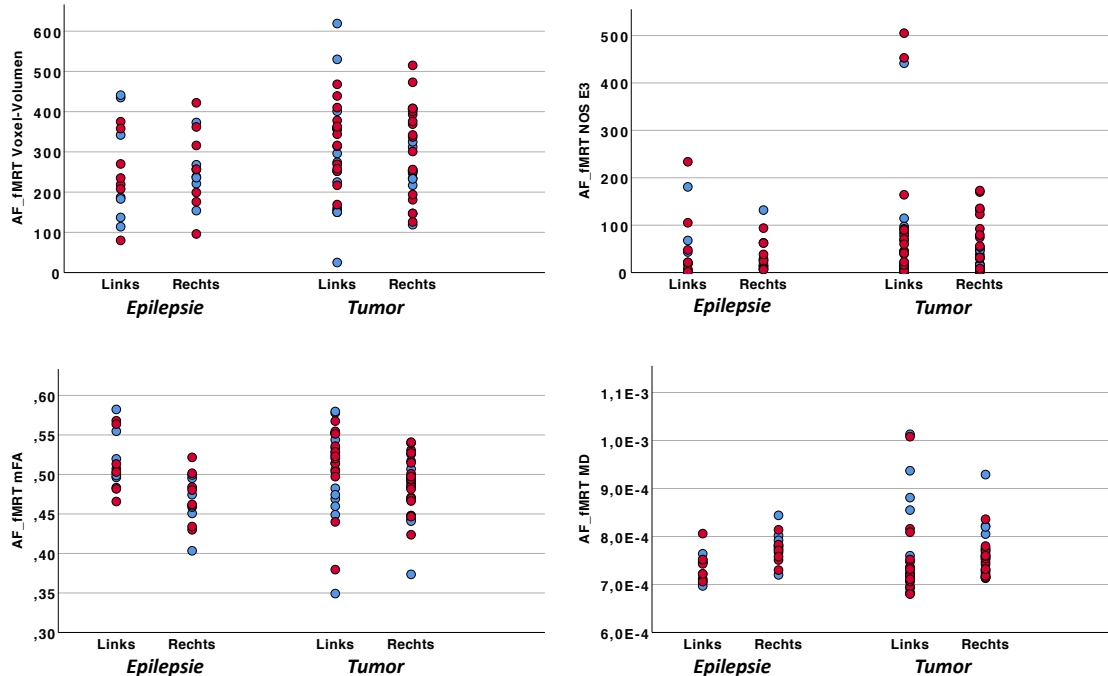


Abbildung 3.17: Streudiagramme der Werte für Volumen, NOS, mFA und MD von AF_fMRT, sortiert nach Patientenkategorien und farblich markiert nach Geschlecht (w = rot, m = blau). Die Werte für NOS sind in Exponentialdarstellung (10^3) angegeben, der NOS-Wert des linken AF von Pat_37 (1019×10^3) wurde aus Gründen der Skalierung nicht dargestellt. Die Werte für Volumen und NOS sind allgemein geringer als die Äquivalente von AF_Anat und AF_DTI, die Werte von mFA und MD zeigen hingegen große Ähnlichkeiten.

Berechnung von Lateralitätsindices

Es wurden Lateralitätsindices für die Parameter Volumen, NOS, mFA und MD errechnet. Konkordant zu den Ergebnissen in Kapitel 3.4.1 zeigen sich die Parameter Volumen, mFA und MD über beide Patientenkategorien im Mittel symmetrisch und NOS nach links lateralisiert (siehe Tabelle 3.6 und Abbildung 3.18).

Der Parameter Volumen war in zehn Fällen nach links lateralisiert ($LI \geq 0,2$) und in sieben Fällen nach rechts ($LI \leq -0,2$), in den anderen 26 Fällen symmetrisch. Der LI für die Anzahl an Streamlines lag in 24 Fällen $\geq 0,2$ und in 14 Fällen $\leq -0,2$, in den übrigen fünf Fällen war NOS symmetrisch ausgeprägt. mFA und MD waren in allen Fällen symmetrisch ausgebildet.

Shapiro-Wilk-Tests zeigten für lediglich für die Lateralitätsindices der mFA eine Normalverteilung ($p = 0,08$).

Tabelle 3.6: Minima, Maxima, Mittelwerte und SD-Werte der Lateralitätsindices für die Parameter Volumen, NOS, mFA und MD von AF_fMRT. Die Mittelwerte aller Parameter befinden sich im Bereich von -0,2 und 0,2, der als symmetrische Ausprägung definiert wird. Die LI-Werte für NOS weisen auch hier die höchste Standardabweichung auf.

AF_fMRT (n = 43)	Volumen	NOS	mFA	MD
Minimum	-0,88	-1	-0,11	-0,06
Maximum	0,52	0,98	0,13	0,13
Mittelwert	-0,004	0,10	0,03	-0,01
SD	0,27	0,60	0,05	0,04

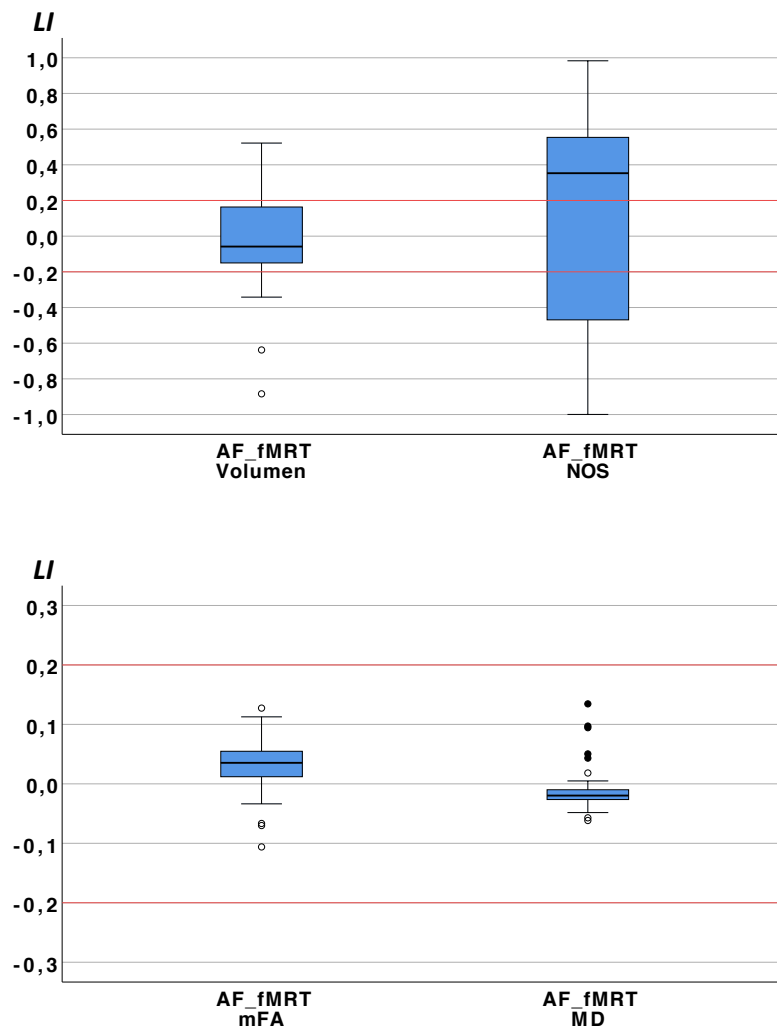


Abbildung 3.18: Boxplot-Diagramme für die LIs der Parameter Volumen, NOS, mFA und MD von AF_fMRT. Leere Kreise = min. 1,5-facher Interquartilsabstand, gefüllte Kreise = min. 3-facher Interquartilsabstand. Die Grenzen für Linksdominanz (0,2) und Rechtsdominanz (-0,2) sind als rote Linien markiert. Es zeigt sich ein ähnliches Bild zu den Ergebnissen von AF_Anat und AF_DTI.

3.5 Auswertung und Vergleich der Traktographie-Ergebnisse und der funktionellen Bildgebung

In einem ersten Schritt wurden die Traktographie-Ergebnisse, die auf den verschiedenen Methoden zur Platzierung von *Seed*-Masken basieren, miteinander abgeglichen (sowohl die strukturell-orientierten Methoden untereinander als auch mit der funktionell-orientierten Methode). Anschließend wurden der fMRT-Datensatz und AF_fMRT mit AF_Anat und AF_DTI verglichen. Dazu wurde qualitativ untersucht, inwiefern die Traktographie-Ergebnisse auf Basis strukturell-orientierter ROI-Selektion auf die funktionellen Sprachareale der fMRT projizieren. Außerdem wurde quantitativ bestimmt, wie sehr sich die Traktographie-Ergebnisse auf Basis strukturell- und funktionell-orientierter ROI-Selektion, überschneiden. Diese Schritte dienen dazu, die Robustheit der Methode und die Validität der Ergebnisse zu untersuchen. In einem letzten Schritt wurden Korrelationskoeffizienten zwischen den Lateralitätsindices der Parameter, die durch die Traktographie-Ergebnisse erhoben worden waren und den Lateralitätsindices der quantifizierten funktionellen Sprachaktivierung errechnet. Dadurch sollte überprüft werden, inwiefern von der Asymmetrie des AF auf die funktionelle hemisphärische Sprachlateralisation geschlossen werden kann.

3.5.1 Vergleich der erhobenen Parameter der verschiedenen ROI-Platzierungsmethoden

Die Ergebnisse von AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT wurden untereinander verglichen. Hierfür wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet (siehe *Tabelle 3.7*) und die Mittelwerte der erhobenen Parameter und ihrer Lateralitätsindices gegenübergestellt (siehe *Tabelle 3.8*). Ergebnisse von Patienten mit nicht abgrenzbaren falschen Positiven wurden von den Berechnungen ausgeschlossen. Die Korrelation zwischen dem Parameter NOS von AF_Anat und AF_DTI sowie zwischen AF_DTI und AF_fMRT des linken AF erwies sich als statistisch nicht signifikant, was durch die in Kapitel 3.4.1 beschriebene breitere Streuung der für NOS gemessenen Werte erklärt werden kann. Für den Parameter Volumen des linken AF zeigt die Korrelation zwischen AF_fMRT und AF_DTI einen deutlichen, statistisch jedoch nicht signifikanten Trend ($p = 0,064$). In allen anderen

Fällen korrelieren die Ergebnisse der verschiedenen ROI-Platzierungsmethoden statistisch signifikant miteinander.

Tabelle 3.7: Spearman-Korrelationskoeffizienten für die Parameter, die durch AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT erhoben wurden. Die Korrelation zwischen dem Volumen des linken AF bei AF_DTI und AF_fMRT zeigt einen Trend. Die Anzahl an Streamlines des linken AF korreliert zwischen AF_Anat und AF_DTI sowie AF_DTI und AF_fMRT nicht statistisch signifikant miteinander. Alle anderen Parameter weisen eine statistisch signifikante Korrelation auf.

Spearman's ρ		
	AF_Anat und AF_DTI	
	Links ($n = 46$)	Rechts ($n = 44$)
Volumen	0,57 (p < 0,01)	0,62 (p < 0,01)
NOS	0,15 (p = 0,31)	0,54 (p < 0,01)
mFA	0,93 (p < 0,01)	0,89 (p < 0,01)
MD	0,96 (p < 0,01)	0,93 (p < 0,01)
	AF_Anat und AF_fMRT	
	Links ($n = 45$)	Rechts ($n = 43$)
Volumen	0,51 (p < 0,01)	0,50 (p < 0,01)
NOS	0,37 (p < 0,05)	0,48 (p < 0,01)
mFA	0,82 (p < 0,01)	0,78 (p < 0,01)
MD	0,82 (p < 0,01)	0,91 (p < 0,01)
	AF_DTI und AF_fMRT	
	Links ($n = 45$)	Rechts ($n = 41$)
Volumen	0,28 (p = 0,064)	0,45 (p < 0,01)
NOS	0,16 (p < 0,29)	0,57 (p < 0,01)
mFA	0,77 (p < 0,01)	0,7 (p < 0,01)
MD	0,78 (p < 0,01)	0,91 (p < 0,01)

Wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, wurden für AF_fMRT *Seed*-Masken mit kleinerem Volumen verwendet. Gegenüber den strukturell-orientierten Traktographien zeigte AF_fMRT eine verringerte NOS und ein deutlich verringertes Volumen. Die Lateralitätsindices und die Parameter, die über das Volumen der Faserstrangrepräsentation gemittelt sind (MD und mFA) unterschieden sich hingegen nicht deutlich. Dies wurde so interpretiert, als dass das Volumen der Faserstrangrepräsentation von AF_fMRT spezifischer die Verbindung der funktionellen Sprachareale abbildet, da die Platzierung der *Seed*-Masken an diesen orientiert war.

Tabelle 3.8: Gegenüberstellung der Mittelwerte der durch AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT erhobenen Parameter. Volumen und NOS von AF_fMRT sind gegenüber den Werten von AF_Anat und AF_DTI verringert.

	AF_Anat (n = 46)			AF_DTI (n = 44)			AF_fMRT (n = 43)		
	Links	Rechts	LI	Links	Rechts	LI	Links	Rechts	LI
Volumen	679	583	0,09	751	713	0,02	290	284	-0,004
NOS	494 x10 ³	210 x10 ³	0,34	955 x10 ³	606 x10 ³	0,25	102 x10 ³	47 x10 ³	0,10
mFA	0,49	0,48	0,01	0,5	0,52	0,02	0,51	0,54	0,03
MD	8 x10 ⁻⁴	8 x10 ⁻⁴	0,002	8 x10 ⁻⁴	8 x10 ⁻⁴	-0,004	8 x10 ⁻⁴	8 x10 ⁻⁴	-0,01

3.5.2 Qualitative Auswertung der Projektion der Faserstränge auf aktive Sprachareale

Der fMRT-Datensatz wurde auf die Datensätze der isolierten Faserstränge aus AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT koregistriert. Die Ausprägung der Sprachaktivität wurde qualitativ in drei Stufen unterteilt (0 = keine/minimale Aktivität; 1 = schwache Aktivität; 2 = starke Aktivität). Bei 44 Patienten zeigte sich im linken Broca-Areal mindestens eine schwache Aktivität, im Äquivalent auf der rechten Hemisphäre bei 28 Patienten. Bei 42 Patienten wurde auf der linken Hemisphäre Aktivität im Wernicke-Areal festgestellt, auf der rechten Hemisphäre bei 26 Patienten (siehe Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Ausprägung der Sprachaktivität in den jeweiligen Spracharealen und ihren Äquivalenten, in Klammern der prozentuale Anteil an allen 46 Patienten. Die meisten Patienten weisen eine stark ausgeprägte Aktivität im linken Broca-Areal auf.

Aktivität	Broca Links	Wernicke Links	Broca Rechts	Wernicke Rechts
0	2 (4 %)	4 (9 %)	18 (39 %)	20 (43 %)
1	18 (39 %)	20 (43 %)	20 (43 %)	16 (35 %)
2	26 (57 %)	22 (48 %)	8 (17 %)	10 (22 %)

Die Traktographie-Ergebnisse, als Repräsentation des AF, wurden dahingehend untersucht, inwiefern ihr Verlauf auf eine Projektion zu den entsprechenden Spracharealen schließen lässt. Zu diesem Zweck wurden sie qualitativ in drei Kategorien eingeteilt: Verläufe, die eindeutig auf eine Projektion auf die aktiven Sprachareale

schließen lassen, Verläufe, bei denen eine Projektion vermutet wird und Verläufe, die keinen Anhalt für eine Projektion geben (siehe Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Erläuterung der Klassifikationen der Projektion von Faserstrangrepräsentationen (AF_Anat, AF_DTI oder AF_fMRT) auf aktive Sprachareale aus der fMRT.

Projektion von Voxelkonstellation auf funktionelles Sprachareal	
Projektion eindeutig	Aus der Morphologie der Faserstrangrepräsentation ist eindeutig auf eine Projektion auf das entsprechende aktive Sprachareal zu schließen.
Projektion vermutet	Die Faserstrangrepräsentation projiziert in Richtung des aktiven Sprachareals, terminiert jedoch zu früh, um eine eindeutige Aussage treffen zu können.
Kein Anhalt für Projektion	Es gibt keinen Anhalt dafür, dass die Faserstrangrepräsentation auf das entsprechende aktive Sprachareale projiziert.

In Abbildung 3.19 sind entsprechende Beispiele für verschieden kategorisierte Projektionen dargestellt. Hier wurden die Projektionen des rechten AF_DTI von Patient 5 (a) beide als „Projektion eindeutig“ klassifiziert, die jeweilige Aktivitätsstufe als 2. Der linke AF_Anat von Patient 12 (b) zeigt eine als „Projektion eindeutig“ eingestufte Verbindung zum Wernicke-Areal (Aktivitätsstufe 2), die Verbindung zum Broca-Areal (Aktivitätsstufe 1) wurde als „Projektion vermutet“ klassifiziert, da die Projektion vermutlich, aber nicht eindeutig vorliegt. Beim linken AF_Anat von Patient 33 (c) wurde die Verbindung zum Broca-Areal als „Projektion eindeutig“ klassifiziert, zum Wernicke-Areal hingegen als „Kein Anhalt für Projektion“ (beide Aktivitätsstufe 2).

Auf die Areale, die qualitativ als zumindest schwach aktiv gewertet wurden, projiziert das in der Traktographie konstruierte *Streamline*-Bündel, das als AF identifiziert wurde, in 53 % (AF_fMRT auf linkes Broca-Areal) bis 84 % (AF_fMRT auf rechts Broca-Areal) eindeutig. Werden auch Projektionen hinzugezogen, die vermutet werden, aber nicht eindeutig sind, ist in 79 % bis 93 % eine Verbindung zwischen AF und Spracharealen zu verzeichnen (siehe Tabelle 3.11).

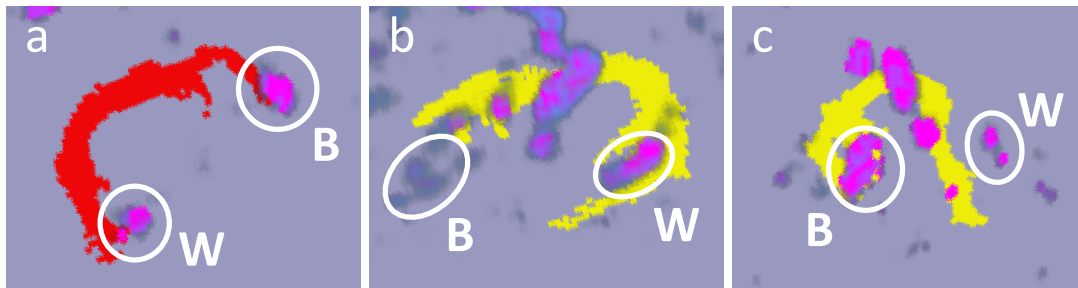


Abbildung 3.19: Dreidimensionale Darstellungen von Faserstrangrepräsentationen von AF_DTI (rot dargestellt) und AF_Anat (gelb dargestellt) mit koregistrierter fMRT-Aktivität. (a) Rechter AF_DTI von Patient 5, (b) linker AF_Anat von Patient 12 und (c) linker AF_Anat von Patient 33. B = Broca-Areal, W = Wernicke-Areal. Die Faserstränge in (a) und (b) projizieren eindeutig auf das Broca-Areal, in (c) kann eine Projektion vermutet werden. In (a) und (b) projizieren sie eindeutig auf das Wernicke-Areal, in (c) gibt es keinen Anhalt für eine Projektion.

Tabelle 3.11: Anzahl der eindeutigen und vermuteten Projektionen von Faserstrangrepräsentationen auf Sprachregionen mit mindestens als „schwach“ klassifizierter Aktivität sowie Anzahl der Fälle, in denen kein Anhalt für eine Projektion besteht.

Projektion	Broca Links (n = 44)	Wernicke Links (n = 42)	Broca Rechts (n = 28)	Wernicke Rechts (n = 26)
AF_Anat				
eindeutig	29 (66 %)	33 (79 %)	21 (75 %)	18 (70 %)
kein Anhalt	7 (16 %)	4 (10 %)	5 (18 %)	4 (15 %)
vermutet	8 (18 %)	5 (12 %)	2 (7 %)	4 (15 %)
AF_DTI				
eindeutig	29 (66 %)	33 (79 %)	23 (82 %)	20 (77 %)
kein Anhalt	7 (16 %)	2 (5 %)	3 (11 %)	3 (12 %)
vermutet	8 (18 %)	7 (17 %)	2 (7 %)	3 (12 %)
AF_fmRT				
eindeutig	37 (84 %)	32 (76 %)	15 (53 %)	15 (58 %)
kein Anhalt	4 (9 %)	4 (10 %)	7 (25 %)	6 (23 %)
vermutet	3 (7 %)	6 (14 %)	6 (21 %)	5 (19 %)

Die Übereinstimmung der Projektionen von AF_Anat und AF_DTI wurde mit Cohens Kappa berechnet (siehe Tabelle 3.12). Zwischen den Ergebnissen ergaben sich nach der Definition von Landis und Koch (1977) moderate bis fast-perfekte Übereinstimmungen [48].

Tabelle 3.12: Cohens Kappa für die Übereinstimmung der qualitativen Bewertung der Faserstrangprojektionen zwischen den einzelnen Methoden zur ROI-Platzierung der Traktographie. Die farblichen Markierungen beziehen sich auf die von Landis und Koch definierten Grenzen: Blau = „almost perfect“ (0,81 - 1); Grün = „substantial“ (0,61 - 0,8); Gelb = „moderate“ (0,41 - 0,6); Orange = „fair“ (0,21 - 0,4)

		AF_Anat & AF_DTI
Projektion	n	κ
Broca Links	44	0,776 (p < 0,01)
Wernicke Links	42	0,801 (p < 0,01)
Broca Rechts	28	0,603 (p < 0,01)
Wernicke Rechts	26	0,822 (p < 0,01)

3.5.3 Quantitative Auswertung der morphologischen Übereinstimmung

Die auf die oberen 10 % an Voxelintensität begrenzte und im Anschluss binarisierte jeweilige *Connectivity Map* von AF_Anat und AF_DTI wurden wie in Kapitel 2.6.3 beschrieben mit der entsprechenden binarisierten *Connectivity Map* von AF_fMRT multipliziert (siehe Abbildung 3.20).

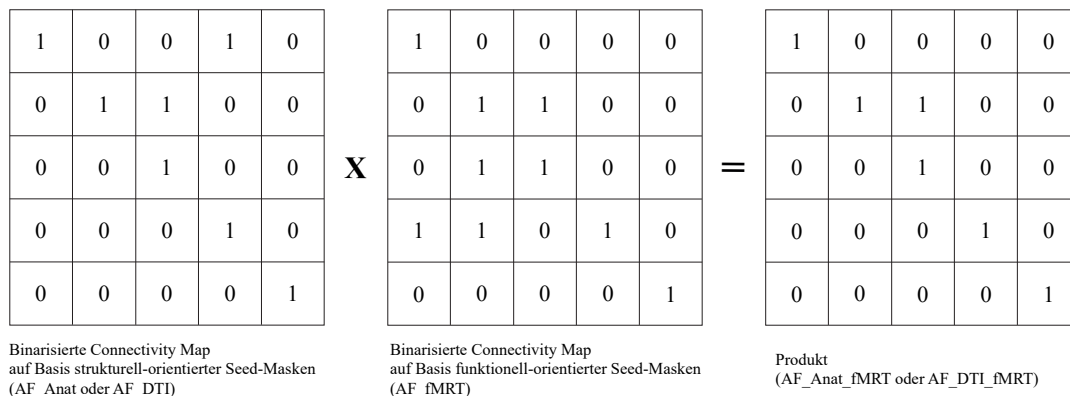


Abbildung 3.20: Schematische, zweidimensionale Darstellung der Multiplikation zweier binarisierten *Connectivity Maps*. Voxel, hier als *Quadrate* dargestellt, besitzen einen Wert von 1, wenn sie aufgrund der Menge der durch sie verlaufenden Streamlines, zu den Voxel mit den obersten 10 % an Signalintensität gehören. Im Produkt besitzen nur jene Voxel einen Wert von 1, die in beiden *Connectivity Maps* einen Wert von 1 besitzen.

Das Produkt, bezeichnet als AF_Anat_fMRT, bzw. AF_DTI_fMRT, ist eine binarisierte *Connectivity Map*, welche die morphologische Übereinstimmung zwischen den Traktographieergebnissen ohne Vorkenntnis über die Lokalisation der Sprachareale

(AF_Anat, bzw. AF_DTI) und den Traktographieergebnissen auf Basis der Lokalisation der Sprachareale (AF_fMRT) darstellt (siehe Abbildung 3.21).

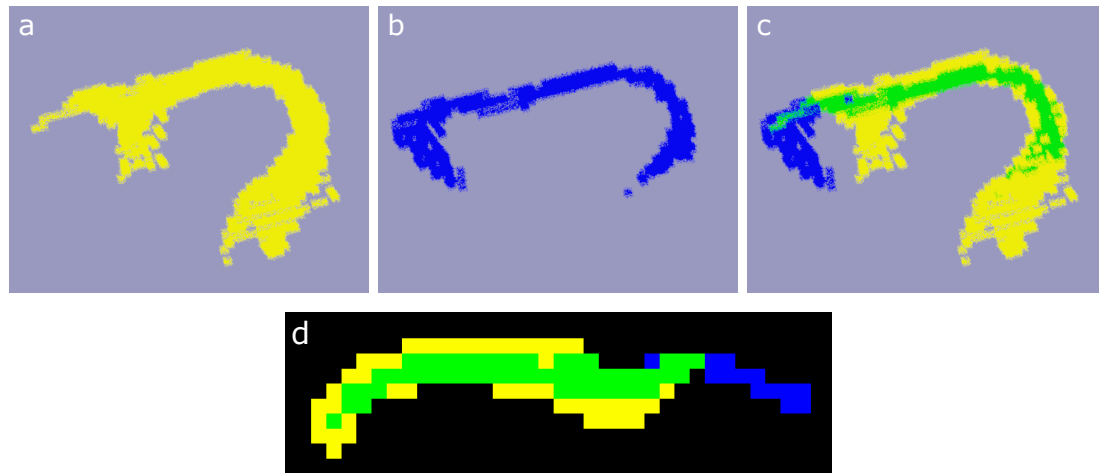


Abbildung 3.21: Traktographieergebnisse von Patient 15. (a) Dreidimensionale Darstellung von AF_Anat in Gelb, (b) AF_fMRT in Blau und (c) kombinierte Darstellung mit ihrem Produkt, AF_Anat_fMRT in Grün. (d) Sagittale Ansicht der isolierten, binarisierten Connectivity Maps in derselben Farbgebung.

Bei Patient 46 ergab die Multiplikation des linken AF_fMRT mit den beiden anderen Methoden 0, da Verlauf und Morphologie des linken AF_fMRT zwar ebenfalls für den AF plausibel, aber deutlich anders waren als die von AF_Anat und AF_DTI. In den übrigen 182 von 184 Fällen wurde erfolgreich ein Produkt aus AF_Anat, bzw. AF_DTI und AF_fMRT erstellt.

Das Volumen des Produktes, bezeichnet als AF_Anat_fMRT, bzw. AF_DTI_fMRT, wurde durch das Volumen von AF_fMRT geteilt. Der Quotient entspricht der morphologischen Übereinstimmung zwischen AF_fMRT und AF_Anat, bzw. AF_DTI. Die nicht abgrenzbaren falschen Positiven in AF_DTI und AF_fMRT traten in unterschiedlichen Patienten auf, und Faserstränge mit nicht-abgrenzbaren falschen Positiven von AF_DTI wurden entsprechend von der folgenden Auswertung nicht ausgeschlossen, da jedwede falsche Positive in der Multiplikation mit einem Traktographie-Ergebnis ohne falsche Positive entfernt werden. Die vier Faserstränge, bei denen mit AF_fMRT nicht-abgrenzbare falsche Positive generiert wurden, wurden hingegen nicht in die folgende Auswertung einbezogen, da das fälschlich größere Volumen von AF_fMRT zu falsch-niedrigen Quotienten geführt hätten. Mit Mittelwerten für die Quotienten von 0,763 bis 0,825 (siehe Tabelle 3.13) zeigt sich eine große

morphologische Übereinstimmung zwischen den Traktographie-Ergebnissen deren Seed-Punkte ohne Vorkenntnis über die Lokalisation funktioneller Sprachareale platziert wurden und denen, deren Seed-Punkte daran orientiert wurden (siehe Abbildung 3.22).

Tabelle 3.13: *Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen für die Quotienten der morphologischen Übereinstimmung von AF_fmRT mit AF_Anat und AF_DTI.*

	Links (n = 45)		Rechts (n = 43)		Gesamt (n = 88)	
	AF_Anat	AF_DTI	AF_Anat	AF_DTI	AF_Anat	AF_DTI
Minimum	0	0	0,2	0,34	0	0
Maximum	1	1	1	1	1	1
Mittelwert	0,822	0,763	0,825	0,799	0,824	0,781
SD	0,166	0,215	0,166	0,156	0,165	0,188

Bei sechs Patienten lag der Quotient zwischen AF_Anat_fmRT und AF_fmRT bei insgesamt sieben Fasersträngen unter 60 % (zwei Quotienten des linken AF und fünf Quotienten des rechten AF). Bei AF_DTI_fmRT und AF_fmRT lag der Quotient bei sieben Patienten bei insgesamt zehn Fasersträngen unter 60 % (fünf Quotienten des linken AF und fünf Quotienten des rechten AF). Die Gründe dafür waren eine jeweils plausible, aber unterschiedliche Morphologie von AF_fmRT und AF_Anat, bzw. AF_DTI (8/17 Fälle), oder ein Verlauf von AF_fmRT unterhalb (7/17 Fälle) oder oberhalb (7/17 Fälle) des Verlaufs von AF_Anat, bzw. AF_DTI.

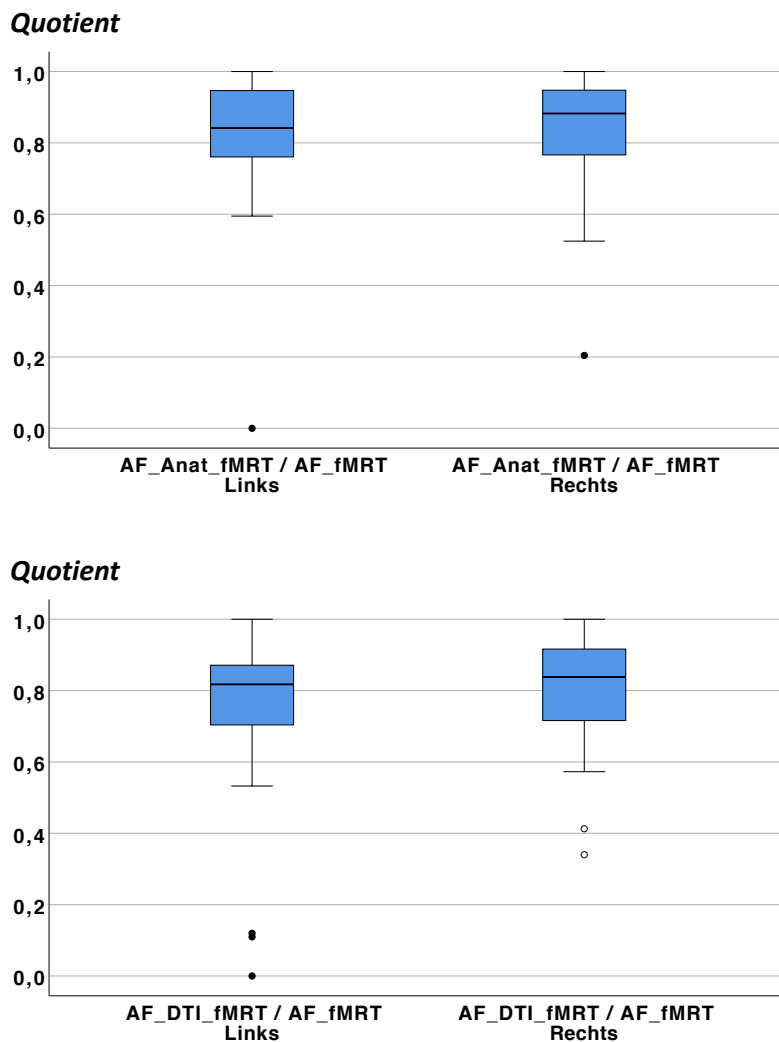


Abbildung 3.22: Boxplot-Diagramme der Quotienten aus AF_Anat_fMRT und AF_fMRT (oben) sowie AF_DTI_fMRT und AF_fMRT (unten) als Ausdruck der quantitativen Übereinstimmung der Traktographie-Ergebnisse. Leere Kreise = min. 1,5-facher Interquartilsabstand, gefüllte Kreise = min. 3-facher Interquartilsabstand.

3.5.4 Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie und funktioneller Sprachlateralisation

Zwischen den Lateralitätsindices der aus der Traktographie erhobenen Parameter und denen der Aktivität funktioneller Sprachareale aus der fMRT wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet (siehe Tabelle 3.14).

Kein LI der Parameter von AF_Anat, AF_DTI oder AF_fMRT korrelierte statistisch signifikant mit den LIs der frontalen Aktivität, der temporalen Aktivität oder der summierten Aktivität beider Areale, weder in der Patientengruppe Epilepsie noch in der Patientengruppe Tumor oder über beide Patientengruppen hinweg. In Appendix 2 sind

Spearman-Korrelationskoeffizienten für die jeweiligen Patientengruppen getrennt angegeben. Während die strukturellen und funktionellen Parameter der meisten Patienten eine symmetrische bis linksdominante Ausprägung aufweisen, findet sich in der Ausprägung dieser Lateralität kein eindeutiger Zusammenhang (siehe Abbildung 3.23 für AF_Anat, Abbildung 3.24 für AF_DTI und Abbildung 3.25 für AF_fMRT).

Tabelle 3.14: Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen den Lateralitätsindices der funktionellen Sprachaktivierung und den Lateralitätsindices der Parameter, die durch AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT erhoben wurden. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen Parametern der strukturellen Faserstrangasymmetrie und der Lateralisation funktioneller Sprachaktivität.

Spearman's ρ für alle Patienten				
AF_Anat (n = 46)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	0,330 (p = 0,825)	0,070 (p = 0,645)	-0,770 (p = 0,610)	0,176 (p = 0,242)
Wernicke-LI	-0,102 (p = 0,499)	0,011 (p = 0,940)	-0,010 (p = 0,947)	0,107 (p = 0,478)
Summiert LI	-0,031 (p = 0,840)	0,044 (p = 0,772)	-0,081 (p = 0,593)	0,206 (p = 0,17)
AF_DTI (n = 44)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	-0,244 (p = 0,111)	-0,130 (p = 0,401)	-0,970 (p = 0,530)	0,156 (p = 0,311)
Wernicke-LI	-0,189 (p = 0,220)	-0,036 (p = 0,817)	0,050 (p = 0,745)	0,005 (p = 0,977)
Summiert LI	-0,252 (p = 0,099)	-0,122 (p = 0,429)	-0,079 (p = 0,61)	0,129 (p = 0,406)
AF_fMRT (n = 43)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	0,209 (p = 0,178)	0,168 (p = 0,280)	-0,030 (p = 0,850)	0,035 (p = 0,822)
Wernicke-LI	0,004 (p = 0,981)	0,021 (p = 0,891)	0,099 (p = 0,529)	0,055 (0,726)
Summiert LI	-0,176 (p = 0,259)	0,172 (p = 0,269)	-0,06 (p = 0,700)	0,123 (p = 0,432)

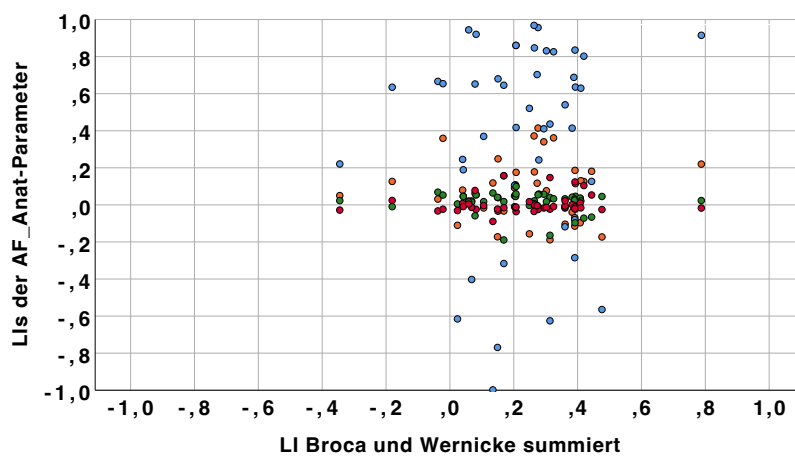
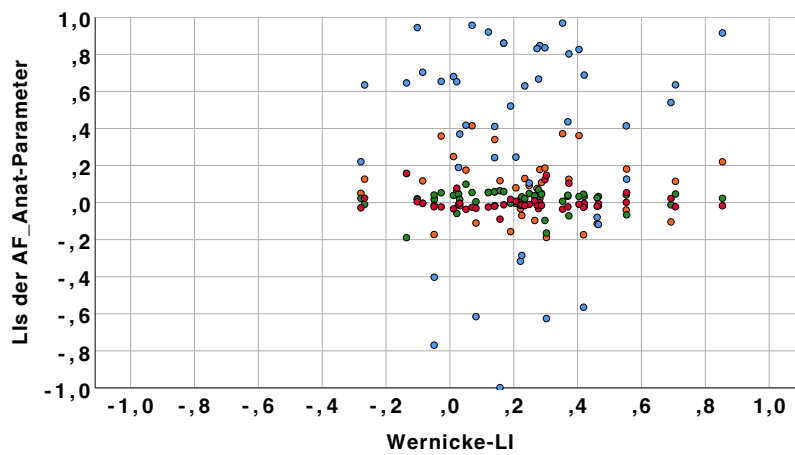
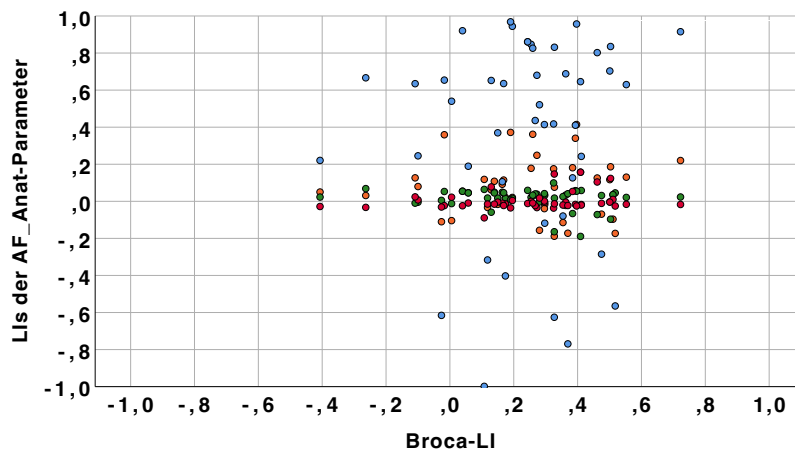


Abbildung 3.23: Streudiagramme der LI der Parameter von AF_Anat und der LI der funktionellen Sprachaktivierung. Blau = NOS; Orange = Volumen; Grün = mFA; Rot = MD. Der Großteil der Werte für mFA und MD weist eine symmetrische Ausprägung auf, Volumen und vor allem NOS eine deutlich breitere Streuung. Aus der Anordnung der Datenpunkte ist für keinen Parameter eine eindeutige Beziehung abzuleiten.

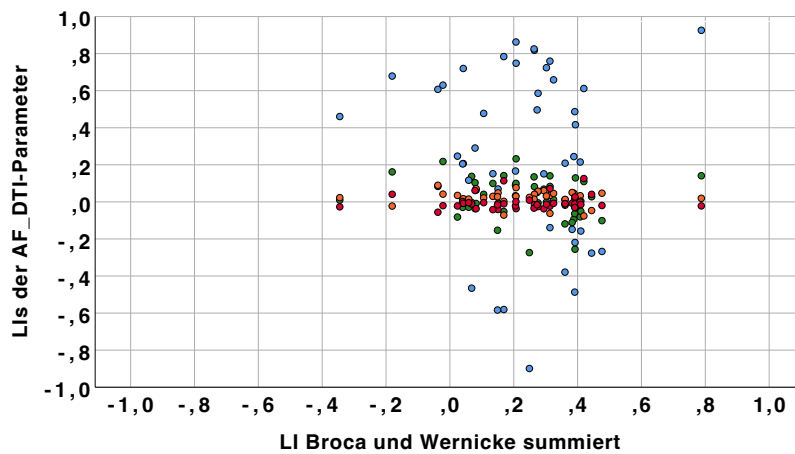
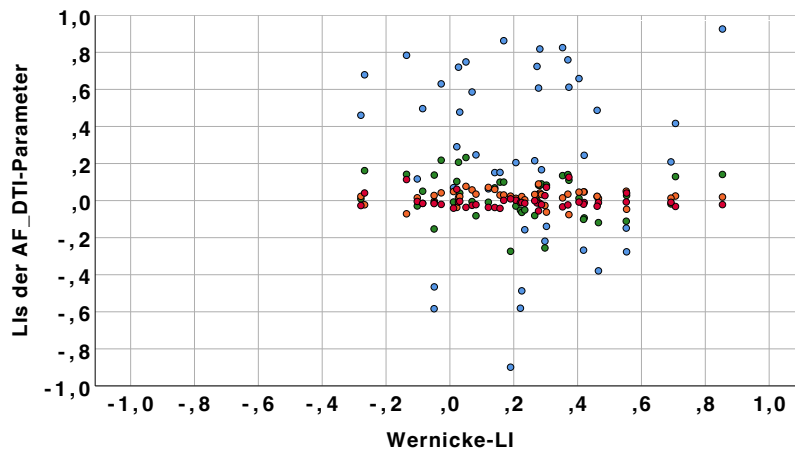
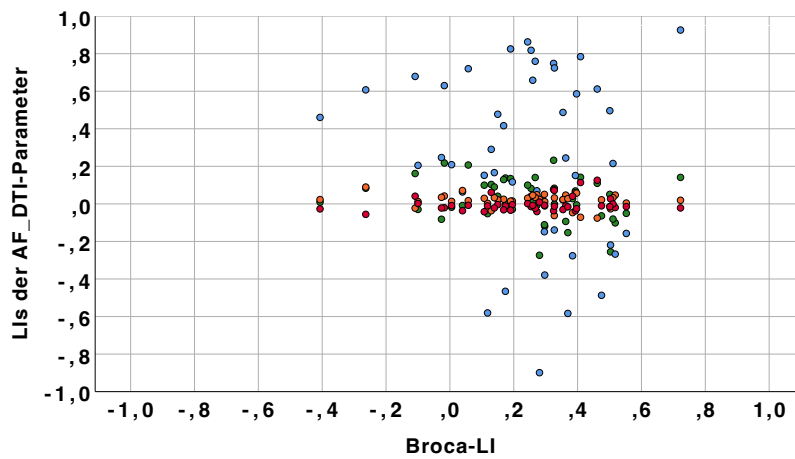


Abbildung 3.24: Streudiagramme der LI der Parameter von AF_DTI und der LI der funktionellen Sprachaktivierung. Blau = NOS; Orange = Volumen; Grün = mFA; Rot = MD. Es zeigt sich ein vergleichbares Bild zu den Ergebnissen von AF_Anat, auch hier ist aus der Anordnung der Datenpunkte für keinen Parameter eine eindeutige Beziehung abzuleiten.

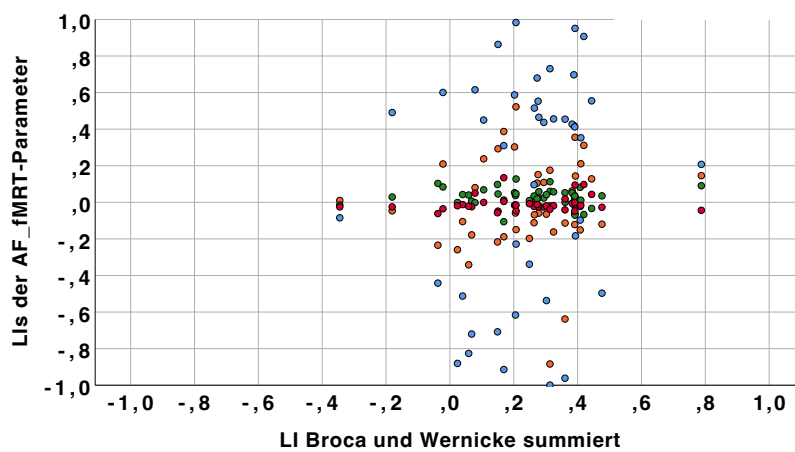
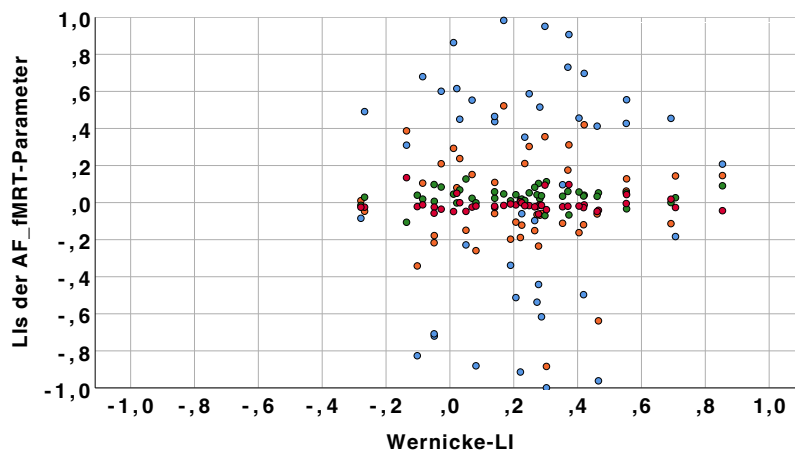
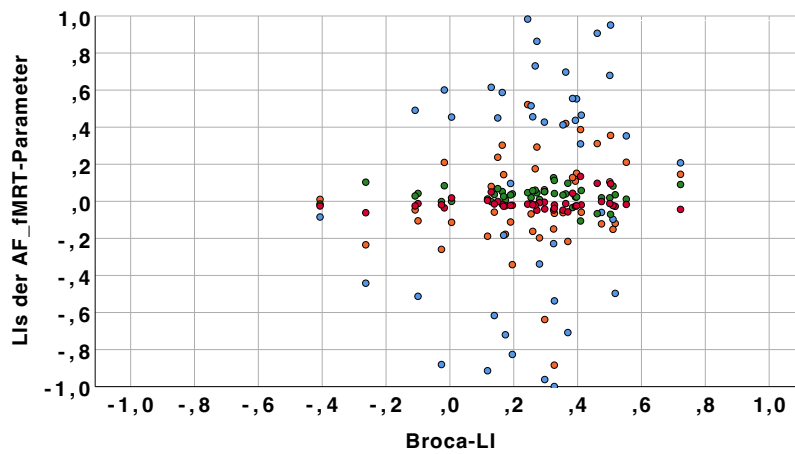


Abbildung 3.25: Streudiagramme der LI der Parameter von AF_fMRT und der LI der funktionellen Sprachaktivierung. Blau = NOS; Orange = Volumen; Grün = mFA; Rot = MD. Obwohl die Traktographie unmittelbar an den in der fMRT lokalisierten Spracharealen orientiert war, zeigt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Lis der Traktographie-Ergebnisse und denen der fMRT-Aktivität.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die funktionellen Sprachareale von Broca und Wernicke wurden in den fMRT-Datensätzen der Patienten identifiziert und ihre Aktivität quantifiziert. Der Großteil der Patienten weist eine linkshemisphärische Sprachdominanz auf. Die Beschreibung des Fasciculus arcuatus wurde in verschiedenen Publikationen zum Thema Traktographie untersucht. Daraus wurde eine grundlegende Formulierung der Lage und des Verlaufs dieses Faserstrangs abgeleitet, anhand derer Kriterien zur Durchführung der Traktographie definiert wurden. Traktographie wurden zum einen ohne Vorkenntnisse über die Lokalisation funktioneller Sprachareale durchgeführt und an anatomischen Landmarken und Tensor-Ellipsoiden orientiert sowie auf Basis der Lokalisation der in der fMRT identifizierten Sprachareale. Die Traktographie war in allen Fällen erfolgreich, auch bei Patienten mit ausgeprägten Raumforderungen. Ebenfalls erfolgreich wurde die Traktographie als klinisches Fallbeispiel durchgeführt, um die klinische Anwendbarkeit der entwickelten Methode demonstriert. Anhand der Traktographie-Ergebnisse wurden die strukturellen Parameter Volumen, NOS, mFA und MD der Faserstrangrepräsentationen des jeweiligen Patienten erhoben und ihre hemisphärische Ausprägung quantifiziert. Für alle drei Traktographie-Varianten zeigte sich für Volumen, mFA und MD eine grundsätzlich symmetrische, für NOS eine linksdominante Ausprägung. Die Traktographie-Ergebnisse wurden qualitativ auf ihre morphologische Übereinstimmung mit den fMRT-Ergebnissen überprüft, in der Mehrheit der Fälle konnte eine eindeutige Projektion der *Streamline*-Bündel auf die aktiven Areale festgestellt werden. Zudem wurde quantitativ die morphologische Übereinstimmung zwischen den Traktographie-Ergebnissen, die ohne Vorkenntnis über die Lokalisation funktioneller Sprachareale erstellt worden waren, mit den Ergebnissen auf Basis der in der fMRT identifizierten Areale bestimmt. Auch hier zeigte sich eine große Übereinstimmung. Daraus ist zu schließen, dass Traktographie des Fasciculus arcuatus ohne Vorkenntnis über die Lokalisation funktioneller Sprachareale geeignet ist, den Faserstrang als Verbindung der aktiven Sprachareale von Broca und Wernicke darzustellen. In der Untersuchung der Korrelation zwischen den LIs zeigte sich aber in keinem Fall eine statistische Signifikanz. Somit kann von der Asymmetrie der über die Traktographie erhobenen strukturellen Parameter des AF nicht auf die durch fMRT ermittelte Ausprägung der funktionellen hemisphärischen Sprachdominanz geschlossen werden.

4 Diskussion

Der Diskussionsteil dieser Arbeit ist in fünf Abschnitte unterteilt. Zunächst wird anhand von Literaturbeispielen auf die Eignung der verwendeten Methoden, probabilistische Traktographie und fMRT, zur Darstellung funktioneller Sprachareale und des Fasciculus arcuatus (AF) und zur Beurteilung ihrer hemisphärischen Asymmetrie eingegangen. Im zweiten Abschnitt werden die verwendeten, unterschiedlichen Herangehensweisen zur Traktographie erläutert und ihre Ergebnisse besprochen. Im dritten Abschnitt werden die verschiedenen Maßnahmen behandelt, mit denen diese Traktographie-Ergebnisse validiert wurden. Im vierten Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen Asymmetrie des AF und funktioneller hemisphärischer Sprachdominanz der Areale von Wernicke und Broca untersucht. Dafür werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit Ergebnissen aus der Fachliteratur verglichen. Zudem wird auf mehrere Faktoren eingegangen, die zur Erklärung der Ergebnisse dieser Arbeit beitragen können.

Im fünften Abschnitt werden methodische Limitationen dieser Arbeit thematisiert. Im abschließenden, sechsten Abschnitt wird aus den Ergebnissen dieser Arbeit in Zusammenschau mit dem aktuellen Stand der Fachliteratur ein Fazit bezüglich der klinischen Fragestellung gezogen, inwiefern Traktographie des Fasciculus arcuatus ein Ersatz für die fMRT zur Darstellung von Spracharealen in klinischer Diagnostik sein kann.

4.1 Eignung von Traktographie und fMRT zur Untersuchung struktureller und funktioneller Aspekte von Sprache

In dieser Arbeit wurden strukturelle und funktionelle Aspekte von Sprache anhand von Traktographie und fMRT untersucht. Während sich fMRT mittlerweile in der klinischen Praxis etabliert hat, beschränkt sich der Einsatz von Traktographie größtenteils weiterhin auf wissenschaftliche Studien. Beide Verfahren wurden durch eine Vielzahl von Experimenten und Vergleichen mit etablierten klinischen Methoden auf ihre Validität geprüft.

4.1.1 Eignung von Traktographie zur Darstellung von Fasersträngen im Gehirn

In dieser Arbeit wurde Traktographie zur Darstellung des AF verwendet. Traktographie ist das aktuell einzige Verfahren, welches die Darstellung von Fasersträngen non-invasiv und in-vivo ermöglicht. Da dementsprechend direkte Vergleichsmöglichkeiten mit der anatomischen Grundwahrheit fehlen, wurde über verschiedenste Ansätze versucht, die Validität von Traktographie als Methode zu überprüfen, von Tierversuchen über *ex-vivo* Dissektionen menschlicher Gehirne zur Verwendung von Computermodellen.

Lin, et al. (2001) verglichen den primären Eigenvektor, also die Grundlage des Einschnittverfahrens von Traktographiealgorithmen, mit dem anatomischen, axonalen Faserverlauf. Hierfür injizierten sie eine Mangan(II)-chlorid-Lösung in den Glaskörperraum von Wistarr-Ratten und akquirierten zeitversetzt dazu anatomische MRT-Sequenzen und DTI-Aufnahmen der Sehbahn. Anschließend wurden die anatomischen und die diffusionsgewichtete Sequenz aufeinander koregistriert und die Richtung des Faserverlaufes mit der Richtung des primären Eigenvektors verglichen. Bei einem angemessenen Signal-Rausch-Abstand wichen die beiden Vektoren mit einer SD von ungefähr 13° voneinander ab [49]. In einem weiteren Tierversuch mit Manganinjektionen bei Göttinger Minischweinen von Knösche, et al. (2015) wurde Traktographie mit sechs unterschiedlichen Algorithmen durchgeführt, auch mit dem in dieser Arbeit verwendeten PROBTRACKX-Algorithmus. Nach *ex-vivo* Akquisition von DTI-Datensätzen wurden die Injektionsstellen des Mangan-Tracers als Startregionen für die Traktographie verwendet. Anschließend wurden die Voxel, die den Tracer enthielten, mit den Voxeln, in denen vom jeweiligen Traktographie-Algorithmus erfolgreich *Streamlines* konstruiert worden waren, abgeglichen. Traktographie-Algorithmen waren generell in der Lage, Hauptfaserstränge erfolgreich zu rekonstruieren. Grundsätzlich fand sich eine gute Spezifität, jedoch eine entgegengesetzt dazu reduzierte Sensitivität. Beispielsweise konnte mit dem Ball-and-Stick-Modell bei entsprechender Eingrenzung der Ergebnisse auf Voxel mit hoher Signalintensität eine Spezifität von 100 % erreicht werden, diese nahm aber rapide ab, wenn durch eine Reduktion der Fensterung eine „akzeptable“ Sensitivität erreicht wurde; es kam zur massiven Zunahme falsche-positiver *Streamlines* [50].

Fernández-Miranda, et al. (2008) untersuchten in einer umfangreichen Studie DTI-Daten von 200 Patienten und fünf gesunden Probanden. Sie verwendeten deterministische Traktographie, um verschiedene Strukturen, unter anderem auch den AF, darzustellen. Zudem führten sie Dissektionen an insgesamt 15 Formalin-fixierten menschlichen Hemisphären durch und fanden eine große Übereinstimmung zwischen den *Streamline*-Bündeln und der anatomischen Grundwahrheit [51].

Maier-Hein, et al. (2017) generierten einen synthetischen DWI-Datensatz auf Basis eines hochqualitativen Datensatzes des *Human Connectome Projects* (HCP). Daraus wurden 25 große *Streamline*-Bündel extrahiert, aufbereitet und als Grundwahrheit definiert. 20 verschiedene Arbeitsgruppen erstellten auf Basis dieses Datensatzes insgesamt 96 Traktogramme und verwendeten dabei verschiedenste Algorithmen, Vor- und Nachverarbeitungsschritte sowie Herangehensweisen zur Definition von *Regions of interest*. Die Ergebnisse wurden anschließend mit den als Grundwahrheit definierten *Streamline*-Bündeln verglichen. Bei Faserbündeln, deren Rekonstruktion von den Autoren ein „mittlerer Schwierigkeitsgrad“ attribuiert wurde, beispielsweise Fasciculus longitudinalis superior (SLF), Fasciculus occipitofrontalis inferior (IFOF) und Fasciculus longitudinalis medius (MLF), fand sich durchschnittlich zu über 50 % eine Überschneidung mit den Voxeln, die zur Grundwahrheit gezählt wurden. Hierbei wurde aber auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl an Voxeln festgestellt, in denen über die zur Grundwahrheit gezählten Voxeln hinaus *Streamlines* konstruiert wurden. Es wurden viermal mehr falsch-positive *Streamline*-Bündel konstruiert als Bündel, die der definierten Grundwahrheit entsprachen. Dazu sollte aber erwähnt werden, dass einige dieser als falsche Positive deklarierten Bündel vorbekannt, aber nicht in der Gruppe der 25 als Grundwahrheit definierten Bündel enthaltenen Fasersträngen entsprachen. So trat ein Faserstrang, der mit der Morphologie des AF vereinbar ist, bei 95 % aller eingereichten Ergebnisse auf, konstruiert aus Faseranteilen des SLF und des Fasciculus longitudinalis inferior (ILF) [52].

In einer ähnlichen Studie untersuchten Schilling, et al. (2021) Traktographie-Ergebnisse von 42 verschiedenen Arbeitsgruppen, die mit denselben Datensätzen durchgeführt worden waren. Die Gruppen erhielten einfach verblindet insgesamt sechs Datensätze von drei HCP-Probanden, wobei von jedem Probanden zwei Datensätze (Test-Retest)

verwendet wurden. Dabei sollte explizit die Variabilität der Segmentation von *Streamline*-Bündeln untersucht werden, weswegen vorab für alle Datensätze per *whole-brain* Traktographie *Streamlines* generiert wurden. Unter anderem wurden die Überschneidungen in Voxel-Volumina und generierten *Streamlines* untersucht, sowohl zwischen den Arbeitsgruppen als auch zwischen den Probanden und innerhalb desselben Probanden zwischen den beiden Datensätzen. In den insgesamt 57 Einreichungen wurde in 49 Fällen auch der AF dargestellt, davon 29-mal mit einem probabilistischen Algorithmus. Die Überschneidungen der Volumina des AF für die beiden Datensätze des jeweils selben Patienten innerhalb derselben Arbeitsgruppe waren relativ hoch, zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen hingegen deutlich niedriger. Wo Arbeitsgruppen intraindividuell Ergebnisse mit grundsätzlich guter Konsistenz produzierten, waren die Unterschiede in Ergebnissen desselben Datensatzes zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen erheblich. Bei deterministischen Algorithmen gab es sehr wenige und bei probabilistischen Algorithmen überhaupt keine *Streamlines*, die nicht bei mindestens 75 % der Protokolle konsistent zum AF gezählt wurden. Die Variation in Voxelvolumina war über alle dargestellten Faserstränge hinweg hoch und konnte Ausmaße bis zum Faktor 10 annehmen [53].

Zusammenfassend besteht eine grundlegende Übereinstimmung zwischen Traktographie und der anatomischen Grundwahrheit. Die Darstellung von Fasersträngen scheint jedoch großer Variabilität unterliegen, nicht zuletzt bedingt durch große methodologische Vielfalt. Zudem wird das entgegengesetzte Verhältnis von Spezifität und Sensitivität deutlich. Bei der Darstellung eines Faserstrangs auf Basis der Konstruktion von *Streamlines* geht eine möglichst hohe Sensitivität, also die umfassende Darstellung des gesuchten Faserstrangs, unweigerlich mit einer verringerten Spezifität einher, also einer erhöhten Anzahl an konstruierten *Streamlines*, die nicht dem gesuchten Faserstrang zuzurechnen sind. Probabilistische Traktographie ist hier gegenüber deterministischen Algorithmen vorteilhaft. Einzelne *Streamlines* werden hier nicht als (in)direkte Repräsentation eines Faserstrangs definiert, denn die Vektoren, aus denen sie abgeleitet werden, sind zufällig ausgewählte Stichproben aus einer Wahrscheinlichkeitsverteilung um einen wahren Wert herum. Der Vergleich der Gesamtmenge aller konstruierter *Streamlines* und die Menge der *Streamlines*, die durch eine bestimmte Region verlaufen,

drückt aus, wie wahrscheinlich (bzw. robust) eine Verbindung zwischen zwei gesuchten Punkten ist. Damit wird die inhärente Gegensätzlichkeit von Sensitivität und Spezifität unmittelbar in den Voxelintensitäten der *Connectivity Map* ausgedrückt. Gerade im neurochirurgischen Kontext, wo das Ausmaß von Resektionen häufig eine Abwägung zwischen möglichst radikaler Exzision einer Raumforderung und dem Erhalt gesunden Gewebes ist, ist diese Relativierung der Ergebnisse ein wertvoller Aspekt.

Im Folgenden wird dennoch von den Traktographie-Ergebnissen dieser Arbeit als Repräsentation des AF gesprochen. Die Ergebnisse wurden auf Voxel mit den höchsten 10 % an Intensität begrenzt. Dabei handelt es sich um die Voxel, durch die die größte Menge an erfolgreich konstruierten *Streamlines* verläuft. Hier wurde von einer ausreichenden Sensitivität und Spezifität ausgegangen, um diese Voxelkonstellationen vereinfacht als Repräsentation des AF bezeichnen zu können. Diese Eingrenzung ist jedoch definitorisch arbiträr und es sollte beachtet werden, dass probabilistische Traktographie keinen spezifischen Faserstrang direkt darstellen, sondern lediglich Aussagen über die Konnektivität zwischen zwei Bereichen auf Basis von diffusionsbedingter Signalattenuation treffen kann.

In Hinblick auf die großen Unterschiede von Traktographie-Ergebnissen zwischen verschiedenen Protokollen ist es zudem sinnvoll, Aussagen über die Beziehung zwischen Struktur und Funktion sprachlicher Eigenschaften auf Vergleiche zwischen interhemisphärischen Ausprägungen zu beschränken. Faserstränge können in Form und Ausmaß ihrer Darstellung in verschiedenen Methoden höchst unterschiedlich ausfallen. Die Kalkulation von Lateralitätsindices ermöglicht hier einen Vergleich zwischen Gruppen, da etwaige Eigenheiten hier nicht berücksichtigt werden, lediglich das Ausmaß, in dem sich die Faserstränge des jeweiligen Individuums zwischen beiden Hemisphären unterscheiden.

4.1.2 Eignung von fMRT zur Darstellung aktiver Sprachareale und der Bestimmung hemisphärischer Sprachdominanz

In dieser Arbeit wurde fMRT zur Darstellung aktiver Sprachareale und Quantifizierung der funktionellen hemisphärischen Sprachdominanz eingesetzt. fMRT hat sich in klinischer Praxis als Methode der Wahl etabliert, da sie im Vergleich zu anderen Methoden wie direkter kortikaler Stimulation (DCS) oder intrakarotidaler Injektion von

Amobarbital (IAT, Wada-Test) non-invasiv, einfach durchzuführen und weniger kostenintensiv ist.

Generell zeigt fMRT eine gute Konkordanz zu DCS, dem „Goldstandard“ für die Lokalisation funktioneller Sprachareale. Als eine der ersten Forschungsgruppen untersuchten Yetkin, et al. (1997) die Übereinstimmung von DCS und fMRT. Dabei verglichen sie die Lokalisation von Sprach- und Motorarealen in präoperativer fMRT und intraoperativer DCS bei 28 Patienten. Bei allen Patienten lagen die durch DCS und fMRT lokalisierten Areale höchstens 20 mm auseinander, in 86 % der Fälle nicht mehr als 10 mm [54]. Bizzi, et al. (2008) verglichen ebenfalls die Identifikation von Sprach- und Motorarealen durch fMRT und DCS und untersuchten dabei 34 Patienten mit Raumforderungen in funktionell relevanten Bereichen, je 17 mit einer fMRT-Aufgabe zur Lokalisation von Sprache (auditive, stille Verb-Generierung) und Motorik (Finger-Tippen). Intraoperativ wurden per DCS funktionell relevante Areale kartographiert und mit den Ergebnissen der fMRT abgeglichen. Durch die Quantifizierung falscher sowie wahrer positiver und negativer Areale wurden Sensitivität und Spezifität der fMRT berechnet. Sowohl für die Darstellung funktioneller Motor- als auch Sprachareale zeigte fMRT eine hohe Spezifität und Sensitivität [55].

Zum Vergleich von IAT und fMRT als Mittel zur Feststellung hemisphärischer Sprachdominanz führten Bauer, et al. (2014) eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse durch. Sie fanden 22 Studien mit insgesamt 504 Patienten, in denen Sprachlateralisation sowohl durch IAT als auch durch fMRT bestimmt wurde. Insgesamt stimmten die Ergebnisse von fMRT und IAT in 80 % der Fälle überein. Von den 98 Fällen, bei denen Diskordanz zwischen fMRT und IAT festgestellt wurde, waren 75 % durch die fMRT als atypisch-dominant (= rechtsdominant oder bilateral) klassifiziert worden [56].

In dieser Arbeit wurde ein fMRT-Sequenz mit visuellem Wortassoziations-Paradigma verwendet, hierbei handelt es sich um eine expressive Sprachaufgabe. Paradigmen zur Darstellung expressiver Sprache haben sich zur Erfassung hemisphärischer Sprachdominanz besonders bewährt. Pillai und Zaca (2011) verglichen sechs geläufige

Sprachaufgaben und berechneten globale Lateralitätsindices (LIs) bei 46 Patienten mit Hirntumoren. Neben dem Generieren von Reimen zeigte stille Wort-Generierung die robustesten Ergebnisse, und zwar in dem Sinne, dass diese expressive Aufgabe sowohl bei verschiedenen t-Schwellenwerten als auch schwellenunabhängiger Analyse die konsistentesten Resultate für LIs erbrachte [57].

Zur Kalkulation des LI wurden in dieser Arbeit die t-Werte aller Voxel in einem definierten Bereich summiert, sofern der jeweilige Wert des Voxels positiv war. Jansen, et al. (2006) verglichen verschiedene Methoden zum Messen von funktioneller Aktivität in Hinblick auf die Beurteilung hemisphärischer Sprachdominanz bei sechs gesunden Probanden. Die LI-Kalkulation auf Basis von Signalstärke, im Sinne des Ausmaßes an Signaländerung innerhalb einer ROI zwischen Aufgabe und Kontrolle, zeigte sich dabei robuster und reproduzierbarer als beispielsweise Kalkulationen auf Basis der Größe des aktivierten Areals. Das Eingrenzen auf positive t-Werte stellten sie hierbei als elementar heraus, da negative t-Werte (beispielsweise bei einer stärkeren Aktivierung bei der Kontrollaufgabe) dazu führen können, dass die Formel zur LI-Kalkulation ihre Aussagekraft verliert [58].

Die Zielsetzung der LI-Kalkulation in dieser Arbeit war der Vergleich zwischen der strukturellen Asymmetrie des Fasciculus arcuatus und der Lateralisation der funktionellen Areale, die er verbindet. Entsprechend wurde die Messung der Sprachaktivität auf die funktionell definierten Bereiche begrenzt, die als Wernicke- und als Broca-Areal identifiziert wurden.

Zusammenfassend ist fMRT eine valide Methode, um funktionelle Sprachareale zu lokalisieren. Das in dieser Arbeit verwendete Paradigma und die Methode zur Quantifizierung der Sprachaktivität sind zudem besonders geeignet, hemisphärische Sprachdominanz zu erfassen. Die Berechnung von LIs ermöglicht es, die hemisphärische Verteilung von Sprache als Bandbreite verschiedener Ausprägungen an Lateralität darzustellen, anstelle einer diskreten Einteilung in drei Kategorien („links“, „rechts“ und „bilateral“). Zur Veranschaulichung wurden an manchen Stellen dieser Arbeit die gebräuchlichsten LI-Grenzwerte von -0,2 und 0,2 zur Unterteilung in Links-, Rechtsdominanz und symmetrische Ausprägung verwendet; etwaige Korrelationen

zwischen strukturellen und funktionellen Parametern wurden jedoch stets anhand der LI-Werte überprüft.

4.2 Darstellung des Fasciculus arcuatus

4.2.1 Sensitivität und Spezifität

Die klinische Anwendbarkeit von Traktographie zur Darstellung von Fasersträngen im Gehirn wird von zwei grundlegenden Herausforderungen bestimmt. Die erste Herausforderung ist die Definition von Startregionen. Es müssen Regionen gewählt werden, die mit größtmöglicher Sicherheit, auch angesichts physiologischer sowie pathologischer Variationen, Anteile des gesuchten Faserstranges beinhalten, sodass dieser vom Traktographie-Algorithmus rekonstruiert werden kann. Entgegengesetzt dazu ist die zweite Herausforderung, die Traktographie in der dicht gepackten weißen Substanz auf einen spezifischen Faserstrang zu begrenzen und nicht andere Faserstränge zusätzlich anzuschneiden. Es muss also eine Balance zwischen größtmöglicher Sensitivität und größtmöglicher Spezifität gefunden werden, um einen spezifischen Faserstrang isoliert und verlässlich darzustellen.

Mit der in dieser Arbeit verwendeten Methode war es möglich, bei allen 46 Patienten ein *Streamline*-Bündel zu isolieren, das mit Verlauf und Morphologie des AF übereinstimmt. Die Startregionen wurden hierbei ohne Vorkenntnis über die Lokalisation funktioneller Sprachareale gewählt. Dies geschah im Hinblick auf die klinische Fragestellung, Traktographie des Fasciculus arcuatus nicht akzessorisch, sondern gänzlich unabhängig von fMRT durchzuführen, um Informationen über die Zentren der Sprachverarbeitung zu gewinnen.

Die Bedingung, dass *Streamlines* sowohl durch die frontale als auch die temporale ROI verlaufen müssen, verhindert die Rekonstruktion von Fasersträngen wie dem Fasciculus longitudinalis medius. Die Ausschlusskriterien, in erster Linie die *Exclusion*-Maske, welche sagittal durch den Interhemisphärenspalt und transversal durch die sylvische Fissur verläuft, verhindert die Konstruktion von interhemisphärischen *Streamlines* und Verbindungen zwischen der frontalen und temporalen ROI von inferior der sylvischen Fissur. Letzteres verhindert die Rekonstruktion von Fasersträngen wie des Fasciculus frontooccipitalis inferior.

Die Kombination aus der Verwendung sehr großer Startregionen und rigoroser Ausschlusskriterien ermöglicht eine zuverlässige sowie schnelle und einfach durchzuführende Darstellung des Fasciculus arcuatus, auch unter anatomisch erschwerten Bedingungen. Die Darstellung des AF des in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Fallbeispiels wurde wenige Stunden nach der Akquisition der Bildserien durchgeführt und konnte erfolgreich der direkt am Folgetag abgehaltenen radiologischen Besprechung zugeführt werden.

4.2.2 Verwenden von *Seed*- und *Exclusion*-Masken

Das Verwenden von zwei *Seed*-Punkten zur Parzellierung des AF aus dem perisylvischen Netzwerk geht auf Catani et al. (2002) zurück. In einem iterativen Prozess wählten sie zuerst eine Region als *Seed*-Punkt, in der der Verlauf des AF mit größter Sicherheit zu erwarten war und wählten dann eine zweite Region, in der dessen Verlauf angenommen wurde, nicht aber der Verlauf von Fasersträngen, die neben dem AF durch die erste ROI verlaufen und entsprechend ebenfalls rekonstruiert worden wären [59].

Rodrigo, et al. (2008) waren nach Powell, et al. (2007, [60]) die erste Forschungsgruppe, die den Zusammenhang zwischen hemisphärischer Sprachdominanz und struktureller Faserstrangasymmetrie bei Epilepsiepatienten untersuchten und stellten dabei als erste explizit auch den AF dar. Hierfür bedienten sie sich bewusst großer Startregionen, explizit um das Risiko zu minimieren, die für die erfolgreiche Darstellung des AF relevanten Strukturen zu verfehlen. Bei all ihren 20 Patienten konnte so in beiden Hemisphären der AF dargestellt werden [61].

Jedoch sind auch Nachteile mit dem Verwenden großer Startregionen verbunden. Bei zwei *Seed*-Masken von je 16 Kubikvoxeln Größe und 5.000 Samples pro Startpunkt werden in jeder Hemisphäre 20,48 Millionen *Streamlines* generiert. Jede dieser *Streamlines* wiederum wird aus bis zu 2.000 einzelnen Rechenschritten konstruiert. Dies erfordert zum einen eine hohe Rechenleistung, wobei der zeitliche Aufwand durch die Verwendung eines Grafikprozessors um mehr als das Zweihundertfache reduziert werden kann [62]. Zum anderen kommt es, selbst bei strikten Ausschlusskriterien, zur Konstruktion von *Streamlines*, die nicht auf anatomischen Strukturen basieren. Gerade der in dieser Arbeit verwendete probabilistische Algorithmus ist anfällig für Fehlerfortpflanzungen, allerdings waren die falsch-positiven *Streamlines* bei den

vorliegenden Ergebnissen in der überwiegenden Zahl der Fälle deutlich vom *Streamline*-Bündel, das als AF-Repräsentation definiert wurde, abgrenzbar. Dazu zeigten sie in den meisten Fällen Verläufe, die nicht mit der bekannten Anatomie vereinbar sind. Für nachfolgende statistische Analysen wurden sie entfernt, für die klinische Praxis haben diese falsch-positiven *Streamlines* aber wenig Relevanz, da sie leicht als solche erkannt werden können.

4.2.3 Vergleich von Traktographie-Ergebnissen auf Basis ellipsoid-orientierter und rein anatomisch-orientierter Platzierung von *Seed*-Masken

Die Traktographie ohne Vorkenntnis über die Lokalisation funktioneller Sprachareale wurde in dieser Arbeit mit zwei verschiedenen Herangehensweisen zur Platzierung von *Seed*-Masken durchgeführt. Zum einen erfolgte die Platzierung rein orientiert an anatomischen Landmarken. Die entsprechenden Traktographie-Ergebnisse werden als AF_Anat bezeichnet. Zum anderen wurden die Masken orientiert an Gruppierungen von Tensor-Ellipsoiden platziert, die entsprechenden Ergebnisse werden als AF_DTI bezeichnet. Die Herangehensweisen zur ROI-Platzierung orientieren sich somit an makro- und an mikrostrukturellen Eigenschaften des Gehirns und zeigten beide gute Erfolge. Die Orientierung an DTI-Informationen wie dem primären Eigenvektor ist eine häufig verwendete Methode zur Definition von ROIs. In ihrem DTI-Atlas von Hirnfasersträngen beschreiben Catani und Thiebaut de Schotten (2008) den Verlauf des AF beispielsweise orientiert an den nach DEC-Konvention rot eingefärbten Fasern, die zum perisylvischen Kortex ziehen [63]. Durch die Orientierung an Tensor-Ellipsoiden werden in dieser Arbeit neben Informationen über die Richtung von Diffusion (rot = transversaler Verlauf) allerdings zusätzlich auch Informationen über ihre Gerichtetheit (schmal, zigarrenförmig = hohe Anisotropie) in Betracht gezogen. Insofern ermöglicht diese Herangehensweise, spezifischer Areale kortikaler Projektion von Fasersträngen zu identifizieren.

Über alle Vergleiche hinweg zeigen die Ergebnisse von AF_Anat und AF_DTI eine große Übereinstimmung. Der Fokus beider Herangehensweisen zur Platzierung von Masken war jeweils ein anderer (makroskopische anatomische Strukturen oder Ellipsoide), dennoch wurden trotz Variation in der Platzierung der Masken von beiden Methoden die relevanten Strukturen zur erfolgreichen Rekonstruktion des AF erfasst. Die Werte der

strukturellen Parameter, die über AF_Anat und AF_DTI extrahiert wurden, korrelierten ebenfalls statistisch hochsignifikant miteinander. Dieser Umstand kann in erster Linie so verstanden werden, als dass er die Robustheit des Ansatzes, große Masken zu verwenden, unterstreicht. Im Hinblick darauf wurde Cohens Kappa für die qualitative Bewertung der Projektion für AF_DTI und AF_Anat berechnet und zeigte statistisch hochsignifikante Übereinstimmungen von $\kappa = 0,6$ bis $0,82$. Dies kann auch als Hinweis für eine hohe Interrater-Reliabilität gewertet werden und einen der Hauptkritikpunkte an manueller ROI-Definition im klinischen Alltag, die Notwendigkeit anatomischen Expertenwissens, relativieren.

Im direkten Vergleich der beiden Herangehensweisen ist die Orientierung an Tensor-Ellipsoiden zur ROI-Definition aufwändiger und weniger leicht zugänglich, da für die Darstellung der Ellipsoide ein zusätzlicher Datensatz koregistriert werden muss und zudem die anatomischen Landmarken des Strukturbildes weniger deutlich zu erkennen sind. Angesichts der großen Übereinstimmung der Ergebnisse ist der Ansatz von AF_Anat, also die Platzierung großer *Seed*-Masken rein auf Basis anatomischer Kriterien, für den Einsatz in klinischer Praxis besser geeignet.

4.2.4 Traktographie bei perifokalen Ödemen

Dass die Darstellung des AF auch bei Patienten mit ausgeprägtem perifokalem Ödem erfolgreich war, ist unter anderem auf den Einsatz eines probabilistischen Algorithmus zurückzuführen. Im Gegensatz zu deterministischen Algorithmen ist eine reduzierte FA für probabilistische Algorithmen kein Stopp-Kriterium, sondern schlägt sich in einer breiteren Verteilung von Orientierungen in der posterior-Verteilung möglicher Vektoren nieder (*Uncertainty Orientation Distribution Function*, uODF). Li et al. (2013) verglichen einen deterministischen FACT-Algorithmus mit einem auf einem MCMC-Verfahren basierenden Algorithmus zur Darstellung des AF bei 29 Patienten mit angrenzenden Hirntumoren. Ergebnisse der probabilistischen Traktographie erreichten statistisch signifikant häufiger das Broca-Areal und zeigten im Median im Vergleich zur Gegenseite größeres Volumen und Länge als die durch FACT konstruierten *Streamline*-Bündel [64].

In dieser Arbeit wurde bei neun Patienten durch qualitative Begutachtung eine Beeinträchtigung des AF durch eine Raumforderung festgestellt (acht links, einer rechts),

wobei auch in diesen Fällen *Streamline*-Bündel konstruiert wurden, die einer vollständigen Rekonstruktion des AF entsprechen. Bei den acht Patienten mit beeinträchtigtem linken AF zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der mFA sowie eine erhöhte MD. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den Resultaten von Lu, et al. (2003), die diese mikrostrukturellen Parameter bei insgesamt 24 Patienten (zwölf mit hochmalignen Gliomen, zwölf mit Hirnmetastasen) untersuchten. Sie fanden statistisch signifikant erhöhte Werte für MD und reduzierte Werte für FA im peritumoralen Bereich, verglichen mit Bereichen von korrespondierendem, gesund erscheinendem Hirngewebe in der kontralateralen Hemisphäre [65].

Dass die Darstellung des AF in den acht Fällen erfolgreich war und gleichzeitig plausible und statistisch signifikante mikrostrukturelle Veränderungen präsentiert, kann zusätzlich als Erfolg der Traktographie-Methode gewertet werden und gibt für den klinischen Einsatz zusätzliche Prospektiven in der prächirurgischen Diagnostik.

4.3 Validierung der Traktographie-Ergebnisse

Wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben, können Traktographie-Ergebnisse nicht direkt mit der anatomischen Grundwahrheit abgeglichen werden. Eine direkte Validierung von AF_Anat und AF_DTI ist dementsprechend nicht möglich. Im Hinblick auf das Ziel dieser Arbeit, den AF darzustellen und über dessen Verlauf und strukturelle Parameter Informationen über Lokalisation und Seitendominanz der funktionellen Sprachareale von Broca und Wernicke zu gewinnen, wurden die Ergebnisse der fMRT verwendet, um die Ergebnisse der Traktographie zu überprüfen.

Hierfür wurden die Traktographie-Ergebnisse mit den fMRT-Datensätzen koregistriert, um qualitativ zu beurteilen, inwiefern die *Streamline*-Bündel, die ohne Vorkenntnis über die Lokalisation von Spracharealen konstruiert worden waren, auf eben diese Areale projizieren. Zudem wurden die durch die jeweilige fMRT lokalisierten Areale selbst als ROIs verwendet, anhand derer eine weitere Traktographie gestartet wurde.

4.3.1 Funktionell definierte Startregionen für die Traktographie

Es gibt wenig Literatur, in der Traktographie ohne Vorkenntnisse über die Lokalisation funktioneller Sprachareale durchgeführt und erst anschließend durch Koregistrierung von fMRT-Daten auf die Traktographie-Ergebnisse validiert wird. Werden fMRT und

Traktographie unabhängig voneinander, sprich Traktographie auf Basis anatomisch definierter ROIs, durchgeführt, dient dies meist der Parzellierung kortikaler oder axonaler Strukturen (siehe zum Beispiel Hendlar, et al., 2003 [66]). Häufiger, als dass Traktographie unabhängig von fMRT durchgeführt und anschließend mit ihr verglichen wird, wird Traktographie auf Basis von durch fMRT definierten ROIs durchgeführt. Conturo, et al. (1999) verwendeten bereits sehr früh fMRT, um spezifische Faserstränge aus einem deterministischen *whole-brain* Traktogramm zu selektieren. Mittels Photostimulation wurden aktive Areale in der Sehrinde und im Corpus geniculatum laterale des Thalamus identifiziert und als ROIs genutzt, um den Verlauf der Radiatio optica darzustellen [15]. Powell, et al. (2006) verwendeten funktionell definierte ROIs zur Darstellung frontaler und temporaler Faserverbindungen, im Frontallappen auf Basis von Verbgenerierung und verbaler Sprachkompetenz und im Temporallappen auf Basis einer Aufgabe zum Leseverständnis. Dabei stellten sie explizit heraus, dass fMRT-definierte ROIs den Beobachter-Bias reduzieren und ein dezidiertes Tracking von Fasern auf Basis verschiedener einzelner Unterfunktionen von Sprache zulassen, abhängig vom gewählten Paradigma. Allerdings stellten auch sie in ihren Ergebnissen Faserstrangverbindungen fest, die nicht spezifisch mit der Sprachfunktion in Beziehung stehen [67].

In einigen Studien werden auch Traktographie-Ergebnisse auf Basis anatomisch definierter und funktionell definierter ROIs miteinander verglichen. Schonberg, et al. (2006) untersuchten beispielsweise die Unterschiede in Traktographie-Ergebnissen bei Patienten mit Hirntumoren und stellten sie Pyramidenbahn und AF sowohl auf Basis anatomisch und funktionell definierter ROIs dar. Die Sprachfunktion wurde mit einer Aufgabe zur Verbgenerierung untersucht und zeigte Aktivität in Gyrus frontalis inferior und Sulcus temporalis superior. In Fällen, in denen eine Raumforderung den Verlauf des AF beeinträchtigte (und die anatomische ROI-Auswahl teilweise entsprechend angepasst werden musste), konnte der AF durch fMRT-definierte ROIs umfänglicher rekonstruiert werden als durch anatomisch definierte ROIs. Auch bei der Traktographie von gesunden Probanden terminierten die *Streamline*-Bündel auf Basis anatomisch definierter ROIs früher als die auf Basis funktioneller Sprachaktivierung [68].

Broser, et al. (2012) verglichen probabilistische HARDI-Traktographie bei gesunden Kindern auf Basis anatomisch-definierter ROIs und fMRT-definierter ROIs, unter anderem zur Darstellung des AF. Dabei kalkultierten sie unter anderem Lateralitätsindices für die Anzahl erfolgreich konstruierter *Streamlines* (*Number of Streamlines*, NOS). Sie fanden bei Ergebnissen für den AF auf Basis anatomisch-definierter ROIs lediglich einen statistisch nicht-signifikanten Trend zur Linksdominanz, bei den Ergebnissen auf Basis fMRT-definierter ROIs war die NOS hingegen statistisch signifikant linksdominant [69].

In dieser Arbeit korrelierten die NOS der Traktographie-Ergebnisse auf Basis strukturell-orientiert platzierter *Seed*-Masken mit denen funktionell-orientiert platzierter *Seed*-Masken hochsignifikant miteinander, es wurde kein Unterschied festgestellt. Allerdings sind Kinder und Jugendliche in Bezug auf Sprachlateralisation oder Faserstrangasymmetrie aufgrund ihrer noch nicht abgeschlossenen Hirnentwicklung nur begrenzt mit Erwachsenen vergleichbar (siehe beispielsweise Szaflarski, et al., 2006 [70] und Lebel, et al., 2009 [71]).

Zusammenfassend ist die Orientierung an funktionell definierten Regionen zur Definition von ROIs also ein valides Mittel, um mittels Traktographie Faserverbindungen zwischen diesen Regionen darzustellen. Dabei scheint funktionell-orientierte Traktographie teilweise andere und gegebenenfalls vollumfänglichere Ergebnisse zu liefern. In jedem Fall kann aber von einer höheren Spezifität in der Darstellung der gesuchten Faserverbindung zwischen funktionellen Arealen ausgegangen werden, da hier *Streamlines* konstruiert werden, die definitiv zwischen diesen Arealen verlaufen.

Auch in dieser Arbeit wurde Traktographie durchgeführt, deren *Seed*-Masken auf Basis der per fMRT identifizierten funktionellen Areale platziert wurden. Die so konstruierten *Streamline*-Bündel wurden als repräsentativ für die Grundwahrheit der anatomischen Verbindung funktioneller Sprachareale definiert. Das Traktographie-Ergebnis wird, analog zu AF_Anat und AF_DTI, als AF_fMRT bezeichnet.

Es wurden kleinere Masken verwendet, zum einen aus Gründen der Praktikabilität, zum anderen um die Traktographie möglichst spezifisch auf die Darstellung der Verbindung der funktionellen Areale zu begrenzen (siehe Kapitel 2.4.2). Dies schlug sich in einem

deutlich niedrigeren mittleren Volumen nieder, wobei die Anzahl generierter *Streamlines* und die über die gesamte *Connectivity Map* gemittelten Parameter (mFA und MD) weniger oder gar nicht reduziert waren. In Zusammenschau mit der Auswahl der ROI-Platzierung wurde dies als eine höhere Spezifität in der Repräsentation des für die Vermittlung von Sprachfunktion zuständigen Anteils des Faserstrangs interpretiert.

4.3.2 Projektion der Traktographie-Ergebnisse auf funktionell definierte Sprachareale

Angesichts der klinischen Fragestellung dieser Arbeit, inwiefern Traktographie des AF eine Alternative zur fMRT für die Lokalisierung von Spracharealen sein kann, wurden fMRT-Ergebnisse erst im Nachhinein mit den Ergebnissen der strukturell-orientierten Traktographien verglichen. fMRT-Daten wurden mit den Traktographie-Ergebnisse koregistriert und es wurde qualitativ bewertet, inwiefern eine Projektion des ohne Vorkenntnisse über die Lokalisation funktioneller Sprachareale konstruierten *Streamline*-Bündels auf eben jene funktionelle Sprachareale erkennbar ist.

Für die vier Sprachareale waren in 66 bis 82 % der Fälle bei AF_Anat und AF_DTI Projektionen sicher zu erkennen, in 7 - 18 % der Fälle war keine Projektion erkennbar. An dieser Stelle sei noch einmal die in 4.2.3 erwähnte Untersuchung auf Interrater-Reliabilität zwischen AF_Anat und AF_DTI aufgegriffen. Die Ergebnisse der Traktographie-Projektionen waren weitgehend robust gegen Variationen in der Platzierung der *Seed*-Masken, was die Praktikabilität der manuellen Platzierung von großen ROIs im klinischen Alltag unterstreicht.

Interessanterweise zeigt AF_fMRT keine perfekte Projektion auf die funktionellen Sprachareale, obwohl der Traktographie-Algorithmus von eben diesen Positionen aus gestartet wurde. Eine Erklärung könnten die kleineren verwendeten *Seed*-Masken sein, wodurch für AF_fMRT nur annähernd ein Viertel so viele *Streamlines* generiert wurden wie für AF_Anat und AF_DTI. Selbst probabilistische Traktographie-Algorithmen terminieren oftmals weit vor ihrer kortikalen Verbindung. Wie in Kapitel 4.2.4 beschrieben, führt eine niedrige FA, wie sie naturgemäß im Cortex vorzufinden ist, nicht zum Abbruch, aber zu einer breiteren Streuung konstruierter *Streamlines*. Zudem kann dies indirekt zur Terminierung der *Streamline*-Konstruktion führen, wenn dadurch

Ausschlusskriterien wie der Loop-Check (eine *Streamline* kehrt in einer Schleife zu einem Voxel zurück, in dem sie bereits einmal konstruiert wurde) zum Tragen kommen oder die *Streamline* die *Exclusion*-Maske berührt. Die Voxelintensität-Werte der *Connectivity Map* sinken naturgemäß im Bereich niedriger Anisotropie. Zwar wurden die Traktographie-Ergebnisse alle relativ, sprich auf ihre individuell höchsten 10 % der Voxel mit den meisten konstruierten *Streamlines*, begrenzt. Gleichwohl kann es dadurch dazu gekommen sein, dass, absolut gesehen, *Streamlines* häufiger früher terminieren und die Faserstränge spezifischer, aber weniger sensitiv rekonstruiert werden.

Dennoch lässt sich, bei allen drei Methoden zur ROI-Platzierung, in der überwiegenden Zahl der Fälle eindeutig eine Projektion des *Streamline*-Bündels auf die Gebiete der funktionellen Sprachareale erkennen. Entsprechend kann die Aussage getroffen werden, dass vom Verlauf der konstruierten *Streamlines* - ohne Vorkenntnis der Lokalisation funktioneller Sprachareale - mit guter Wahrscheinlichkeit auf die Lokalisation dieser Sprachareale geschlossen werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf *Connectivity Maps*, die auf die obersten 10 % ihrer Voxelintensität begrenzt wurden. Ein niedrigerer Grenzwert und eine damit verbundene höhere Sensitivität könnten in diesem Bezug noch bessere Ergebnisse liefern, wenn auch auf Kosten einer größeren Menge falsch-positiver *Streamlines*.

4.3.3 Übereinstimmung der Morphologie strukturell- und funktionell-definierter ROIs

Um die Übereinstimmung in der Morphologie der *Streamline*-Bündel auf Basis anatomisch-definierter ROIs und auf Basis funktionell-definierter ROIs quantitativ zu erfassen, wurden die Masken binarisiert und miteinander multipliziert. Das Produkt wurde dann durch die Anzahl an Voxeln von AF_fmRT dividiert, welche, wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, als Repräsentation der anatomischen Grundwahrheit definiert wurde. Eine sehr ähnliche Untersuchung wurde von Mancini, et al. (2019) durchgeführt, die Daten von 30 Patienten mit unilateraler TLE untersuchten. Anatomisch wurden ROIs für die Traktographie im inferioren Frontallappen (Partes triangularis et opercularis) und im Temporallappen (Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medius) definiert. Mittels fmRT wurden funktionelle Sprachareale lokalisiert und die Regionen maximaler

Aktivität als Ursprung für sphärische *Seed*-Masken verwendet. Sowohl die anatomisch-orientierten als auch die fMRT-orientierten Traktographie-Ergebnisse wurden auf die obersten 5 % ihrer *Streamline*-Verteilung begrenzt und als Masken übereinandergelegt. Die Anzahl an Voxeln, die in beiden Masken *Streamlines* enthielten, wurden durch die Anzahl an Voxeln aus der anatomisch-definierten Traktographie geteilt. Hierbei ergaben sich Quotienten zwischen ungefähr 0,4 und 0,55, abhängig vom entsprechenden fMRT-Paradigma, von dessen Aktivierungspunkt aus die Traktographie gestartet wurde [72]. In dieser Arbeit wurde hingegen die Traktographie auf Basis fMRT-orientierter *Seed*-Masken als Nenner für die Berechnung des Quotienten verwendet. Da diese als Repräsentation der anatomischen Grundwahrheit definiert wurde, konnte so quantifiziert werden, wie viel vom gesichert als für Sprache zuständigen Anteil des AFs von AF_Anat und AF_DTI dargestellt wurde. In über 90 % der Fälle zeigte sich eine Übereinstimmung von über 60 %. Die Fälle mit Quotienten von unter 0,6 begründen sich damit, dass das *Streamline*-Bündel von AF_fMRT teilweise entweder unter oder über AF_fMRT verlief oder eine ebenso plausible, aber zumindest teilweise andere Morphologie aufwies. Lediglich in einem Fall kam es zu keiner Überschneidung. Dabei handelt es sich um Traktographie-Ergebnisse eines Patienten mit massiver Raumforderung in der entsprechenden Hemisphäre. Erklärungsansätze könnten der Einfluss des perifokalen Ödems auf die uODFs sein oder eine Diskrepanz in der Platzierung der (an die veränderte Morphologie angepassten) anatomisch-definierten *Seed*-Masken und der funktionell-definierten *Seed*-Masken. Mit Mittelwerten von 0,76 bis 0,82 zeigt sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung.

4.4 Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation

Sprache ist ein asymmetrisch organisiertes System. Ein zentraler Aspekt der Fragestellung, inwiefern Traktographie des AF eine Alternative zur fMRT der aktiven Sprachareale sein kann, ist entsprechend, inwiefern Traktographie geeignet ist, diese Asymmetrie darzustellen. Im Folgenden wird zunächst auf die grundlegende strukturelle und funktionelle Asymmetrie von Sprache eingegangen, anschließend auf die Korrelation dieser beiden Aspekte. Dazu werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit Ergebnissen vergleichbarer Studien in einen Kontext gesetzt und anschließend verschiedene Faktoren beleuchtet, die einen Einfluss auf die Korrelation oder ihre Ermittlung haben.

4.4.1 Funktionelle und strukturelle Linksdominanz

Die Auffassung von Sprache als Funktion der linken Hemisphäre besteht seit dem 19. Jahrhundert und geht auf Paul Broca zurück, der als erster (neben Marc Dax, siehe Manning et al., 2011 [73]) einen kausalen Zusammenhang zwischen Aphasie und einer Schädigung des linken Frontallappens herstellte [74]. Obgleich das Verständnis von Sprache seitdem deutlich komplexer geworden ist, ist grundlegend eine hemisphärische Linksdominanz der funktionellen, vor allem der expressiven Sprachaktivität bei den meisten Menschen unbestreitbar.

Beispielsweise untersuchten Mazoyer et al. (2014) eine Gruppe von insgesamt 297 gesunden Probanden, davon 153 Linkshänder, mittels fMRT auf ihre funktionelle Sprachlateralisation. 88 % der Rechtshänder und 78 % der Linkshänder zeigten eine Linksdominanz [75]. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen, mit durchschnittlichen LI-Werten für die funktionelle Sprachaktivität von 0,24 für die frontale und 0,22 für die temporale Aktivierung, ebenfalls auf eine Linksdominanz der Sprache hin.

Die Asymmetrie des AF wurde ebenso in Bezug auf verschiedene mikro- und makrostrukturelle Parameter berichtet. So verwendeten beispielsweise Büchel, et al. (2004) DTI zur Erstellung von FA-Karten bei insgesamt 42 Probanden und fanden im horizontal verlaufenden Bereich des AF statistisch signifikant höhere FA-Werte auf der linken Hemisphäre im Vergleich zur Gegenseite [76]. Ellmore, et al. (2010) stellten mit deterministischer Traktographie den AF bei 23 Epilepsiepatienten dar und fanden eine Linksdominanz der NOS mit durchschnittlichen LI-Werten von 0,52 bei Fensterung der Traktographie auf die obersten 10 % der FA-Werte [77]. Propper, et al. (2010) parzellierten den AF bei 25 Probanden aus deterministischer *whole-brain* Traktographie und fanden statistisch signifikante Linksdominanz von Volumen und Länge [78]. Eichert, et al. (2018) untersuchten das Volumen des AF anhand von probabilistischer Traktographie von 25 Datensätzen aus dem *Human Connectome Project* und verglichen seine Asymmetrie mit dem Fasciculus longitudinalis inferior (IFOF) sowie Messungen des AF in Makaken. Das Volumen des menschlichen AF war statistisch signifikant linksdominant, besonders im Vergleich zum IFOF (Rechtsdominanz) und zum AF von Makaken (keine statistisch signifikante Lateralisierung) [79].

Die Annahme erscheint naheliegend, dass die etablierte hemisphärische Linksdominanz von Sprache und die strukturelle Asymmetrie des AF als Assoziationsbahn zweier zentraler Sprachareale miteinander korrelieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen dies nicht. Abgesehen von der Anzahl generierter *Streamlines*, konnte für keinen der durch die Traktographie erhobenen strukturellen Parameter des AF eine überwiegende Linksdominanz festgestellt werden, mit LI-Mittelwerten von 0,09 für Volumen, 0,3 für NOS und 0,002 für mFA sowie - 0,004 für MD. Kein LI korrelierte signifikant mit den LIs für Sprachaktivierung in den frontalen, temporalen oder beiden Arealen.

4.4.2 Beschreibung von Korrelationen zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation durch Traktographie und fMRT in der Literatur

Traktographie und fMRT wurden bereits in einigen Studien verwendet, um die Korrelation zwischen Sprachlateralisation und Faserstrangasymmetrie des AF zu untersuchen. Typische strukturelle Parameter, die in Bezug auf Lateralisierung untersucht werden, sind das Volumen, die Anzahl und/oder Dichte an generierten *Streamlines* und FA. In der Literatur bestehen allerdings enorme Variabilitäten in den verwendeten Methoden, von verwendeten Traktographie-Algorithmen und fMRT-Paradigmen über die Auswahl von ROIs bis hin zur Definition des AF an sich.

Volumen

Verschiedene Studien haben das Volumen des AF mit der Lateralisation funktioneller Sprachareale verglichen. In der in Kapitel 4.4.1 erwähnten Studie von Propper, et al. (2010) fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation, obwohl neben dem Volumen des AF auch die funktionelle Aktivität in Broca- und Wernicke-Arealen eine statistisch signifikante Linksdominanz aufwies. Lediglich in einer spezifischen Subgruppe (fMRI-LI des Wernicke-Areals und AF-Volumen bei konsistent linkshändigen Patienten unter Ausschluss von Patienten mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz) fand sich eine statistisch signifikant positive Korrelation [78]. Yazbek, et al. (2021) fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied in der hemisphärischen Ausprägung des AF-Volumens, überdies auch keine statistisch signifikante Korrelation zur Sprachlateralisation. Ihre Studie wurde an 30 hochgebildeten, trilingual erzogenen,

gesunden Erwachsenen durchgeführt (15 Linkshänder, 15 Rechtshänder), das verwendete fMRT-Sprachparadigma (Visual Responsive Naming) wurde (in zufälliger Reihenfolge) dreimal, in jeder Sprache einmal, durchgeführt [80].

Andere Studien hingegen berichten von einer signifikanten Korrelation zwischen hemisphärischer Asymmetrie des AF-Volumens und der funktionellen Sprachaktivierung, beispielsweise Vassal, et al. (2016) und Silva, et al. (2017), erstere bei 20 gesunden Probanden [81] und letztere bei 24 Patienten mit Epilepsie. Allerdings schlossen Silva, et al. (2017) 12 ihrer ursprünglich 24 Patienten aufgrund von „Problemen mit Traktographie“ von der statistischen Auswertung aus. Bei einem weiteren Patienten war die Durchführung der fMRT nicht erfolgreich, so dass die berichtete statistische Signifikanz auf weniger als der Hälfte der ursprünglichen Patientenpopulation beruht [82]. Im Einklang mit Yazbeck, et al. (2021) und im Gegensatz zu Propper, et al. (2010), Vassal, et al. (2016) und Silva, et al. (2017) zeigte sich das AF-Volumen beim Großteil der Fälle in dieser Arbeit symmetrisch ausgeprägt. Eine statistisch signifikante Korrelation mit den Lateralitätsindices der aktiven Sprachareale konnte nicht nachgewiesen werden.

Streamlines

Ellmore, et al. (2010) und Yazbek, et al. (2021) untersuchten in ihren jeweiligen Studien die Korrelation zwischen der Anzahl generierter *Streamlines* (NOS) und der funktionellen Lateralisation von Sprache. Yazbeck, et al. (2021) konnten auch hier keine statistisch signifikante Korrelation nachweisen [77]. Ellmore, et al. (2010) ermittelten die hemisphärische Sprachdominanz bei 23 Epilepsiepatienten mittels fMRT der Sprachaktivität im Broca-Areal sowie mittels IAT. Neben der in 4.4.1 erwähnten Linksdominanz der NOS wies auch die funktionelle Sprachlateralisation in der fMRT eine ausgeprägte Linksdominanz auf und zeigte in 80 % der Fälle Übereinstimmung mit IAT-Ergebnissen. Während die Lateralisation der NOS eine statistisch signifikante Vorhersagekraft für die durch IAT ermittelte Sprachdominanz aufwies (mit Übereinstimmung in 19 von 23 Fällen), gab es jedoch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Lateralitätsindices von AF-NOS und fMRT [77].

In einer viel beachteten Studie untersuchten Vernooij, et al. (2007) die relative Faserdichte (RFD, Quotient aus der Anzahl an *Streamlines* des Faserstrangs und der

Gesamtzahl der generierten *Streamlines*) von AF und Pyramidenbahn bei 20 gesunden Probanden, davon 13 Linkshänder. Dazu verwendeten sie einen FACT-Algorithmus und berechneten die hemisphärische Sprachdominanz mit der konventionellen LI-Formel für die Summe an während des Sprachparadigmas (Auditive Verbgenerierung) statistisch signifikant aktivierten Voxeln in Gyrus frontalis inferior und Gyri temporalis superior et medius. Die mittlere RFD des AF war statistisch signifikant größer auf der linken Hemisphäre, unabhängig von der Sprachlateralisation. Für die Gesamtheit der Stichprobe wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den LIs von RFD und funktioneller Sprachaktivität gefunden [83].

In dieser Arbeit zeigte ein Großteil der Patienten eine größere Anzahl erfolgreich generierter *Streamlines* auf der linken Hemisphäre als auf der rechten. Zudem zeigte die gemessene *Number of Streamlines* von allen Parametern die breiteste Streuung, sowohl interindividuell als auch zwischen den verschiedenen Traktographie-Varianten. Im Gegensatz zu den anderen Parametern, die in dieser Arbeit untersucht wurden, wurden die *Streamlines* als absolute Anzahl gemessen, was diese deutlicheren Unterschiede erklären könnte. Wie für allen anderen Parametern wurde für letztlich auch für die hemisphärische Asymmetrie der NOS keine statistisch signifikante Korrelation mit funktioneller Sprachdominanz festgestellt.

Fraktionelle Anisotropie

Die bereits erwähnten Studien von Vassal, et al. (2016), Yazbeck, et al. (2021) und auch von Silva, et al. (2017) konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der fraktionellen Anisotropie des AF und der funktionellen Sprachlateralisation nachweisen [80-82]. Rodrigo, et al. (2008) berichteten hingegen eine statistisch signifikante Korrelation für FA, die bei all ihren Studienteilnehmern (20 Epilepsiepatienten) linksdominant ausgeprägt war. Sie verwendeten die gängige LI-Formel für die funktionelle Sprachaktivierung im Broca-Areal, jedoch eine Subtraktion [$LI = (L-R) \times 100$] für die strukturelle Faserstrangasymmetrie. Zudem beschränkte sich die statistisch signifikante Korrelation auf Patienten mit rechtshemisphärischem epileptischem Fokus [61].

In dieser Arbeit zeigte die über den AF gemittelte FA keine größere Seitendifferenz. Die LIs lagen bei allen Patienten zwischen -0,19 und 0,1, wobei Ausreißer Richtung

Rechtsdominanz mit Blick auf 4.2.4 als reduzierte FA im Bereich perifokaler Ödeme erklärt werden können. Abgesehen von Rodrigo, et al. (2008), wird in keiner der genannten Studien von einer signifikanten Seitendifferenz der FA berichtet. Ferner konnte in dieser Arbeit keine statistisch signifikante Korrelation zwischen FA und funktioneller Sprachdominanz festgestellt werden, die Ergebnisse stehen somit im Einklang mit dem Großteil der herangezogenen Literatur.

Weitere Parameter

Rodrigo, et al. (2008) untersuchten ferner neben FA noch die mittlere Diffusivität des AF, diese zeigte sich symmetrisch ausgeprägt und korrelierte nicht statistisch signifikant mit der funktionellen Sprachlateralisation [61]. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen auch mit diesem Resultat überein. Vassal, et al. (2016) und Yazbeck, et al. (2021) untersuchten in ihren jeweiligen Studien die Länge des AF. In beiden Fällen zeigte sich die Länge des Faserstrangs nicht statistisch signifikant asymmetrisch, zudem fanden auch hier keinen Zusammenhang zur Sprachlateralisation [80, 81].

Resümee

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse präsentiert ein kontroverses Bild der Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation. Es gibt keinen eindeutigen Konsens in Bezug auf die Beziehung zwischen strukturellen Parametern des AF und funktioneller Sprachaktivierung, insbesondere angesichts der erheblichen methodologischen Variation und den durchweg kleinen Stichprobengrößen. Daraus ist zu schließen, dass Traktographie des Fasciculus arcuatus nicht geeignet ist, um verlässliche Rückschlüsse auf die, per fMRT ermittelte, hemisphärische Sprachdominanz zu ziehen.

4.4.3 Untersuchung von Korrelationen zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation mit anderen Methoden

Neben Traktographie und fMRT werden auch andere Untersuchungsmethoden verwendet, um die funktionelle und strukturelle Asymmetrie von Sprache im Gehirn zu erforschen. Auch hier zeigt sich grundsätzlich eine strukturelle Asymmetrie, in der Regel zugunsten der linken Seite. Die Beziehung zwischen struktureller und funktioneller Asymmetrie scheint jedoch komplex und nicht unmittelbar eindeutig zu sein.

Ocklenburg, et al. (2014) berichteten beispielsweise von sowohl positiven als auch negativen Korrelationen von FA-Werten innerhalb des AF mit der Lateralität von fMRT-Ergebnissen der Sprache [84]. Ferner wurden sowohl die strukturelle Asymmetrie des AF als auch die funktionelle Asymmetrie der Sprache mit kortikaler Dicke in Verbindung gebracht. So fanden Phillips, et al. (2011) statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der FA und dem Volumen des AF und der Dicke der Hirnrinde in Bereichen des Broca- und Wernicke Arealen sowie weiteren Bereichen wie dem proximalen Präfrontalkortex und dem inferioren Parietal- und Temporallappen [85]. Eine Korrelation zwischen funktioneller hemisphärischer Sprachdominanz (festgestellt mittels IAT) und kortikalen Strukturen von Pars triangularis gyri frontalis inferior, Gyrus temporalis inferior, dem mesialen Temporallappen und der Insula wurde von Keller, et al. (2018) berichtet [86]. Verhelst, et al. (2021) nutzten eine Fixel-basierte Analyse, eine relativ neue Technik, die Faserstrukturen weißer Substanz auf Basis von Faserpopulationen innerhalb von Voxeln untersucht. Sie fanden eine rechtsdominante Lateralisation von Fixel-Clustern im anterioren Segment des AF sowie eine linksdominante Lateralisation im langen Segment, allerdings keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit funktioneller hemisphärischer Sprachdominanz [87].

4.4.4 Abgrenzung von AF und SLF

Ein Grund für die unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in Bezug auf die Korrelation zwischen hemisphärischer Sprachdominanz und struktureller Asymmetrie des AF könnte die Abgrenzung dieses Faserstrangs von Fasciculus longitudinalis superior (SLF) sein. Die Begriffe AF und SLF wurden und werden teilweise synonym für dasselbe Bündel an Fasersträngen verwendet, beispielsweise von Powell, et al. (2006) [67], Schonberg, et al. (2006) [68] und initial auch Catani, et al. (2002) [59].

Makris, et al. (2005) replizierten die von Petrides und Pandaya (1988) beschriebene Unterteilung des AF [88] erstmals beim Menschen. Demnach ist der SLF in vier Segmente unterteilt, wobei das vierte Segment dem AF entspricht [89]. Andere Autoren wie Yagmurlu, et al. (2016) hingegen definieren den AF als separat vom SLF [90]. Nicht nur im semantischen, sondern auch im morphologischen Sinne sind AF und SLF schwer zu separieren. In der in 4.1.1 erwähnten Studie von Maier-Hein, et al. (2017) wurde der

AF, obwohl nicht als Teil der Grundwahrheit des synthetisch generierten DTI-Datensatzes definiert, von vielen Arbeitsgruppen aus Faseranteilen des SLF und ILF konstruiert [52]. In der Studie von Schilling, et al. (2021) gab es einige Überschneidungen zwischen AF und SLF [53]. Diese Uneinheitlichkeit erschwert es, Forschungsergebnisse vergleichend zu betrachten.

4.4.5 Einfluss von Pathologien auf funktionelle und strukturelle Lateralisation von Sprache und ihre Bestimmung mittels fMRT und Traktographie

Die funktionelle und strukturelle Lateralisation von Sprache kann durch eine Vielfalt an Pathologien beeinflusst werden. Neuroplastizität als Reaktion auf pathologische Veränderungen ist ein offensichtliches Beispiel. Adcock, et al. (2003) untersuchten beispielsweise zwölf gesunde Probanden und 19 rechtshändige Patienten mit TLE mittels IAT und fMRT auf ihre Sprachlateralisation. Während Probanden und Patienten mit rechtsseitiger Epilepsie vergleichbare, linksdominante Sprachlateralisation aufwiesen, war insgesamt die hemisphärische Sprachaktivität bei Patienten mit linksseitiger Epilepsie statistisch signifikant weniger stark linkslateralisiert. Vier der zwölf Patienten mit linksseitiger Epilepsie zeigten eine bilaterale oder rechtslateralisierte Sprachfunktion im IAT, bei Patienten mit rechtsseitiger Epilepsie zeigte sich ausschließlich Linksdominanz [91]. Auch in den Studien von Powell, et al. (2007) und Rodrigo, et al. (2008) berichteten die Autoren von symmetrisch ausgeprägter funktioneller Sprachverteilung bei Patienten mit linksseitiger Epilepsie im Vergleich zu Patienten mit rechtsseitiger Epilepsie oder gesunden Probanden [60, 61]. Neudorf, et al. (2020) untersuchten die Sprachlateralisation von 14 Patienten mit Epilepsie und 14 gesunde Probanden mit fMRT. Patienten mit rechtsseitigem epileptischem Fokus waren nicht nur stärker nach links lateralisiert als Patienten mit linksseitigem Fokus, sondern auch stärker als gesunde Probanden [92].

Auch Hirntumoren haben Einfluss auf Lateralisation von Sprache und sogar auf die Lokalisation funktioneller Sprachareale. Holodny, et al. (2002) und Petrovic, et al. (2004) berichteten in Fallpräsentationen von Patienten mit Hirntumoren in der Nähe funktioneller Sprachareale. Der Patient von Holodny, et al. (2002) wies ein Astrozytom im linken Frontallappen auf, eine fMRT-Untersuchung zeigte eine linksdominante Aktivierung im Wernicke-Areal, jedoch eine rechtsdominante Aktivierung im Broca-

Areal. Andersherum zeigte der Patient von Petrovic, et al. (2004) ein Astrozytom im linken temporoparietalen Bereich, die frontale Sprachaktivierung war hier linksdominant und die temporale Aktivierung rechtsdominant. In beiden Fällen wird diese Diskordanz von den Autoren auf eine Verlegung des betroffenen Sprachareals auf die kontralaterale Hemisphäre zurückgeführt [93, 94].

Nicht nur kann die hemisphärische Organisation von Sprache von Pathologien beeinträchtigt werden, sondern auch die Möglichkeiten zu ihrer Ermittlung. Bei Hirntumoren sind die veränderte Morphologie und perifokale Ödeme offensichtliche Hindernisse in der Traktographie (siehe Kapitel 4.2.4), aber auch fMRT kann durch Raumforderungen beeinträchtigt werden. Holodny, et al. (2000) stellten in einer frühen Studie zu diesem Thema ein statistisch signifikant reduziertes Aktivitätsvolumen in der Hemisphäre mit Hirntumoren fest, was sie auf einen Verlust der vaskulären Autoregulation und raumfordernde Effekte auf das venöse System im entsprechenden Bereich zurückführten [95]. Das Missverhältnis zwischen neuronaler Aktivität und korrespondierenden Änderungen im zerebralen Blutfluss wird als neurovaskuläre Entkopplung bezeichnet und kann sich selbst bei niedriggradigen Gliomen negativ auf das BOLD-Signal auswirken (siehe beispielsweise Pillai, et al., 2011 [96]).

Auch Epilepsie kann zu mikrostrukturellen Veränderungen des Hirngewebes führen, beispielsweise Demyelinisierung. Zum einen kann Traktographie dazu genutzt werden, diese Veränderungen zu untersuchen, zum anderen kann sie von diesen Veränderungen aber auch erschwert oder in ihren Ergebnissen verändert werden (siehe Rodriguez-Cruces, et al., 2015 [97]).

Zusammenfassend wird die Untersuchung des Verhältnisses der strukturellen und funktionellen Eigenschaften von Sprache durch Pathologien auf zwei Ebenen beeinträchtigt. Zum einen können Pathologien die Lateralisation der funktionellen, strukturellen oder beider Aspekte der Sprache beeinflussen, was es erschwert, generelle Aussagen über deren Beziehung zu treffen. Zum anderen können Pathologien auch einen Einfluss auf die Methoden haben, mit denen strukturelle und funktionelle Eigenschaften von Sprache untersucht werden sollen.

Pathologische Einflüsse könnten zudem eine Erklärung dafür sein, warum in manchen Studien von signifikanten Korrelationen zwischen Faserstrangasymmetrie und Sprachlateralisation in spezifischen Subgruppen berichtet wird, beispielsweise bei Rodrigo, et al. (2008) [61].

4.4.6 Sprachmodell

In dieser und vielen weiteren Arbeiten werden die Areale von Wernicke und Broca in Bezug auf Sprache und ihrer hemisphärische Lateralisation berücksichtigt. Die zentrale Bedeutung dieser funktionellen Sprachareale ist unbestreitbar, jedoch hat sich das Verständnis von Sprache deutlich erweitert und ist zu einem komplexen System mit verschiedenen, teils widersprüchlichen Theorien und Erklärungsversuchen geworden.

Ein aktuelles und populäres Modell ist beispielsweise das „Dual Stream Model“ von Hickok und Poeppel (2000, 2007) [98, 99]. Eine exakte Abtrennung von „Sprache“ als Konzept ist aufgrund der zahlreichen Querverbindungen und -bezüge kaum zu definieren. Beispielsweise hat auch das Lesen, und damit das visuelle Wort-Form Areal, eine große Bedeutung in der Entwicklung und dem Verwenden von Sprache (siehe z.B. Chen, et al., 2019 [100]).

Den Arealen von Broca und Wernicke kommt insofern eine zentrale, jedoch keinesfalls alleinige Rolle in Bezug auf Sprache zu. Tremblay und Dick (2016) kritisieren in ihrer Literaturstudie das geläufige Verständnis des Broca- und Wernicke-Areals als veraltet, nicht einheitlich definiert und lückenhaft in Bezug auf die Beschreibung von Sprache als Modell. Hierbei gehen sie auch auf Faserstränge jenseits des AF ein, denen eine Funktion zur Vermittlung von Sprachfähigkeiten zugesprochen wird. Allein zwischen Temporal- und Frontallappen verlaufen neben dem Fasciculus arcuatus noch Fasciculus uncinatus, Capsula externa, bzw. extrema und Fasciculus frontooccipitalis inferior, deren Beteiligung an der Vermittlung verschiedener Aspekte von Sprache Gegenstand aktiver Forschung ist [101].

Der Fasciculus arcuatus und die kortikalen Regionen des inferioren Frontal- und posterioren Temporallappens haben unbestreitbare klinische Bedeutung für den Besitz von, bzw. Defiziten in der Sprachfähigkeit. Dennoch kann die Komplexität und Uneinheitlichkeit der Definition von Sprache und ihrer assoziierten Strukturen ein

weiterer Grund für das Fehlen eines eindeutigen Zusammenhangs zwischen strukturellen Parametern des AF und den funktionellen Arealen von Wernicke und Broca sein.

4.4.7 Funktionen des Fasciculus arcuatus jenseits der Vermittlung von Sprache

Ein weiterer zentraler Aspekt in der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der funktionellen Sprachlateralisation und der strukturellen Asymmetrie des AF sind die Funktionen des AF abseits von Sprache. Hierbei findet vor allem der rechte AF Beachtung. Gharabaghi, et al. (2009) reproduzierten eine von Catani, et al. (2005) dargestellte Dreiteilung des linken AF in einen direkten und zwei indirekte Anteile auch auf der rechten Hemisphäre [34, 102]. Dass die Segmentierung des AF bilateral vorhanden ist, lässt darauf schließen, dass ihre Bedeutung über die dedizierte Verbindung der drei klassischen Sprachareale von Broca, Wernicke und Geschwind hinausgeht.

Visuell-räumliche Verarbeitung und Orientierung scheinen essenzielle Aufgaben des rechtshemisphärischen AF zu sein. Karnath, et al. (2001) identifizierten den Temporallappen, explizit dessen superioren Anteil (BA 42 und BA 22, als topographisches Analogon der linkshemisphärischen Sprachregion) als zentrale Lokalisation für die Funktion der räumlichen Orientierung. Evolutionsgeschichtlich gehen die Autoren von räumlicher Orientierung als bitemporale Funktion aus, die durch die Entwicklung der Sprache auf die rechte Hemisphäre verdrängt wurde [103].

In einer Studie mit 140 Patienten mit rechtsseitigem Schlaganfall verglichen Karnath, et al. (2009) die geschädigten Hirnareale von Schlaganfallpatienten mit räumlichem Neglect und den geschädigten Hirnarealen von Schlaganfallpatienten, die keinen räumlichen Neglect aufwiesen. Bei Patienten mit räumlichem Neglect waren vor allem Anteile der perisylvischen grauen Substanz, unter anderem die kortikalen Areale des superioren Temporal-, sowie des inferioren Frontal- und inferioren Parietallappen, statistisch signifikant häufiger betroffen als bei Patienten ohne Neglect. Schäden an Fasersträngen schienen allerdings eine untergeordnete Rolle zu spielen, lediglich 3,4 - 10,9 % der Fläche, die bei Patienten mit Neglect statistisch signifikant häufiger geschädigt war, beinhaltete Faserstränge des perisylvischen Netzwerks [104].

Die Rolle des perisylvischen Areals und seines axonalen Netzwerks bleibt Gegenstand aktiver Forschung. Beispielsweise beschrieben Ciaraffa, et al. (2013) den Fall eines 51-jährigen Patienten mit visuellem Neglect, bei dem bitemporal der AF dargestellt und eine

Läsion im rechten AF nachgewiesen werden konnte [105]. In einer Studie mit 85 Schlaganfallpatienten stellten Thiebaut de Schotten, et al. (2014) das anteriore indirekte Segment des AF als statistisch signifikanten Prädiktor für räumlichen Neglect fest [106].

Zusammenfassend scheinen die Strukturen des rechten perisylvischen Areals, und dabei nicht zuletzt der AF, eine Rolle in der visuell-räumlichen Verarbeitung und Orientierung zu spielen, also einer gänzlich anderen Funktion als der der Sprache.

4.4.8 Schlussfolgerung zur Beziehung zwischen Asymmetrie des AF und hemisphärischer Dominanz der Sprachareale von Wernicke und Broca

Die in Kapitel 4.4 beschriebenen Ergebnisse aus der Literatur lassen sich wie folgt zusammenfassen: Der AF ist weder der einzige Faserstrang, der in die Vermittlung von Sprachfunktionen involviert ist, noch ist die Vermittlung von Sprachfunktionen seine einzige Aufgabe. Zudem ist Sprache ein komplexes System, das weit über die Grenzen der Broca- und Wernicke-Regionen hinausreicht. In Zusammenschau dieser Faktoren ist das Fehlen einer direkten Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie des AF und hemisphärischer Dominanz der Sprachareale, wie es in dieser Arbeit festgestellt wurde, plausibel.

4.5 Limitationen

In Bezug auf die Aussagekraft der hier vorliegenden Ergebnisse sollten einige Limitationen der durchgeführten Methodik beachtet werden.

4.5.1 Fehlende Segmentierung des AF

In dieser Arbeit wurde der AF durch einen 2-Masken Ansatz dargestellt, mit ROIs im inferioren Frontallappen und im posterioren Temporallappen. Der Parietallappen mit dem darin enthaltenen Geschwind-Areal (siehe Geschwind, 1970 [107]) wurde nicht als dritte ROI verwendet. Dadurch ist keine Unterteilung des AF in seine drei Segmente möglich, wie sie von Catani, et al. (2005) etabliert wurde [34]. Entsprechend können keine Aussagen über etwaige, auf bestimmte Abschnitte des AF begrenzte Unterschiede getroffen werden.

Piervincenzi, et al. (2016) beispielsweise verwendeten deterministische Traktographie, um den AF bei 20 gesunden Probanden darzustellen, und platzierten ROIs in den anatomischen Äquivalenten des Broca-, Wernicke- und Geschwind-Areals im standardisierten MNI-Raum. Ihre Ergebnisse wiesen eine signifikant linkslateralisierte NOS im direkten (langen) und dem posterioren Segment des AF auf, jedoch eine rechtslateralisierte NOS im anterioren Segment. Dennoch beobachteten sie für keines der AF-Segmente eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Faserstrangasymmetrie und funktioneller Sprachlateralisation [108]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den in Kapitel 4.4.3 beschriebenen Resultaten von Verhelst, et al. (2021), die ebenfalls eine strukturelle Rechtsdominanz des anterioren und eine Linksdominanz des langen Segmentes berichteten, ebenfalls ohne Korrelation zur Sprachlateralisation [87]. Etwaige, gegenteilige Lateralisationen in einzelnen Abschnitten des AF könnten in ihrer Summe also fälschlicherweise als seitengleiche Ausprägung struktureller Parameter gewertet worden sein.

Zudem scheinen die unterschiedlichen Segmente des AF verschiedene Aspekte der Sprachfunktion zu vermitteln. In einer Studie mit 32 Patienten mit Schlaganfallinduzierter Aphasie stellten Ivanova, et al. (2021) den AF mittels HARDI-basierter Traktographie dar und verglichen die mikrostrukturellen Eigenschaften seiner einzelnen Segmente mit den unterschiedlichen aphasischen Störungen der Patienten. Dabei zeigte das anteriore Segment vor allem eine Beteiligung am Benennen und der flüssigen Sprache, das posteriore Segment am Sprachverständnis und das direkte Segment ebenfalls am Benennen. Der rechte AF schien dabei nicht beteiligt zu sein [109].

Zusammenfassend weisen andere Forschungsergebnisse also auf eine erhöhte Komplexität innerhalb des AFs hin, die von der in dieser Arbeit verwendeten Methode nicht erfasst werden kann.

4.5.2 Keine Informationen über den Einfluss von Händigkeit

Händigkeit wurde im Rahmen der Untersuchungen in dieser Studie nicht erfasst, wird aber oft als möglicher Faktor im Kontext von Sprachlateralisation und/oder Faserstrangasymmetrie untersucht. Knecht, et al. (2000) untersuchten die hemisphärische Sprachdominanz 326 gesunder Probanden mittels funktioneller transkranieller Doppler-

Sonographie und stellten ein beinahe lineares Verhältnis zwischen hemisphärischer Sprachdominanz und Händigkeit fest [110].

Vernooij, et al. (2007) fanden in ihrer in Kapitel 4.4.2 beschriebenen Studie, in der 65 % der Probanden Linkshänder waren, keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Lateralitätsindices von RFD und funktioneller Sprachdominanz für Rechtshänder, wohl jedoch explizit für Linkshänder [83]. Auch Propper, et al. (2010) fanden in ihrer ebenfalls in 4.4.2 beschriebenen Studie einen Zusammenhang zwischen Händigkeit und hemisphärischer Sprachdominanz. So war beispielsweise die funktionelle Aktivität im Broca-Areal bei Rechtshändern größer in der linken Hemisphäre, nicht jedoch bei Linkshändern [78]. Mazoyer, et al. (2014) hingegen kamen in ihrer in 4.4.1 erwähnten Studie zu dem Schluss, dass jedwede Übereinstimmung zwischen Händigkeit und Sprachlateralisation zufällig bedingt sei, abgesehen von einer kleinen Gruppe an Individuen, die für beide Attribute eine ausgeprägte Rechtsdominanz aufweisen [75].

Allendorfer, et al. (2016) untersuchten 240 gesunde Probanden, 82 davon mit „atypischer Händigkeit“ ($\hat{=}$ Nicht-Rechtshänder, festgestellt durch das Edinburgh Handedness Inventory) mittels fMRT und deterministischer Traktographie des AF. Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen Händigkeit und dem Ausmaß der Lateralisation von NOS, welche eher linksdominant ausgeprägt war, und FA, welche symmetrisch verteilt war. Laut den Autoren legen ihre Ergebnisse das Fehlen einer Beziehung zwischen mit DTI untersuchter struktureller Asymmetrie des AF und hemisphärischer Sprachdominanz nahe. Letztere korrelierte jedoch statistisch signifikant mit dem Ausmaß der Händigkeit [111].

Händigkeit und Fasersymmetrie sind Gegenstand aktiver Forschung, insbesondere der SLF I scheint in Bezug auf eine etwaige Korrelation vielversprechend (siehe beispielsweise Budisavljevic, et al., 2021 [112]). Dies könnte ein Erklärungsansatz für die Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen einschlägiger Studien sein, da die Abgrenzung von AF und SLF, wie in Kapitel 4.4.4 beschrieben, schwierig und die semantische Trennung nach wie vor uneinheitlich ist.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern probabilistische Traktographie des Fasciculus arcuatus eine Alternative für fMRT in der Lokalisation der funktionellen Sprachareale von Broca und Wernicke darstellen kann. Dafür wurden bei einer Gruppe von Patienten drei Bildgebungs-Datensätze untersucht: ein anatomisches Strukturbild (MP-RAGE), eine fMRT-Sequenz zur Darstellung der Sprachareale und ein DTI-Datensatz. Traktographie wurde orientiert an makro- (anatomische Landmarken) und/oder mikrostrukturellen (DTI-Ellipsoide) Eigenschaften durchgeführt, ohne Vorkenntnis über die Lokalisation von Spracharealen. Diese Herangehensweise war erfolgreich in der Darstellung des Fasciculus arcuatus, sowohl bei Patienten mit Epilepsie als auch bei Patienten mit zum Teil massiven Raumforderungen. Zudem wurde Traktographie auch direkt orientiert an den Ergebnissen der fMRT durchgeführt. So konnten Darstellungen des AF, die ohne Vorkenntnisse über die Lokalisation von Spracharealen erstellt worden waren, mit Darstellungen des AF, die per Definition auf die Verbindung der funktionellen Sprachareale fokussiert waren, verglichen werden. Die Traktographieergebnisse wurden auf ihre strukturellen Eigenschaften und Morphologie hin untersucht und untereinander verglichen, wobei sich eine deutliche Konkordanz feststellen ließ. Ferner wurden die strukturellen Eigenschaften und insbesondere deren asymmetrische Ausprägung mit der Ausprägung der funktionellen Sprachaktivierung und hemisphärischen Sprachdominanz verglichen. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Projektion der AF-Darstellungen und der Lokalisation der funktionellen Sprachareale. Jedoch war keinerlei statistisch signifikante Korrelation zwischen der Lateralität der strukturellen Parameter und der hemisphärischen Sprachdominanz feststellbar, weder für die Traktographie, die ohne Vorkenntnisse über die Lokalisation funktioneller Sprachareale durchgeführt worden war, noch für die Traktographie, die explizit daran ausgerichtet wurde.

Auf Basis der Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext des aktuellen Standes der Fachliteratur lassen sich folgende Aussagen zusammenfassen:

Die angewandte Methode ist robust und gut geeignet, den Fasciculus arcuatus darzustellen, auch bei veränderter Morphologie des Patienten, in Regionen niedriger FA und ohne Vorkenntnisse über die Lokalisation der funktionellen Sprachareale.

Die Traktographie ist geeignet, um vom Verlauf der *Streamline*-Bündel auf die potenziellen Lokalisationen aktiver Sprachareale zu schließen. Da keine Korrelation zwischen strukturellen Parametern des Fasciculus arcuatus und der Aktivität funktioneller Sprachareale gefunden wurde, ist die Methode jedoch nicht geeignet, Aussagen über die hemisphärische Sprachdominanz zu treffen.

Die Traktographie des Fasciculus arcuatus ist demnach kein vollständiger Ersatz für fMRT zur Lokalisation von Spracharealen. Sie kann jedoch wichtige Informationen über dessen Verlauf und strukturelle Beschaffenheit liefern. In Fällen, in denen eine fMRT der Sprachareale nicht möglich ist, kann Traktographie des AF orientierende Informationen bieten, die für klinische Fragestellungen hilfreich sein können.

Literaturverzeichnis

1. Hahn, E.L., *Spin Echoes*. Physical Review, 1950. **80**(4): p. 580-594.
2. Stejskal, E.O. and J.E. Tanner, *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient*. Journal of Chemical Physics, 1965. **42**: p. 288.
3. Tanner, J.E. and E.O. Stejskal, *Restricted Self-Diffusion of Protons in Colloidal Systems by the Pulsed-Gradient, Spin-Echo Method*. The Journal of Chemical Physics, 1968. **49**(4): p. 1768-1777.
4. Cleveland, G.G., et al., *Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water*. Biophys J, 1976. **16**(9): p. 1043-53.
5. Chenevert, T.L., J.A. Brunberg, and J.G. Pipe, *Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo*. Radiology, 1990. **177**(2): p. 401-5.
6. Beaulieu, C., *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 435-55.
7. Basser, P.J. and D.K. Jones, *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 456-67.
8. Basser, P.J., *Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images*. NMR Biomed, 1995. **8**(7-8): p. 333-44.
9. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI*. J Magn Reson B, 1996. **111**(3): p. 209-19.
10. Pajevic, S. and C. Pierpaoli, *Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain*. Magn Reson Med, 1999. **42**(3): p. 526-40.
11. Pierpaoli, C. and P.J. Basser, *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 893-906.
12. Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan, *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophys J, 1994. **66**(1): p. 259-67.
13. Basser, P., *Fiber-tractography via diffusion tensor MRI (DT-MRI)*. 1998.
14. Basser, P.J., et al., *In vivo fiber tractography using DT-MRI data*. Magn Reson Med, 2000. **44**(4): p. 625-32.
15. Conturo, T.E., et al., *Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(18): p. 10422-7.
16. Mori, S., et al., *Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. Ann Neurol, 1999. **45**(2): p. 265-9.
17. Perge, J.A., et al., *Why do axons differ in caliber?* J Neurosci, 2012. **32**(2): p. 626-38.
18. Behrens, T.E., et al., *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging*. Magn Reson Med, 2003. **50**(5): p. 1077-88.
19. Fox, P.T. and M.E. Raichle, *Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(4): p. 1140-4.

20. Pauling, L. and C.D. Coryell, *The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1936. **22**(4): p. 210-6.
21. Thulborn, K.R., et al., *Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field*. Biochim Biophys Acta, 1982. **714**(2): p. 265-70.
22. Ogawa, S., et al., *Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields*. Magn Reson Med, 1990. **14**(1): p. 68-78.
23. Logothetis, N.K., et al., *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature, 2001. **412**(6843): p. 150-7.
24. Kwong, K.K., et al., *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(12): p. 5675-9.
25. Ogawa, S., et al., *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(13): p. 5951-5.
26. Mugler, J.P., 3rd and J.R. Brookeman, *Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE)*. Magn Reson Med, 1990. **15**(1): p. 152-7.
27. Mugler, J.P., 3rd and J.R. Brookeman, *Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence*. J Magn Reson Imaging, 1991. **1**(5): p. 561-7.
28. Rorden, C. and M. Brett, *Stereotaxic display of brain lesions*. Behav Neurol, 2000. **12**(4): p. 191-200.
29. Smith, S.M., et al., *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S208-19.
30. Jenkinson, M., et al., *Fsl*. Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 782-90.
31. Smith, S.M., *Fast robust automated brain extraction*. Hum Brain Mapp, 2002. **17**(3): p. 143-55.
32. Behrens, T.E., et al., *Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?* Neuroimage, 2007. **34**(1): p. 144-55.
33. Hernandez, M., et al., *Accelerating fibre orientation estimation from diffusion weighted magnetic resonance imaging using GPUs*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e61892.
34. Catani, M., D.K. Jones, and D.H. ffytche, *Perisylvian language networks of the human brain*. Ann Neurol, 2005. **57**(1): p. 8-16.
35. Nucifora, P.G., et al., *Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus*. Neuroreport, 2005. **16**(8): p. 791-4.
36. Parker, G.J., et al., *Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain*. Neuroimage, 2005. **24**(3): p. 656-66.
37. Frey, S., et al., *Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography*. J Neurosci, 2008. **28**(45): p. 11435-44.
38. Glasser, M.F. and J.K. Rilling, *DTI tractography of the human brain's language pathways*. Cereb Cortex, 2008. **18**(11): p. 2471-82.
39. Rilling, J.K., et al., *The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI*. Nat Neurosci, 2008. **11**(4): p. 426-8.

40. Schlaug, G., S. Marchina, and A. Norton, *Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy*. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. **1169**: p. 385-94.
41. Agosta, F., et al., *Language networks in semantic dementia*. *Brain*, 2010. **133**(Pt 1): p. 286-99.
42. Halwani, G.F., et al., *Effects of practice and experience on the arcuate fasciculus: comparing singers, instrumentalists, and non-musicians*. *Front Psychol*, 2011. **2**: p. 156.
43. Catani, M., et al., *Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation*. *Cortex*, 2012. **48**(10): p. 1262-87.
44. Fernandez-Miranda, J.C., et al., *High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications*. *Neurosurgery*, 2012. **71**(2): p. 430-53.
45. Martino, J., et al., *Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study*. *Brain Struct Funct*, 2013. **218**(1): p. 105-21.
46. Yeh, F.C., et al., *Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy*. *PLoS One*, 2013. **8**(11): p. e80713.
47. Forkel, S.J., et al., *Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks*. *Brain*, 2014. **137**(Pt 7): p. 2027-39.
48. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. *Biometrics*, 1977. **33**(1): p. 159-74.
49. Lin, C.P., et al., *Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts*. *Neuroimage*, 2001. **14**(5): p. 1035-47.
50. Knosche, T.R., et al., *Validation of tractography: Comparison with manganese tracing*. *Hum Brain Mapp*, 2015. **36**(10): p. 4116-34.
51. Fernandez-Miranda, J.C., et al., *Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain*. *Neurosurgery*, 2008. **62**(6 Suppl 3): p. 989-1026; discussion 1026-8.
52. Maier-Hein, K.H., et al., *The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography*. *Nat Commun*, 2017. **8**(1): p. 1349.
53. Schilling, K.G., et al., *Tractography dissection variability: What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset?* *Neuroimage*, 2021. **243**: p. 118502.
54. Yetkin, F.Z., et al., *Functional magnetic resonance imaging assessment of the risk of postoperative hemiparesis after excision of cerebral tumors*. Vol. 4. 1997. 253-257.
55. Bizzi, A., et al., *Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping*. *Radiology*, 2008. **248**(2): p. 579-89.
56. Bauer, P.R., et al., *Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. **85**(5): p. 581-8.
57. Pillai, J.J. and D. Zaca, *Relative utility for hemispheric lateralization of different clinical fMRI activation tasks within a comprehensive language paradigm battery*

- in brain tumor patients as assessed by both threshold-dependent and threshold-independent analysis methods.* Neuroimage, 2011. **54 Suppl 1**: p. S136-45.
58. Jansen, A., et al., *The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI-robustness and reproducibility.* Neuroimage, 2006. **33**(1): p. 204-17.
 59. Catani, M., et al., *Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain.* Neuroimage, 2002. **17**(1): p. 77-94.
 60. Powell, H.W., et al., *Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy.* Neuroimage, 2007. **36**(1): p. 209-21.
 61. Rodrigo, S., et al., *Language lateralization in temporal lobe epilepsy using functional MRI and probabilistic tractography.* Epilepsia, 2008. **49**(8): p. 1367-76.
 62. Hernandez-Fernandez, M., et al., *Using GPUs to accelerate computational diffusion MRI: From microstructure estimation to tractography and connectomes.* Neuroimage, 2019. **188**: p. 598-615.
 63. Catani, M. and M. Thiebaut de Schotten, *A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections.* Cortex, 2008. **44**(8): p. 1105-32.
 64. Li, Z., et al., *Diffusion tensor tractography of the arcuate fasciculus in patients with brain tumors: Comparison between deterministic and probabilistic models.* J Biomed Sci Eng, 2013. **6**(2): p. 192-200.
 65. Lu, S., et al., *Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(5): p. 937-41.
 66. Hendler, T., et al., *Delineating gray and white matter involvement in brain lesions: three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging.* J Neurosurg, 2003. **99**(6): p. 1018-27.
 67. Powell, H.W., et al., *Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional MRI and tractography study.* Neuroimage, 2006. **32**(1): p. 388-99.
 68. Schonberg, T., et al., *Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI.* Neuroimage, 2006. **30**(4): p. 1100-11.
 69. Broser, P.J., et al., *Functional MRI-guided probabilistic tractography of cortico-cortical and cortico-subcortical language networks in children.* Neuroimage, 2012. **63**(3): p. 1561-70.
 70. Szaflarski, J.P., et al., *fMRI study of language lateralization in children and adults.* Hum Brain Mapp, 2006. **27**(3): p. 202-12.
 71. Lebel, C. and C. Beaulieu, *Lateralization of the arcuate fasciculus from childhood to adulthood and its relation to cognitive abilities in children.* Hum Brain Mapp, 2009. **30**(11): p. 3563-73.
 72. Mancini, M., et al., *Automated fiber tract reconstruction for surgery planning: Extensive validation in language-related white matter tracts.* Neuroimage Clin, 2019. **23**: p. 101883.
 73. Manning, L. and C. Thomas-Anterion, *Marc Dax and the discovery of the lateralisation of language in the left cerebral hemisphere.* Rev Neurol (Paris), 2011. **167**(12): p. 868-72.
 74. Broca, P., *Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau.* Bulletin de la Société Anthropologique, 1861(2): p. 235-238.

75. Mazoyer, B., et al., *Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e101165.
76. Buchel, C., et al., *White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study*. Cereb Cortex, 2004. **14**(9): p. 945-51.
77. Ellmore, T.M., et al., *Temporal lobe white matter asymmetry and language laterality in epilepsy patients*. Neuroimage, 2010. **49**(3): p. 2033-44.
78. Propper, R.E., et al., *A combined fMRI and DTI examination of functional language lateralization and arcuate fasciculus structure: Effects of degree versus direction of hand preference*. Brain Cogn, 2010. **73**(2): p. 85-92.
79. Eichert, N., et al., *What is special about the human arcuate fasciculus? Lateralization, projections, and expansion*. Cortex, 2018.
80. Yazbek, S., et al., *Tractography of the arcuate fasciculus in healthy right-handed and left-handed multilingual subjects and its relation to language lateralization on functional MRI*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 20936.
81. Vassal, F., et al., *Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0152614.
82. Silva, G. and A. Citterio, *Hemispheric asymmetries in dorsal language pathway white-matter tracts: A magnetic resonance imaging tractography and functional magnetic resonance imaging study*. Neuroradiol J, 2017. **30**(5): p. 470-476.
83. Vernooij, M.W., et al., *Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fMRI and DTI study*. Neuroimage, 2007. **35**(3): p. 1064-76.
84. Ocklenburg, S., K. Hugdahl, and R. Westerhausen, *Structural white matter asymmetries in relation to functional asymmetries during speech perception and production*. Neuroimage, 2013. **83**: p. 1088-97.
85. Phillips, O.R., et al., *Topographical relationships between arcuate fasciculus connectivity and cortical thickness*. Hum Brain Mapp, 2011. **32**(11): p. 1788-801.
86. Keller, S.S., et al., *A voxel-based asymmetry study of the relationship between hemispheric asymmetry and language dominance in Wada tested patients*. Hum Brain Mapp, 2018. **39**(7): p. 3032-3045.
87. Verhelst, H., et al., *Fibre-specific laterality of white matter in left and right language dominant people*. Neuroimage, 2021. **230**: p. 117812.
88. Petrides, M. and D.N. Pandya, *Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey*. J Comp Neurol, 1988. **273**(1): p. 52-66.
89. Makris, N., et al., *Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study*. Cereb Cortex, 2005. **15**(6): p. 854-69.
90. Yagmurlu, K., et al., *Fiber tracts of the dorsal language stream in the human brain*. J Neurosurg, 2016. **124**(5): p. 1396-405.
91. Adcock, J.E., et al., *Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy*. Neuroimage, 2003. **18**(2): p. 423-38.

92. Neudorf, J., et al., *Language lateralization differences between left and right temporal lobe epilepsy as measured by overt word reading fMRI activation and DTI structural connectivity*. *Epilepsy & Behavior*, 2020. **112**.
93. Holodny, A.I., et al., *Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma*. *J Comput Assist Tomogr*, 2002. **26**(6): p. 941-3.
94. Petrovich, N.M., et al., *Isolated translocation of Wernicke's area to the right hemisphere in a 62-year-man with a temporo-parietal glioma*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004. **25**(1): p. 130-3.
95. Holodny, A.I., et al., *The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000. **21**(8): p. 1415-22.
96. Pillai, J.J. and D. Zaca, *Clinical utility of cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas*. *World J Clin Oncol*, 2011. **2**(12): p. 397-403.
97. Rodriguez-Cruces, R. and L. Concha, *White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities*. *Quant Imaging Med Surg*, 2015. **5**(2): p. 264-78.
98. Hickok, G. and D. Poeppel, *Towards a functional neuroanatomy of speech perception*. *Trends Cogn Sci*, 2000. **4**(4): p. 131-138.
99. Hickok, G. and D. Poeppel, *The cortical organization of speech processing*. *Nat Rev Neurosci*, 2007. **8**(5): p. 393-402.
100. Chen, L., et al., *The visual word form area (VWFA) is part of both language and attention circuitry*. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 5601.
101. Tremblay, P. and A.S. Dick, *Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology*. *Brain Lang*, 2016. **162**: p. 60-71.
102. Gharabaghi, A., et al., *Perisylvian white matter connectivity in the human right hemisphere*. *BMC Neurosci*, 2009. **10**: p. 15.
103. Karnath, H.O., S. Ferber, and M. Himmelbach, *Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe*. *Nature*, 2001. **411**(6840): p. 950-3.
104. Karnath, H.O., C. Rorden, and L.F. Ticini, *Damage to white matter fiber tracts in acute spatial neglect*. *Cereb Cortex*, 2009. **19**(10): p. 2331-7.
105. Ciaraffa, F., et al., *Visual neglect as a disconnection syndrome? A confirmatory case report*. *Neurocase*, 2013. **19**(4): p. 351-9.
106. Thiebaut de Schotten, M., et al., *Damage to white matter pathways in subacute and chronic spatial neglect: a group study and 2 single-case studies with complete virtual "in vivo" tractography dissection*. *Cereb Cortex*, 2014. **24**(3): p. 691-706.
107. Geschwind, N., *The organization of language and the brain*. *Science*, 1970. **170**(3961): p. 940-4.
108. Piervincenzi, C., et al., *Multimodal assessment of hemispheric lateralization for language and its relevance for behavior*. *Neuroimage*, 2016. **142**: p. 351-370.
109. Ivanova, M.V., et al., *Functional Contributions of the Arcuate Fasciculus to Language Processing*. *Front Hum Neurosci*, 2021. **15**: p. 672665.
110. Knecht, S., et al., *Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans*. *Brain*, 2000. **123 Pt 12**: p. 2512-8.
111. Allendorfer, J.B., et al., *Arcuate fasciculus asymmetry has a hand in language function but not handedness*. *Hum Brain Mapp*, 2016. **37**(9): p. 3297-309.
112. Budisavljevic, S., U. Castiello, and C. Begliomini, *Handedness and White Matter Networks*. *Neuroscientist*, 2021. **27**(1): p. 88-103.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der radiologischen Universitätsklinik des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. rer. nat. Uwe Klose durchgeführt. Die Patientendaten wurden im Rahmen klinischer Diagnostik am Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen und durch Dr. med. Marion Batra und Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose zur Verfügung gestellt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. rer. nat. Uwe Klose (habilitierter Betreuer) und Dr. med. Marion Batra (Mentorin). Die Durchführung der Traktographie, inklusive der dafür notwendigen vorverarbeitenden Schritte, wurde eigenständig von mir geleistet. Die Identifikation der Sprachareale von Broca und Wernicke in den jeweiligen Patientendaten erfolgte durch Dr. med. Marion Batra. Das Matlab-Skript zur Quantifizierung der kortikalen Aktivität in den fMRT-Datensätzen und das Skript zur Quantifizierung der *Number of Streamlines* in den Traktographie-Ergebnissen wurden von Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose erstellt. Sämtliche weiteren Schritte in der Auswertung der Traktographie- und fMRT-Daten erfolgten selbstständig durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Professor Dr. rer. nat. Uwe Klose verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 31.10.2022

Veröffentlichungen

Zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Textes sind keine Publikationen veröffentlicht oder eingereicht worden, die auf dieser Dissertation basieren. Teile der Ergebnisse dieser Dissertationsschrift wurden im Rahmen von Kongressen präsentiert:

Jung-Botho, M., Batra, M., Klose, U. (26.09.2019). Darstellung des Fasciculus arcuatus in Relation zu Zentren der Sprachverarbeitung [Freier Vortrag]. 92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Berlin, Deutschland.

Jung-Botho, M., Batra, M., Klose, U. (05.10.2019). Segmentation of the arcuate fasciculus using probabilistic tractography in comparison with language fMRI [Kurzvortrag und Posterpräsentation]. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), 36th Annual Scientific Meeting, Rotterdam, Niederlande.

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Uwe Klose, für das Bereitstellen des Themas dieser Arbeit sowie der andauernden und tatkräftigen Betreuung während des gesamten Zeitraums, über den diese Dissertationsschrift entstanden ist. Zudem möchte ich ihm für die Förderung und Ermutigung danken, die Ergebnisse dieser Arbeit auf nationalen wie internationalen Kongressen zu präsentieren und weitere wissenschaftliche Publikationen anzustreben.

Ich danke meiner Mentorin, Frau Dr. Marion Batra, für ihre Hilfe und ihren beherzten Beistand und Herrn Dipl.-Phys. Bernd Kardatzki für die Hilfe bei zahlreichen großen und kleinen Fragen.

Ein weiterer Dank gilt dem IZKF-Promotionskolleg der medizinischen Fakultät Tübingen für das Stipendium und den regen Austausch zu wissenschaftlichen Themen in den Seminaren und Workshops.

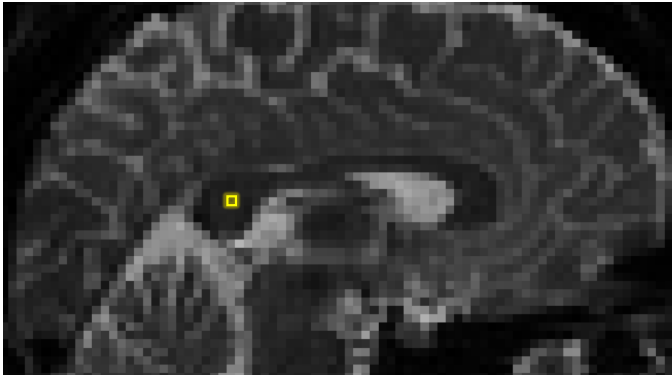
Ich danke Carina Obermüller, Timo Andreas Lehnert, Hannes Hofer und Dr. med. Diamandis Toutzaris für ihre Unterstützung und ihre guten Ratschläge. Ein besonderer Dank gilt Paula Bauer, die mir immer zur Seite steht.

Ich danke meinen Eltern, Petra Jung und Michael Botho, für alles. Danke, dass ihr immer für mich da wart - und es immer sein werdet.

Appendix 1

Im Folgenden wird exemplarisch die mathematische Operation zur Konstruktion eines einzelnen Tensor-Ellipsoids dargestellt. Hierbei werden die skalaren Werte, die in der diffusionsgewichteten MRT akquiriert werden, in eine Tensormatrix eingetragen, aus der wiederum die Eigenwerte und Eigenvektoren extrahiert werden. Die Ergebnisse werden im Programm Matlab visualisiert und mit der Visualisierung desselben Voxels im Programm FSLeyes verglichen, um die von diesem Programm automatisch generierten Tensor-Ellipsoide, an denen die Platzierung der ROIs von AF_DTI orientiert wurde, an einem einzelnen Beispiel exemplarisch zu verifizieren.

Verwendete Daten

<p>ID: Patient_1 Lokalisation: Splenium Koordinaten (DTI-Volumen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - X = 59 - Y = 42 - Z = 23 	
<p>Diffusionskoeffizienten (gemittelt aus 64 individuellen Richtungen, gerundet auf die vierte Nachkommastelle)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dxx: 0,0018 - Dxy: -0,0003 - Dxz: 0,0002 - Dyy: 0,0004 - Dyz: -0,0001 - Dzz: 0,0004 	<p><i>Abbildung A1.1: DTI-Aufnahme von Patient 1 im Sagittalschnitt. Im Splenium ist ein Voxel gelb umrandet. Die folgende Rechenoperation zur Konstruktion eines Tensor-Ellipsoids basiert auf den Diffusionskoeffizienten, die in diesem Voxel gemessen wurden.</i></p>

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} = \mathbb{R} \times \mathbb{D} \times \mathbb{R}^{-1}$$

Tensormatrix

$$D = \begin{pmatrix} 0,0018 & -0,0003 & 0,0002 \\ -0,0003 & 0,0004 & -0,0001 \\ 0,0002 & -0,0001 & 0,0004 \end{pmatrix}$$

Bestimmung der Eigenwerte λ anhand des charakteristischen Polynoms χ_D

$$\chi_D(\lambda) = \det(D - \lambda E_3) = \begin{vmatrix} 0,0018 - \lambda & -0,0003 & 0,0002 \\ -0,0003 & 0,0004 - \lambda & -0,0001 \\ 0,0002 & -0,0001 & 0,0004 - \lambda \end{vmatrix}$$

$$\det(D - \lambda E_3) = 0$$

$$\lambda_1 = 0,0019$$

$$\lambda_2 = 0,0004$$

$$\lambda_3 = 0,0003$$

Bestimmung und Normierung von Eigenvektoren ε

$$\begin{pmatrix} 0,0018 - 0,0019 & -0,0003 & 0,0002 \\ -0,0003 & 0,0004 - 0,0019 & -0,0001 \\ 0,0002 & -0,0001 & 0,0004 - 0,0019 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\varepsilon_1 = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \cdot \frac{1}{\sqrt{x^2 y^2 z^2}} = \begin{pmatrix} 0,9698 \\ -0,2016 \\ 0,1375 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 0,0018 - 0,0004 & -0,0003 & 0,0002 \\ -0,0003 & 0,0004 - 0,0004 & -0,0001 \\ 0,0002 & -0,0001 & 0,0004 - 0,0004 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\varepsilon_2 = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \cdot \frac{1}{\sqrt{x^2 y^2 z^2}} = \begin{pmatrix} -0,2194 \\ -0,4737 \\ 0,8529 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 0,0018 - 0,0003 & -0,0003 & 0,00019 \\ -0,0003 & 0,0004 - 0,0003 & -0,0001 \\ 0,0002 & -0,0001 & 0,0004 - 0,0003 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\varepsilon_3 = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \cdot \frac{1}{\sqrt{x^2 y^2 z^2}} = \begin{pmatrix} 0,1069 \\ 0,8573 \\ 0,5036 \end{pmatrix}$$

Rotationsmatrix R und ihre Inverse R⁻¹

$$R = (\varepsilon_1 \quad \varepsilon_2 \quad \varepsilon_3) = \begin{pmatrix} 0,9698 & -0,2194 & 0,1069 \\ -0,2016 & -0,4737 & 0,8573 \\ 0,1375 & 0,8529 & 0,5036 \end{pmatrix}$$

$$R^{-1} = R^T = \begin{pmatrix} 0,9698 & -0,2016 & 0,1375 \\ -0,2194 & -0,4737 & 0,8529 \\ 0,1069 & 0,8573 & 0,5036 \end{pmatrix}$$

Endergebnis / Diagonalisieren

$$\Lambda = \begin{pmatrix} 0,0019 & 0 & 0 \\ 0 & 0,0004 & 0 \\ 0 & 0 & 0,0003 \end{pmatrix} =$$

$$\begin{pmatrix} 0,9698 & -0,2194 & 0,1069 \\ -0,2016 & -0,4737 & 0,8573 \\ 0,1375 & 0,8529 & 0,5036 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 0,0018 & -0,0003 & 0,0002 \\ -0,0003 & 0,0004 & -0,0001 \\ 0,0002 & -0,0001 & 0,0004 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 0,9698 & -0,2016 & 0,1375 \\ -0,2194 & -0,4737 & 0,8529 \\ 0,1069 & 0,8573 & 0,5036 \end{pmatrix}$$

Ansicht Ellipsoid in Matlab-Darstellung

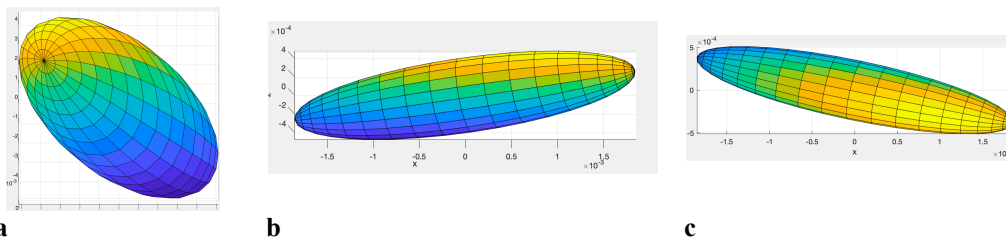


Abbildung A1.3: Darstellung des Tensorellipsoids des in Abbildung 1 markierten Voxels im Programm Matlab. Ansicht von (a) sagittal, (b) coronar und (c) transversal. Zur Darstellung wurden die Eigenwerte und Eigenvektoren verwendet, die in den oben aufgeführten Rechenschritten anhand der gemessenen Diffusionskoeffizienten ermittelt wurden.

Ansicht Ellipsoid in der FSLeyes Darstellung

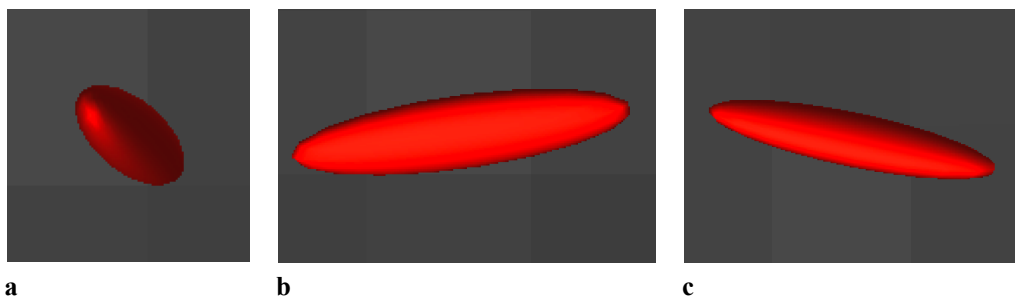


Abbildung A1.2: Darstellung des Tensorellipsoids des in Abbildung 1 markierten Voxels im Programm FSLeyes. Ansicht von (a) sagittal, (b) coronar und (c) transversal. Die automatisierte Darstellung des Programms ist identisch mit der Darstellung des oben dargestellten, manuell errechneten Tensor-Ellipsoids. Orientiert an den in FSLeyes dargestellten Tensor-Ellipsoide wurde die Platzierung von Seed-Masken für AF_DTI durchgeführt.

Appendix 2

Kategorische Auflistung falsch-positiver *Streamline*-Bündel

Tabelle A2.1: Anzahl an falsch-positiven *Streamline*-Bündeln, die bei Eingrenzung der *Connectivity Map* auf 10 % der Voxelintensität nicht von der AF-Repräsentation abgegrenzt werden können und kategorisierte morphologische Beschreibung der falsch-positiven *Streamline*-Bündel.

	AF_Anat	AF_DTI	AF_fMRT
Anzahl an Traktographie-Ergebnissen mit falsch-positiver <i>Streamline</i> -Bündel	38	10	16
Anzahl an falsch-positiven <i>Streamline</i> -Bündeln, die bei Eingrenzung der <i>Connectivity Map</i> auf 10 % der Voxelintensität nicht von der AF-Repräsentation abgegrenzt werden können	0	2	4 (2 davon bei 1 Patient)
Beschreibung			
Verlauf den Thalamus	35	3	2
Fortsetzung am rostralen Ende nach superior	3	2	
Atypische Morphologie	0	0	1
Verlauf unterhalb des AF	0	0	12
Verlauf oberhalb des AF	0	5	1

Explorierte Daten AF_Anat

Tabelle A2.2: Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen für die Parameter Volumen, NOS, mFA und MD von AF_Anat.

Explorierte Daten AF_Anat		Epilepsie (n = 16)	Tumor (n = 30)	Gesamt (n = 46)
Volumen (Voxel)				
Links	Minimum	479	363	363
	Maximum	875	983	983
	Mittelwert	672	683	679
	SD	114	161	145
Rechts	Minimum	256	50	50
	Maximum	784	830	830
	Mittelwert	572	590	583
	SD	168	183	176
Number of Streamlines (NOS)				
Links	Minimum	112 x10 ³	0,2 x10 ³	0,2 x10 ³
	Maximum	925 x10 ³	1614 x10 ³	1614 x10 ³
	Mittelwert	402 x10 ³	543 x10 ³	494 x10 ³
	SD	195 x10 ³	462 x10 ³	1614 x10 ³
Rechts	Minimum	9 x10 ³	7 x10 ³	7 x10 ³
	Maximum	724 x10 ³	760 x10 ³	760 x10 ³
	Mittelwert	188 x10 ³	222 x10 ³	210 x10 ³
	SD	222 x10 ³	183 x10 ³	196 x10 ³
Mittlere FA (mFA)				
Links	Minimum	0,47	0,32	0,32
	Maximum	0,57	0,56	0,57
	Mittelwert	0,51	0,48	0,49
	SD	0,28	0,07	0,06
Rechts	Minimum	0,41	0,36	0,36
	Maximum	0,52	0,53	0,53
	Mittelwert	0,47	0,48	0,48
	SD	0,25	0,03	0,03
Mittlere Diffusivität (MD)				
Links	Minimum	6,94 x10 ⁻⁴	6,91 x10 ⁻⁴	6,91 x10 ⁻⁴
	Maximum	8,19 x10 ⁻⁴	11,7 x10 ⁻⁴	11,7 x10 ⁻⁴
	Mittelwert	7,49 x10 ⁻⁴	7,90 x10 ⁻⁴	7,76 x10 ⁻⁴
	SD	0,37 x10 ⁻⁴	0,12 x10 ⁻⁴	0,98 x10 ⁻⁴
Rechts	Minimum	7,08 x10 ⁻⁴	7,13 x10 ⁻⁴	7,08 x10 ⁻⁴
	Maximum	8,37 x10 ⁻⁴	9,33 x10 ⁻⁴	9,33 x10 ⁻⁴
	Mittelwert	7,72 x10 ⁻⁴	7,67 x10 ⁻⁴	7,69 x10 ⁻⁴
	SD	0,37 x10 ⁻⁴	0,46 x10 ⁻⁴	0,43 x10 ⁻⁴

Explorierte Daten AF_DTI

Patient 8 und 10 wurden aufgrund nicht abgrenzbarer falsch-positiver *Streamlines* ausgeschlossen.

Table A2.3: Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen für die Parameter Volumen, NOS, mFA und MD von AF_DTI.

Parameter		Epilepsie (n = 14)	Tumor (n = 30)	Gesamt (n = 44)
Volumen (Voxel)				
Links	Minimum	468	426	426
	Maximum	977	1098	1098
	Mittelwert	733	760	751
	SD	153	168	162
Rechts	Minimum	473	403	403
	Maximum	980	943	980
	Mittelwert	693	722	713
	SD	171	147	154
Number of Streamlines (NOS)				
Links	Minimum	160 x10 ³	22 x10 ³	22 x10 ³
	Maximum	2161 x10 ³	2580 x10 ³	2580 x10 ³
	Mittelwert	873 x10 ³	994 x10 ³	955 x10 ³
	SD	559 x10 ³	627 x10 ³	602 x10 ³
Rechts	Minimum	42 x10 ³	37 x10 ³	37 x10 ³
	Maximum	1561 x10 ³	2406 x10 ³	2406 x10 ³
	Mittelwert	664 x10 ³	579 x10 ³	606 x10 ³
	SD	504 x10 ³	552 x10 ³	533 x10 ³
Mittlere FA (mFA)				
Links	Minimum	0,47	0,32	0,32
	Maximum	0,56	0,56	0,56
	Mittelwert	0,5	0,49	0,5
	SD	0,02	0,05	0,04
Rechts	Minimum	0,4	0,35	0,35
	Maximum	0,51	0,52	0,52
	Mittelwert	0,47	0,48	0,48
	SD	0,03	0,03	0,03
Mittlere Diffusivität (MD)				
Links	Minimum	7,01 x10 ⁻⁴	6,91 x10 ⁻⁴	6,91 x10 ⁻⁴
	Maximum	8,02 x10 ⁻⁴	10,22 x10 ⁻⁴	10,22 x10 ⁻⁴
	Mittelwert	7,48 x10 ⁻⁴	7,72 x10 ⁻⁴	7,64 x10 ⁻⁴
	SD	0,30 x10 ⁻⁴	0,92 x10 ⁻⁴	0,79 x10 ⁻⁴
Rechts	Minimum	7,12 x10 ⁻⁴	7,06 x10 ⁻⁴	7,06 x10 ⁻⁴
	Maximum	8,53 x10 ⁻⁴	9,42 x10 ⁻⁴	9,42 x10 ⁻⁴
	Mittelwert	7,83 x10 ⁻⁴	7,62 x10 ⁻⁴	7,69 x10 ⁻⁴
	SD	0,35 x10 ⁻⁴	0,45 x10 ⁻⁴	0,43 x10 ⁻⁴

Explorierte Daten AF_fMRT

Patient 3, 12 und 32 wurden aufgrund nicht abgrenzbarer falsch-positiver *Streamlines* ausgeschlossen.

Tabelle A2.4: Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen für die Parameter Volumen, NOS, mFA und MD von AF_fMRT.

Parameter		Epilepsie (n = 14)	Tumor (n = 29)	Gesamt (n = 43)
Volumen (Voxel)				
Links	Minimum	80	25	25
	Maximum	441	619	619
	Mittelwert	256	306	290
	SD	117	127	124
Rechts	Minimum	96	119	96
	Maximum	422	515	515
	Mittelwert	255	298	284
	SD	89	107	102
Number of Streamlines (NOS)				
Links	Minimum	1,2 x10 ³	0,02 x10 ³	0,02 x10 ³
	Maximum	234 x10 ³	1019 x10 ³	1019 x10 ³
	Mittelwert	55 x10 ³	125 x10 ³	102 x10 ³
	SD	71 x10 ³	219 x10 ³	186 x10 ³
Rechts	Minimum	6 x10 ³	0,95 x10 ³	0,95 x10 ³
	Maximum	132 x10 ³	1713 x10 ³	1713 x10 ³
	Mittelwert	38 x10 ³	52 x10 ³	47 x10 ³
	SD	37 x10 ³	51 x10 ³	470 x10 ³
Mittlere FA (mFA)				
Links	Minimum	0,466	0,35	0,35
	Maximum	0,58	0,58	0,58
	Mittelwert	0,512	0,509	0,512
	SD	0,036	0,055	0,049
Rechts	Minimum	0,403	0,374	0,37
	Maximum	0,522	0,541	0,54
	Mittelwert	0,468	0,483	0,478
	SD	0,032	0,038	0,036
Mittlere Diffusivität (MD)				
Links	Minimum	6,97 x10 ⁻⁴	6,8 x10 ⁻⁴	6,80 x10 ⁻⁴
	Maximum	8,06 x10 ⁻⁴	10,13 x10 ⁻⁴	10,13 x10 ⁻⁴
	Mittelwert	7,34 x10 ⁻⁴	7,62 x10 ⁻⁴	7,53 x10 ⁻⁴
	SD	0,30 x10 ⁻⁴	0,92 x10 ⁻⁴	0,78 x10 ⁻⁴
Rechts	Minimum	7,2 x10 ⁻⁴	7,13 x10 ⁻⁴	7,13 x10 ⁻⁴
	Maximum	8,44 x10 ⁻⁴	9,29 x10 ⁻⁴	9,29 x10 ⁻⁴
	Mittelwert	7,76 x10 ⁻⁴	7,62 x10 ⁻⁴	7,66 x10 ⁻⁴
	SD	0,32 x10 ⁻⁴	0,47 x10 ⁻⁴	0,43 x10 ⁻⁴

Korrelationskoeffizienten zwischen Traktographie-Parametern und fMRT, getrennt nach Patientengruppe

Aufgrund nicht abgrenzbarer falsch-positiver *Streamlines* wurden Patient 8 und 10 für die Berechnungen mit AF_DTI sowie Patient 3, 12 und 32 für die Berechnungen mit AF_fMRT ausgeschlossen.

Tabelle A2.5: Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen den Lateralitätsindices der strukturellen Parameter Volumen, NOS, mFA und MD der Traktographieergebnisse von AF_Anat, AF_DTI und AF_fMRT und den Lateralitätsindices der kortikalen Aktivität im Broca- und Wernicke-Region sowie der summierten Aktivität in beiden Regionen, aufgeteilt nach Patientenkategorien.

Spearman's ρ für die Patientengruppe Epilepsie				
AF_Anat (n = 16)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	-0,03 (p = 0,991)	0,094 (p = 0,729)	0,232 (p = 3,87)	-0,112 (p = 0,680)
Wernicke-LI	-0,259 (p = 0,333)	-0,126 (p = 0,641)	0,085 (p = 0,753)	0,200 (p = 0,458)
Summiert LI	-0,109 (p = 0,688)	0,026 (p = 0,922)	0,112 (p = 0,680)	0,018 (p = 0,948)
AF_DTI (n = 14)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	0,152 (p = 0,605)	-0,015 (p = 0,958)	0,121 (p = 0,681)	-0,033 (p = 0,911)
Wernicke-LI	-0,407 (p = 0,149)	0,007 (p = 0,982)	0,125 (p = 0,982)	0,020 (p = 0,946)
Summiert LI	-0,279 (p = 0,334)	-0,160 (p = 0,584)	0,024 (p = 0,935)	-0,024 (p = 0,935)
AF_fMRT (n = 14)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	0,213 (p = 0,464)	0,358 (p = 0,208)	-0,099 (p = 0,737)	0,099 (p = 0,737)
Wernicke-LI	0,191 (p = 0,513)	0,051 (p = 0,864)	0,204 (p = 0,483)	0,187 (p = 0,543)
Summiert LI	0,407 (p = 0,149)	0,305 (p = 0,288)	-0,138 (p = 0,637)	0,222 (p = 0,446)
Spearman's ρ für die Patientengruppe Tumor				
AF_Anat (n = 30)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	-0,007 (p = 0,969)	0,115 (p = 0,545)	-0,077 (p = 0,687)	0,232 (p = 0,216)
Wernicke-LI	0,026 (p = 0,890)	0,125 (p = 0,511)	-0,006 (p = 0,977)	0,040 (p = 0,835)
Summiert LI	0,11 (p = 0,954)	0,130 (p = 0,493)	-0,075 (p = 0,695)	0,204 (p = 0,281)
AF_DTI (n = 30)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	-0,252 (p = 0,180)	-0,123 (p = 0,519)	-0,166 (p = 0,380)	0,193 (p = 0,307)
Wernicke-LI	-0,079 (p = 0,677)	0,022 (p = 0,910)	0,063 (p = 0,743)	-0,066 (p = 0,729)
Summiert LI	-0,239 (p = 0,204)	-0,106 (p = 0,577)	-0,100 (p = 0,599)	0,129 (p = 0,498)
AF_fMRT (n = 29)	Volumen-LI	NOS-LI	mFA-LI	MD-LI
Broca-LI	0,157 (p = 0,416)	0,046 (p = 0,811)	0,044 (p = 0,819)	-4 x10 ⁻⁴ (p = 0,998)
Wernicke-LI	-0,094 (p = 0,629)	0,053 (p = 0,784)	0,117 (p = 0,545)	-0,042 (p = 0,827)
Summiert LI	0,049 (p = 0,800)	0,118 (p = 0,541)	0,012 (p = 0,951)	0,031 (p = 0,873)