

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

**Eine dreifach nutzbare Aufgabe für pädiatrische fMRT-  
Studien zur kombinierten Untersuchung von sprachlicher,  
visueller und motorischer Domäne**

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

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

**vorgelegt von**

**Carolin Zendler**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

Tag der Disputation: 01.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1. Vorbemerkungen.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Methoden zur Untersuchung von Hirnfunktionen .....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Läsionsstudien .....	7
1.2.2. Stimulationsverfahren.....	8
1.2.3. Nuklearmedizinische Verfahren: PET & SPECT .....	8
1.2.4. Elektrophysiologische Verfahren: EEG & MEG.....	9
1.2.5. Blutoxygenierungs-basierte Verfahren: fNIRS & fMRT .....	10
<b>1.3. Magnetresonanztomographie .....</b>	<b>10</b>
1.3.1. Einführung.....	10
1.3.2. Grundlagen des BOLD-Kontrastes.....	12
1.3.3. Vorteile und Nachteile der MRT .....	14
1.3.4. MRT Kontraindikationen .....	14
1.3.5. Design von fMRT-Aufgaben .....	15
1.3.6. Die fMRT-Untersuchung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie .....	17
1.3.6.1. Überlegungen zur Auswahl des Studienkollektivs .....	17
1.3.6.2. Ablauf der fMRT-Untersuchung.....	17
1.3.7. Pädiatrische fMRT-Aufgaben .....	18
1.3.7.1. Etablierung einer fMRT-Aufgabe für Kinder .....	18
1.3.8. Entwicklung einer dreifach nutzbaren fMRT-Aufgabe .....	20
1.3.9. Ziele der Arbeit und Hypothesen .....	21
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Probandenrekrutierung.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2. Charakterisierung der Sprachfähigkeit .....</b>	<b>23</b>
<b>2.3. Charakterisierung der Händigkeit .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4. Datenschutz .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5. Modifizierte Beep-Story-Aufgabe (BST<sub>mod</sub>).....</b>	<b>24</b>
2.5.1. Sprachverständnis-Aufgabe .....	25
2.5.2. Motorische Aufgabe.....	26
2.5.3. Visuelle Aufgabe .....	27
2.5.4. Erfolgskontrolle der BST <sub>mod</sub> .....	27
<b>2.6. Magnetresonanztomographie Untersuchung .....</b>	<b>28</b>
<b>2.7. Stimuluspräsentation .....</b>	<b>28</b>
<b>2.8. Datenverarbeitung .....</b>	<b>29</b>
2.8.1. Vorverarbeitung.....	29
2.8.2. Bewegungskorrektur.....	29
2.8.3. Verzerrungskorrektur.....	30
2.8.4. Koregistrierung und räumliche Normalisierung .....	30
2.8.5. Korrektur globaler Signalveränderungen.....	31

2.8.6. Glättung .....	31
<b>2.9. Statistische Auswertung .....</b>	<b>31</b>
2.9.1. Auswertung auf der ersten Ebene .....	31
2.9.2. Auswertung auf der zweiten Ebene .....	32
2.9.3. Cluster-Analyse .....	33
2.9.4. Darstellung der Daten .....	34
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Probandencharakterisierung .....</b>	<b>35</b>
3.1.1. Demographische Informationen.....	35
3.1.2. Auswertung des Picture Peabody Vocabulary Test.....	35
3.1.3. Auswertung des Edinburgh Handedness Inventory.....	35
<b>3.2. Absolvierung der BST<sub>mod</sub>.....</b>	<b>36</b>
<b>3.3. Auswertung der Cluster .....</b>	<b>36</b>
<b>3.4. Aktivierungsmuster in der BST<sub>mod</sub> .....</b>	<b>38</b>
3.4.1. Aktivierungsmuster der Sprachareale (AB 1 > AB 2) .....	38
3.4.2. Aktivierungsmuster der motorischen Areale (AB 2 > AB 1).....	39
3.4.3 Aktivierungsmuster der visuellen Areale (AB 2 > AB 1) .....	40
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>41</b>
<b>4.1. Modifizierte Beep Story Aufgabe.....</b>	<b>41</b>
4.1.1 Sprachregionen .....	41
4.1.2. Motorische Regionen .....	43
4.1.3. Visuelle Regionen .....	43
<b>4.2. Möglicher Einfluss durch gleichzeitige Untersuchung dreier kognitiver Funktionen .</b>	<b>44</b>
4.2.1. Vergleich der BST <sub>mod</sub> mit der BST <sub>ori</sub> .....	44
4.2.2. Dreifach nutzbare Aufgaben.....	45
<b>4.3. Übertragbarkeit der Studie auf Untersuchungen an Kindern .....</b>	<b>46</b>
<b>4.4. Limitationen der vorliegenden Studie .....</b>	<b>48</b>
<b>4.5. Fazit .....</b>	<b>49</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>51</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>53</b>
<b>7. VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>77</b>
<b>8. Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>78</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AB1	Aktive Bedingung 1
AB2	Aktive Bedingung 2
AB1>AB2	Aktive Bedingung 1 kontrastiert mit aktiver Bedingung 2 (stärkere Aktivierung in der Bedingung 1 als in der Bedingung 2)
AB2>AB1	Aktive Bedingung 2 kontrastiert mit aktiver Bedingung 1 (stärkere Aktivierung in der Bedingung 2 als in der Bedingung 1)
BOLD	blood oxygen level dependent (englisch für: abhängig vom Blutoxygenierungsgrad)
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EPI	Echo Planar Imaging
Et al.	at alii, et aliae (Latein für: und andere)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FWE	Familywise error (englisch für: Fehler erster Art)
FWHM	full width at a half maximum (englisch für: Halbwertsbreite)
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
IQ	Intelligenzquotient
KB	Kontrollbedingung, entspricht AB 2
m	Meter
MEG	Magnetenzephalografie
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
sek.	Sekunde
SPECT	single photon emission computed tomography (englisch für: Einzelphoton-Emissions-Computertomografie)
T	Tesla (Einheit für die magnetische Feldstärke)
TE	Time to echo (englisch für: Echozeit)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Time to repetition (englisch für: Repetitionszeit)
VIT	vowel identification task (englisch für: Vokal-Identifikationsaufgabe)
VST	visual search task (englisch für: Visuelle-Such-Aufgabe)

## 1. Einleitung

### 1.1. Vorbemerkungen

*„Das Gehirn enthält kein Blut, besitzt keine Empfindungen, ist der kälteste Teil des Körpers und dient dazu, die Wärme des Menschen zu mäßigen.“*  
(Aristoteles, 384-322 v.Chr.).

Aristoteles (zitiert nach Oeser, 2010) sprach zirka 350 v.Chr. dem Gehirn fälschlicherweise keine bedeutsamen Funktionen abgesehen von der Kühlung des Herzens zu. Trotz der Fortschritte der Neurowissenschaften in den letzten Jahrhunderten ist das Gehirn allerdings auch im 21. Jahrhundert noch bei weitem nicht vollständig in seiner Funktion und seiner Struktur verstanden (Freilich und Gaillard, 2010; Johnson, 2001). Menschen sind die Lebewesen mit der mit Abstand längsten und somit vulnerablen Phase der postnatalen Hirnreifung (Semple et al., 2013), was die Komplexität der physiologischen Entwicklung des Gehirns erahnen lässt. Um Erkrankungen wie zum Beispiel Schizophrenie (Luna und Sweeney, 2001; Marsh et al., 2008; O’Shaughnessy et al., 2008) und die Entwicklung anderer neuropsychiatrischer Krankheiten besser zu verstehen und mögliche Rückschlüsse auf fehlerhafte Prozesse zu ziehen (Goddings et al., 2013; Gunning-Dixon et al., 1998), ist noch viel Forschung am kindlichen Gehirn und seiner Physiologie unabdingbar. Die Exploration der Hirnreifung und Funktion ist essentiell, um die Auswirkungen von typischen Entwicklungsstörungen (beispielsweise im Bereich der Aufmerksamkeit (Endres et al., 2015) verstehen zu können, die sich bis ins Erwachsenenalter fortsetzen. In Anerkennung dieser Tatsachen wurden in den letzten Jahren große konzertierte Anstrengungen unternommen, um ein besseres Verständnis des menschlichen Gehirns zu erreichen (Alivisatos et al., 2015; Blue Brain Nexus, Open Source Tool, 2018).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung einer bereits bestehenden Aufgabe für die simultane Untersuchung von verschiedenen neurologischen Domänen bei Kindern. In den folgenden Kapiteln sollen

zunächst die auch theoretisch möglichen, anderen Untersuchungsverfahren beleuchtet werden, bevor auf die MRT im Allgemeinen und die funktionelle MRT im Speziellen eingegangen wird.

## 1.2. Methoden zur Untersuchung von Hirnfunktionen

Für die Untersuchung normaler Hirnfunktionen stehen Läsionsstudien, Stimulationsverfahren, bildgebende und elektrophysiologische Verfahren zur Verfügung.

### 1.2.1. Läsionsstudien

Läsionsstudien beruhen auf der Annahme, dass bestimmte Funktionen im Gehirn verschiedener Menschen an vergleichbaren Orten lokalisiert sind. Somit können bei einer Störung einer bestimmten Region Rückschlüsse auf deren Funktion gezogen werden (Glaescher et al., 2019; Harrison et al., 2015). Läsionsstudien stellen somit ein wesentliches Instrument für Studien am menschlichen Gehirn dar (Du Boisgueheneuc et al., 2006; Karnath et al., 2018; Sperber und Karnath, 2015), um Gehirnfunktionen und Lokalisation aus deren Analyse zu erschließen. Wird also ein umschriebenes Kortexareal chirurgisch, durch einen Insult oder durch einen Unfall zerstört, so kann aufgrund der funktionellen Ausfälle auf dessen Funktion geschlossen werden. Beispielsweise wurden durch die Beobachtungen von Broca und Wernicke im 19. Jahrhundert Hinweise auf die Funktion der nach ihnen benannten Areale erlangt (Damasio und Geschwind, 1984; Price, 2000). Im auditiven Kortex wurde mit Läsionsstudien im Hinblick auf den Heschl-Gyrus ein Unterschied zwischen rechter und linker Hemisphäre gezeigt (Brodman, 1909; Devlin et al., 2003). Immer wieder gab es somit Fälle von Läsionen, die Lokalisierungen von Gehirnfunktionen erlaubten (Damasio et al., 1994; Zihl et al., 1983). Teilweise haben diese Studien heute noch einen erheblichen Einfluss auf unser Verständnis der Lokalisation bestimmter Funktionen (Pillay et al., 2017; Rorden und Karnath, 2004).

Die Möglichkeiten und Grenzen dieses Ansatzes werden in Sperber und Karnath (2017) ausführlich diskutiert. Nachteile sind zum einen die

notwendigerweise kleinen Gruppen, da die Studien auf Personen mit bereits bestehenden Hirnverletzungen oder Insulten begrenzt sind. Läsionen dürfen nicht vorsätzlich zugefügt werden, eine pharmakologische Intervention oder eine Operation an einem gewünschten Hirnareal darf nicht durchgeführt werden.

Für die Untersuchung der normalen Repräsentation bestimmter Hirnfunktionen ist somit eine Läsionsstudie nicht die am besten geeignete Untersuchungsmethode.

### 1.2.2. Stimulationsverfahren

Methoden wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ermöglichen die Untersuchung und Lokalisation von Gehirnfunktionen durch die kurzzeitige Ausschaltung von Hirnfunktionen. Die rTMS stimuliert durch ein fokussiertes Magnetfeld Neurone an der Kortexoberfläche und induziert so „vorübergehende Läsionen“. Aufgrund der technischen Gegebenheiten ist dieser Ansatz jedoch auf einzelne und oberflächlich gelegene Strukturen beschränkt (Walsh und Cowey, 2000). Diese fehlende Invasivität ermöglicht es, auch gesunde Probanden in Studien einzuschließen. Dadurch können Funktionsausfälle auf die Areale zurückgeführt werden (Balconi, M., 2013; Hoyer und Celnik, 2011).

Die TMS weist ein gewisses gesundheitliches Risiko auf, gilt aber dennoch als Methode mit geringem Risiko (Burt et al., 2002; Hasey, 2001; Salvador et al., 2007). Insbesondere aufgrund der multiplen Domänen und des perspektivischen Einsatzes im Kindesalter kommt die Methode für die hier geplante Studie aber dennoch nicht in Betracht.

### 1.2.3. Nuklearmedizinische Verfahren: PET & SPECT

Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können durch bestimmte molekulare Marker metabolische Prozesse im Gehirn untersucht werden (Iida et al., 2014). Aus PET-Studien wurden bereits relevante Erkenntnisse zur metabolischen Hirnentwicklung gewonnen (Chugani, 1998). Häufig werden klinisch indiziert die PET und die SPECT (siehe unten) zur Abklärung von Epilepsie und Gehirnläsionen

eingesetzt (Chugani et al., 1990; Duncan et al., 1997; Harvey und Berkovic, 1994). Es werden allerdings grundsätzlich in der PET radioaktive Substanzen als Marker verwendet, wodurch die Untersuchung von gesunden, besonders schützenswerten Populationen wie Kindern alleine zu Studienzwecken ethisch nicht zu rechtfertigen ist.

Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT): In der SPECT wird Patienten ein Radiopharmakon verabreicht, das Gammastrahlen emittiert und somit detektiert werden kann. Eingesetzt wird die SPECT vor allem im Bereich der Epilepsie und Gehirnläsionsdiagnostik (Chugani et al., 1990; Duncan et al., 1997; Harvey und Berkovic, 1994). Auch hier werden radioaktive Substanzen als Marker verwendet, wodurch erneut die Untersuchung von gesunden, besonders schützenswerten Populationen wie Kindern alleine zu Studienzwecken ethisch nicht zu rechtfertigen ist. Daher kommen beide Methode für die hier geplante Studie nicht in Frage.

#### 1.2.4. Elektrophysiologische Verfahren: EEG & MEG

Elektroenzephalographie (EEG): Auch im 21. Jahrhundert stellt die EEG eine gängige Untersuchungsmethode in der Neurologie dar (Tudor et al., 2005; Bentes et al., 2018). Elektrische Spannungsschwankungen, die im Gehirn entstehen und an der Kopfoberfläche abgreifbar sind, werden durch dort angebrachte Elektroden gemessen. Angewandt wird dies beispielsweise in der Epilepsiediagnostik (Panzica et al., 2013), zur Feststellung des Hirntodes und der Koma- und Narkosetiefe (Zschocke, 2002). Die räumliche Auflösung im Bereich von mehreren Quadratzentimetern ist begrenzt (Dale und Halgren, 2001; Michel und Murray, 2012) und tiefere Hirnregionen sind nicht gut erfassbar.

Magnetenzephalographie (MEG): Neben der EEG gibt es eine neuere, im Jahr 1968 von David Cohen vorgestellte Methode, wobei Gehirnströme anhand des durch sie induzierten Magnetfeldes gemessen werden (Hinrichs, 2002). Die MEG detektiert neuronale Aktivität in einer sehr hohen Zeitauflösung ( $< 1$  ms). Die Domäne der MEG ist die Epilepsiediagnostik (Fujiwara et al., 2012). Die MEG wurde auch lokal bereits (mit auf Einzelfallebene mäßiger Verlässlichkeit) bei Kindern zur Untersuchung von Sprachfunktionen eingesetzt (Ressel et al.,

2008). Tiefere Hirnregionen sind allerdings nicht gut erfassbar (Ahlfors et al., 2010; Knowlton und Shih, 2004), da die Aufzeichnungen an der Kopfoberfläche stattfinden. Daher kommen beide Methoden für die hier geplante Studie nicht in Frage.

#### 1.2.5. Blutoxygenierungs-basierte Verfahren: fNIRS & fMRT

Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS): In der fNIRS werden unterschiedliche optische Eigenschaften von oxygeniertem und nichtoxygeniertem Hämoglobin genutzt. Neuronale Aktivität löst durch die neurovaskuläre Kopplung in einzelnen Gehirnregionen eine erhöhte Durchblutung und damit Oxygenierung aus. Über die nicht invasive Erfassung der ausgelösten Veränderung des Hirngewebes werden auch Aussagen zur Durchblutung ermöglicht (Wintermark et al., 2014). Indem regionale Konzentrationsänderungen von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin gemessen werden, können auch Rückschlüsse auf die Hirnaktivität gezogen werden. Es wurden beispielsweise Einflüsse schulischer Aufgaben auf Hirnaktivierungen gezeigt (Dresler et al., 2009). Limitierender Faktor der fNIRS ist zum einen die geringe räumliche Auflösung (Minagawa-Kawai et al., 2008) und zum anderen die variierend (abhängig zum Beispiel vom Alter der Probanden) geringe Detektionstiefe (Fukui et al., 2003). Daher kommt diese Methode für die hier geplante Studie nicht in Frage.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): Das Verfahren wird im nächsten Kapitel ausführlich erläutert.

### 1.3. Magnetresonanztomographie

#### 1.3.1. Einführung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein wichtiges bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper, insbesondere des Gehirns. Maßgeblich entwickelt wurde sie von Paul C. Lauterbur mit Sir Peter Mansfield (Mansfield, 1977), die die Idee hatten, magnetische Gradientenfelder in das konventionelle

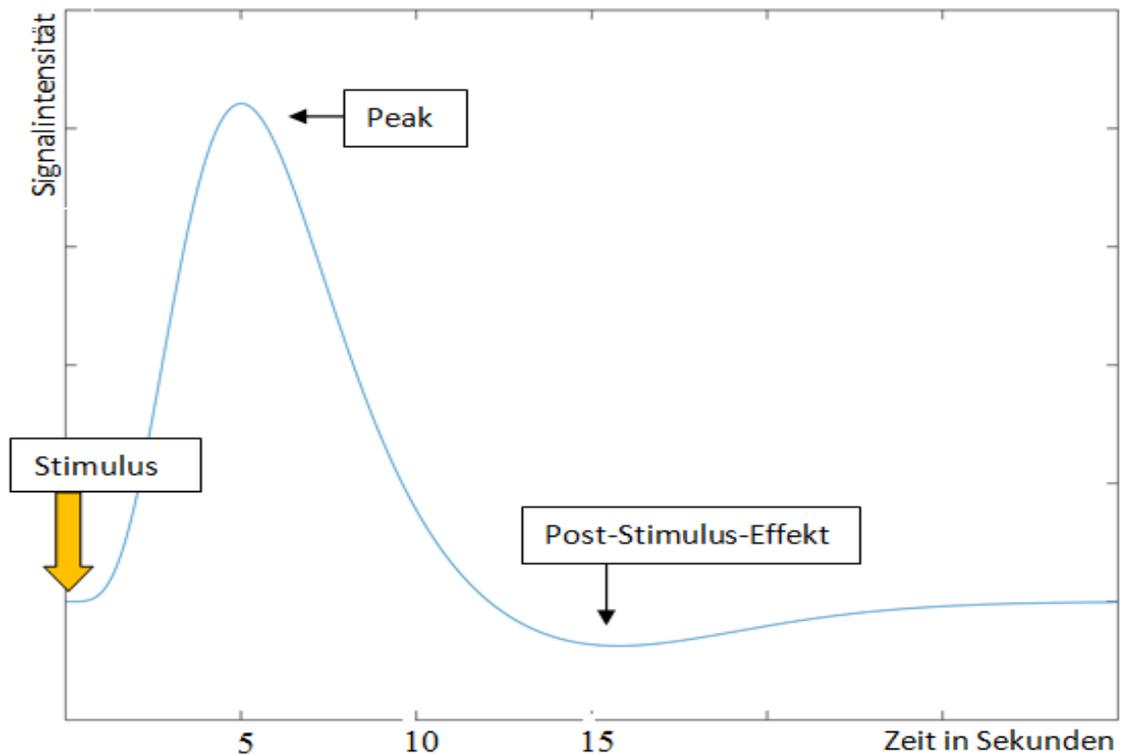
Kernspinresonanzverfahren (NMR) einzuordnen und durch Rotation von Magnetfeldgradienten unterschiedliche Ortskodierungen des Untersuchungsobjektes zu erzielen. Dies ließ die erste zweidimensionale Abbildung eines Körpers entstehen (Clarke, 2012). Neuerungen wie beispielsweise das NMR-Impulsspektrometer von den Physikern Bertold Knüttel und Manfred Holz um 1974, das zur schnellen Signal-zu-Bild-Umwandlung diente, verfeinerten die Magnetresonanz-Untersuchung (Holz und Knüttel, 1982). 1977 wurde durch die schnelle Umschaltung der Feldgradienten (Echo Planar Imaging = EPI) eine Bildgewinnung in unter einer Sekunde ermöglicht. Die Methode wird bis heute weiter entwickelt (Coello et al., 2018). Die MRT erzeugt wie die CT Schnittbilder, jedoch nicht mittels Röntgenstrahlung, sondern durch sehr starke Magnetfelder und magnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich (Akber, 1986). Das Verfahren beruht auf der Kernspinresonanz (Schütz, 1985), einer physikalischen Eigenschaft von Atomkernen mit einer ungeraden Massenzahl. Atomkerne können durch magnetische Felder zu einer synchronen Drehbewegung angeregt werden, genannt Lamorpräzession (Tubridy und McKinstry, 2000). Atomkerne, die (wie beim Wasserstoff) eine ungerade Anzahl von Protonen aufweisen, besitzen einen Eigendrehimpuls („Kernspin“) und dadurch ein magnetisches Moment. Legt man ein starkes magnetisches Feld an diese Atomkerne an, erzeugt die Ausrichtung einiger Atomkerne in Richtung des Feldes eine longitudinal ausgerichtete Magnetisierung. Die Wasserstoffkerne lassen sich durch einen kurzzeitig angelegten Puls im Radiofrequenzbereich von dieser longitudinalen Magnetisierung auslenken. Nun beginnt die Lamorpräzession der Atomkerne, bei der die transversal ausgerichteten Atomkerne um die longitudinale Achse rotieren. Die Präzessionsbewegung erzeugt im Empfängerstromkreis eine elektrische Spannung und wird damit nachweisbar. Endet der kurzzeitig angelegte Puls, kehren die Atomkerne wieder in Richtung der longitudinalen Magnetisierung zurück und die transversale Magnetisierung nimmt ab. Das daraus resultierende Signal kann in den Empfangsspulen als elektrische Spannung und damit als MR-Signal gemessen werden. Die Zeit, die die einzelnen Kerne zum erneuten longitudinalen Ausrichten benötigen, wird

Relaxationszeit genannt und unterscheidet sich in verschiedenen Gewebearten charakteristisch voneinander. Die unterschiedlichen Signalintensitäten resultieren im Bild in verschiedenen Helligkeitsstufen. Aus den Bildpunkten der verschiedenen Schichten kann dann ein gesamtes dreidimensionales Bild generiert werden; ein solcher Datenpunkt wird dann als 'Voxel' bezeichnet (von Volumenelement), das Äquivalent zum zweidimensionalen Pixel (von engl. "picture element"). Die Bildinterpretation ist abhängig vom Gesamtkontrast des darzustellenden Gewebes, der Gewichtung der Messsequenz und der Signalunterschiede zwischen verschiedenen Geweben. Nach Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln können insbesondere entzündliche, neoplastische oder gefäßgebundene Prozesse noch besser dargestellt werden (Peng et al., 2014).

### 1.3.2. Grundlagen des BOLD-Kontrastes

Die funktionelle MRT ermöglicht eine Darstellung von neuronaler Aktivierung im Gehirn. Basierend auf der Differenz der Blutoxygenierung in einer gegebenen Gehirnregion kann auf die dort erfolgte neuronale Aktivität geschlossen werden (Heeger und Ress, 2002; Roy und Sherrington, 1890). 1935 erkannte Linus Pauling, dass abhängig vom Oxygenierungsgrad eine Veränderung der magnetischen Eigenschaften der Erythrozyten, genauer deren Protein Hämoglobin, eintritt. Wird ein Gehirnareal aktiviert, wird dieses kurzzeitig mit oxygeniertem Blut überversorgt, welches nur im spezifischen aktiven Areal und nicht im umgebenden Magnetfeld Inhomogenitäten verursacht (Thulborn et al., 1982). Die Vorgänge an neuronalen Synapsen (Lauritzen, 2001; Logothetis et al., 2001) im aktiven Gehirnareal benötigen die meiste Energie und verursachen somit maßgeblich die Hyperperfusion. In den abführenden Gefäßen ändert das desoxygenierte Blut die Relation von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut. Thulborn et al. konnte zeigen, dass die verschiedenen Oxygenierungsgrade des Blutes auch in unterschiedlichen MRT-Signalen resultieren (Thulborn et al., 1982; Thulborn, 2012). Abhängig von diesen Blutoxygenierungsdifferenzen (BOLD-Kontrast = blood oxygen level dependent) (Kwong et al., 1992; Ogawa und Lee, 1990; Turner et al., 1991) können aktivierte Gehirnareale mit einer räumlichen Auflösung von wenigen mm in jeder Raumrichtung (Matthews,

2002; Ladd et al., 2018) und einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich (Miezin et al., 2000; Ladd et al., 2018) dargestellt werden. Die Durchblutungssteigerung der zu untersuchenden, aktivierten Hirnregion erreicht erst verzögert ihr Maximum, nach zirka 6 bis 12 Sekunden (Logothetis, 2002; Abbildung 1). Zum optimalen Timing der Stimulus-Präsentation gibt es einige Studien (Birn et al, 2002; Dale, 1999).



**Abbildung 1: BOLD-Antwortkurve**

Sekundär zu einer neuronalen Aktivierung in Antwort auf einen Stimulus (hier als dicker Pfeil gekennzeichnet) kommt es in der Antwort zu einer dynamischen Signalveränderung, die in geeigneten fMRT-Sequenzen abgebildet werden kann (Kurve).

In der Neurologie und Neuropsychologie gewinnt die funktionelle MRT aufgrund der guten Beurteilbarkeit der Aktivierung von Hirnarealen immer mehr an Bedeutung, sowohl in Bezug auf wissenschaftliche wie auch auf klinische Fragestellungen (Bullmore, 2012; Duyn, 2012).

Somit bietet die funktionelle Magnetresonanztomographie eine gute räumliche und zeitlich ausreichend gute Untersuchungsmöglichkeit für neuronale Aktivitäten auch in tieferen Hirnarealen. Sie wird außerdem als Methode mit

minimalem Risiko angesehen (Schmidt et al., 2011). Daher kommt sie als geeignete Methode für diese Studie in Frage.

### 1.3.3. Vorteile und Nachteile der MRT

Nachteile des Verfahrens sind zum einen die Ausschlusskriterien des Verfahrens, welche bestimmte Patientenkollektive vom Untersuchungsverfahren ausschließen (siehe nächster Abschnitt). Zum anderen sind Organe mit raschen Positionswechseln wie der Herzmuskel nur schwierig zu untersuchen und nur durch zusätzliche Methoden gut abzubilden, zum Beispiel durch eine zeitliche Mehrfachabtastung zur Bewegungskompensation oder durch das Echtzeit-MRT-Verfahren, Ultraschall, PET oder CT. Ein weiterer Nachteil sind mögliche Artefakte im MRT-Bild, zum Beispiel Bewegungs- und Flussartefakte und Auslöschungs- und Verzerrungsartefakte (Graf et al., 2003; Sprinkhuizen et al., 2010). Auch die Gerätebeschaffenheit selbst bringt Nachteile mit sich: Der geringe Durchmesser der MRT-Röhre, in die Patienten hineingefahren werden müssen, belastet klaustrophobische Patienten sehr. Der Geräuschpegel des MRT-Gerätes während der Untersuchung und das Unvermögen von beispielsweise Kleinkindern, lange ruhig zu liegen, erschweren ebenfalls die Untersuchungen. Vorteilhaft sind die hohe räumliche Auflösung und die Abwesenheit ionisierender Strahlung. Die Beurteilung der untersuchten Strukturen kann durch bei klarer Indikation (Tumor, Entzündung, Gefäßprozesse) indizierte Kontrastmittelgabe noch zusätzlich verbessert werden (Hayward et al., 2012). Neue Verfahren wie das Echtzeit-MRT ermöglichen eine Bilderzeugung im Millisekundenbereich (Ladd et al., 2018) und können daher Auskunft über die Perfusion von Organen geben (Joseph et al., 2012). Zusammenfassend grenzen vor allem die Geräuschemission, die Enge der MR-Röhre und die Einschränkungen in Bezug auf ferromagnetische Metalle die Anwendungsbereiche ein.

### 1.3.4. MRT Kontraindikationen

Patienten mit ferromagnetischen Implantaten sind ebenso wie Patienten mit Tätowierungen nur unter äußerster Vorsicht und unter Voraussetzung der

nachgewiesenen MR-Tauglichkeit für eine MRT Untersuchung zugelassen. Gegenstände aus ferromagnetischem Material (beispielsweise Uhren, Gürtel, Haarspangen, Ohringe) können durch Überwärmung oder Bewegung zu gefährlichen Verletzungen des Patienten führen (Priebe und Schneider, 2007). Medizinprodukte dürfen nur bei zugelassenen Feldstärken wie vom Hersteller angegeben verwendet werden (Blümich, 2000; Nospes et al., 2013). Schwangere Frauen nach dem ersten Trimenon werden aus Forschungsvorhaben ausgeschlossen, da diese nach dem ‚Precautionary Principle‘ für wissenschaftliche Forschungen nicht als Probanden infrage kommen aufgrund fehlender Evidenz, inwiefern eine MR-Untersuchung das ungeborene Kind schädigen könnte (Ewald, 2000; Tubiana, 2001). Relative Kontraindikationen bei MR-Untersuchungen sind Tätowierungen, Klaustrophobie (hierbei ist bei klinischen Fragestellungen ggf. eine Sedierung möglich) und besagte Schwangerschaft im ersten Trimenon.

#### 1.3.5. Design von fMRT-Aufgaben

Es gibt eine große Auswahl an Möglichkeiten, eine fMRT-Studie durchzuführen (Edson und Gareth, 2006); daher müssen die für eine Studie verwendeten Aufgaben und deren Design sorgfältig ausgesucht werden. Gängige Designs einer fMRT-Studie sind das ‚Event-related-Design‘ oder das ‚Block-Design‘.

Das ‚Event-related-Design‘ bietet die Möglichkeit, einzelne Stimuli zu präsentieren und ohne explizite Ruhe- beziehungsweise Kontrollbedingung die jeweiligen Einzelaktivierungen zu messen. Die Stimuli werden hierbei randomisiert mit einem zeitlichen Mindestabstand präsentiert. Im Vergleich zum unten beschriebenen ‚Block-Design‘ werden im ‚Event-related-Design‘ deutlich längere Messzeiten benötigt, da die Sensitivität der Methode geringer ist (Habel und Fink, 2007). Vorteil der Randomisierung ist, dass keine Habituation der Probanden eintritt und die Erwartungsbildung der Untersuchenden verhindert wird.

Das ‚Block-Design‘ ist ein robustes, statistisch effizientes Design und hat ein oft angewandtes Schema, nach dem eine Aufgabe in eine aktive Bedingung und eine Kontrollbedingung gegliedert wird. Blöcke aus aktiver- und Kontrollbedingung werden mit einer bestimmten Anzahl von Repetitionen

wiederholt, damit sich die neuronale Aktivität summiert und eine stabil hohe Aktivität zustande kommt. Die Unterschiede der BOLD-Antwort der aktiven- zur Kontrollbedingungen resultieren in einer relativen Signaldifferenz in den zugehörigen Gehirnregionen, die detektiert werden kann. Beispielhaft sei hier die Vokalidentifikationsaufgabe genannt (Ebner et al., 2011): hier wird in der aktiven Bedingung gefordert, Vokale im Namen verschiedener visuell dargebotener Objekte zu identifizieren, während die Kontrollbedingung erfordert, eine nur visuell dargereichte Aufgabe zu bearbeiten. In beiden Bedingungen ist die visuelle Stimulation enthalten, wodurch der visuelle Kortex im Kontrast keine Unterschiede aufweist. Die Sprachverarbeitung ist nur in der aktiven Bedingung enthalten, wodurch im Kontrast die Sprachaktivierung zum Beispiel im linken inferioren Frontallappen sichtbar wird. Die Differenz in der Signalveränderung zwischen der aktiven- und der Kontrollbedingung im ‚Block-Design‘ im fMRT stellt somit das gesuchte Areal dar (Donaldson und Buckner, 2002). Nachteilig am Block-Design ist die Möglichkeit der Erwartungsbildung und der Habituation (Habel und Fink, 2007), die im Gegensatz zum ‚Event-related-Design‘ nicht durch Randomisierung minimiert werden kann.

Um eine bestimmte Gehirnregionen selektiv zu aktivieren muss ein speziell auf die dort vermuteten Funktionen ausgerichtetes Aktivierungsparadigma erstellt werden. Die genaue Ausgestaltung des Paradigmas hängt mit den limitierenden Rahmenbedingungen der untersuchten Population (zum Beispiel Alter und kognitive Fähigkeiten) zusammen (siehe 1.3.7. Kapitel ‚pädiatrische fMRT-Aufgaben‘), aber auch mit der für den BOLD-Effekt benötigten Zeitdauer. Wie in Abb. 1 illustriert, kommt es nach einem dargebotenen Stimulus erst nach einigen Sekunden zum detektierbaren Signal. Die Reizdauer sollte einerseits kurz genug sein, um keine Ermüdungs- oder auch Habituationseffekte hervorzurufen, andererseits lang genug, um zu einer ausreichend hohen und konsistenten Signalveränderung zu führen. Die typische Länge eines Blocks einer Bedingung liegt zwischen 20-30 Sekunden.

### 1.3.6. Die fMRT-Untersuchung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie

#### 1.3.6.1. Überlegungen zur Auswahl des Studienkollektivs

Der Ablauf einer fMRT-Untersuchung sollte nach einem festen Schema erfolgen; hier beschrieben wird das in Tübingen etablierte Prozedere. Unabdingbar ist es, ein standardisiertes Screening der Probanden auf Kontraindikationen vor Beginn der MR-Untersuchung durchzuführen. Kinder werden oft als Probanden ausgeschlossen, da sie zu einer besonders schützenswerten Population gehören. Sie werden nur dann zu Studienzwecken untersucht, wenn die Untersuchung an Erwachsenen die Studienergebnisse verändern oder verfälschen würden (WMA Deklaration von Helsinki, 2018). Nach entsprechender Aufklärung können Erwachsene einem Einschluss in eine Studie zustimmen, was üblicherweise schriftlich dokumentiert wird. Werden MR-Untersuchungen an Kindern durchgeführt, so muss mindestens ein Elternteil der Untersuchung zustimmen (Stellungnahme ZEK, 2004).

#### 1.3.6.2. Ablauf der fMRT-Untersuchung

Da eine MRT-Untersuchung aufgrund der Lautstärke, Enge und einschüchternden Ausmaße des MR-Tomographen beängstigend erscheinen kann, sollte den zu untersuchenden Personen die Möglichkeit gegeben werden, Fragen zum Gerät oder der Untersuchung zu klären. Bestehen keine Kontraindikationen, wird den Personen die Aufnahme in die Studie angeboten. Die Überwachung der Messung durch mindestens einen eingewiesenen Wissenschaftler und mindestens eine eingewiesene Hilfsperson ist Vorgabe. Ferromagnetische Gegenstände werden vor der Untersuchung entfernt. Den Probanden wird zudem erklärt, dass eine ruhige Lage im Tomographen sehr wichtig ist, da die fMRT einer hohen Störanfälligkeit durch Bewegung unterliegt (Freilich und Gaillard, 2010; Yerys et al., 2009). Die zu untersuchende Person wird auf dem MR-Tisch platziert und erhält dort einen Gehörschutz. Diese Maßnahme ist zur Vermeidung von Hörschädigungen vorgeschrieben. Um im Notfall eine Verständigung zwischen der zu untersuchenden Person und den Untersuchern zu gewährleisten, erhält jeder Proband eine Notfallklingel. Während der Datenaufnahme stehen die durchführenden Wissenschaftler und

die Probanden mittels eines Sprachsystems in Verbindung. Spiegelsysteme oder MR-taugliche Brillen für auditive oder visuelle Stimulationszuführung, sowie ein MR-taugliches System, das Antworten detektieren kann, können zusätzlich genutzt werden. Hierfür können MR-taugliche Tasten-Druckgeräte verwendet werden (z.B. für ja/nein-Antworten), oder auch komplizierte Systeme für Mehrfachantworten (z.B. eine Taste für jeden Finger). In der Regel findet nach Beendigung der Untersuchung nochmals ein Gespräch statt, in dem zum Beispiel Kontrollfragen zur nachträglichen Kontrolle der Aufmerksamkeit gestellt werden.

### 1.3.7. Pädiatrische fMRT-Aufgaben

Wie einleitend angemerkt beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Optimierung eines bestehenden fMRT-Paradigmas für die Untersuchung von Kindern. Hierbei muss zusätzlich zur normalen Vorgehensweise auch beachtet werden, dass die Einwilligung zur Untersuchung durch die Erziehungsberechtigten, nicht durch die Schutzbedürftigen selbst geschehen muss. Außerdem kann die wenig kinderfreundliche Umgebung einer MRT-Untersuchung die Kooperationsfähigkeiten von Kindern überschreiten (Byars et al., 2002; O'Shaughnessy et al., 2008; Wilke et al., 2003; Wilke und Holland, 2008). In der vorgelegten Studie werden allerdings lediglich Optimierungen der reinen Methodik von fMRT-Aufgaben für Kinder untersucht. Da die spätere Untersuchung von Kindern mit dem an Erwachsenen technisch optimierten Paradigma gut möglich und vergleichbar ist, muss diese Studie daher nicht zwingend an Kindern durchgeführt werden. Aufgrund dessen wurden für die vorgestellte Studie einwilligungsfähige Erwachsenen rekrutiert, wobei sich die Überlegungen zum Design natürlich an der Zielpopulation (Kinder ab dem Alter von 6 Jahren) orientieren mussten.

#### 1.3.7.1. Etablierung einer fMRT-Aufgabe für Kinder

Eine pädiatrische fMRT-Aufgabe stellt besondere Anforderungen an die Entwicklung des Designs und der Durchführung der Aufgabe mit Kindern. Da die fMRT bei Kindern immer häufiger eingesetzt wird, wird intensiv an der Verbesserung von pädiatrischen Aufgaben gearbeitet (Ebner et al., 2011;

Guzzetta et al., 2007; Lizba et al., 2013; O'Shaughnessy et al., 2008; Wilke et al., 2003; Wilke et al., 2018). Klinisch relevante Anwendung findet die fMRT in der präoperativen Lokalisation wichtiger Zentren der Sensorik, Motorik und der Sprache (Binder, 2011; Gaillard et al., 2004, Wilke et al., 2018). Dies ist wichtig für Operationen im Rahmen der invasiven Epilepsiebehandlung (Mehta und Klein, 2010; Jones, 2010) oder Tumorresektion (Liu et al., 2018; Lorenzen et al., 2018) sowie zur Beurteilung von Reorganisationsprozessen nach Läsionen (Staudt et al., 2002; Staudt, 2010). Um fMRT-Aufgaben für Kinder zu optimieren, werden bereits existierende Aufgaben verändert oder neue Aufgaben konstruiert, zum Beispiel basierend auf vorhergegangenen Studien zur Lokalisation von Sprachfunktionen (Everts et al., 2009; Holland et al., 2001) oder von visuell-räumlichen Funktionen (De Smedt et al., 2011; Eslinger et al., 2009; Everts et al., 2009). Eine pädiatrische fMRT-Aufgabe darf das sprachliche und kognitive Niveau von Kindern nicht überfordern (z.B. darf für die Untersuchung von jüngeren Kindern nicht die Erfordernis zum Lesen vorausgesetzt werden, und auch das eingesetzte Vokabular sollte sich an dem Wortschatz dieser Altersgruppe orientieren; Wilke et al., 2006). Die Aufgaben müssen verständlich dargestellt werden. Um ein hohes Maß an Konzentration der Probanden und wenig Bewegungsartefakte und somit optimal aktivierte Hirnareale zu erzielen, sollten die pädiatrischen MRT-Aufgaben möglichst kurz und interessant gehalten werden. Ausschlaggebender Faktor für Bewegungsartefakte (Wilke et al., 2012) ist eine zu lange Untersuchungszeit (Yerys et al., 2009). Berücksichtigt werden müssen auch die unterschiedlichen Entwicklungsstufen von Kindern. So führen zu leichte Aufgaben bei älteren Kindern rasch zu Desinteresse und geringerer Konzentration, zu schwere Aufgaben zu Frustration. Außerdem werden durch schwerere Aufgaben zusätzlich noch andere Gehirnareale aktiviert, was ebenfalls nicht erwünscht ist. Wünschenswert wäre es, eine Aufgabe zu designen, die für Kinder auf einem jeweils dem Entwicklungsstand angepassten Schwierigkeitsniveau konzipiert ist.

Bei pädiatrischen fMRT-Aufgaben ist wie bei allen fMRT-Aufgaben nicht nur das Design der aktiven Bedingung sorgfältig zu entwickeln, sondern auch die

Kontrollbedingung, die die Probanden ebenfalls nicht überfordern sollte. Wichtig ist insbesondere bei Kindern eine visuelle Stimulation, da dadurch die Bewegungsartefakte verringert werden können (Yuan et al., 2009). Außerdem sollte durch die Kontrollbedingung eine klare Aufgabentrennung zwischen den einzelnen aktiven Bedingungen entstehen.

#### 1.3.8. Entwicklung einer dreifach nutzbaren fMRT-Aufgabe

Für viele Kinder und auch Erwachsene ist es schwierig, lange Zeit in einer engen MRT-Röhre ruhig zu liegen und gleichzeitig konzentriert Aufgaben zu lösen. Da sich insbesondere Kinder, die aus klinischen Gründen eine fMRT benötigen, damit sehr schwer tun, muss versucht werden, die im Tomographen verbrachte Zeit zu verkürzen. Bislang mussten einzelne kognitive Domänen mit jeweils einer MRT-Messung bzw. einzelnen Aufgaben untersucht werden (DeGuilbert et al., 2010; Wilke et al., 2005, 2006). Viele Untersuchungen sollen jedoch mehr als eine kognitive Domäne beurteilen und benötigen deshalb mehrere einzelne MRT-Messungen. Wünschenswert wäre folglich eine Aufgabe, die diese mehrfach zu bearbeitenden Aufgaben durch eine einzelne Messung ersetzen und somit Zeit sparen könnte (Yerys et al., 2009). Bisherige Studien zeigten, dass zwei ähnliche kognitive Funktionen mit einer dritten gemeinsamen Kontrollaufgabe untersucht werden können (Bunge et al., 2002, Holland et al., 2001). Es wurde ebenfalls bereits lokal gezeigt, dass es eine neuartige Aufgabenkombination ermöglicht, zwei funktionelle Domänen in einer Aufgabe zu untersuchen (Ebner et al., 2011). Ebner et al. kombinierte die Untersuchung zweier kognitiven Funktionen derart, dass die sprachliche Domäne als Kontrollbedingung für die visuell-räumliche Domäne herangezogen wurde und die Kontraste unabhängig voneinander auswertbar waren. Bereits die von Ebner vorgestellte Aufgabenstruktur hatte die Vorteile einer verkürzten Untersuchungszeit. Eine dreifach nutzbare Aufgabe würde die Untersuchungszeit noch weiter verkürzen, da innerhalb einer Aufgabe gleichzeitig drei funktionelle Domänen untersucht werden könnten. Von großem sowohl wissenschaftlichem wie auch klinischem Interesse sind die Lokalisation sprachlicher sowie visuell-räumlicher und motorischer Funktionen (Everts et al., 2010; Lidzba et al., 2006; Wilke et al., 2018). Um die Kombinierbarkeit der drei

genannten Funktionen in einer einzigen Aufgabe zu untersuchen, wurde die vorgelegte Studie entwickelt.

### 1.3.9. Ziele der Arbeit und Hypothesen

Ziel der Studie war es, eine lokal etablierte kindgerechte fMRT-Aufgabe zur Darstellung sprachverarbeitender Regionen so zu modifizieren, dass eine Untersuchung von zwei zusätzlichen neurologischen Systemen möglich wird. Konkret sollten neben der rezeptiven Sprache die Handmotorik und das visuelle System im selben Untersuchungsgang untersuchbar werden. Durch die Anpassung der Kontrollbedingung sollten sich sprachverarbeitende Regionen gezielter darstellen lassen, eine eingeführte visuelle Stimulierung sollte die Darstellung visueller Regionen ermöglichen, und eine motorische Aufgabe sollte die Darstellung motorischer Regionen ermöglichen.

Basierend auf den bisherigen Studienergebnissen wurden Aktivierungen in für das Sprachverständnis zuständigen, bei Rechtshändern vorwiegend linksseitigen parietalen und bilateral superior-temporal Regionen erwartet, unter anderem im Gyrus temporalis superior (Binder, 2015; Alho et al., 2014). Basierend auf bisherigen Studienergebnissen wurden Aktivierungen für die motorischen Funktionen der Hand im primären somatosensorischen Kortex erwartet, insbesondere im Gyrus prä- und postcentralis und der supplementären Motorregion (SMA) (Hlustik et al., 2001; Indovina und Sanes, 2001). Ebenfalls basierend auf bisherigen Studienergebnissen wurden Aktivierungen im primären visuellen Kortex V1 und in für die Bewegungswahrnehmung zuständigen Regionen V5 erwartet (Beckers und Zeki, 1995; Hotaon und Anand, 1999; Stewart et al., 2001).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probandenrekrutierung

Im Vorfeld der vorgestellten Studie wurde das Vorhaben der Ethikkommission der medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen vorgelegt, die keine Bedenken geäußert hat (positives Ethikvotum Nummer 518/2013BO2).

Probanden wurden durch öffentliche Aushänge und persönliche Gespräche rekrutiert. Die Probanden wurden vorab telefonisch über Risiken und das Untersuchungsverfahren sowie die Teilnahmebedingungen aufgeklärt und die Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wurden in persönlichen Gesprächsterminen erneut systematisch abgefragt. Kontraindikationen waren eine vorbekannte ZNS-Erkrankung, das Leiden an Klaustrophobie, eine Sprachstörung oder Hörstörung, ein Körpergewicht über 125kg (aufgrund der begrenzten Belastbarkeit der Liege des Tomographen), sowie Metall im Körper und eine mögliche Schwangerschaft bei Frauen. Probanden mit Kontraindikationen wurden ausgeschlossen. Es wurden initial 32 Personen für die Teilnahme an der Studie gescreent. Acht interessierte Personen mussten während des Vorgesprächs von der Studie ausgeschlossen werden. Sie wiesen metallische Implantate auf (3 Personen), litten oder haben an einer ZNS-Erkrankung gelitten (1 Person) oder waren schwanger (4 Personen). Zwei Probanden erschienen aufgrund von Krankheit nicht zu den Messungen. Zwei Probanden erschienen aus terminlichen Gründen nicht zu den Messungen. Somit konnten 20 Personen untersucht werden.

Am Termin der Messungen wurde nach einer vollständigen Aufklärung das schriftliche Einverständnis der Probanden eingeholt und die MR-Untersuchung durchgeführt. Die anatomischen Bilder wurden von einem Neuroradiologen der Universitätsklinik Tübingen auf strukturelle Auffälligkeiten hin untersucht. Der vom Neuroradiologen angefertigte, orientierende Befund über die Ergebnisse der strukturellen MR-Bilder wurde an die Probanden schriftlich weitergeleitet.

## 2.2. Charakterisierung der Sprachfähigkeit

Eine Charakterisierung der sprachlichen Fähigkeiten der Probanden wurde durch den Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT, 1958) in der deutschen Version (Dunn et al., 2003) vorgenommen. Der PPVT dauert zirka 20 Minuten. Eine Einschätzung des Wortschatzes und Sprachverständnisses wird ermöglicht, indem der Untersucher dem Probanden einen Begriff nennt, den der Proband auf Karteikarten mit vier Bildern jeweils einem Bild per Fingerzeig zuordnen muss. Die Auswertung des PPVT erfolgt in Prozentrangnormen für Gesamtstichproben als auch in Alters- und Bildungsnormen.

## 2.3. Charakterisierung der Händigkeit

Eine Charakterisierung der Händigkeit der Probanden wurde durch das Edinburgh Handedness Inventory (EHI; Oldfield, 1971) vorgenommen. Zehn einzeln abgefragte alltagsrelevante Tätigkeiten sollten jeweils der rechten oder linken Hand, oder beiden Händen zugeordnet werden. Der Lateralitätsquotient H, der die einzelnen Antworten zu einem Gesamtwert zusammenfasst, wird mit der folgenden Formel berechnet (Oldfield, 1971):

$$H = \frac{\text{Rechtsantwort} - \text{Linksantwort}}{\text{Summe aller Antworten}}$$

Der Quotient nimmt Werte zwischen -1 (alle Tätigkeiten linkshändig ausgeführt) und +1 (alle Tätigkeiten rechtshändig ausgeführt) an.

## 2.4. Datenschutz

Für jeden Probanden wurde ein Stammbblatt erstellt, das den vollständigen Namen, das Geschlecht, das Geburtsdatum mit Adresse, Telefonnummer und E-Mail, das Untersuchungsdatum und den jeweiligen dreistelligen Probandencode enthielt. Dieses wurde gesondert von den übrigen erhobenen Daten bei der Studienleitung deponiert. Die Datenverschlüsselung erfolgte zur Pseudonymisierung durchgängig für alle Untersuchungen nach demselben Schema und wurde kombiniert aus dem Institutskürzel (kikli), dem

Studienkürzel (OPT) und dem dreistelligen Probandencode. Eine Datenrückführung kann somit nur mit dem Probandencode erfolgen, womit die Studienergebnisse nur noch von der Studienleitung zugeordnet werden können.

## 2.5. Modifizierte Beep-Story-Aufgabe (BST<sub>mod</sub>)

Ebner et al., 2011, erstellte bereits eine zweifach nutzbare Aufgabe durch Manipulation der Kontrollbedingung einer etablierten Sprachaufgabe zur unabhängigen Untersuchung einer zweiten kognitiven Funktion. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in dieser Studie eine perzeptive Sprachaufgabe so umgestaltet, dass sie eine dreifache nutzbare Aufgabe darstellte. Sie sollte visuelle, motorische und für das Sprachverständnis zuständige kognitive Areale aktivieren. Ausgehend von einer lokal etablierten („originalen“) Piepgeschichten-Aufgabe (englisch „beep story task“, BST; im Folgenden BST<sub>ori</sub> (Wilke et al., 2005)), die bereits bei jüngeren Kinder für die Darstellung des Sprachnetzwerkes gut geeignet ist (Lizba et al., 2011; Wilke et al., 2005), wurde eine modifizierte Piepgeschichtenaufgabe (im Folgenden BST<sub>mod</sub>) konzipiert. Bei der originalen Aufgabe handelt es sich um fünf Kurzgeschichten, in denen einzelne Wörter durch Piepstöne ersetzt wurden, und deren Kontrollbedingung rückwärts abgespielte Sprache darstellt. Die gesamte Aufgabe dauerte 5 Minuten und 30 Sekunden und bestand aus 5 Blöcken der aktiven Bedingung und 6 Blöcken der Kontrollbedingung. Die Aufgabe für die Probanden bestand lediglich darin, den akustisch vorgespielten Geschichten (in der aktiven Bedingung) oder den (nicht verständlichen) Geräuschen (in der Kontroll-Bedingung) zuzuhören.

In der modifizierten Aufgabe wurden nun motorische und visuelle Aufgabenanteile hinzugefügt. Konkret wurde die bisherige Kontrollbedingung um eine aktive Handbewegungsaufgabe ergänzt, die synchron zu einem präsentierten Video sich bewegender Hände durchgeführt werden sollte. Die akustische Stimulation in dieser Bedingung wurde beibehalten. Während der Aktiven Bedingung 1 wurde auf dem Bildschirm lediglich ein weißes Fixationskreuz vor einem schwarzen Hintergrund präsentiert. Die Aufgabe für die Probanden bestand somit nun darin, abwechselnd den akustisch

vorgespielten Geschichten zuzuhören oder beim Auftauchen des Videos ebenfalls die Hände zu bewegen.

Die BST<sub>ori</sub> wie auch die BST<sub>mod</sub> waren im Block-Design mit zwei Bedingungen gestaltet. Die BST<sub>ori</sub> enthielt nach klassischer Definition eine aktive Bedingung und eine Kontrollbedingung. Da in der BST<sub>mod</sub> jedoch in der aktiven Bedingung sowie in der Kontrollbedingung eine aktive Aufgabenbearbeitung gefordert ist, werden im Folgenden die (ehemalige) aktive Bedingung als Aktive Bedingung 1 (AB1) sowie die (ehemalige) Kontrollbedingung als Aktive Bedingung 2 (AB2) bezeichnet.

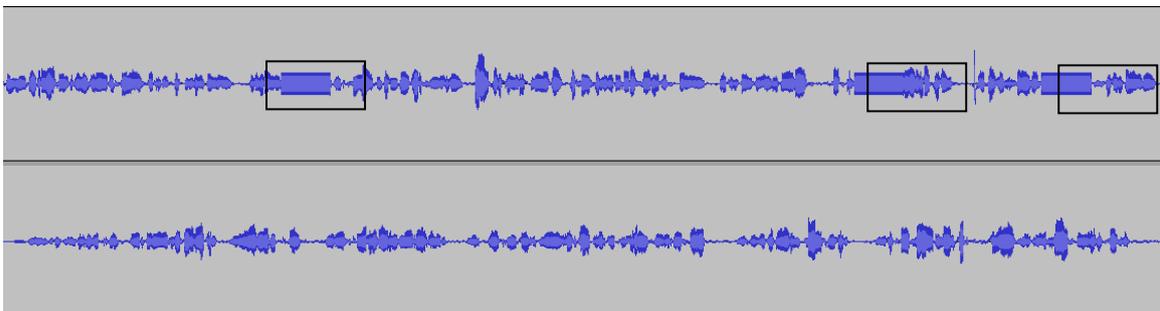
Aktive Bedingung 1 (AB 1)	Stimulation	Aktive Bedingung 2 (AB 2)
Piepgeschichten	Auditorisch >	Rückwärts abgespielte Sprache
Ruhelage der Hände	Motorisch <	Aktive Handbewegungsaufgabe
Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund	Visuell <	Video zweier sich bewegender Hände

**Tabelle 1:** Darstellung der Aktiven Bedingung 1 versus Aktiver Bedingung 2 in der modifizierten Aufgabe.

### **2.5.1. Sprachverständnis-Aufgabe**

In der BST<sub>ori</sub> sollte der Proband während der aktiven Bedingung fünf kurze Geschichten von jeweils 30 Sekunden hören, bei denen einzelne Schlüsselworte durch kurze Piepstöne ersetzt sind. In der Kontrollbedingung der BST<sub>ori</sub> sollte der Proband denselben Piepstönen wie in der aktiven Bedingung 30 Sekunden lang zuhören. Um eine spezifischere Darstellung der dem Sprachverständnis zugeordneten kognitiven Areale zu erreichen, darf sich bei der BST<sub>mod</sub> die AB 1 nur in dem Punkt 'Sprachverständnis' von der AB 2 unterscheiden: Daher wurden in der AB 2 die ehemaligen Piepstöne (BST<sub>ori</sub>) durch rückwärts abgespielte menschliche Sprache ersetzt mit ähnlicher Frequenz, Lautbildung und Syntax (Longoni et al., 2005). Diese rückwärts

abgespielte Sprache ist nicht verständlich und lässt keine Assoziationen mit Worten mehr zu. Die Hypothese war, dass so das Areal für Sprachverständnis in der AB 2 nicht angesprochen würde. Wir erwarteten eine spezifischere Aktivierung der explizit für das Sprachverständnis zuständigen, bei Rechtshändern vorwiegend linksseitigen parietalen und bilateral temporalen superioren Regionen, unter anderem des Gyrus temporalis superior (Syn.: sek. Hörrinde, Wernicke-Areal) (Mesulam et al., 2019).



**Abbildung 2:** Exemplarische Darstellung der akustischen Stimulation: oben: In der Aktiven Bedingung 1 hörten die Probanden Geschichten, bei denen einzelne Schlüsselwörter durch Piepstone ersetzt wurden (schwarz umrandete Kästen). Unten: In der Aktiven Bedingung 2 hörten die Probanden eine rückwärts abgespielte Geschichte.

### **2.5.2. Motorische Aufgabe**

Die  $BST_{ori}$  enthielt keine motorische Aufgabenstellung. In der klinischen Anwendung wäre es allerdings häufig wünschenswert, auch die motorische Domäne präoperativ darzustellen. Daher wurde eine aktive Handbewegungsaufgabe eingebaut, um eine Aktivierung im sensomotorischen Kortex zu erreichen (Guzzetta et al., 2007). In der AB 1 durften die Probanden die Hände nicht bewegen. Mit dem Video zweier sich bewegender Hände in der AB 2 wurde den Probanden vorgegeben, wie sie ihre Hände zu bewegen hatten (Dinonais et al., 2009). Durch die motorische Aktivität erwarteten wir eine spezifische Aktivierung in der primären sensomotorischen Region der jeweils kontralateralen Hemisphäre: Gyrus präcentralis und postcentralis und der supplementären Motorregion (SMA) (Hlustik et al., 2001; Indovina und Sanes, 2001).

### 2.5.3. Visuelle Aufgabe

Die  $BST_{ori}$  enthielt keine visuelle Stimulation. Laut Yuan et al., 2009, ist eine visuelle Stimulation aber auch in der Kontrollbedingung sinnvoll, da sich hierdurch Bewegungen der Probanden reduzieren lassen. In der AB 2 sahen die Probanden das oben genannte Video zweier sich bewegender Hände. In der AB 1 sahen die Probanden dagegen nur einen schwarzen Bildschirm mit einem unbewegten weißen Fixationskreuz in der Mitte.



**Abbildung 3:** Exemplarisches Bildmaterial zur visuellen Stimulation: Motorische Stimulation durch zwei sich bewegende Hände in der Kontrollbedingung. In der AB 1 sollten die Probanden den vorgelesenen Piepgeschichten zuhören und dabei den schwarzen Bildschirm mit weißem Kreuz (links) ansehen, in der AB 2 sahen sie ein Video zweier sich bewegender Hände (rechts).

Durch die visuelle Stimulation erwarteten wir eine spezifische Aktivierung der primären Sehrinde V1, ebenso eine Aktivierung der für visuelle Bewegungswahrnehmung und Objekterkennung zuständigen beidseitigen Areale V5 (Beckers und Zeki, 1995; Hodson und Anand, 1999; Steward et al., 2001).

### 2.5.4. Erfolgskontrolle der $BST_{mod}$

Während der  $BST_{mod}$  wurde anhand der zum Video synchron bewegten Hände bereits ersichtlich, ob die Probanden aufmerksam die Aufgabe durchführten. Im Anschluss an die  $BST_{mod}$  wurde den Probanden außerdem und ähnlich wie in der  $BST_{ori}$  (Wilke et al., 2005) ein Fragebogen vorgelegt, der fünf leicht zu beantwortende Fragen zum Inhalt der Geschichten in der  $BST_{mod}$  beinhaltete. Probanden, die bei der Beantwortung einer Frage unsicher waren, erhielten drei Antwortmöglichkeiten zur Auswahl. Die Lösung des Fragebogens mit weniger

als 3 von 5 richtig beantworteten Fragen (< 60%) wurde als Ausschlusskriterium definiert, da dies als Indikator für mangelnde Aufmerksamkeit oder schlechte Audio-Qualität angesehen werden muss.

## 2.6. Magnetresonanztomographie Untersuchung

Die vorliegende Studie wurde an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Für die MR-Untersuchung wurde ein Avanto, ein 1,5 Tesla-MR-Gerät der Firma Siemens Medizintechnik AG, Erlangen, verwendet. Es wurde eine 12-Kanal-Kopfspule verwendet. Es wurden ein anatomischer sowie ein funktioneller Datensatz und eine B0-Fieldmap erhoben. Der anatomische Datensatz wurde T1-gewichtet und als 3D-Datensatz konfiguriert. Die Verwendung der echoplanaren Bildgebung (EPI) mit T2-gewichteten Bildern gewährleistete eine ausreichende zeitliche Auflösung. Hierbei konnten die Schichten in < 0,1 Sekunden aufgenommen werden (Mansfield, 1977). Außerdem wurde eine B0-Fieldmap (Andersson et al., 2001) mithilfe einer Gradienten-Echo-Sequenz erstellt, um während der späteren Bildverarbeitung individuelle lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes ausgleichen zu können. Die Sequenzen sind mit ihren Parametern in der Tabelle 3 aufgelistet.

Sequenz	Parameter	Bemerkung
Strukturelle MRT (Anatomie)	TR/TE = 1300/2.92 ms 176 sagittale Schichten Voxelgröße = 1 × 1 × 1 mm <sup>3</sup>	Zur Optimierung der Datenverarbeitung, Visualisierung und orientierenden Beurteilung der Anatomie
Funktionelle MRT	TR/TE = 3000/40 ms 40 axiale Schichten Voxelgröße = 3 × 3 × 3 mm <sup>3</sup>	Funktionelle Serie: 110 Bilder in 5:30 Minuten
B0- Fieldmap	TR/TE <sub>1/2</sub> = 546/5.19/9.95 ms 40 axiale Schichten Voxelgröße = 3 × 3 × 3 mm <sup>3</sup>	Zur Optimierung der Datenverarbeitung; in 1:30 Minuten

**Tabelle 2:** Übersicht über die verwendeten MR-Sequenzen.

## 2.7. Stimuluspräsentation

Für die zu bearbeitenden Aufgaben dieser Studie wurden visuelle und akustische Stimuli benötigt. Die Stimuli wurden mithilfe des Programms ‚Presentation‘ (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) präsentiert. Die

akustischen Stimuli wurden über einen MR-kompatiblen Kopfhörer präsentiert (MR-Confon, Magdeburg), der gleichzeitig eine Schallschutzfunktion erfüllte. Die visuellen Stimuli wurden durch eine ebenfalls MR-kompatible Videobrille (NordicNeuroLabs, Bergen, Norwegen) übertragen, die an der 12-Kanal-Kopfspule direkt vor den Augen der Probanden befestigt und individuell eingestellt wurde. Die Brille verfügte über eine Dioptrienanpassung zum Ausgleich von Refraktionsanomalien.

## 2.8. Datenverarbeitung

Die Datenauswertung wurde wie lokal etabliert (Dorn et al., 2013; Wilke, 2012) in Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) und mit der freien Softwarelösung SPM8 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, UCL, London) durchgeführt.

### **2.8.1. Vorverarbeitung**

In der Vorverarbeitung werden die aufgenommenen Bilder für die danach stattfindende statistische Analyse bearbeitet. Die funktionellen MR-Serien wurden primär vorbereitet, indem die ersten zehn Bilder jeder Serie, die dem ersten Block der Kontrollbedingung entsprachen, verworfen wurden. Danach folgten die nun aufgeführten Analyseschritte.

### **2.8.2. Bewegungskorrektur**

Bei der fMRT werden die Signalintensitätsveränderungen innerhalb eines Voxels verglichen. Dies wird durch unvermeidliche Bewegungen eines Probanden bei einer fMRT Untersuchung erschwert. Als erster Schritt wurde deshalb eine Bewegungskorrektur durchgeführt, wobei die Bewegungen zwischen den einzelnen aufgenommenen Bildern von SPM8 errechnet und ausgeglichen wurden (Zafar et al., 2015). Hierbei wurde das erste Bild einer Serie als Referenzbild angenommen und die folgenden einzelnen Bilder wurden so orientiert, dass sie der Position des Referenzbilds entsprachen (im Englischen „Realignment“) und Bewegungseffekte minimiert waren. Funktionelle Serien mit einer Gesamtbewegung oberhalb einer Voxelgröße von 3 mm (total displacement; Wilke, 2012) sollten verworfen werden. Da keine

Gesamtbewegung oberhalb 3 mm auftrat, konnten alle Serien ausgewertet werden.

### **2.8.3. Verzerrungskorrektur**

Jeder Körper und jede Bewegung im MRT erzeugt eine statische Inhomogenität im magnetischen Feld, die die funktionellen Bilder verzerren und die Signalintensität der Voxel (durch minimale Bewegungen der Position des Voxels im Raum) verringern kann. Die Korrespondenz zwischen funktionellen und anatomischen Bildern wird auch durch räumliche Verzerrungen bei Nutzung der EPI-Aufnahmetechnik verschlechtert. Im gleichen Berechnungsvorgang wie die Bewegungskorrektur wird deshalb eine Verzerrungskorrektur durchgeführt. Die Verzerrungen wurden mit der individuell für jeden Probanden aufgenommenen B0-Fieldmap (Andersson et al., 2001) korrigiert. Dabei wurden die Interaktionen eines sich bewegenden Körpers mit dem statischen Magnetfeld aus den Daten entfernt (im Englischen ‚unwarping‘ oder ‚realign and unwar‘).

### **2.8.4. Koregistrierung und räumliche Normalisierung**

Die funktionellen und anatomischen Bilder jedes Probanden müssen zur Vergleichbarkeit der Aktivitätsmuster auf ein Referenzgehirn angepasst („normalisiert“) werden. Dadurch befinden sich die grössenangepassten Bilder in einem gemeinsamen Raum und sind gleich orientiert (im englischen „spatial normalisation“). Als erster Schritt der Anpassung wurde eine Rigid-Body-Transformation zur Überlagerung und Anpassung der funktionellen und anatomischen Daten durchgeführt (Co-registration). Die anatomischen Daten wurden dann als Grundlage für die lineare Transformation (bestehend aus Rotation und Translation) sowie die nicht-lineare Anpassung an das DARTEL-Template im gemeinsamen Raum genutzt, da sie den höheren Gewebekontrast und die höhere räumliche Auflösung sowie weniger Verzerrungen als die funktionellen Daten aufweisen. Die Vorgehensweise von DARTEL (Ashburner, 2007; Goto, 2013), einem Algorithmus für diffeomorphe Bildregistrierung, besteht darin, die Genauigkeit der interindividuelle Ausrichtung der Gehirne durch Modellierung der Gehirnform mit sehr vielen Parametern zu erhöhen.

Hierfür wurde zunächst eine Segmentierung in die verschiedenen Gewebeklassen durchgeführt. Die Eingangsbilder der grauen und weißen Substanz der Gehirne können dann iterativ an zunehmend scharfe Referenzbilder angepasst werden, bis die Differenzen minimiert sind.

#### **2.8.5. Korrektur globaler Signalveränderungen**

Um den Einfluss globaler Signalveränderungen, wie zum Beispiel Veränderungen der Puls- oder Atemfrequenz, auf die Auswertung der MR-Serien herausrechnen zu können, wurde im nächsten Schritt das „detrending“ angewandt. Hierdurch werden Signalveränderungen, die das interessierende Signal überdecken könnten (Smith, 2002), herausgerechnet (Macey et al., 2004).

#### **2.8.6. Glättung**

Die Bilder wurden im letzten Schritt mit einem Gaußschen Filter mit einer Halbwertsbreite (FWHM, full width at half maximum) von 6 mm geglättet („spatial smoothing“). Die Filterbreite bestimmt auch die räumliche Spezifität der Aktivierungen. Artificielle Aktivierungen einzelner Voxel können dadurch vermindert werden, dass die Bildgrauwerte jedes Voxels mit dem nächstgelegenen verrechnet werden (mittels räumlicher Gauss-Verteilung). Dies erhöht das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und macht somit die unterschiedlichen Aktivierungsmuster der verschiedenen Probanden besser vergleichbar.

### 2.9. Statistische Auswertung

#### **2.9.1. Auswertung auf der ersten Ebene**

Mit der Auswertung auf der ersten (individuellen) Ebene wird das individuelle Aktivierungsmuster eines Probanden dargestellt. Für die Analyse mittels des generellen Linearen Modells (Friston et al., 1995) standen jeweils 100 Bilder pro Serie zur Verfügung. Dies entsprach jeweils 5 Blöcken AB 1 und 5 Blöcken AB 2. Es wurde ein Boxcar-(Güterwagen) Modell entwickelt (Mechelli et al., 2001), in dem die beiden Aktivierungszustände (AB 1 gegen AB 2) modelliert wurden.

Es bleiben so nur die Aktivierungen übrig, die auf die unterschiedliche Komponente beider Phasen zurückzuführen sind. Ein Boxcar-Modell suggeriert, dass induzierte Signalveränderungen sofort vom inaktiven in den aktiven Zustand und umgekehrt wechseln. Da aber BOLD-induzierte Signalveränderungen nicht sofort mit Änderung der AB 1 zur AB 2 von aktiv zu inaktiv und umgekehrt wechseln (wie dies das Boxcar-Modell suggeriert), sondern zeitlich verzögert erfolgen (Friston et al., 2000), wurde das Modell mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion („Canonical Hemodynamic Response Function“) (Gitelman et al., 2003) multipliziert. In der vorliegenden Studie wurden AB 1 und AB 2 kontrastiert, wodurch die Voxel mit höherer Aktivität während der aktiven Aufgabenstellung  $AB\ 1 < AB\ 2$  oder  $AB\ 1 > AB\ 2$  ermittelt werden. Der Signalverlauf der einzelnen Voxel bei der jeweils positiv kontrastierten Bedingung AB 1 oder AB 2 wurde ermittelt, und mittels Allgemeinem Linearem Modell wurde überprüft, ob er der Antwortfunktion entsprach. Aus einer Analyse auf der ersten Ebene resultieren statistische parametrische Karten, die für jedes einzelne Voxel den Übereinstimmungsgrad mit dem Modell aufzeigen. Diese individuellen Karten wurden dann in die folgende Gruppenanalyse überführt.

### **2.9.2. Auswertung auf der zweiten Ebene**

Mit der Auswertung auf der zweiten Ebene (Random Effects Analyse, McGonigle et al., 2000) wird das typische Aktivierungsmuster einer Gruppe von Probanden mittels der erstellten parametrischen statistischen Karten untersucht. Dafür identifizierte ein ‚One-sample-t-test‘ (T-Test gegen 0) die Voxel, die auf der Gruppenebene eine mittlere Aktivität über alle Probanden unterschiedlich von Null aufweisen. Hierdurch wurde der Haupteffekt für einen Kontrast der Probandenpopulation dargestellt (Penny und Holmes, 2003; Strange et al., 1999). Durch die Random Effects Analyse ist eine Extrapolation des Aktivierungsmusters auch über die konkrete Gruppe von Probanden hinaus möglich (Johnstone et al., 2006). Da die interindividuelle Varianz zwischen den Probanden auf Gruppenebene mit eingeschätzt wurde, kann diese Analyse als eine durchschnittliche Aktivierung für eine Gesamtpopulation interpretiert werden (Wilke et al., 2012). Da aufgrund der Literaturlage (Hofer et al., 2006;

Nenert et al., 2017; Stevens und Hamann, 2012) davon ausgegangen werden musste, dass die Variablen Geschlecht, Alter oder Händigkeit (gemessen durch den EHI) beziehungsweise Sprachverständnis (gemessen durch den PPVT) in der vorliegenden Studie die Aktivierung der kognitiven Areale beeinflussten, wurden sie auf der zweiten Ebene als nicht-interessierende Co-variablen im Allgemeinen Linearen Modell verwendet.

Die genannten Variablen beeinflussten in anderen Studien bereits die visuell-räumlichen Aktivierungen oder Sprachdomänen (Hahn et al., 2010; Schapiro et al., 2004). Das Signifikanzniveau auf Voxel Ebene wurde festgelegt auf  $p \leq 0,001$ , FDR-korrigiert, mit einer zusätzlichen FWE-korrektur auf Clusterebene mit  $p \leq 0,05$ .

### **2.9.3. Cluster-Analyse**

Objekte im MR-Datensatz werden als Punkte in einem Vektorraum dargestellt. Die Distanz der Punkte voneinander bringt die Ähnlichkeit bzw. Unterschiedlichkeit zwischen Objekten zum Ausdruck. Der Untersucher legt die Distanz fest, nach der die einzelnen Punkte verglichen werden sollen. Ein Cluster wird als Gruppe von Punkten bezeichnet, die in Bezug auf einen Punkt eine festgelegte maximale Distanz haben. Die Grösse von Clustern kann variiert werden durch die Variation der maximalen Distanz, die ein Punkt vom anderen haben darf. Je grösser die Distanz zwischen Punkten sein darf, desto grösser werden die Cluster.

Die Clusteranalyse beinhaltet das Finden und Entfernen von Punkten, deren Distanz die definierte Distanz überschreitet, und die Bestimmung der Clusterzahl (durch Festlegung der maximalen Distanz). Danach werden die Cluster interpretiert, durch einen One-Sample-T-Test (gibt an, ob der Mittelwert signifikant von einem bekanntem Erwartungswert abweicht; je kleiner der mittlere T-Wert, desto weniger Abweichung). Danach wird die Güte bewertet durch Bestimmung der Trennschärfe der Variablen. Der in dieser Studie berechnete p-Wert gibt an, wie wahrscheinlich das beobachtete Muster von einem zufälligen Prozess erzeugt wurde (je kleiner der p-Wert, desto unwahrscheinlicher). Die Auswertung der Cluster ist in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

#### **2.9.4. Darstellung der Daten**

Die Ergebnisse wurden zur Visualisierung mittels MRICron ([www.mricron.com](http://www.mricron.com)) auf ein Referenzhirn („avgT1\_Dartel\_IX1550\_MNI152.nii“) überlagert. Die statistischen Ergebnisse wurden zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf die Normalverteilung überprüft, dann bei positivem Nachweis einer solchen in Form von Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Andernfalls wurden sie als Median [Standardfehler] angegeben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Probandencharakterisierung

In der Durchschau der anatomischen Daten zeigten zwei Probanden Auffälligkeiten (mehrere kleine Marklagerläsionen in einem Fall und der Verdacht auf eine venöse Dysplasie in einem anderen Fall). Diese wurden aber in beiden Fällen als nicht relevant für die zu erwartenden Ergebnisse eingeschätzt, die Probanden wurden daher nicht aus der Studie ausgeschlossen.

##### **3.1.1. Demographische Informationen**

Insgesamt nahmen 20 gesunde Erwachsene im Alter zwischen 21 und 43 Jahren, darunter 12 Frauen, an den Untersuchungen teil. Das mittlere Alter betrug  $31,7 \pm 6,9$  Jahre. Die Muttersprache aller Probanden war Deutsch.

##### **3.1.2. Auswertung des Picture Peabody Vocabulary Test**

Der mittlere Prozentrang betrug  $92,15 \pm 11,1$  Punkte.

##### **3.1.3. Auswertung des Edinburgh Handedness Inventory**

Der mittlere Wert betrug  $0,88 \pm 0,11$ .

Proband	Alter [Monate]	Geschlecht [m=1;w=0]	EHI	PPVT [Prozentrang]
kikli_opt_002	362	0	0,85	88
kikli_opt_003	260	1	0,92	83
kikli_opt_005	393	1	0,91	99
kikli_opt_006	374	0	0,83	100
kikli_opt_007	326	0	0,91	76
kikli_opt_009	294	0	0,91	85
kikli_opt_010	306	1	0,91	99
kikli_opt_011	438	1	0,92	98
kikli_opt_012	488	0	0,91	99
kikli_opt_013	318	0	0,91	81
kikli_opt_015	373	0	1,00	55

kikli_opt_017	294	0	0,78	98
kikli_opt_018	518	1	1	100
kikli_opt_019	444	1	1	100
kikli_opt_020	478	1	1	99
kikli_opt_021	302	0	0,78	95
kikli_opt_022	302	0	0,63	97
kikli_opt_024	507	1	0,63	99
kikli_opt_025	311	0	0,78	95
kikli_opt_027	514	0	1	97

**Tabelle 3:** Übersicht der demographischen Daten, der Händigkeit und der Sprachfertigkeiten aller Studienteilnehmer.

### 3.2. Absolvierung der BST<sub>mod</sub>

Die Probanden erzielten bei der Bearbeitung des Fragebogens zur Kontrolle der Aufmerksamkeit beim BST<sub>mod</sub> im Mittel einen Wert von 4,85 richtig beantworteten Fragen mit einer Standardabweichung von 0,36. Kein Proband beantwortete weniger als 3 Fragen richtig, so dass bei allen auf eine dauerhafte korrekte Mitarbeit während der Tests und auf eine durchgehend gute Audio-Qualität geschlossen werden konnte.

### 3.3. Auswertung der Cluster

Clustergröße	FWE-Cluster-korrigierter p-Wert	FDR-Voxel-korrigierter p-Wert	Mittlerer T-Wert	Koordinaten	Lokalisation
2592	$< 1 * 10^{-16}$	$1.68 * 10^{-05}$	14.19	-61;-57;19	Linker medial temporaler Gyrus
1209	$< 1 * 10^{-16}$	$1.68 * 10^{-05}$	13.84	49;-5;-19	Rechter medial temporaler Gyrus
169	$1.07 * 10^{-11}$	$7.49 * 10^{-05}$	8.891	-49;23;25	Linker triangularer Teil des Inferioren Frontalen Gyrus
109	$9.43 * 10^{-15}$	$2.79 * 10^{-05}$	11.30	-7;27;51	Linker medialer präfrontaler Gyrus

93	8.38 * 10 <sup>-12</sup>	2.68 * 10 <sup>-05</sup>	12.27	37;-75;47	Rechter Gyrus angularis
75	8.34 * 10 <sup>-09</sup>	6.21 * 10 <sup>-05</sup>	9.235	7;-27;61	Rechter paracentraler Gyrus
67	3.10 * 10 <sup>-06</sup>	9.11 * 10 <sup>-05</sup>	8.609	45;-79;31	Rechter medial occipitaler Gyrus
65	6.01 * 10 <sup>-08</sup>	6.77 * 10 <sup>-05</sup>	9.069	-45;29;-3	Linker inferior Orbitofrontaler Gyrus
51	0.0001	0.0001	8.139	61;-61;29	Rechter medial temporaler Gyrus
30	0.0035	0.0001	7.545	37;-13;-25	Rechter fusiformer Gyrus
22	0.0014	0.0001	7.635	-27;15;53	Medialer frontaler Gyrus
21	0.0002	0.0002	7.404	55;27;11	Rechter triangularer Teil des Inferioren frontalen Gyrus
18	8.15 * 10 <sup>-05</sup>	3.18 * 10 <sup>-05</sup>	10.99	31;23;45	Rechter medialer frontaler Gyrus
17	0.0103	0.0001	7.736	21;-73;-31	Rechter Stil des Cerebellum
15	0.0603	0.0002	6.996	-15;-35;25	Linker superior temporaler Gyrus
13	0.0012	0.0004	6.563	-31;-13;-35	Linker fusiformer Gyrus
11	0.0064	0.0001	7.886	21;-37;25	Rechter superior temporaler Gyrus
8	0.0299	0.0004	6.468	65;-41;1	Rechter medial temporaler Gyrus
7	0.0311	0.0002	6.994	9;-9;-17	Rechter Pedunculus cerebri

**Tabelle 4:** Übersicht über die Daten der Clusteranalyse AB 1 > AB 2. Es fanden sich Cluster einer Grösse von 7 bis 2592 Voxel. Der Mittlere T-Wert war maximal 14.19. Die P-Werte betragen FWE-Cluster-korrigiert < 0.03 und FDR-Voxel-korrigiert maximal 0.0004. Die korrelierten Aktivitäten erlauben Rückschlüsse auf aktive Regionen in AB 1 > AB 2.

Nach Anlegen der statistischen Schwellenwerte (auf Voxel Ebene  $p \leq 0.001$ , FDR korrigiert; auf Clusterebene  $p \leq 0.05$ , FWE-korrigiert) fanden sich für den Kontrast Aktive Bedingung 1 > Aktive Bedingung 2 eine Reihe von signifikanten

Clustern. Diese werden in Tabelle 4 dargestellt. Mitaufgeführt sind zusätzlich die Kerndaten der Cluster (Grösse, p-Wert, Mittlerer T-Wert, Koordinaten und Lokalisation).

Clustergröße	FWE-Cluster-korrigierter p-Wert	FDR-Voxel-korrigierter p-Wert	Mittlerer T-Wert	Koordinaten	Lokalisation
8905	$< 1 * 10^{-16}$	$1.37 * 10^{-06}$	15.83	-11;-91;-15	Linker lingualer Gyrus
2127	$< 1 * 10^{-16}$	$1.37 * 10^{-06}$	16.81	45;-19;49	Rechter postzentraler Gyrus
1972	$< 1 * 10^{-16}$	$1.37 * 10^{-06}$	16.17	-33;-27;47	Linker postzentraler Gyrus
232	$1.98 * 10^{-12}$	$1.87 * 10^{-05}$	08.64	5;-5;49	Rechter supplementär mototrischer Gyrus
118	$4.18 * 10^{-06}$	$2.42 * 10^{-05}$	08.36	9;-73;49	Rechter precunärer Gyrus
89	$9.63 * 10^{-10}$	$6.37 * 10^{-06}$	10.03	-27;-37;-41	Linkes Cerebellum Lobus 10
34	$2.21 * 10^{-08}$	$1.06 * 10^{-05}$	9.32	29;-33;-37	Rechtes Cerebellum Lobus 10
28	0.0001	$4.44 * 10^{-05}$	7.73	-53;-21;17	Linker supramarginaler Gyrus

**Tabelle 5:** Übersicht über die Daten der Clusteranalyse AB 2 > AB 1. Es fanden sich Cluster einer Grösse von 28 bis 2127 Voxel. Der Mittlere T-Wert war maximal 16.81. Die P-Werte betragen FWE-Cluster-korrigiert maximal 0.0001 und FDR-Voxel-korrigiert maximal  $4.44 \times 10^{-05}$ . Die korrelierten Aktivitäten erlauben Rückschlüsse auf aktive Regionen in AB 2 > AB 1.

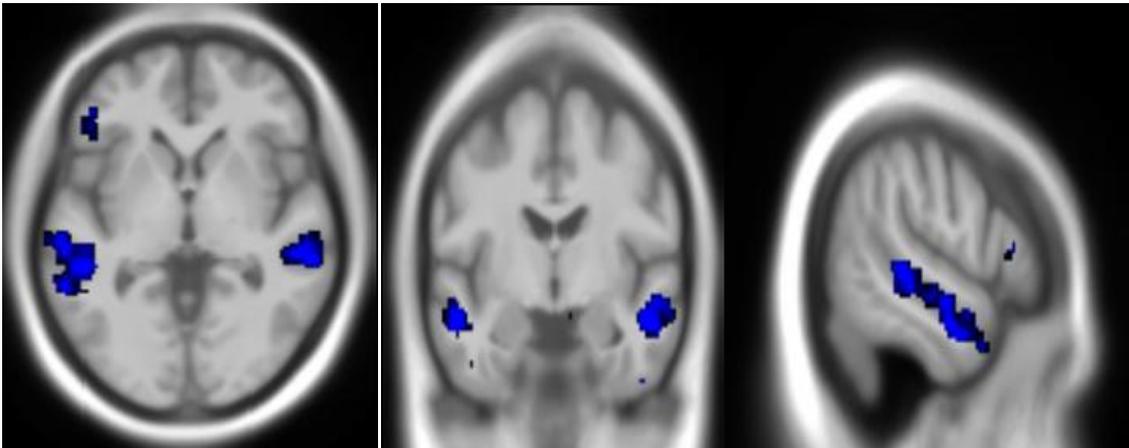
Nach Anlegen der statistischen Schwellenwerte (auf Voxel Ebene  $p \leq 0.001$ , FDR korrigiert; auf Clusterebene  $p \leq 0.05$ , FWE-korrigiert) fanden sich eine Reihe von signifikanten Clustern für den Kontrast Aktive Bedingung 2 > Aktive Bedingung 1. Diese werden in Tabelle 5 dargestellt. Mitaufgeführt sind zusätzlich die Kerndaten der Cluster ((Grösse, p-Wert, Mittlerer T-Wert, Koordinaten und Lokalisation).

### 3.4. Aktivierungsmuster in der $BST_{mod}$

#### 3.4.1. Aktivierungsmuster der Sprachareale (AB 1 > AB 2)

Die Kontrastierung AB 1 > AB 2 der  $BST_{mod}$  zeigte eine Aktivierung über Signifikanzniveau bilateral im Gyrus temporalis medialis und superior sowie

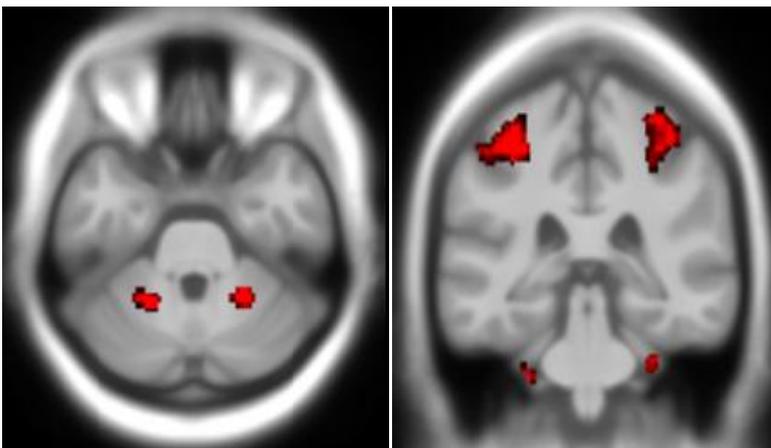
bilateral im Gyrus inferior parietalis („Wernicke Areal“) sowie im linken Gyrus frontalis inferior („Broca Areal“) (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Darstellung der Aktivierung während der modifizierten Beep-Story-Aufgabe auf Gruppenebene (AB 1 > AB 2), Random effects Analyse n=20,  $p < 0,05$ , FWE korrigiert. Nachweis von Aktivierung über Signifikanzniveau insbesondere (1) bilateral in Gyrus inferior parietalis (Wernicke-Areal) und vermehrt links aktiviert im Gyrus frontalis inferior (Broca-Areal) sowie (2) bilateral im Gyrus temporalis medialis und superior, auf einem mittleren T1 dargestellt.

### **3.4.2. Aktivierungsmuster der motorischen Areale (AB 2 > AB 1)**

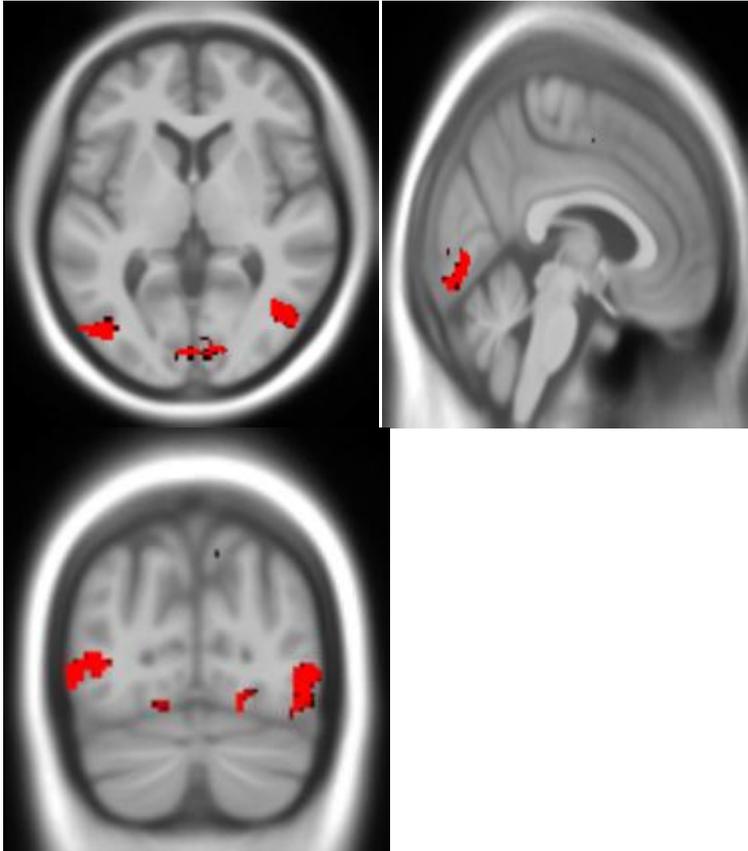
Die Kontrastierung AB 2 > AB 1 zeigte eine Aktivierung über Signifikanzniveau im linken primär motorischen und sensorischen Kortex M1, im supplementärmotorischen Kortex (SMA), im Bereich der Sehareale sowie bilateral im superioren Cerebellum (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Darstellung der Aktivierung während der modifizierten Beep-Story-Aufgabe auf Gruppenebene (AB 2 > AB 1), Random effects Analyse n=20,  $p < 0,05$ , FWE korrigiert. Nachweis von Aktivierung über Signifikanzniveau insbesondere bilateral im primär motorischen Kortex (M1) und dem Supplementärmotorischen Kortex (SMA) sowie bilateral im Cerebellum, auf einem mittleren T1 dargestellt.

### 3.4.3 Aktivierungsmuster der visuellen Areale (AB 2 > AB 1)

Die Kontrastierung AB 2 > AB 1 der Beep-Story-Aufgabe zeigte eine Aktivierung über Signifikanzniveau im Gyrus occipitalis medialis V1, im mediotemporalen V5 sowie im Gyrus parietalis superior sowie im prä-supplementär-motorischen Kortex (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Darstellung der Aktivierung während der modifizierten Beep-Story-Aufgabe auf Gruppenebene (AB 2 > AB 1), Random effects Analyse n=20,  $p < 0,05$ , FWE korrigiert. Nachweis von Aktivierung über Signifikanzniveau insbesondere bilateral im primär visuellen Kortex V1 sowie im Visuellen Assoziationskortex V5 und bilateral im Gyrus parietalis superior, auf einem mittleren T1 dargestellt.

## 4. Diskussion

Die Erfolgsquote durchgeführter funktioneller MR-Untersuchungen ist insbesondere bei Kindern limitiert durch die Zeitspanne, die sie im MR-Tomographen verbringen können (Yerys et al., 2009). Je kürzer die Zeit gehalten wird, desto wahrscheinlicher kann die Untersuchung erfolgreich durchgeführt werden, daher sollte eine pädiatrische MRT-Untersuchung möglichst kurz gehalten werden. Die Arbeit von Ebner et al. (2011), die die erfolgreiche gleichzeitige Untersuchung zweier kognitiver Funktionen (visuell-räumliche und sprachliche Funktionen) belegte, diente als Ausgangspunkt für die nun vorliegende Studie. Die vorliegende Studie sollte eruieren, ob mit einer Aufgabe gleichzeitig drei kognitive Funktionen untersucht werden können (sprachliche, motorische und visuelle Funktionen) und somit die Zeitersparnis im Vergleich zu einer zweifach nutzbaren MRT-Aufgabe noch grösser wird. Die Grundüberlegung war, dass in den Bedingungen der bereits als originale Piepgeschichten etablierten Aufgabe ( $BST_{ori}$ ; Wilke et al., 2005) neben den bereits vorhandenen akustischen Signalen auch motorische und visuelle Signale eingesetzt werden können. Somit sollten die darauf ansprechenden kortikalen Areale durch die Kontrastierung der beiden aktiven Bedingungen ( $AB\ 1 > AB\ 2$  und  $AB\ 2 > AB\ 1$ ) lokalisiert werden können. Die sprachlichen Funktionen sollten also in der  $BST_{mod}$  weiterhin lokalisiert werden können, wenn die sprachliche Aktive Bedingung mit einer zweiten Aktiven Bedingung zur Darstellung von motorischen und visuellen Funktionen kontrastiert würde. Mit den entsprechenden Modifikationen wäre die  $BST_{mod}$  damit als neue, dreifach nutzbare Aufgabe einsetzbar.

### 4.1. Modifizierte Beep Story Aufgabe

#### 4.1.1 Sprachregionen

Die Kontrastierung  $AB\ 1 > AB\ 2$  war erwartungsgemäß charakterisiert durch Aktivierungen über Signifikanzniveau in Gehirnregionen, die mit sprachlichen Funktionen assoziiert sind. Die Kontrastierung zeigte (siehe Abbildung 5) eine

Aktivierung bilateral im Lobus temporalis, Gyrus temporalis medialis (Karunanayaka et al., 2010), der für komplexe auditorische Informationsverarbeitung zuständig ist. Außerdem zeigte sich eine Aktivierung des Gyrus temporalis superior bilateral, der als sensorisches Sprachzentrum beschrieben wird und als Ausdruck der Sprachverarbeitung zu erwarten ist (Tzourio-Mazoyer et al., 2015). Dem Gyrus temporalis wird das Sprachverständnis, links zusätzlich das verbale Gedächtnis zugeschrieben (Awad et al., 2007). Eine Aktivierung fand sich bilateral im Lobus inferior, Gyrus parietalis inferior (Wernicke) beziehungsweise posterior temporal, dem ebenso das Sprachverständnis zugeschrieben wird (Price, 2010; Wilke et al., 2005). Es stellte sich eine Aktivierung im eigentlich für Sprachproduktionsaufgaben typischen linken Lobus frontalis, Gyrus frontalis inferior (Broca) (Lidzba et al., 2011; Price, 2010, Wilke et al., 2005) dar. Eine Erklärung dieser (in einer passiv-perzeptiven Aufgabe nicht häufig gesehenen) Aktivierung in der BST<sub>mod</sub> könnte sein, dass in der AB 1 durch die morphologischen Verletzungen der Spontansprache auch produktive Sprachfunktionen erforderlich sind, um die Geschichten dennoch zu verstehen (Friederici et al., 2000; Wilke et al., 2006). Die „passive“ Identifikation des Gyrus frontalis inferior durch die AB 2 ist eine gute Alternative zu komplizierteren aktiven Aufgaben, zumal vor neurochirurgischen Eingriffen (Wilke et al., 2006). Es zeigte sich eine Aktivierung der supplementär-motorischen Region (SMA). Die SMA ist Teil des supplementär-motorischen Komplexes, welcher in motorische und kognitive Verarbeitung mit eingebunden ist (Nachev et al., 2008).

Zusammengefasst zeigt dies, dass sowohl Regionen für Sprachverständnis als auch für Sprachproduktion durch eine primär passive und kindgerechte Sprachaufgabe dargestellt werden können (Lidzba et al., 2011; Wilke et al., 2005). Diese eröffnet neue Möglichkeiten im neurowissenschaftlichen Bereich, ist aber auch vor dem Hintergrund interessant, dass sich ein relevanter Anteil von Tumoren bei Kindern wie auch bei Erwachsenen in frontalen und temporalen Regionen befindet (Wells und Packer, 2015).

#### **4.1.2. Motorische Regionen**

Die Kontrastierung AB 2 > AB 1 war charakterisiert durch Aktivierungen über Signifikanzniveau in Gehirnregionen, die mit motorischen Funktionen und mit visuellen Funktionen (nächster Abschnitt) assoziiert sind. Die Kontrastierung zeigte (siehe Abbildung 7) eine Aktivierung im Lobus frontalis links im primär sensomotorischen Kortex M1 (lateraler und medialer Prä- und Postzentraler Gyrus). Die Bewegungen beider Hände müssen koordiniert und zum gleichen Zeitpunkt und im selben Rhythmus wie auf dem Bildschirm durchgeführt werden. Dadurch ist die Aktivierung auch bilateral in den zuständigen Regionen zu sehen und bewahrt bei klinischen Untersuchungen davor, unilaterale Pathologien der motorischen Region zu übersehen. Die Aktivierung des primär sensomotorischen Kortex wurde bereits in Aufgaben mit wiederholtem Öffnen und Schließen der Hände auch bei Kindern (Guzzetta et al., 2007; Mall et al., 2005) beobachtet. Es fand sich eine Aktivierung im supplementärmotorischen Kortex (SMA). Die SMA ist zuständig für das Erlernen von Handlungsabfolgen durch Beobachtung, Planung und Initiation von Bewegungsmustern, hier der beidseitigen Handbewegung (Ertelt et al., 2007; Halsband und Lange, 2006; Nachev et al., 2008). Es stellten sich Aktivierungen bilateral im superioren Cerebellum, wie erwartet und bereits in vorangegangenen motorischen Bewegungsstudien beobachtet (Blakemore und Sirigu, 2003; Desmurget und Grafton, 2000; Frey et al., 2011; Miall et al., 2000) dar. Es wird davon ausgegangen, dass das Cerebellum für Feedback und Feedforward Kontrolle sowie für Planung und Erlernen von Bewegungsabläufen benötigt wird (Parrell et al., 2017). Dies deutet wie die Aktivierungen in der SMA darauf hin, dass Koordination, unbewusste Planung und das Erlernen von Bewegungen beim Nachahmen des Handbewegungsrhythmus' der  $BST_{mod}$  wichtig sind. Positiv ist, wie bereits erwähnt, dass der motorische Teil der Aufgabe nicht sehr komplex ist und somit für Kinder ebenfalls geeignet ist.

#### **4.1.3. Visuelle Regionen**

Die Kontrastierung AB 2 > AB 1 war wie oben beschrieben charakterisiert durch Aktivierungen über Signifikanzniveau in Gehirnregionen, die mit motorischen

und mit visuellen Funktionen assoziiert sind. Die Kontrastierung zeigte (siehe Abbildung 8) eine Aktivierung im Lobus occipitalis, Gyrus occipitalis medialis (primär visueller Kortex, Area V1), aufgrund visueller Reize, hier in Form des Videos der sich bewegenden Hände. Es zeigte sich eine Aktivierung im bilateralen visuellen Assoziationskortex V5, der der Bewegungswahrnehmung zugeordnet wird (Buccino, 2007; Born und Bradley, 2005; Silvanto et al., 2005). Die Region ist vermutlich involviert in der motorischen Prozessverarbeitung von der gesehenen Handbewegung hin zur aktiven Bewegung. Es fand sich eine Aktivierung im Lobus parietalis, Gyrus parietalis superior beidseits, der der Verarbeitung von visuell-räumlichen Aufgaben zugeordnet wird (Carpenter et al., 1999; Clements-Stephens et al., 2008; Cohen et al., 1996; Ebert et al., 2011; Ng et al., 2001), und der auch mit gerichteter Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis assoziiert wird (Baddeley, 2003; Carpenter et al., 1999; Claeys et al., 2004; Cohen et al., 1996; McNab und Klingberg, 2008). Zudem zeigte sich eine Aktivierung im prä-supplementär-motorischen Kortex (PMA). Der PMA ist wie der SMA im supplementärmotorischen Kortex zuständig für das Erlernen von Handlungsabfolgen durch Beobachtung, Planung und Initiation von Bewegungsmustern (Ertelt et al., 2007; Halsband und Lange, 2006; Nachev et al., 2008).

## **4.2. Möglicher Einfluss durch gleichzeitige Untersuchung dreier kognitiver Funktionen**

### **4.2.1. Vergleich der $BST_{mod}$ mit der $BST_{ori}$**

Die  $BST_{ori}$  ist eine Aufgabe, in der die Regionen der sprachlichen Funktionen untersucht werden. Motorische und visuelle Regionen sind dort nicht von Interesse und können somit auch nicht mit der  $BST_{mod}$  verglichen werden. In der vorliegenden Studie hat die Modifikation der Originalaufgabe Auswirkungen auf die Aktivierung der getesteten sprachlichen Regionen. Es werden somit im Folgenden die Unterschiede von  $BST_{ori}$  zur  $BST_{mod}$  bezüglich der Regionen mit sprachlicher Funktion diskutiert. Die  $BST_{mod}$  weist signifikante Aktivierungen im Lobus temporalis, Gyrus temporalis superior auf, der dem Sprachverständnis

und nichtverbalen Gedächtnis zuzuordnen ist (Awad et al., 2007), jedoch sind die bilateralen Aktivierungen in der  $BST_{mod}$  geringer als in der  $BST_{ori}$ . Dies kann eventuell darauf zurückgeführt werden, dass sich die rückwärts abgespielte Sprache von der vorwärts abgespielten Sprache weniger kontrastiert als die in der  $BST_{ori}$  vorwärts abgespielte Sprache von den dort als Kontrollbedingung genutzten simplen Pieptönen.

In der  $BST_{mod}$  zeigte sich die SMA aktiv. Eine Erklärung für die Aktivierung der Region könnte sein, dass die  $BST_{mod}$  anders als die  $BST_{ori}$  eine komplexere Aufgabe darstellt und somit mehr Konzentration benötigt.

#### **4.2.2. Dreifach nutzbare Aufgaben**

Die Vorgehensweise, die Untersuchung zweier kognitiver Funktionen in einer Aufgabe zu kombinieren, wurde bereits von Ebner et al. (2011) erfolgreich umgesetzt. Die kombinierte Untersuchung zweier ähnlicher Funktionen mit einer für beide Funktionen zulässigen Kontrollbedingung (Bunge et al., 2002) oder eine kombinierte kognitive und motorische Aufgabe (Holland et al., 2001) wurden ebenfalls bereits erfolgreich etabliert. In Weiterführung der Etablierung zweifach nutzbarer Aufgaben (2011) wird in der vorgelegten Studie ein dreifach nutzbarer Ansatz gewählt, in dem eine Bedingung der gestellten Aufgabe eine kognitive Funktion untersucht, andererseits jedoch Kontrollbedingung für die zweite Bedingung der Aufgabe ist, die wiederum zwei andere kognitive Funktionen anspricht. Die interessierenden Bedingungen der vorliegenden dreifach nutzbaren Aufgabe sind die sprachliche Domäne mit Sprachproduktion und Sprachverständnis (im  $AB\ 1 > AB\ 2$  Kontrast), die motorische Domäne (im  $AB\ 2 > AB\ 1$  Kontrast) und die visuelle Domäne (im  $AB\ 2 > AB\ 1$  Kontrast). Bei der Kombination dreier kognitiver Funktionen in einer Aufgabe muss das Design sehr sorgfältig erstellt werden, zumal wenn diese später auch für die Untersuchung an Kindern angewandt werden soll (wie Church et al., 2010; Freilich und Gaillard, 2010, bereits diskutiert haben). Wie bei jeder anderen Aufgabe dürfen die zu untersuchenden kognitiven Funktionen jeweils nur in einer Bedingung aktiviert werden, während die nicht untersuchten Funktionen in beiden Bedingungen gleich aktiv sein müssen. Gehirnregionen, die in beiden Bedingungen ähnlich aktiv sind, können in einem Vergleich der beiden

Bedingungen auch nicht detektiert werden, da sich die Aktivierungen beider Bedingungen der Aufgabe entsprechen und somit in einer Differenzanalyse nicht dargestellt werden (Price et al., 1997). In der vorgestellten Studie wurde die normalerweise in Aufgaben vorhandene passive Kontrollbedingung in eine zweite aktive Bedingung umgewandelt. Überschneiden sich hierbei in der AB 1 und AB 2 die Aktivierungen der interessierenden Gehirnregionen teilweise, so kann eine eigentlich aktive Gehirnregion nicht dargestellt werden. Bei dreifach nutzbaren Aufgaben ist die genannte Problematik vermutlich noch relevanter als bei zweifach oder einfach genutzten Aufgaben, weil die Aktivierungsbereiche insgesamt vielzähliger sind: je mehr kognitive Funktionen gleichzeitig untersucht werden sollen, desto eher können sich überlappende Regionen auftreten. Um dies zu vermeiden, eignen sich möglichst unterschiedliche kognitive Funktionen (mit Aktivierungen in unterschiedlichen Regionen) am besten zur gleichzeitigen Untersuchung.

Die Erfassung dreier wichtiger kognitiver Funktionen mittels einer fMRT-Aufgabe stellt beispielsweise eine präoperativ vorteilhafte Möglichkeit zur zeitsparenden Untersuchung dar. Bei zusätzlich verfügbarer (eingesparter) Zeit können noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die Reliabilität für die einzelnen kognitiven Funktionen zu erhöhen (DeGuibert et al., 2010; Gaillard et al., 2004; Wilke et al., 2010). Beispielsweise könnten die Ergebnisse der  $BST_{mod}$  für die sprachlichen Regionen durch eine zweite Aufgabe gestützt werden, oder in einem zweiten Durchlauf könnten erneut motorische oder visuelle Funktionen angesprochen werden.

### **4.3. Übertragbarkeit der Studie auf Untersuchungen an Kindern**

Die vorliegende Studie soll zwar auch neue Ansätze für Untersuchungen an Kindern vorzeigen, jedoch wurde sie an Erwachsenen durchgeführt, da dies als erste ethische Stufe vor der Untersuchung besonders schützenswerter Populationen gilt. Für jegliche Forschungsvorhaben muss die Relation des potentiellen Nutzens einer Studie zu den möglichen Risiken abgewogen werden. Kinder als besonders schützenswerte Population dürfen nur an Studien mit minimalem Risiko für physische und psychische Gesundheit teilnehmen,

wenn dies in der Güterabwägung zwingend erforderlich ist (Stellungnahme der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen, 2004). Die Betonung des Schutzaspektes wurde in der letzten Revision der Deklaration von Helsinki noch einmal hervorgehoben (WMA 2013; Parsa-Parsi et al., 2013). Die spätere Untersuchung von Kindern mit einem an Erwachsenen optimierten Paradigma ist dann, nach der Demonstration der technischen Etablierung, gut möglich und zu rechtfertigen, da es sich bei der MRT um eine Methode mit minimalem Risiko handelt (Schmidt et al., 2011).

Ein positiver Aspekt der  $BST_{mod}$  für Untersuchungen an Kindern sind die einfach zu absolvierenden Aufgabenstellungen. Die nicht komplexe Nachahmungen der Handbewegungen und das Zuhören und Zuschauen sind klar aus der Aufgabenstellung ersichtlich und die Erwachsenen und Kinder können sie meist ohne Probleme bewältigen (Ebner et al., 2011). Da in der vorliegenden fMRT-Aufgabe keine Schriftkenntnisse erforderlich sind, scheint die Aufgabe sogar für sehr junge Kinder im Vorteil, da in gesprochener Sprache das Verständnis bereits vorhanden sein sollte. Auch sehgeschwächte und/oder ältere kognitiv eingeschränkte Patienten könnten eventuell gut mit der  $BST_{mod}$  untersucht werden, da grobmotorische Bewegungen (Faustöffnung und -schluss) zwar gesehen werden müssen, jedoch keine feinmotorisch differenzierten Bewegungen ausgeführt werden müssen. Die Tatsache, dass eine zusätzliche visuelle Stimulation die Bewegungen im fMRT bei Kindern reduziert und somit die Durchführung der Aufgabe verbessert (Yuan et al., 2009), ist ebenfalls ein positiver Aspekt der  $BST_{mod}$ . Auch die Überprüfung der Compliance kann bei Kindern mit einfachen Mechanismen erfolgen. Bei  $AB\ 2 > AB\ 1$  wird die Handbewegung an sich genutzt, und bei  $AB\ 1 > AB\ 2$  können (nach Durchführung der  $BST_{mod}$ ) die 5 gestellten Fragen über die vorgelesenen Geschichten genutzt werden (Wilke et al., 2005). Die gerade im individuellen Setting wichtige Sicherung der tatsächlichen Aufgabebearbeitung ist daher in dieser Aufgabe in beiden Bedingungen gut möglich.

#### 4.4. Limitationen der vorliegenden Studie

Eine Limitation der Studie ist die geringe Anzahl von untersuchten Probanden und deren Sprachfähigkeiten. Die Studienpopulation bestand aus 20 Probanden mit überdurchschnittlichen Ergebnissen im Sprachtest PPVT. Dies weist darauf hin, dass die Studienergebnisse folglich diesbezüglich nicht ohne weiteres auf die Gesamtpopulation verallgemeinert werden können. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein, da man aufgrund der Probandencharakteristika einen ‚ceiling effect‘ nicht ausschließen kann (Cramer und Howitt, 2005; Salkind, 2010). Denkbar wäre bei zu anspruchsvollen MRT-Aufgaben, dass bei sprachschwächeren Probanden die stark beanspruchten kognitiven Regionen so stark aktiviert würden, dass andere wichtige Regionen weniger stark aktiviert würden und sich somit das Resultat der Untersuchung signifikant verändern würde. Allerdings ist in der vorliegenden Studie mit der Bearbeitung der sprachlichen Aufgabe kein hoher kognitiver Anspruch verbunden, und eine Beeinflussung der Aktivierung in motorischen und visuellen Regionen ist ohnehin nicht zu erwarten. In zukünftigen Studien sollte die Studienpopulation in Anzahl der Probanden sowie in der zur Gesamtpopulation äquivalenten IQ-Bandbreite adaptiert werden. Eine weitere Limitation der Studie ist die Beschränkung auf Rechtshänder. Nach Szarflarski et al. (2012), weisen Linkshänder eine andere Lateralisierung auf als Rechtshänder, weshalb sich die vorliegende Studie von vornherein auf die Untersuchung von ausschließlich Rechtshändern beschränkt hat. Die Lateralisierung von kognitiven Funktionen stand nicht im Fokus dieser Studie und wird daher hier nicht weiter erörtert. Unklar ist weiterhin, ob bereits alleine durch die Beobachtung der Handbewegungen (ohne tatsächliche Nachahmung der Bewegung der Hände) eine gleiche Aktivierung in SMA und Cerebellum nachweisbar wäre, jedoch weniger Bewegungsartefakte auftreten würden. Laut Macuga und Frey (2014), ist das allerdings nicht zu erwarten. Untersucht wurde dies in der vorliegenden Studie nicht. Außerdem muss offen bleiben, ob die motorische Aktivierung durch eine andere Kontrollbedingung als dem in der  $BST_{mod}$  genutzten schwarzen Bildschirm anders beeinflusst würde, beispielsweise durch ein Standbild der beiden Hände. Erwartet werden könnte

dadurch eine geringere Aktivität in den auf Bewegungswahrnehmung spezialisierten Arealen V5, untersucht wurde dies in der vorliegenden Studie nicht. Eine weitere Limitation ergab sich aus der Aufgabenstellung: einige Probanden gaben an, dass die Wechsel der Aktiven Bedingung 1 zur Aktiven Bedingung 2 et cetera zu abrupt waren und sie deshalb erst mit leichter Verzögerung die nächste Bedingung bearbeitet hätten. Dieses Problem wäre mit einer Verlängerung der Wechselzeit oder einem visuellen Signal des Wechsels (zum Beispiel einem kurzen Auftauchen eines grünen Bildschirms) zu beheben. Eine weitere Limitation stellt das potentielle Risiko einer Überlappung von aktivierten kognitiven Regionen dar. Bei gleichzeitig untersuchten kognitiven Regionen in einer Aufgabe muss verstärkt darauf geachtet werden, dass die zu untersuchenden kognitiven Funktionen möglichst keine überlappenden Regionen aktivieren. Die in der vorliegenden Studie untersuchten kognitiven Funktionen wurden bereits im Hinblick auf eine minimale Überlappung ausgewählt, wobei eine solche in der vorliegenden Studie allerdings nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Der Problematik kann nur entgegengewirkt werden, indem die zu untersuchenden kognitiven Domänen möglichst unterschiedlich sind und in bekannten, räumlich möglichst distinkten Hirnregionen lokalisiert sind. Je mehr kognitive Funktionen in einer Aufgabe untersucht werden, desto stärker muss auf diese Problematik geachtet werden.

Eine weitere Limitation ist, dass eine Zuordnung der aktiven Areale zu den bei der  $BST_{mod}$  aktivierten Gehirnarealen streng genommen nicht alleine aufgrund des Kontrastes erfolgen kann, denn sie könnte eine Aktivierung in  $AB\ 1 > AB\ 2$  oder eine Deaktivierung in  $AB\ 2 > AB\ 1$  bedeuten. Dennoch wäre die Zuordnung aufgrund bekannter Funktion der Region oder auch aufgrund von direkten Signalveränderungen (Pernet, 2014) im Zweifelsfall möglich.

#### **4.5. Fazit**

Die vorliegende Studie bestätigt, dass mit einer modifizierten Beep-Story-Aufgabe gleichzeitig visuelle, motorische und sprachliche Funktionen untersucht werden können. Gezeigt wurde, dass zwei aktive Bedingungen

konstruiert werden können, die jeweils als Kontrollbedingung für die andere aktive Bedingung eingesetzt werden können. Zusätzlich wurden in einer aktiven Bedingung de facto zwei Domänen angesprochen, so dass schlussendlich Aktivierungen in drei verschiedenen Domänen dargestellt werden konnten. Aufgrund der niedrigen Komplexität der Aufgabe ist sie bearbeitbar für viele Altersgruppen ab einem gegebenen Sprachverständnis. Sinnvoll erscheint eine dreifach nutzbare Aufgabe aufgrund der deutlich verkürzten Untersuchungszeit in Forschung und Klinik insbesondere, aber nicht ausschließlich, bei Kindern zu sein. Zudem kann die somit gesparte Zeit in weitere Untersuchungen investiert werden, um robustere Ergebnisse zu erzielen.

## 5. Zusammenfassung

Die Funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine wichtige, auch im Kindesalter einsetzbare neurowissenschaftliche Untersuchungsmethode. Allerdings ist sie immer noch durch die lange Untersuchungsdauer limitiert. Es scheint daher relevant, fMRT-Aufgaben methodisch zu verbessern, sodass kognitive Domänen robust und schnell untersucht werden können. Durch Kombination mehrerer kognitiver Funktionen in einer Aufgabe kann eine Verkürzung der Untersuchungszeit erreicht werden, was wiederum die erfolgreiche Untersuchungsrate vor allem bei Kindern verbessert. Die dieser Studie zugrunde liegende Hypothese war, dass die Mehrfachuntersuchung von kognitiven Domänen nicht nur für zwei (Ebner et al., 2011), sondern für drei unterschiedliche kognitive Domänen in einer einzigen Aufgabe effektiv durchführbar ist. Hierfür wurde der Aktiven Bedingung einer bereits etablierten kinderfreundlichen Sprachaufgabe (BST, Beep-story-Aufgabe) eine kombinierte visuell-motorische und ebenfalls aktive Bedingung gegenüber gestellt. Mit der Modifikation könnte die  $BST_{mod}$  als dreifach nutzbare Aufgabe eingesetzt werden, um die sprachliche Domäne (Sprachverständnis und Sprachproduktion;  $AB\ 1 > AB\ 2$ ) zeitgleich mit der motorischen ( $AB\ 1 < AB\ 2$ ) und der visuellen Domäne ( $AB\ 1 < AB\ 2$ ) zu untersuchen. Es wurden 20 Probanden rekrutiert (12w; 8m;  $31,7 \pm 6,9$  Jahre) und konnten in die Auswertung der Datensätze eingeschlossen werden. Die Probanden bearbeiteten die modifizierte BST, die aus der aktiven Bedingung 1 (Domäne: Sprache) und der aktiven Bedingung 2 (Domänen: Motorik und Visus) besteht. Zusätzlich bearbeiteten sie den Edinburgh Handedness Inventory ( $88 \pm SD\ 11$ ) zur Feststellung der Händigkeit und den Peabody Picture Vocabulary Test ( $92,15 \pm SD\ 11,11$ ) zur Einschätzung des Sprachverständnisses. Nach der Untersuchung beantworteten alle einen Fragebogen zur Kontrolle der Aufmerksamkeit mit mindestens drei von fünf Antworten richtig.

Die MR-Daten wurden mit einem 1,5-Tesla-Magnetresonanz-Tomographen der Firma Siemens aufgenommen. Die Datenauswertung wurde wie lokal etabliert mittels Matlab und SPM8 durchgeführt. Nach räumlicher Normalisierung und

Glättung (FWHM = 6mm) wurden Random Effects Analysen ( $p \leq 0,001$ , auf Voxel-Level FDR-korrigiert für multiple Vergleiche und zusätzlich auf Cluster-Level FWE-korrigiert mit  $p \leq 0,05$ ) durchgeführt.

Die Aktivierungsmuster der Studie waren vergleichbar mit Aktivierungen von bisherigen Voruntersuchungen durch die  $BST_{ori}$  und mit motorisch sowie visuell ähnlich aktivierenden fMRT-Aufgaben: in der  $BST_{mod}$  konnte eine Aktivierung in klassisch perzeptiven und produktiven Spracharealen („Wernicke“ und „Broca“) nachgewiesen werden, wobei die bilaterale Aktivierung des Lobus temporalis, Gyrus temporalis superior, geringer ausfiel als in der  $BST_{ori}$ . In der  $BST_{mod}$  konnte eine Aktivierung in den klassisch motorischen Arealen (primär motorischer Kortex M1, sowie in der SMA und im Cerebellum) nachgewiesen werden. In der  $BST_{mod}$  konnte außerdem eine Aktivierung in klassischen visuellen Regionen (V1 und V5) nachgewiesen werden.

Aus diesen Erkenntnissen kann geschlossen werden, dass die  $BST_{mod}$  zur Untersuchung der sprachlichen, motorischen und visuellen Domäne geeignet ist. Sie kann somit eingesetzt werden, um die entsprechenden Funktionen zu lokalisieren. Ob die  $BST_{mod}$  bei Kindern mit gleichem Erfolg einsetzbar ist kann noch nicht abschließend beurteilt werden; aufgrund des einfachen Designs, den einfach zu folgendenden Anweisungen und der kurzen Dauer der Aufgabe ist hiervon aber auszugehen. Es muss bei einer dreifach nutzbaren Aufgabe mehr als bei einfacheren fMRT-Aufgaben darauf geachtet werden, durch drei verschiedene Aufgabenstellungen keine sich überlappende Aktivierung mit Löschungseffekt hervorzurufen. Vorteilhaft an dem Ansatz der dreifach nutzbaren fMRT-Aufgabe ist die verkürzte Untersuchungszeit für drei gleichzeitig untersuchte Gehirnfunktionen. Somit können entweder drei Domänen gleichzeitig in verkürzter Zeit untersucht werden, oder die Aktivierungen können in derselben Gesamtzeit noch mit einer zweiten Aufgabe verifiziert werden. Daher eignet sich das Konzept der dreifach nutzbaren fMRT-Aufgabe besonders als zeitsparende Untersuchungsmethode und scheint ein aussichtsreicher Ausgangspunkt für weitere mehrfach nutzbare Aufgaben zu sein.

## 6. Literaturverzeichnis

Ahlfors, S.P., Han, J., Lin, F.H., Witzel, T., Belliveau, J.W., Hämäläinen, M.S., Halgren, E., 2010. *Cancellation of EEG and MEG signals generated by extended and distributed sources*. Hum Brain Mapp. 31, 140-149.

Alivisatos, A.P., Chun, M., Church, G.M., Greenspan, R.J., Roukes, M.L., Yuste, R., 2015. *A National Network of Neurotechnology Centers for the BRAIN Initiative*. Neuron. 2015 Nov 4;88(3):445-8. Epub 2015 Oct 16.

Akber, S.F., 1986. *The physics of NMR tomography*. Nuklearmedizin. 1986 Feb;25(1):33-8.

Alho, K., Rinne, T., Herron, T.J., Woods, D.L., 2014. *Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: a meta-analysis of fMRI studies*. Epub 2013, Aug 11; Hear Res. January 2014. 307:29-41.

Andersson, J.L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., Friston, K., 2001. *Modeling geometric deformations in EPI time series*. Neuroimage 13, 903-919.

Ashburner, J., 2007. *A fast diffeomorphic image registration algorithm*. Neuroimage. Oct 15, 38(1),95-113. Epub 2007 Jul 18.

Awad, M., Warren, J.E., Scott, S.K., Turkheimer, F.E., Wise, R.J., 2007. *A common system for the comprehension and production of narrative speech*. J Neurosci. Oct 24;27(43):11455-64.

Baddeley, A., 2003. *Working memory: looking back and looking forward*. Nat Rev Neurosci. 4, 829-839.

Balconi, M., 2013. *Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques*. *Neurosci. Bull.* 29: 381.

Beckers, G., Zeki, S., 1995. *The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception*. *Brain*. Feb;118 (Pt 1), 49-60.

Bentes, C., Martins, H., Peralta, A.R., Morgado, C., Casimiro, C., Franco, A.C., Fonseca, A.C., Galdes, R., Canhao, P., E Melo, T.P., Paiva, T., Ferro, J.M., 2018. *Early EEG predicts poststroke epilepsy*. *Epilepsia Open*. 2018 Jun; 3(2): 203–212.

Binder, J.R., 2011. *Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing*. *Epilepsy Behav.* 20, 214-222.

Binder, J.R., 2015. *The Wernicke area - Modern evidence and a reinterpretation*. *Neurology* 2015 Dec 15; 85(24): 2170–2175.

Birn, R.M., Cox, R.W., Bandettini, P.A., 2002. *Detection versus estimation in event-related fMRI: choosing the optimal stimulus timing*. *Neuroimage*. 2002 Jan;15(1):252-64.

Blakemore, S.J., Sirigu, A., 2003. *Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe*. *Exp Brain Res*. 2003 Nov;153(2):239-45. Epub 2003 Aug 29. Review.

Blümich, B., 2000: *NMR Imaging of Materials*. Clarendon Press, 2000, ISBN 978-0-19-850683-6.

Blue Brain Nexus: *An Open-Source Tool for Data-Driven Science*, 11. Januar 2018, <https://bluebrainnexus.io/>.

Born, R.T., Bradley, D.C., 2005. *Structure and function of visual area MT*. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:157-89.

Brodmann, K., 1909: *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. In ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1909 (2. unveränderte Auflage ebenda 1925; Reprint der Original-Ausgabe von 1909, mit einem Nachwort und einem Literaturverzeichnis von Ernst Winkelmann und Karl Seidel. Ebenda 1985, ISBN 3-335-00010-2).

Bullmore, E., 2012. *The future of functional MRI in clinical medicine*. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):1267-71. Epub 2012 Jan 12.

Bunge, S.A., Dudukovic, N.M., Thomason, M.E., Vaidya, C.J., Gabrieli, J.D., 2002. *Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI*. *Neuron*. 2002 Jan 17;33(2):301-11.

Burt, T., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A., 2002. *Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis*. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 5:73- 103.

Byars, A.W., Holland, S.K., Strawsburg, R.H., Bommer, W., Dunn, R.S., Schmithorst, V.J., Plante, E., 2002. *Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children*. *J Child Neurol*. 17, 885-890.

Carpenter, P.A., Just, M.A., Keller, T.A., Eddy, W., Thulborn, K., 1999. *Graded functional activation in the visuospatial system with the amount of task demand*. *J Cogn Neurosci*. 11, 9-24.

Chugani, H.T., 1998. *A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET*. *Prev Med* 27, 184-188.

Chugani, H.T., Shields, W.D., Shewmon, D.A., Olson, D.M., Phelps, M.E., Peacock, W.J., 1990. *Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment.* Ann Neurol. 27, 406-413.

Church, J.A., Petersen, S.E., Schlagger B.L., 2010. *The “Task B problem” and other considerations in developmental functional neuroimaging.* Hum Brain Mapp. 31, 852- 862.

Claeys, K.G., Dupont, P., Cornette, L., Sunaert, S., Van Hecke, P., De Schutter, E., Orban, G.A., 2004. *Color discrimination involves ventral and dorsal stream visual areas.* Cereb Cortex. 14, 803-822.

Clarke, G., 2012. *Origins and Development of Magnetic Resonance Imaging.* Med Phys. 2012 Jun;39(6Part28):3964.

Clements-Stephens, A.M., Rimrodt, S.L., Gaur, P., Cutting, L.E., 2008. *Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type 1.* Neuropsychologia 46, 690-697.

Coello, E., Noeske, R., Burns, B.L., Gordon, J.W., Jakary, A., Menze, B., Haase, A., Larson, P.E.Z., Li, Y., Schulte, R.F., 2018. *High-resolution echo-planar spectroscopic imaging at ultra-high field.* NMR Biomed. 2018 Jul 27:e3950.

Cohen, M.S., Kosslyn, S.M., Breiter, H.C., DiGirolamo, G.J., Thompson, W.L., Anderson, A.K., Brookheimer, S.Y., Rosen, B.R., Belliveau, J.W., 1996. *Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI.* Brain. 119, 89-100.

Cramer, D., Howitt, D.L., 2005. *The SAGE Dictionary of Statistics: A Practical Resource for Students in the Social Sciences (Third ed.)*. SAGE. p. 21 (entry "ceiling effect").

Dale, A.M., 1999. *Optimal experimental design for event-related fMRI*. Hum Brain Mapp. 1999;8(2-3):109-14.

Dale, A.M., Halgren, E., 2001. *Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities*. Curr Opin Neurobiol. 11, 202-208.

Damasio, A.R., Geschwind, N., 1984. *The neural basis of language*. Annu Rev Neurosci. 7,127-147.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A.M., Damasio, A.R., 1994. *The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient*. Science. 20, 264(5162), 1102-1105.

DeGuibert, C., Maumet, C., Ferré, J.-C., Jannin, P., Biraben, A., Allaire, C., Barillot, C., Le Rumeur, E., 2010. *fMRI language mapping in children: A panel of language tasks using visual and auditory stimulation without reading or metalinguistic requirements*. Neuroimage 51, 897–909.

De Smedt, B., Holloway, I.D., Ansari, D., 2011. *Effects of problem size and arithmetic operation on brain activation during calculation in children with varying levels of arithmetical fluency*. Neuroimage 57, 771-781.

Desmurget, M., Grafton, S., 2000. *Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements*. Trends Cogn Sci. Nov 1;4(11), 423-431.

Devlin, J.T., Raley, J., Tunbridge, E., Lanary, K., Floyer-Lea, A., Narain, C., Cohen, I., Behrens, T., Jezzard, P., Matthews, P.M., Moore, D.R., 2003.

*Functional asymmetry for auditory processing in human primary auditory cortex.* J Neurosci. Dec 17, 23(37),11516-11522.

Dinomais, M., Minassian, A.T., Tuilier, T., Delion, M., Wilke, M., N'Guyen, S., Richard, I., Aubé, C., Menei, P., 2009. *Functional MRI comparison of passive and active movement: possible inhibitory role of supplementary motor area.* Neuroreport. Oct 7;20(15):1351-5.

Donaldson, D.I., Buckner, R.L., 2002. *Effective paradigm design.* S.177-195. In Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. 2001. *Functional MRI: an introduction to methods,* Oxford University Press. Oxford University Press. ISBN 019852773X 9780198527732 0192630717 9780192630711.

Dresler, T., Obersteiner, A., Schecklmann, M., Vogel, A.C., Ehlis, A.C., Richter, M.M., Plichta, M.M., Reiss, K., Pekrun, R., Fallgatter, A.J., 2009. *Arithmetic tasks in different formats and their influence on behavior and brain oxygenation as assessed with near-infrared spectroscopy (NIRS): a study involving primary and secondary school children.* J Neural Transm. Dec,116(12), 1689-700.

Du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., Samson, Y., Zhang, S., Dubois, B., 2006. *Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study.* Brain. 2006 Dec;129(Pt12):3315-28.

Duncan, J.D., Moss, S.D., Bandy, D.J., Manwaring, K., Kaplan, A.M., Reiman, E.M., Chen, K., Lawson, M.A., Wodrich, D.L., 1997. *Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures.* Pediatr Neurosurg. 26, 144-156.

Dunn, L. M., Dunn, L. M., Bulheller, S., Häcker, H. O., 2003. *Peabody picture vocabulary test (PPVT) Manual,* Frankfurt am Main Swets Test Services.

Duyn, J.H., 2012. *The future of ultra-high field MRI and fMRI for study of the human brain*. Neuroimage. 2012 Aug 15; 62(2): 1241–1248. Published online 2011 Oct 28.

Ebner, K., Lidzba, K., Hauser, T.K., Wilke, M., 2011. *Assessing language and visuospatial functions with one task: a „dual use“ approach to performing fMRI in children*. Neuroimage. 58, 923-929.

Edson, A., Gareth, J. B., 2006. *Study design in fMRI: basic principles*. Psychology, Medicine. Published in Brain and Cognition.

Endres, D., Perlov, E., Maier, S., Feige, B., Nickel, K., Goll, P., Bubl, E., Lange, T., Glauche, V., Graf, E., Ebert, D., Sobanski, E., Philipson, A., Tebartz van Elst, L., 2015. *Normal Neurochemistry in the Prefrontal and Cerebellar Brain of Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Front Behav Neurosci. 2015 Sep 28;9:242.

Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., McNamara, A., Binkofski, F., Buccino, G., 2007. *Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke*. Neuroimage, 36 Suppl 2:T164-73.

Eslinger, P.J., Blair, C., Wang, J., Lipovsky, B., Realmuto, J., Baker, D., Thorne, S., Gamson, D., Zimmerman, E., Rohrer, L., Yang, Q.X., 2009. *Developmental shifts in fMRI activations during visuospatial relational reasoning*. Brain Cogn. 69, 1-10.

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

Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Wingeier, K., Schroth, G., Perrig, W., Steinlin, M., 2010. *Lateralization of cognitive functions after stroke in*

childhood. *Brain Inj.* 24, 859-870.

Ewald, F.B., 2000. The *precautionary principle*: between responsibility and policy. *Bull Acad Natl Med.* 2000;184(5):881-94; discussion 894-5.

Fiori, S., Zendler, C., Hauser, T.K., Lidzba, K., Wilke, M., 2018. *Assessing motor, visual and language function using a single 5-minute fMRI paradigm: three birds with one stone.* *Brain Imaging Behav.* 2018 Feb 26.

Fiori, S., Zendler, C., Hauser, T.K. et al., 2018. *Brain Imaging and Behavior* (2018) 12: 1775.

Freilich, E.R., Gaillard, W.D., 2010. *Utility of functional MRI in pediatric neurology.* *Curr Neurol Neurosci Rep.* 10, 40-46.

Friederici, A.D., Meyer, M., von Cramon, D.Y., 2000. *Auditory Language Comprehension: An Event-Related fMRI Study on the Processing of Syntactic and Lexical Information.* *Brain and language*, Volume 74, Issue 2, 289-300.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.B., Frith, C.D., Frackowiack, R.S., 1995. *Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach.* *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.

Friston, K.J., Mechelli, A., Turner, R., Price, C.J., 2000. *Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics.* *Neuroimage.* Oct;12(4):466-77.

Fujiwara, H., Greiner, H.M., Hemasilpin, N., Lee, K.H., Holland-Bouley, K., Arthur, T., Morita, D., Jain, S.V., Mangano, F.T., Degrauw, T., Rose, D.F., 2012. *Ictal MEG onset source localization compared to intracranial EEG and outcome: improved epilepsy presurgical evaluation in pediatrics.* *Epilepsy Res.* 99, 214-224.

Fukui, Y., Ajichi, Y., Okada, E., 2003. *Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models*. Appl. Opt. 42, 2881–2887.

Gaillard, W.D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P.H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P.L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L.G., Frattali, C., Theodore, W.H., 2004. *fMRI language task panel improves determination of language dominance*. Neurology 63, 1403-1408.

Gitelman, D.R. , Penny, W.D., Ashburner, J. , Friston, and , 2003. *Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution*. NeuroImage, 19:200-207, 2003.

Glaescher, J., Adolphs, R, Tranel, D., 2019. *Model-based lesion mapping of the Wisconsin Card Sorting Test*. Nature Communications 10: e20.

Goddings, A-L., Mills, K.L., Giedd, J.N., Clasen, L.S., 2013. *The influence of puberty on subcortical brain development*. NeuroImage 88(100), October 2013.

Goto, M., Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Miyati, T., Takao, H., Iwatsubo, T., Yamashita, F., Matsuda, H., Mori, H., Kunimatsu, A., Ino, K., Yano, K., Ohtomo, K., 2013. *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects*. Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroradiology. 2013 Jul;55(7):869-75.

Graf, H., Klemm, T., Lauer, U.A., Duda, S., Claussen, C.D., Schick, F., 2003. *Systematics of imaging artifacts in MRT caused by metallic vascular implants (stents)*. Rofo. 2003 Dec;175(12):1711-9.

Graf, H., Lauer, U.A., Klemm, T., Schnieder, L., Schick, F., 2003. *Artifacts in MRT caused by instruments and implants*. Z Med Phys. 2003;13(3):165-70.

Gunning-Dixon, F.M., Head, D., McQuain, J., Acker, J.D., Raz, N., 1998. *Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study*. AJNR Am J Neuroradiol. Sep;19(8),1501-1507.

Guzzetta, A., Staudt, M., Petacchi, E., Ehlers, J., Erb, M., Wilke, M., Krägeloh-Mann, I., Cioni, G., 2007. *Brain representation of active and passive hand movements in children*. Pediatr Res. Apr, 61(4), 485-490.

Habel, U., Fink, G.R., 2007. *Planung und Umsetzung experimenteller Paradigmen*. S. 115-133. In Schneider, F., Fink, G.R. (Hrsg.), Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Hahn, N., Jansen, P., Heil, M., 2010. *Preschoolers' mental rotation: sex differences in hemispheric asymmetry*. J Cogn Neurosci. 22, 1244-1250.

Halsband, U., Lange R.K., 2006. *Motor learning in man: a review of functional and clinical studies*. J Physiol Paris Jun, 99(4-6),414-424. Epub 2006 May 26.

Harrison, R., Hurlemann, R., Adolphs, 2015. *An enhanced default approach bias following human amygdala lesions*. Psychological Science, 26, 1543-1555.

Harvey, A.S., Berkovic, S.F., 1994. *Functional neuroimaging with SPECT in children with partial epilepsy*. J Child Neurol. 9, 71-81.

Hasey, G., 2001. *Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Mood Disorder: A Review and Comparison With Electroconvulsive Therapy*. Canadian Journal of Psychiatry ; 46:720- 727.

Hayward, L.N., de Bakker, C.M., Lusic, H., Gerstenfeld, L.C., Grinstaff, M.W., Morgan, E.F., 2012. *MRT letter: Contrast-enhanced computed tomographic imaging of soft callus formation in fracture healing*. *Microsc Res Tech*. 2012 Jan;75(1):7-14.

Heeger, D.J., Ress, D., 2002. *What does fMRI tell us about neuronal activity?* *Nat Rev Neurosci*. 3,142-151.

Hinrichs, H., 2002. *Magnetenzephalographie (MEG)*. *Klinische Elektroenzephalographie* (pp.687-698). 10.1007/978-3-662-08106-8\_21.

Hlustík, P., Solodkin, A., Gullapalli, R.P., Noll, D.C., Small, S.L., 2001. *Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited*. *Cereb Cortex*. Apr;11(4), 312-321.

Hofer, A., Siedentopf, C.M, Ischebeck, A., Rettenbacher, M.A., Verius, M., Felber, S., Fleischhacker, W.W., 2006. *Gender differences in regional cerebral activity during the perception of emotion: a functional MRI study*. *Neuroimage*. 2006 Aug 15;32(2):854-62. Epub 2006 May 19.

Hotson, J.R., Anand, S., 1999. *The selectivity and timing of motion processing in human temporo-parieto-occipital and occipital cortex: a transcranial magnetic stimulation study*. *Neuropsychologia*. Feb, 37(2), 169-79.

Holland, S.K., Plante, E., Byars, A.W., Strawsburg, R.H., Schmithorst, V.J., Ball, W.S., 2001. *Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task*. *Neuroimage* 14, 837–843.

Holz, M., Knüttel, B., 1982. *Gepulste Kernspinresonanz: Der heutige Stand einer physikalischen Methode mit einer Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten*. Wiley Online Library.

Hoyer, E.H., Celnik, P.A., 2011. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation (Non-Invasive Brain Current Stimulation in Neurorehabilitation). Restorative Neurology and Neuroscience.

*Blue Brain Nexus: An Open-Source Tool for Data-Driven Science*, 11. Januar 2018. Human Brain Project, 2018.

Iida, H., Iguchi, S., Teramoto, N., Koshino, K., Zeniya, T., Yamamoto, A., Kudomi, N., Moriguchi, T., Hori, Y., Enmi, J., Kawashima, H., Joni Shah, N., Nakagawara, J., 2014. *Adequacy of a compartment model for CMRO<sub>2</sub> quantitation using <sup>15</sup>O-labeled oxygen and PET: a clearance measurement of <sup>15</sup>O-radioactivity following intracarotid bolus injection of <sup>15</sup>O-labeled oxyhemoglobin on Macaca fascicularis.* J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Sep;34(9):1434-9.

Indovina, I., Sanes, J.N., 2001. *Combined visual attention and finger movement effects on human brain representations.* Exp Brain Res. Oct;140 (3), 265-79.

Johnson, M.H., 2001. *Functional brain development in humans.* Nat Rev Neurosci. 2, 475-483.

Johnstone, T., Ores Walsh, K.S., Greischar, L.L., Alexander, A.L., Fox, A.S., Davidson, R.J., Oakes, T.R., 2006. *Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis.* Hum Brain Mapp. 2006 Oct; 27(10):779-88.

Jones, S.E., Mahmoud, S.Y., Phillips, M.D., 2010. *A practical clinical method to quantify language lateralization in fMRI using whole-brain analysis.* Neuroimage. 2011 Feb 14;54(4):2937-49. Epub 2010 Oct 23.

Joseph, A.A., Merboldt, K.D., Voit, D., Zhang, S., Uecker, M., Lotz, J., Frahm, J., 2012. *Real-time phase-contrast MRI of cardiovascular blood flow using*

*undersampled radial fast low-angle shot and nonlinear inverse reconstruction.* NMR Biomed. 2012 Jul;25(7):917-24.

Karnath, H.O., Sperber, C., Rorden, C., 2018. *Mapping human brain lesions and their functional consequences.* Neuroimage. 2018 Jan 15;165:180-189.

Karunanayaka, P., Schmithorst, V.J., Vannest, J., Szaflarski, J.P., Plante, E., Holland, S.K., 2010. *A group independent component analysis of covert verb generation in children: a functional magnetic resonance imaging study.* Neuroimage. 51(1), 472-87.

Knowlton, R.C., Shih, J., 2004. *Magnetoencephalography in Epilepsy.* Epilepsia S4, 61-71.

Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., et al., 1992. *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation.* Proc Natl Acad Sci U S A. 89,5675-5679.

Ladd, M., Quick, H., Bock, M., Berger, M., Breithaupt, M., Nagel, A., Bitz, A., Komljenovic, D., Laun, F., Kuder, T., Bachert, P., Lanzman, R., Wittsack, H., 2018. *Magnetresonanztomographie und -spektroskopie: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik.* Doi: 10.1007/978-3-662-54801-1\_9.

Lauritzen, M., 2001. *Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow.* J Cereb Blood Flow Metab. 21, 1367-1383.

Lidzba, K., Schwilling, E., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., Wilke, M., 2011. *Language comprehension vs. language production: age effects on fMRI activation.* Brain Lang. Oct, 119(1), 6-15.

Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., 2006. *Lesion induced right-hemispheric language and organization of nonverbal functions*. Neuroreport 26, 929-933.

Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., Krägeloh-Mann, I., 2006. *Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization?* Neuropsychologia, 44, 1088–1094.

Liu, Y., Liu, J., Zhang, J., Li, X., Lin, F., Zhou, N., Yang, B., Lu, L., 2018. *Noninvasive Brain Tumor Imaging Using Red Emissive Carbonized Polymer Dots across the Blood-Brain Barrier*. ACS Omega. 2018 Jul 31;3(7):7888-7896. Epub 2018 Jul 16.

Luna, B., Sweeney, J.A., 2001. *Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses*. Schizophr Bull 27, 443–455.

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature. 412,150-157.

Logothetis, N.K., 2002. *The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 357, 1003–1037.

Longoni, F., Grande, M., Hendrich, V., Kastrau, F., Huber, W., 2005. *An fMRI study on conceptual, grammatical, and morpho-phonological processing*. Brain Cogn. Mar, 57(2), 131-134.

Macey, P.M., Macey, K.E., Kumar, R., Harper, R.M., 2004. *A method for removal of global effects from fMRI time series*. Neuroimage 22, 360-366.

Macuga, K.L., Frey, S.H., 2014. *Differential contributions of the superior and inferior parietal cortex to feedback versus feedforward control of tools*. Neuroimage. Jan 26;92C:36-45.

Mall, V., Linder, M., Herpers, M., Schelle, A., Mendez-Mendez, J., Korinthenberg, R., Schumacher, M., Spreer, J., 2005. *Recruitment of the sensorimotor cortex – a developmental fMRI study*. Neuropediatrics, 2005 Dec;36(6):373-9.

Mansfield, P., 1977. *Multipolar image formation using NMR spin echoes*. J Phys Chem 10, L55-L58.

Marsh, R., Gerber, A.J., Peterson, B.S., 2008. *Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 47, 1233-1251.

Matthews, P.M., 2002. *An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain*. S. 3-34, in Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Hrsg.), Functional MRI: an introduction to methods, Oxford University Press, New York.

McGonigle, D. J., Howseman, A. M., Athwal, B. S., Friston K.J., Frackowiak, S. J., Holmes, A. P., 2000. *Variability in fMRI: An Examination of Intersession Differences*. NeuroImage 11(6 Pt 1):708-34.

McNab, F., Klingberg, T., 2008. *Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory*. Nature Neuroscience 11, 103–107.

Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., 2001. *Nonlinear coupling between evoked rCBF and BOLD signals: a simulation study of hemodynamic responses*. Neuroimage. Oct,14(4), 862-872.

Mehta, A. D., Klein, G., 2010. *Clinical utility of functional magnetic resonance imaging for brain mapping in epilepsy surgery*. *Epilepsy Res.* 2010 Mar;89(1):126-32.

Mesulam, M.M., Rader, B.M., Sridhar, J., Nelson, M.J., Hyun, J., Rademaker, A., Geula, C, Bigio, E.H., Thompson, C.K., Gefen, T.D., Weintraub, S., Rogalski, E.J., 2019. *Word comprehension in temporal cortex and Wernicke area: A PPA perspective*. *Neurology*, 2019 Jan 15;92 (3):e224-e223.

Miall, R.C., Imamizu, H., Miyauchi, S., 2000. *Activation of the cerebellum in coordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study*. *Exp Brain Res.* Nov,135(1), 22-33.

Michel, C.M., Murray, M.M., 2012. *Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool*. *Neuroimage.* 61, 371-385.

Miezin, F.M., Maccotta, L., Ollinger, J.M., Petersen, S.E., Buckner, R.L., 2000. *Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing*. *Neuroimage.* 2000 Jun;11(6 Pt 1):735-59.

Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Hebden, J.C., Dupoux, E., 2008. *Optical imaging of infants' neurocognitive development: recent advances and perspectives*. *Dev. Neurobiol.* 68, 712-728.

Nachev, P., Kennard, C., Husain, M., 2008. *Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas*. *Nat Rev Neurosci.* Nov;9(11):856-69.

Nenert, R., Allendorfer, J.B., Martin, A.M., Banks, C., Vannest, J., Holland, S.K., Szaflarski, J.P., 2017. *Age-related language lateralization assessed by fMRI:*

*The effects of sex and handedness.* Brain Res. 2017 Nov 1;1674:20-35. Epub 2017 Aug 19.

Ng, V.W.K., Bullmore, E.T., de Zubicaray, G.I., Cooper, A., Suckling, J., Williams, S.C.R., 2001. *Identifying rate-limiting nodes in large-scale cortical networks for visuospatial processing: An illustration using fMRI.* J Cogn Neurosci.13, 537–545.

Nospes, S., Mann, W., Keilmann A., 2013. *Magnetresonanztomographie bei Patienten mit magnetversorgten Hörimplantaten.* Der Radiologe. Seite 1026–1032, 2013.

Oeser, Erhard, 2010. *Geschichte der Hirnforschung. Von der Antike bis zur Gegenwart,* Auflage: 2., aktual. u. erw. Aufl. 2009 (1. Januar 2010), Darmstadt, ISBN-10: 353423216X.

Ogawa, S., Lee, T.M., 1990. *Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation.* Magn Reson Med. 16, 9-18. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 9868 (1990).

Oldfield, R.C., 1971. *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.* Neuropsychologia 9, 97-113.

O'Shaughnessy, E.S., Berl, M.M., Moore, E.N., Gaillard, W.D., 2008. *Pediatric functional magnetic resonance imaging (fMRI): issues and applications.* J. Child Neurol. 23, 791–801.

Panzica, F., Varotto, G., Rotondi, F., Spreafico, R., Franceschetti, S., 2013. *Identification of the Epileptogenic Zone from Stereo-EEG Signals: A Connectivity-Graph Theory Approach.* Front Neurol. Nov 6, 4:175. eCollection 2013.

Parrell, B., Agnew, Z., Nagarajan, S., Houde, J., Ivry, R.B., 2017. *Impaired Feedforward Control and Enhanced Feedback Control of Speech in Patients with Cerebellar Degeneration*. J Neurosci. 2017 Sep 20;37(38):9249-9258.

Parsa-Parsi, R., Blackmer, J., Ehni, H.J., Janbu, T., Kloiber, O., Wiesing, U., 2013. *Reconsidering the Declaration of Helsinki*. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1246-7.

Penny, W.D., Holmes, A.J., 2003. *Random-Effects Analysis*. Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, February 27, 2003.

Pernet, C.R., 2014. *Misconceptions in the use of the General Linear Model applied to functional MRI: a tutorial for junior neuro-imagers*. Front Neurosci. 2014; 8: 1.

Peng, R., Chow, D., De Seta, D., Lalwani, A. K., 2014. *Intensity of gadolinium enhancement on MRI is useful in differentiation of intracochlear inflammation from tumor*. Otol. Neurotol. 2014; Jun 35 (5): 905-10.

Pillay, S.B., Binder, J.R., Humphries, C., Gross, W.L., Book, D.S., 2017. *Lesion localization of speech comprehension deficits in chronic aphasia*. Neurology. 2017 Mar 7;88(10):970-975. Epub 2017 Feb 8.

Price, C.J., Moore, J.C., Friston, K.J., 1997. *Subtractions, Conjunctions, and Interactions in Experimental Design of Activation Studies*. Hum Brain Mapp. 5, 264–272.

Price, C.J., 2000. *The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging*. J Anat. 197, 335-359.

Price, C.J., 2010. *The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009*. Ann N Y Acad Sci. 1191, 62-88.

Priebe, M., Schneider, F., 2007. *Rekrutierung, Screening von Gesunden und Patienten, Ein und Ausschlusskriterien*. S. 103-115, in Schneider, F., Fink, G.R. (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Ressel, V., Wilke, M., Lidzba, K., Lutzenberger, W., Krägeloh-Mann, I., 2008. *Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetencephalography*. Brain Lang. 106(3):167-76.

Rorden, C., Karnath, H.O., 2004. *Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age?* Nat Rev Neurosci. 2004 Oct;5(10):813-9.

Roy, C.S., Sherrington, C.S., 1890. *On the regulation of the blood-supply of the brain*. J Physiol. 11, 85-158.

Salvador, R., Miranda, P.C., Roth, Y., Zangen, A., 2007. *High-Permeability Core Coils for Transcranial Magnetic Stimulation of Deep Brain Regions*. *Engineering in Medicine and Biology Society*. 29th Annual International Conference of the IEEE: 6652- 6655.

Salkind, N. 2010. *Encyclopedia of Research Design*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications.

Schapiro, M.B., Schmithorst, V.J., Wilke, M., Byars, A.W., Strawsburg, R.H., Holland, S.K., 2004. *BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children*. Neuroreport 15, 2575-2578.

Schmidt, M.H., Marshall, J., Downie, J., Hadskis, M.R., 2011. *Pediatric magnetic resonance research and the minimal-risk standard*. IRB 33, 1-6.

Schütz, J., 1985. *Principles of proton spin tomography*. Strahlenschutz Forsch Prax. 1985;26:184-91.

Semple, B.D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D.M., Noble-Haeusslein, L.J., 2013. *Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species*. Prog Neurobiol. 2013 Jul-Aug;106-107:1-16. Epub 2013 Apr 11.

Silvanto, J., Lvie, N. Walsh, V., 2005. *Double dissociation of V1 and V5/MT activity in visual awareness*. Cereb Cortex, 2005 Nov;15(11):1736-41.

Smith, S., 2002. *Preparing fMRI data for statistical analysis*. S.229-241. In Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods*, Oxford University Press, New York.

Sperber, C., Karnath, H.O., 2017. *On the validity of lesion-behaviour mapping methods*. Neuropsychologia. 2018 Jul 1;115:17-24. Epub 2017 Aug 3.

Sperber, C, Karnath, H.O., 2015. *Topography of acute stroke in a sample of 439 right brain damaged patients*. Neuroimage Clin. 2015 Nov 17;10:124-8. ECollection 2016.

Sprinkhuizen, S.M., Konings, M.K., van der Bom, M.J., Viergever, M.A., Bakker, C.J., Bartels, L.W., 2010. *Temperature-induced tissue susceptibility changes lead to significant temperature errors in PRFS-based MR thermometry during thermal interventions*. Magn Reson Med. 2010 Nov;64(5):1360-72.

Staudt, M., Lidzba, K., Grodd, W., Wildgruber, D., Erb, M., Krägeloh-Mann, I., 2002. *Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography*. Neuroimage 16, 954-967.

Staudt, M., 2010. *Reorganization after pre- and perinatal brain lesions*. J Anat, 217, 469-474.

*Stellungnahme der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen*, 2004. Deutsches Arzteblatt; 101, A 1613–1617.

Stevens, J.S., Hamann, S., 2012. *Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies*. Neuropsychologia. 2012 Jun;50(7):1578-93. Epub 2012 Mar 17.

Stewart, L., Meyer, B., Frith, U., Rothwell, J., 2001. *Left posterior BA37 is involved in object recognition: a TMS study*. Neuropsychologia 39(1), 1-6.

Strange, B.A., Portas, C.M., Dolan, R. J. , Holmes, A.P., Friston, K.J., 1999. *Random Effects Analyses for Event-Related fMRI*. Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Queen Square, London WC1N 3BG, UK, Poster Nr. 36.

Szaflarski, J.P., Rajagopal, A., Altaye, M., Byars, A.W., Jacola, L., Schmithorst, V.J., Schapiro, M.B., Plante, E., Holland, S.K., 2012. *Left-handedness and language lateralization in children*. Brain Res. 2012 Jan 18;1433:85-97.

Thulborn, K.R., Waterton, J.C., Matthews, P.M., Radda, G.K., 1982. *Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field*. Biochim Biophys Acta. 714, 265-270.

Thulborn, K.R., 2012. *My starting point: the discovery of an NMR method for measuring blood oxygenation using the transverse relaxation time of blood water*. Neuroimage. Aug 15, 62(2):589-593.

Tubiana, M., 2001. *The precautionary principle: advantages and risks*. J Chir (Paris). 2001 Apr;138(2):68-80.

Tubridy, N., McKinstry, C.S., 2000. *Neuroradiological history: Sir Joseph Larmor and the basis of MRI physics*. *Neuroradiology* 2000; 42:852-855.

Tudor, M., Tudor, L., Tudor, K.I., 2005. [*Hans Berger (1873-1941) - The history of electroencephalography*]. *Acta Med Croatica*. 59(4), 307-213. Croatian.

Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C.T., Despres, D., Frank, J., 1991. *Echoplanar time course MRI of cat brain oxygenation changes*. *Magn Reson Med*. 22,159-166.

Tzourio-Mazoyer, N., Marie, D., Zago, L., Jobard, G., Perchey, G., Leroux, G., Mellet, E., Joliot, M., Crivello, F., Petit, L., Mazoyer, B., 2015. *Heschl's gyrification pattern is related to speech-listening hemispheric lateralization: FMRI investigation in 281 healthy volunteers*. *Brain Struct Funct*. 2015;220(3):1585-99.

Walsh, V., Cowey, A., 2000. *Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience*. *Nat Rev Neurosci* 1, 73–79.

Wells, E. M., Packer, R. J., 2015. *Pediatric Brain Tumors*. FAAN Neurooncology p. 373-396 April 2015, Vol.21, No.2.

Wilke, M., Groeschel, S., Lorenzen, A., Rona, S., Schuhmann, M.U., Ernemann, U., Krägeloh-Mann I., 2018. *Clinical application of advanced MR methods in children: points to consider*. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Sep 27;5(11):1434-1455. ECollection 2018 Nov. Review.

Wilke, M., Holland, SK., Myseros, J.S., Schmithorst, V.J., Ball, W.S., 2003. *Functional magnetic resonance imaging in pediatrics*. *Neuropediatrics* 34,225-233.

Wilke, M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., 2005. *Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts*. Neuroreport 16, 915-919.

Wilke, M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., 2006. *An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children*. Neuroimage, Aug 1;32(1):400-10. Epub 2006 May 2.

Wilke, M., Holland, S.K. 2008. *Structural MR Imaging Studies of the Brain in Children: Issues and Opportunities*. Neuroembryology Aging 5, 6-13.

Wilke, M., Holland, S.K., Altaye, M., Gaser, C., 2008. *Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates*. Neuroimage 41, 903–913.

Wilke, M., Pieper, T., Lindner, K., Dushe, T., Holthausen, H., Krägeloh-Mann, I., 2010. *Why one task is not enough: functional MRI for atypical language organization in two children*. Eur J Paediatr Neurol. 14, 474-478.

Wilke, M., 2012. *An alternative approach towards assessing and accounting for individual motion in fMRI timeseries*. Neuroimage. 2012 Feb 1;59(3):2062-72. Epub 2011 Oct 20.

Wilke, M., 2012. *An Iterative Jackknife Approach for Assessing Reliability and Power of fMRI Group Analyses*. PLOS ONE, April 2012.

Wintermark, P., Hansen, A., Warfield, SK., Dukhovny, D., Soul, JS., 2014. *Near- infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia*. Neuroimage. 2014 Jan Pt 1:287-93. Epub 2013 Apr 28.

WMA Deklaration von Helsinki, 2013 - *Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen*, erstmals verabschiedet von der

18.WMA-Generalversammlung, Juni 1964 Helsinki (Finnland), letzte Revision durch 64. WMA-Generalversammlung im Oktober 2013, Fortaleza (Brasilien).

Yerys, B.E., Jankowski, K.F., Shook, D., Rosenberger, L.R., Barnes, K.A., Berl, M.M., Ritzl, E.K., Vanmeter, J., Vaidya, C.J., Gaillard, W.D., 2009. *The fMRI success rate of children and adolescents: typical development, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders*. Hum Brain Mapp. 30, 3426–3435.

Yuan, W., Altaye, M., Ret, J., Schmithorst, V., Byars, A.W., Plante, E., Holland, S.K., 2009. *Quantification of head motion in children during various fMRI language tasks*. Hum Brain Mapp. 30, 1481-1489.

Zafar, R., Malik, A., Kamel, N.S., Dass, S., Mumtaz, W., Abdullah, J.M., Rehman, M.J.U., Qayyum, A., Amin, A.U., Karim, A.H.A., Ahmad, R.F., Naufal, M., Shuaibu, A.M., Reza, F., Malik, S., 2015. *Importance of realignment parameters in fMRI data analysis*. 546-550. 10.1109/ICSIPA.2015.7412251.

ZEK Stellungnahme, 2004, ZEK Stellungnahme zur MR-Untersuchung an Kindern.

Zihl, J., von Cramon, D., Mai, N., 1983. *Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage*. Brain.106, 313-340.

Zschocke, S., 2002. *Epileptische Erregungssteigerungen*. Klinische Elektroenzephalographie, 2. Auflage, S. 215-304, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

## 7. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Autoren: Fiori, S., Zendler, C., Hauser, T.K., Lidzba, K., Wilke, M.

Titel: Assessing motor, visual and language function using a single 5-minute fMRI paradigm: three birds with one stone.

Zeitschrift: Brain Imaging Beha (2018) 12: 1775-1785. (DOI: 10.1007/s11682-018-9848-6).

Darüber hinaus wurden weitere Aspekte dieser Studie in einer weiteren Publikation veröffentlicht:

Autoren: Máté, A., Lidzba, K., Hauser, T.K., Staudt, M., Wilke, M.

Titel: A “one size fits all” approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self paced component

Zeitschrift: Exp Brain Res (2016) 234: 673-684 (DOI: 10.1007/s00221-015-4473-8)

## **8. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Kinder- und Jugendmedizin Universität Tübingen, Kinderheilkunde III und Poliklinik unter Betreuung von Prof. Dr. med. Marko Wilke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Marko Wilke, Doktorvater. Er war verantwortlich für die initiale Konzeption der Studie, die Entwicklung des Studiendesigns, die Bereitstellung von Mitteln und die Datenaufnahme. Er betreute die Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse.

Karen Lidzba war an der initialen Konzeption der Studie, der Entwicklung des Studiendesigns und der Datenaufnahme beteiligt.

Carolin Zendler war an der Entwicklung des Aufgabendesigns beteiligt. Sie war verantwortlich für die Rekrutierung der Probanden und war an der Aufnahme der Daten beteiligt. Sie war verantwortlich für die Durchführung der statistischen Analysen nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marko Wilke. Sie war verantwortlich für die Literaturrecherche, die Interpretation der Ergebnisse sowie das Verfassen der vorliegenden Arbeit. Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Marko Wilke von mir in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Marko Wilke durchgeführt.

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

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits veröffentlicht, siehe oben.

Thun, Schweiz, den

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt vor allen Dingen Marko Wilke. Er hat mich ins wissenschaftliche Arbeiten eingeführt, meine Fragen sehr genau und sehr geduldig beantwortet und auch Geduld im Umgang mit meiner Vorliebe für literarisches Schreiben und Formatierungsvarianten aufgewiesen. Außerdem hat er mich mit der Welt des fMRT, des SPM und der Pädiatrie vertraut gemacht und mir gezeigt, dass wissenschaftliche Forschung nicht nur im Büro innerhalb der eigenen vier Wände ohne Kommunikation und Lächeln stattfindet. Und danke für die x tausend Minuten Arbeit, die du mit in diese Seiten gesteckt hast, und dass ich dir über die Schultern schauen durfte. Danke vor allen Dingen für deine Geduld und die Kommunikation über Landesgrenzen hinweg, nachdem ich mich in die Schweizer Berge verliebt hatte.

Vielmals gedankt sei auch der Arbeitsgruppe für Experimentelle Pädiatrische Neurobiologie der Universitätskinderklinik, mit der das Zusammenarbeiten eine wahre Bereicherung war. Allen voran Karen Lidzba, die Kaffeekartenhüterin und die beste Betreuerin des 7. Stocks, Nancy Nickisch, die mit mir immer wieder Paper diskutiert hat, und Magdalena und Samuel, die mit mir des Öfteren psychologische Details erörtert haben. Danke nach Italien an Simona, die der ganzen Arbeit in Form eines Papers Gehör verschafft hat. Eure Unterstützung und die schöne Atmosphäre taten immer wahnsinnig gut und ich vermisse unsere ‚geschlossene‘ Gesellschaft im Casino noch immer.

Vielen Dank an Frau Professor Krägeloh-Mann für Ihre Unterstützung und interessante Gespräche.

Eins ist mir besonders nach den Erfahrungen in der Kinderklinik und im Studium klar geworden: Im Leben geht es darum, die besonderen Kleinigkeiten sehen zu lernen und das Glück für sich selbst im Kleinen zu suchen.

## 10. Lebenslauf

Geboren	26.07.1989 In Ludwigsburg
09.2000-07.2009	Ellental-Gymnasium 1, Bietigheim-Bissingen Abschluss: Abitur
09.2009-06.2017	Studium der Humanmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen 1. Staatsexamen 2012 2. Staatsexamen 2017
Weiterbildung	Facharzt für Innere Medizin: 07.2017-06.2018 Rehabilitationsmedizin, BRH Heiligenschwendi 09.2018-08.2019 Psychiatrie, PZM Münsingen 09.2019- 28.02.2021 Innere Medizin und Chirurgie Siloah, Gümligen bei Bern Ab 01.04.2021 Innere Medizin der Kardiochirurgie Inselspital Bern
Veröffentlichungen	Publikation als Drittautorin unter Prof. Dr. Enck: „Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with Salmonella or Campylobacter.“ Schwille-Kiuntke, J. et al., Neurogastroenterol Motil. 2011. Publikation als Zweitautorin unter Prof. Dr. Wilke: „Assessing motor, visual and language function using a single 5-minute fMRI paradigm: three birds with one stone“, Fiori, S., et al., Brain Imaging Beha (2018)