

**Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba**

**Visualisierung des motorischen Systems bei Patienten mit  
Hirntumoren durch kombinierte funktionelle  
Kernspinresonanz- und Diffusions-Tensor-Bildgebung**

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

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

**vorgelegt von**

**Frank Kunath**

**aus**

**Mosbach**

**2008**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. A. Gharabaghi
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Grodd

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>FORMELVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
1. EINFÜHRUNG .....	10
2. ANATOMIE UND FUNKTION DES MOTORISCHEN SYSTEMS .....	12
3. INTRAKRANIELLE TUMOREN .....	16
3.1. <i>Klassifikation</i> .....	16
3.2. <i>Klinik</i> .....	19
3.3. <i>Spezielle Symptomatik</i> .....	20
3.4. <i>Diagnostik intrakranieller Tumoren</i> .....	21
4. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT) .....	22
5. FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT) .....	24
5.1. <i>Physiologische Grundlagen</i> .....	24
5.2. <i>Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign</i> .....	25
5.3. <i>Das Generelle Lineare Modell (GLM)</i> .....	26
5.4. <i>Echo Planar Bildgebung (EPI)</i> .....	31
6. DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG (DTI) .....	32
6.1. <i>Diffusion und Molekularbewegung</i> .....	32
6.2. <i>Prinzip der Diffusionsmessung in der MRT</i> .....	36
6.3. <i>Visualisierung der DTI</i> .....	37
7. FRAGESTELLUNG.....	38
8. VERSUCHSPLANUNG .....	39
<b>MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>40</b>
1. OPTIMIERUNG DER MESSPROTOKOLLE .....	40
1.1. <i>Probandenkollektiv</i> .....	40
1.2. <i>Patientenkollektiv</i> .....	41
1.3. <i>Vorbereitung und Aufklärung</i> .....	42
1.4. <i>MR-Tomograph</i> .....	42
1.5. <i>Morphologische Messung</i> .....	43
1.6. <i>Messung der fMRT</i> .....	45
1.7. <i>Messung der DTI</i> .....	46
2. AUSWAHL DER STIMULATIONSPARADIGMEN .....	48
2.1. <i>Stimulationsparadigmen</i> .....	48

2.2. Projektion der Stimulationsparadigmen.....	48
3. AUSWERTUNG DER FMRT- DATEN .....	51
3.1. Bewegungskorrektur (3D motion correction) .....	51
3.2. Korrektur der Schichten im Zeitverlauf (slice scan time correction)...	52
3.3. Filterung der Daten (temporal filtering).....	52
3.4. Co-Registrierung (co-register).....	53
3.5. Beschreibung der Ortsinformation.....	53
3.6. Datenanalyse im BrainVoyager-Programm .....	54
4. AUSWERTUNG DER DTI-DATEN .....	57
5. ROI BASIERTE DTI-FASERBAHNDARSTELLUNG .....	59
6. FUSION/ CO-REGISTRIERUNG VON FMRT- UND DTI-DATEN .....	60
7. FMRT BASIERTE DTI-FASERBAHNDARSTELLUNG .....	60
<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>62</b>
1. PROBANDENMESSUNG .....	62
1.1. Funktionelle MRT .....	62
1.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	64
1.2.1. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung .....	64
1.2.2. FMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung .....	65
1.2.3. Vergleich der beiden Methoden.....	66
2. PATIENTENMESSUNGEN .....	72
2.1. Funktionelle MRT .....	72
2.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	75
2.3. Illustrierte Fallvorstellung.....	81
2.3.1. Patient 5 .....	81
2.3.2. Patient 7 .....	84
2.3.3. Patient 19 .....	86
2.3.4. Patient 20 .....	88
3. ZUSAMMENFASSUNG .....	90
<b>DISKUSSION.....</b>	<b>92</b>
1. PROBANDENMESSUNG .....	92
1.1. Funktionelle MRT .....	92
1.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	95
1.2.1. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung .....	95
1.2.2. FMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung .....	98
2. PATIENTENMESSUNG .....	102
2.1. Funktionelle MRT .....	102
2.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	104
3. SCHLUSSFOLGERUNG .....	108
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>109</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>111</b>
<b>ANHANG.....</b>	<b>122</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>126</b>

**LEBENS LAUF ..... 128**

# Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
Anm.	Anmerkung
BOLD	blood oxygen level dependent
bzw.	beziehungsweise
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CT	Computertomographie
D, $\bar{D}$	Diffusionskoeffizient, Diffusionstensor
deoxy-Hb	deoxygeniertes Hämoglobin
d.h.	das heißt
DTI	diffusion tensor imaging
EEG	Elektroenzephalographie
Engl.	englisch
EPI	echo planar imaging
FA	fractional anisotropy
FACT	fiber assignment by continuous tracking
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	Generelles Lineares Modell
hrf	hemodynamic response function
MEG	Magnetenzephalographie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
oxy-Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PLIC	posterior limb of internal capsule
ROI	region of interest
s	Sekunde
SPM2	statistical parametric mapping (Version 2000)
TCN	Traktus kortiko-nuklearis
TCS	Traktus kortiko-spinalis
TR	time of repetition
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
3D	drei-dimensional
2D	zwei-dimensional

# **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Oberflächenansicht des Gehirns.....	14
Abbildung 2: Kortikale Somatotopie (1).....	15
Abbildung 3: Designmatrix. ....	29
Abbildung 4: Musterkurve.....	30
Abbildung 5: Isotrope und anisotrope Diffusion. ....	33
Abbildung 6: Darstellung der Eigenvektoren/ -werte.....	35
Abbildung 7: Darstellung der Paradigmenpräsentation.....	46
Abbildung 8: Kortikale Somatotopie (2).....	67
Abbildung 9: Vergleich der beiden Methoden. ....	68
Abbildung 10: FMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung. ....	69
Abbildung 11: Somatotopie Architektur der Faserbahnen (1). ....	70
Abbildung 12: Somatotopie Architektur der Faserbahnen (2). ....	71
Abbildung 13: Patientenvisualisierungen (1). ....	76
Abbildung 14: Patientenvisualisierungen (2). ....	77
Abbildung 15: Patienten mit limitierter Visualisierung (1). ....	79
Abbildung 16: Patienten mit limitierter Visualisierung (2). ....	80
Abbildung 17: Visualisierung von Patient 5. ....	83
Abbildung 18: Visualisierung von Patient 7. ....	85
Abbildung 19: Visualisierung von Patient 19. ....	87
Abbildung 20: Visualisierung von Patient 20. ....	89

# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren.....	18
Tabelle 2: Beispiel der WHO-Gradierung von ZNS-Tumoren. ....	19
Tabelle 3: Probandenmessungen. ....	40
Tabelle 4: Intrakranielle Läsionen. ....	41
Tabelle 5: MR-Tomograph. ....	42
Tabelle 6: Parameter der morphologischen Messung.....	44
Tabelle 7: Parameter der BOLD-/ DTI-Messung. ....	47
Tabelle 8: Paradigmen der Probanden. ....	49
Tabelle 9: Paradigmen der Patienten.....	50
Tabelle 10: Stimulusprotokoll.....	54
Tabelle 11: Diffusionskodierrichtungen der DTI-Messung.....	58
Tabelle 12: Intrakranielle Raumforderungen.....	74
Tabelle 13: Patienten ohne signifikantes Ergebnis. ....	74
Tabelle 14: Durchgeführte Messungen (1).....	78
Tabelle 15: Durchgeführte Messungen (2).....	78
Tabelle 16: Faserbahnabbruch bei Diffusionstensor-darstellung.....	78
Tabelle A 17: Faustparadigmen der Probandenmessungen.....	122
Tabelle A 18: Zehenparadigmen der Probandenmessungen.....	123
Tabelle A 19: Paradigmen des Probanden 3. ....	123
Tabelle A 20: Faustparadigmen der Patientenmessungen.....	124
Tabelle A 21: Zehenparadigmen der Patientenmessungen. ....	124
Tabelle A 22: Paradigmen des Patienten 19.....	125

## **Formelverzeichnis**

Formel 1: Generelles Lineares Model (GLM).....	27
Formel 2: Matrixschreibweise des GLM.....	28
Formel 3: Formel des Diffusionstensors. ....	34
Formel 4: Formel der fraktionalen Anisotropie.....	36
Formel 5: t-Wert. ....	55

# **Einleitung**

## ***1. Einführung***

Die chirurgische Behandlung von intrakraniellen Tumoren ist eine besondere Herausforderung, da die Differenzierung zwischen verändertem und gesundem Hirngewebe eine Grundvoraussetzung für eine schonende Resektion darstellt, aber nicht in allen Fällen intraoperativ gegeben ist. Von besonderer Bedeutung für die operative Planung sind präoperative Visualisierungen der räumlichen Verhältnisse zwischen anatomischen Strukturen und pathologischen Läsionen. Obwohl allgemeine Kenntnisse über die Anatomie des Gehirns, die funktionelle Anordnung kortikaler Areale und den Verlauf von Faserbahnen vorhanden sind, besteht eine große Variationsbreite, die eine individuelle Analyse für jeden Einzelfall erforderlich macht (59, 102). Aus diesem Grund bemühte man sich in den letzten Jahren vermehrt darum, intrakranielle anatomische Strukturen und ihre Funktion mittels neuer Modalitäten in der Bildgebung differenziert darzustellen. Diese modernen Bildgebungsmodalitäten eröffnen neue Wege zu einer präziseren und funktionserhaltenderen operativen Planung in der Neurochirurgie.

Für die präoperativen Planung hat die Magnetresonanztomographie (MRT) eine wichtige Stellung in der Diagnostik erlangt. Eine Erweiterung dieser Bildgebung ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie ist in der Lage, nicht-invasiv kortikale Hirnareale durch die Erfassung des Blutstromes mittels des so genannten blood-oxygen level dependent (BOLD)-Effektes darzustellen (16, 60, 122, 123, 152). Eine zweite Erweiterung der MRT stellt die Diffusionstensorbildgebung (diffusion-tensor imaging, DTI) dar, mit der es aufgrund der eingeschränkten molekularen Bewegung von Wasserionen entlang der Axonbahnen in der weißen Substanz möglich ist, einzelne Faserbahnen darzustellen (6, 7, 9, 10, 12, 13, 72, 82, 102, 115, 116). Mit dieser

neuen Modalität ist es möglich, große Faserbahnsysteme individuell, nicht-invasiv und in vivo darzustellen (24-26, 73, 74, 137, 150).

Für die schonende Resektion von intrakraniellen Tumoren besteht daher in der Neurochirurgie ein großes Interesse daran, die funktionellen Informationen aus der fMRT mit den strukturellen Daten aus der DTI zu kombinieren. Durch eine Integration dieser beiden MRT-Modalitäten kann ein Informationsgewinn für die präoperative Planung erwartet werden.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich wie folgt:

- Die Einleitung beschäftigt sich zum einen mit dem Aufbau und der Funktion des Traktus kortiko-spinalis, bzw. des motorischen Systems im menschlichen Gehirn. Des Weiteren werden die Klassifikation und Gradierung der intrakraniellen Tumoren und die durch sie hervorgerufenen Symptome vorgestellt. Im Anschluss daran werden die Grundlagen der MRT, fMRT und DTI sowie die Datenauswertung und Visualisierungsmöglichkeiten kurz vorgestellt.
- In Material und Methodik werden Studienaufbau und Versuchsablauf der Probanden- und Patientenmessungen beschrieben.
- Nachfolgend werden die Ergebnisse der Untersuchungen präsentiert.
- Diese werden abschließend unter Berücksichtigung der theoretischen Grundlagen sowie des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.
- Die Zusammenfassung gibt einen kurzen Überblick über die gesamte Arbeit.

## **2. Anatomie und Funktion des motorischen Systems**

Das Gehirn wird durch den knöchernen Schädel geschützt und zudem von drei bindegewebigen Hirnhäuten umhüllt. Dies sind von außen nach innen gesehen die Dura mater, die Arachnoidea mater und die Pia mater. Zwischen Arachnoidea mater, die der Dura mater anliegt, und Pia mater, die der Oberfläche des Gehirns dicht anliegt, befindet sich der mit dem Liquor cerebrospinalis gefüllte äußere Liquorraum (157). Der Liquor cerebrospinalis dient dem Gehirn als Schutz vor Erschütterungen; der äußere Liquorraum kommuniziert mit dem Inneren, der im Gehirn als Ventrikel bezeichnet wird. Das Gehirn wird aus Nervenzellen mit Nervenbahnen (Axonen), Neurogliazellen und Gefäßen aufgebaut. Die Axone bilden hierbei vielfach Bündel. Diese verbinden als Bahnen (Traktus) die verschiedenen Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS) untereinander. Afferente Axone leiten dem ZNS Signale aus der Peripherie zu (somato-afferente Signale), während efferente Axone Erregungen aus dem ZNS in die Peripherie leiten (somato-efferente Signale). Vielfach verlaufen Nervenfaserbündel aus den unterschiedlichen Arealen des Gehirns in großen Bahnen gemeinsam und können bildgebend nicht ohne weiteres gegeneinander abgegrenzt werden (65), wobei in den Bahnen sowohl afferente und efferente Fasern verlaufen können. Die graue Substanz (Substantia grisea) besteht vor allem aus Nervenzellkörpern mit ihren Fortsätzen, sowie aus marklosen und markarmen Nervenfasern und Neuroglia. Im Gehirn befindet sich die graue Substanz als so genannter Kortex an der Oberfläche und als Ansammlung von Nervenzellen in subkortikalen Kerngebieten (Nuklei). Markhaltige und marklose Nervenfasern sowie Gliazellen und größere Blutgefäße bilden die weiße Substanz (Substantia alba). Diese befindet sich im Gehirn unterhalb der grauen Substanz und umgibt die Kerngebiete im Zentrum (157).

In der vorliegenden Arbeit liegt das Hauptaugenmerk auf der magnetresonanztomographischen Visualisierung der individuellen Lokalisation des motorischen Kortex sowie des Verlaufes der motorischen Faserbahnen im

Gehirn. Im motorischen System werden Bewegungen in drei kortikalen Regionen, die untereinander in Verbindung stehen, vorbereitet und ausgeführt. Dies sind der supplementär-motorische Kortex, der prämotorische Kortex und der primär motorische Kortex des Gyrus präzentralis. Zusätzlich sind mit den Motoneuronen, die die motorische Endstrecke zur Muskulatur bilden, mesenzephal Kerngebiete, die Basalganglien und das Kleinhirn verschaltet (18, 65). Der supplementär-motorische Kortex liegt auf der medialen Hemisphärenseite und ist für meist beidseitig ausgeführte komplexe Bewegungen zuständig. Bewegungsentwürfe zur Kontraktion von Muskelgruppen mit bestimmten Aufgaben werden im prämotorischen Kortex gefasst. Dieser steht direkt mit dem Gyrus präzentralis und indirekt mit den Basalganglien und dem Thalamus in Verbindung. Im oberen Teil des Parietallappens befindet sich der hintere parietale Kortex, der vom primär somato-sensorischen Kortex des Gyrus postzentralis Informationen über die Positionen der Extremitäten im Raum erhält. Der primäre motorische Kortex ist somatotop gegliedert. Dies bedeutet, dass die Gebiete für Kehlkopf und Schlund auf der lateralen Hemisphärenseite und in der Nähe des Sulcus lateralis cerebri liegen (65). Nach kranial folgen dann die Areale der Kopf-, Faust-, Arm-, Rumpf- und Beinbewegung. Das Gebiet für den Fuß liegt auf der kranialen medialen Hemisphärenseite (vgl. Abbildung 2). Das größte Repräsentationsgebiet haben die Areale der Finger- und der Mundbewegung, da sie zum Ausführen von besonders vielfältigen und fein abgestuften Bewegungen notwendig sind. Bei einer Bewegung werden ebenfalls die Neurone des primär somato-sensorischen Kortex im Gyrus postzentralis aktiviert (134). Von der primären motorischen Rinde besteht eine schnelle Verbindung zu den Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm. Diese wird Traktus kortiko-spinalis (TCS) genannt. Die Fasern dieser Verbindung entstammen zum größten Teil aus dem primären motorischen Kortex und dem prämotorischen Kortex. Allerdings verlaufen mit dem TCS auch Fasern aus dem somato-sensorischen Kortex. Im TCS sind die Fasern somatotop angeordnet und verlaufen intrakraniell zunächst gemeinsam mit den Bahnen des Traktus kortiko-nuklearis (TCN), der im Kortex entspringt und in die

motorischen Hirnnervenkerne zieht (134). Dadurch bilden die efferenten motorischen Fasern des Kortex einen Teil der Corona radiata, die in der Capsula interna eingeeignet wird. Die Fasern des TCS befinden sich dort im hinteren Schenkel (65, 134). Hier liegen die Fasern, die für die kaudalen Rückenmarksabschnitte bestimmt sind, am weitesten okzipital. Kaudal des Pons sind die den TCS begleitenden Fasern weitgehend ausgeschert (65, 134). In der Medulla oblongata bilden die Fasern eine von außen sichtbare Vorwölbung (Pyramide). Unterhalb der Pyramide kreuzen dann 70-90 % der Faserbahnen auf die Gegenseite (Decussatio pyramidum) und steigen kontralateral im Funiculus lateralis des Rückenmarks ab. Die restlichen ipsilateralen Fasern verlaufen im Funiculus anterior, um dann zum größten Teil auf Höhe des zu innervierenden Segments ebenfalls die Seite zu kreuzen (134). Sie enden im Rückenmark in den Motoneuronen der Vorderhornzellen. Die Fasern des Motorkortex projizieren nicht nur in das Rückenmark, sondern auch in Basalganglien, Pons, Formatio reticularis und untere Olive (134).

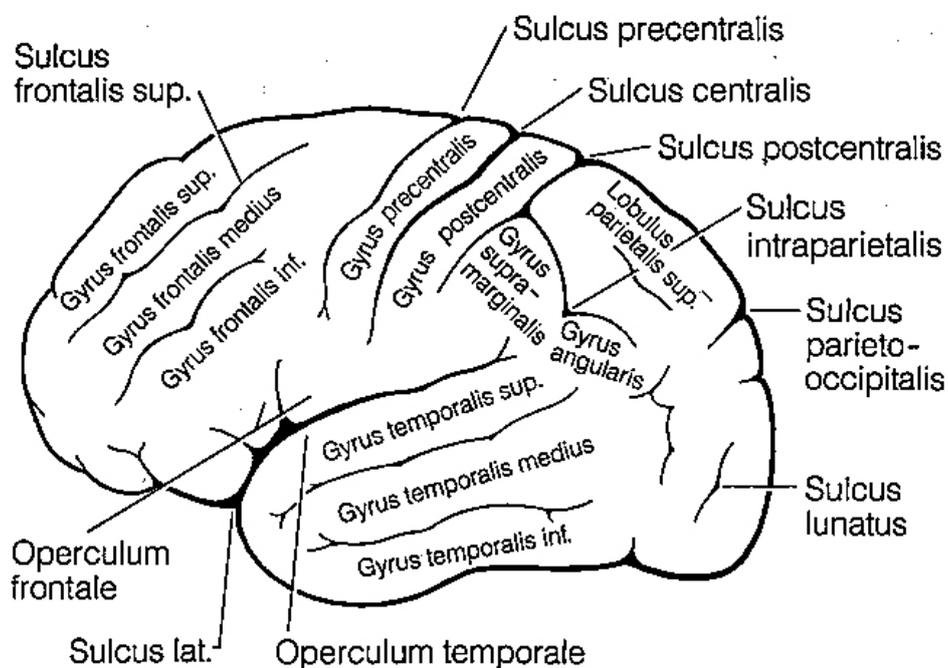


Abbildung 1: Oberflächenansicht des Gehirns

Darstellung wichtiger Gyri und Sulci. Abbildung entnommen aus Schiebler et al. (134).

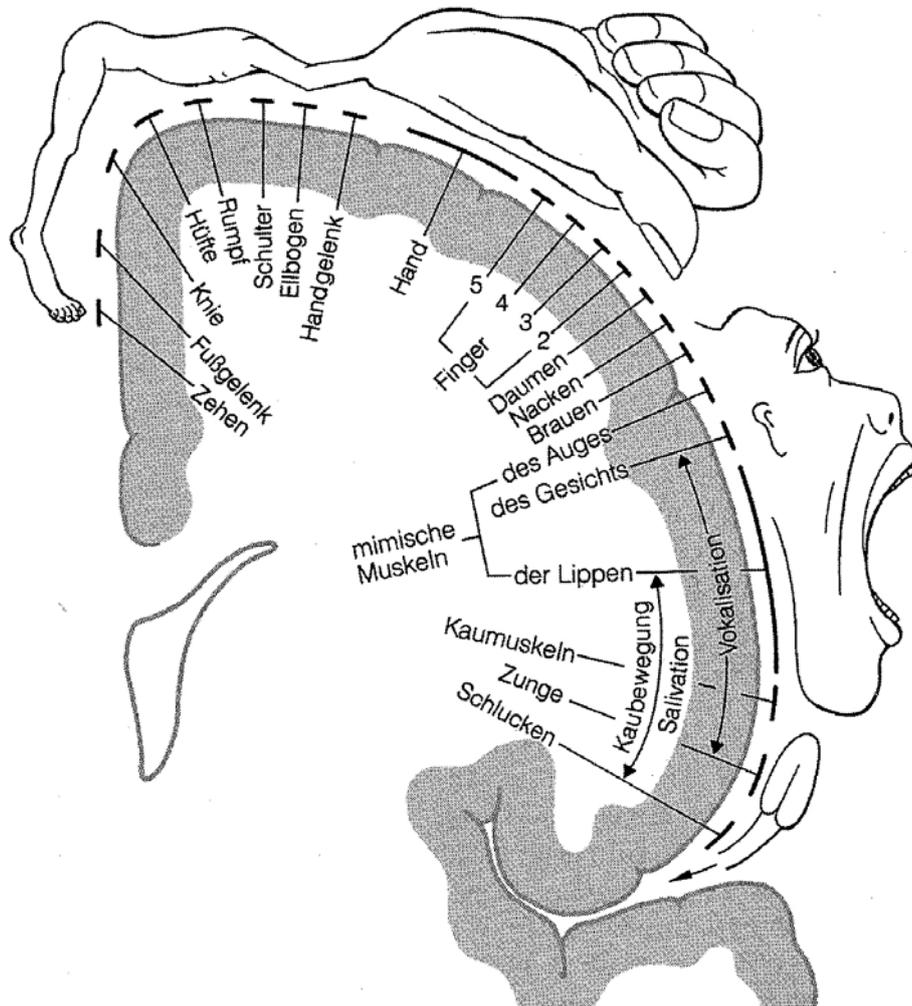


Abbildung 2: Kortikale Somatotopie (1).

Darstellung der motorischen Somatotopie der funktionellen Areale in der Projektion auf die kortikale Oberfläche des Gehirns. Das Zehenareal und die Ventrikel liegen medial, während das Zungenareal lateral angeordnet ist. Abbildung entnommen aus Schiebler et al. (134).

## **3. Intrakranielle Tumoren**

### **3.1. Klassifikation**

Der Begriff Hirntumor trifft genau genommen nur für einen Teil der im Schädel auftretenden Tumoren zu. So werden damit lediglich diejenigen Tumoren bezeichnet, deren histologischer Ausgangsort das Hirngewebe selbst ist. Da im Kopf und Gehirn aber auch Metastasen und andere extraneurale Tumoren vorkommen können, ist die Bezeichnung intrakranielle Tumoren umfassender und sachgerechter (52). Zur Klassifizierung der intrakraniellen Tumoren werden die Einteilungskriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verwendet, da die Kriterien für „benigne“ und „maligne“ von denen aus der allgemeinen Onkologie abweichen, da aufgrund des infiltrativen Wachstums und der fehlenden Kapselbildung der benignen intrakraniellen Tumoren die für andere Organe typische Tumorklassifizierung nach dem TNM-System für das Gehirn nicht verwendbar ist. Als sehr geeignet zur Klassifizierung in der klinischen Praxis hat sich das Gradierungssystem der WHO erwiesen, das im Jahr 2000 aktualisiert worden ist. Dieses System teilt die Tumoren je nach zellulärer Differenzierung, zellulären/nukleären Polymorphien, Kernatypien, mitotische Aktivitäten, Endothelzellproliferaten und spontanen Tumornekrosen in vier Malignitätsstufen ein (WHO-Grad I-IV). Hochdifferenzierte und langsam wachsende Tumoren werden dem WHO-Grad I zugeordnet und haben meist eine günstigere Prognose. Tumoren mit hoher Rezidivneigung und raschem Wachstum entsprechen dem WHO-Grad IV (52, 68). Bei Tumoren mit einem WHO-Grad III-IV können Metastasierungen auftreten. Dies wird aber auch mit einem geringeren Prozentsatz bei niedriggradigen intrakraniellen Tumoren beobachtet. Diese Metastasen werden in Tumorzellaussaat in den Liquor und soliden intrakraniellen oder intraspinalen Metastasen aufgeteilt. Selten treten extraneurale Metastasen auf (40). Die Tabelle 1 präsentiert die Einteilung der Tumoren nach der WHO-Klassifikation, die von Kleihues und Cavenee vorgeschlagen worden ist (69). Es handelt sich um eine zusammengefasste

und gekürzte Version. Tabelle 2 präsentiert die WHO-Gradierung der ZNS-Tumoren am Beispiel ausgewählter neuroepithelialer Tumorfamilien (69).

Intrakranielle Tumoren sind im Gegensatz zu anderen Neubildungen eher selten: Sie weisen insgesamt bezüglich der Neuerkrankungsrate eine Inzidenz von ca. 15/100.000 Einwohner/Jahr auf, wobei die Prävalenz bei ca. 50/100.000 Einwohnern liegt (117). Je nach Tumorform erhält man diesbezüglich individuelle Werte. In großen epidemiologischen Studien treten Gliome mit einer Inzidenz von 3,5-5,5/100.000 Einwohner/Jahr und Meningeome mit einer Inzidenz von 1,5-3,0/100.000 Einwohner/Jahr auf. Bezüglich des geschlechtsspezifischen Auftretens fallen 60 % der Neuerkrankungen bei Gliomen auf Männer, wohingegen dieses Verhältnis bei Meningeomen umgekehrt ist. Am häufigsten treten bei Erwachsenen Hirnmetastasen extrazerebraler Tumoren auf (40). Dies sind vorwiegend Tumormetastasen aus Lunge, Brust und Haut. Allen intrakraniellen Tumoren ist gemeinsam, dass die Druckerhöhung durch den wachsenden Tumor schädigend auf das Gehirn wirkt. Die Hirndruckerscheinungen treten unabhängig von der Malignität und der WHO-Klassifikation auf. Das Gehirn hat bei einer langsamen Druckerhöhung die Fähigkeit zur Kompensation durch Verdrängung und Verkleinerung der liquorhaltigen Räume. Aus diesem Grund können intrakranielle Tumoren relativ groß werden, ohne Symptome auszulösen. Bei Erschöpfung dieser Ausgleichsmöglichkeiten kann jedoch eine sehr rasche und lebensbedrohliche Dekompensation auftreten.

<b>I. Neuroepitheliale Tumoren</b> Astrozytäre Tumoren Oligodendrogliale Tumoren Mischgliome Ependymale Tumoren Tumoren des Plexus choroideus Gliale Tumoren unklaren Ursprungs Neuronale und gemischte glioneurale Tumoren Neuroblastäre Tumoren Pinealistumoren Embryonale Tumoren
<b>II. Tumoren der Meningen</b> Meningotheliale Tumoren (Meningeome) Mesenchymale, nichtmeningotheliale Tumoren Primäre melanozytäre Läsionen
<b>III. Tumoren der peripheren Nerven</b> Neurinom (Schwannom, Neurilemmom) Neurofibrom Perineuriom Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)
<b>IV. Lymphome und hämatopoetische Tumoren</b> Maligne Lymphome Plasmozytom Granulozytäres Sarkom (Chlorom)
<b>V. Keimzelltumoren</b> Germinom Embryonales Karzinom Dottersacktumor Choriokarzinom Teratom Gemischte Keimzelltumoren
<b>VI. Tumoren der Sellaregion</b> Kraniopharyngeom Xanthogranulom der Sella Granularzelltumor
<b>VII. Metastatische Tumoren</b>

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren.

Mit römischen Zahlen (I-VII) sind verschiedenen Tumorarten des zentralen Nervensystems aufgelistet. Diese unterscheiden sich jeweils durch ihr Ursprungsgewebe und sind nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt. Tabelle in Anlehnung an Hiddemann et al. (52).

Tumorfamilie	Tumorentität	Grad	Grad	Grad	Grad
		I	II	III	IV
Astrozytäre Tumoren	Pilozytisches Astrozytom	X			
	Diffuses Astrozytom		X		
	Anaplastisches Astrozytom			X	
	Glioblastom				X
Oligodendrogliale Tumoren	Oligodendrogliom		X		
	Anaplastisches Oligodendrogliom			X	
Mischgliome	Oligoastrozytom		X		
	Anaplastisches Oligoastrozytom			X	

Tabelle 2: Beispiel der WHO-Gradierung von ZNS-Tumoren.

Die Tabelle präsentiert die WHO-Gradierung von ZNS-Tumoren an ausgewählten Beispielen der neuroepithelialen Tumorgruppe. Dies ist unter anderem in die Tumorfamilien der astrozytären, oligodendroglialen Tumoren und Mischgliomen untergliedert (vgl. Tabelle 1). Die Tumorfamilien werden zudem je nach histologischem Befund in weitere Tumorentitäten aufgeteilt. Tabelle in Anlehnung an Hiddemann et al (52).

### 3.2. Klinik

Beim Wachsen eines Tumors findet eine Vermehrung der Tumormasse und in manchen Fällen ein Aufstau des Liquors durch Liquorzirkulationsstörungen statt. Bedingt durch die fehlende Elastizität des knöchernen Schädelknochens kommt es hierdurch zu einer intrakranielle Druckerhöhung. Durch diese können mehrere Symptome ausgelöst werden (135). Von der Hälfte aller Tumorpatienten werden Kopfschmerzen als erstes Symptom angegeben, die durch Zug- und Druckwirkung auf die schmerzempfindliche harte Dura mater bedingt sind. Auch können Übelkeit und Erbrechen durch die Störung der Blutzufuhr zu den Regelzentren der Medulla oblongata auftreten und durch die druckbedingte Stauung der mit dem Sehnerv verlaufenden Venen eine so genannte Stauungspapille entstehen. Aus dem gesteigerten intrakraniellen Druck kann eine Persönlichkeitsveränderung, eine Zunahme des Schlafbedürfnisses, eine Bewusstseinsintrübung und durch das Einklemmen der Medulla oblongata ein Atemstillstand resultieren (135). Unspezifische Fernsymptome können ebenfalls durch peritumorale Ödeme zustande

kommen, wenn diese eine raumfordernde Wirkung haben. Die Anamnesedauer wird durch die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors bestimmt. Bei einer Einblutung in den Tumor, kann es zu einer schlagartigen Entwicklung lebensbedrohlicher Symptome kommen.

### **3.3. Spezielle Symptomatik**

In der vorliegenden Arbeit wird das Hauptaugenmerk der klinischen Symptomatik auf die Störungen des motorischen Systems durch intrakranielle Tumoren gelegt. Im Folgenden werden nur motorische Störungen oder Symptome, die eng mit diesen in Verbindung stehen, aufgezählt. Durch den komplexen Aufbau des Gehirns und die allgemeine Druckerhöhung durch intrakranielle Tumoren auf alle zerebralen Strukturen werden in der Klinik zusätzlich noch andere Störungen erwartet. Die neurologische Symptomatik der intrakraniellen Tumoren steht in enger Beziehung zu ihrer Lokalisation und muss daher differenziert betrachtet werden. Supratentorielle Tumoren können fokale neurologische Symptome, wie z.B. Hemi- oder Monoparesen, fokale Dystonien, Hemianopsien, Okulomotorikstörungen und Sprachstörungen, hervorrufen. Durch diese Tumoren können zudem fokale zerebrale Anfälle entstehen. Tumoren des kaudalen Hirnstamms rufen Hirnnervenparesen, seitgekreuzte neurologische Ausfälle langer Bahnen und ataktische Symptome hervor. Hirnnervenparesen können durch lokalisierte Tumoren aber auch durch die allgemeine intrakranielle Druckerhöhung bedingt sein.

### **3.4. Diagnostik intrakranieller Tumoren**

Nach erfolgter Anamnese (Vorgeschichte, Symptomatologie, klinischer Befund) können bei Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor mehrere Verfahren zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden.

- Bei Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor sind die Computertomographie (CT; mit und ohne Kontrastmittel) oder Magnetresonanztomographie die Bildgebungsmodalitäten der ersten Wahl. Durch diese Verfahren können bereits die meisten Tumoren nachgewiesen werden. Ein Verfahren zur selektiven Darstellung der Gefäßversorgung eines intrakraniellen Tumors ist die Angiographie. Die als Digitale Subtraktions Angiographie (DSA) invasiv mittels eines Katheters durchgeführt wird oder aber nicht invasiv in Verbindung mit CT und MRT erfolgen kann.
- Durch das Elektroenzephalogramm (EEG) können intrakranielle Herdbefunde nachgewiesen werden.
- Der Nachweis von Tumormarkern, der Liquorbefund und schließlich die Hirnbiopsie schließen die Diagnostik ab.

Jeder Eingriff in das Gehirn beinhaltet das Risiko, dem Patienten bleibenden Schaden zuzufügen. Dies zu vermeiden ist das Ziel der funktionserhaltenden Neurochirurgie. Zur Erstellung der notwendigen Therapieplanung ist es erforderlich, geeignete Bildgebungsverfahren einzusetzen. In der Klinik wird meist die MRT verwendet, um intrakranielle Tumoren und das umgebende Hirngewebe detailliert darzustellen. In der vorliegenden Arbeit liegt das Hauptaugenmerk auf der präoperativen Diagnostik mittels MRT. Dieses Verfahren wird nachfolgend näher erläutert.

## **4. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die lange Geschichte der MRT begann etwa um 1940 an den Universitäten in Harvard und Stanford. Dort gelang es erstmals zwei Forschergruppen unabhängig voneinander, das Phänomen der Resonanz von Atomkernen im Magnetfeld aufzuspüren (21, 126). Jedoch konnte erst 1973 Paul von Lauterbur et al. diese Entdeckungen für die bildgebende Diagnostik in der Medizin nutzbar machen (79). Die ersten klinischen Geräte sind seit etwa 1984 im Einsatz. Die physikalischen Grundlagen der MRT stehen nicht im Fokus der vorliegenden Arbeit. Daher soll in diesem Kapitel lediglich ein kurzer Überblick über die MRT erfolgen. Weitere Details können hierzu zum Beispiel dem Buch von Reiser und Semmler (128), sowie den Publikationen von Grodd et al. (44, 47) oder Skalej et al. (140) entnommen werden.

In der MRT werden unter Nutzung eines Magnetfeldes hoher Feldstärke und des Einstrahlens elektromagnetischer Wellen mit geeigneter Frequenzen die Protonen der Gewebebestandteile zur Kernspinresonanz angeregt. Das zu untersuchende Gewebe wird von Empfängerspulen umgeben, die die Magnetresonanzsignale nach Abschalten der Anregungswellen aufnehmen. Das Signal ist deshalb von der Wasserstoffdichte und den Relaxationszeiten im jeweiligen Gewebe abhängig und kann nach Messungen mit unterschiedlichen Ortskodierungsgradienten mittels spezieller Rechneroperationen (Fourier Transformation) zum Schichtbild zusammengesetzt werden. Diese Bildgebung ermöglicht es durch Grauwertabstufungen die räumlichen Wasserstoffverteilungen und ihre Wechselwirkungen mit der Umgebung darzustellen und erlaubt so zum Beispiel eine Visualisierung der verschiedenen Gewebebestandteile des ZNS. In der neurochirurgischen präoperativen Planung ist es wichtig, alle Strukturen des Gehirns mittels MRT detailliert darzustellen. Doch ist es mit der strukturellen MRT alleine nicht möglich, die einzelnen funktionellen Areale im Gehirn voneinander abzugrenzen. Eine spezielle methodische Variante der MRT ist die funktionelle

Magnetresonanztomographie, mit der während einer bestimmten Aufgabe neurale Areale und damit relevante Regionen im Gehirn dargestellt werden können. Im nächsten Kapitel wird dieses Verfahren näher erläutert.

## **5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)**

### **5.1. Physiologische Grundlagen**

Das Gehirn verarbeitet Stimulationen in Form von elektrischen Signalen, die durch Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG) direkt gemessen werden können. Bereits 1890 konnte von Roy und Sherrington (131) gezeigt werden, dass diese neuronalen Aktivierungen durch ihre Membran-Repolarisierungen und die notwendige Neurotransmittersynthesen Energie verbrauchen, die zu einer lokalen Veränderung des Blutflusses (engl. cerebral blood flow, CBF), des Blutvolumens (engl. cerebral blood volume, CBV) und der Blutoxygenierung führen (15, 37, 38, 86-88). Diese drei Parameter sind allerdings nicht unabhängig von einander. Jedoch ist der Anstieg des CBF im Vergleich zu dem Sauerstoffverbrauch sehr viel stärker und führt so zu einer Überversorgung an oxygeniertem Hämoglobin (oxy-Hb) bei gleichzeitiger verminderter Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin (deoxy-Hb) (3, 37, 38). Nach einer Stimulationen des Gehirns, die eine solche lokal begrenzte Überversorgung von oxy-Hb auslöst, kann eine hämodynamische Antwort als indirektes Maß für elektrische Aktivitäten im Gehirn mittels funktioneller MRT (fMRT) lokal bildgebend erfasst werden (77, 109). Hierbei werden die verschiedenen Bindungsarten des Eisenatoms und die dadurch bedingten unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des oxy- bzw. deoxy-Hb ausgenutzt. Während das oxy-Hb diamagnetisch ist, ist das deoxy-Hb paramagnetisch (45, 57). Die unterschiedliche Blutoxygenierungskonzentration führt daher zu einer Veränderung des MRT-Signals (87, 106-108, 148), da das verminderte deoxy-Hb zu geringeren lokalen Feldgradienten und so durch den Anstieg der T2\*-Relaxationszeit zu einem geringeren Signalverlust führt. Das Ergebnis ist ein erhöhtes MRT-Signal (61, 106, 107, 110, 147). Dieser Zusammenhang wird englisch „blood oxygen level dependent“ (BOLD)-Effekt genannt (106). Hierbei handelt es sich um eine

lokale hämodynamische Antwort, die mittels fMRT zur Visualisierung aufgabenspezifischer Areale genutzt werden kann.

## **5.2. Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign**

Die charakteristische BOLD-Antwort ist langsamer als der ihr zugrunde liegende elektrische Stimulus und kann durch eine charakteristische Kurve, die so genannte hämodynamische Antwortfunktion (engl. hemodynamic response function, hrf), beschrieben werden (45, 57). Während der ersten 500 Millisekunden kommt es zu einer sehr kurzen und regionalen Abnahme der Signalintensität (engl. initial dip), die dann in ein großes positives Signal wechselt (45, 57). Die BOLD-Antwort beginnt erst nach ca. 2 Sekunden und benötigt rund 3-5 Sekunden, bis sie ihr Maximum erreicht hat. Es folgt eine Verringerung der Signalintensität, die ebenfalls 3-5 Sekunden benötigt und nach ca. 10 Sekunden wieder den Ausgangswert erreicht hat. Poststimulativ kann die Signalkurve auch unter diesen Wert sinken (45, 57). Erst nach 20-30 Sekunden ist der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt. Anhand dieses vorhersehbaren Verlaufs können Stimulationsexperimente analysiert werden (45, 57, 61). Bezüglich des Experimentaufbaus werden üblicherweise zwei verschiedene Designs verwendet. Zum einen gibt es das so genannte event-related Design und zum anderen das Blockdesign. Beim event-related Design wird die hämodynamische Reaktion auf einzelne, kurze Stimulusreize gemessen. Zwischen den kurzen Stimuli besteht eine Ruhephase, die lang genug sein muss, damit die Aktivierung auf den Ruhewert zurück absinken kann. Das Prinzip des Blockdesigns besteht darin, dass durch ausreichend lange, sich abwechselnde Perioden ein bestimmter Zustand des Gehirns die gesamte Zeitspanne der Messung über bestehen bleibt. Üblicherweise wechselt sich eine Kontrollbedingung (Ruhephase, in der kein Stimulus präsentiert wird) mit einer experimentellen Bedingung (Aktivierungsphase mit Präsentation eines Stimulus) ab. In beiden Phasen werden fMRI-Messungen durchgeführt und um sicherzugehen, dass Bewegungsartefakte oder Aufmerksamkeitsschwächen während der Messung keinen der eigentlichen BOLD-Antwort ähnlichen

Einfluss auf das Signal der verschiedenen Gehirnzustände haben, werden diese jeweils mehrfach wiederholt. Hierdurch können robuste Aktivierungen erhalten werden (57, 61). Der Vorteil des Blockdesigns besteht darin, dass sich die hämodynamischen Antworten der schnell aufeinander folgenden Stimuli überlagern und so zu einem höheren Signal führen. Dieses kann somit sicherer detektiert werden (57). Die Datenauswertung von fMRT-Untersuchungen erfolgt üblicherweise mittels Generellem Linearem Modell, das im nächsten Abschnitt näher erläutert wird.

### **5.3. Das Generelle Lineare Modell (GLM)**

Die Voxel weisen im Verlauf des fMRT-Experiments Messwerte auf, die Voxelzeitreihen darstellen. Ziel der statistischen Analyse mittels Generellem Linearem Modell (engl. general linear model, GLM) ist es, vorherzusagen, in wie weit der angenommene, theoretische Zeitverlauf mit dem tatsächlich gemessenen Zeitverlauf der Voxelzeitreihen übereinstimmt. Basis hierfür ist der Verlauf des BOLD-Signals, der während einer neuronalen Aktivität mit zeitlicher Verzögerung ansteigt und in Ruhephasen abfällt (vgl. Einleitung, 5.2. Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign). Das GLM wertet die funktionellen Daten anhand multipler Regressionen aus und integriert Korrelations-, Varianz- und Regressionsanalysen. Hierbei wird überprüft, in wie weit Einflussgrößen von Zielgrößen abhängen. Dies basiert auf der Annahme, dass sich ein beobachteter, individueller Wert  $Y$  (abhängige Variable) durch eine Linearkombination von gewichteten unabhängigen Variablen ( $\beta_j g_j$ ) erklären lässt (22, 159). Allerdings stellt eine solche Linearkombination im Allgemeinen lediglich eine Schätzung des gemessenen Wertes dar. Der gemessene Wert  $Y$  ergibt sich dadurch, dass neben dem geschätzten Wert ein Fehlerterm berücksichtigt wird. Dies ist notwendig, da sich in der Realität der Wert  $Y$  nie vollständig durch unabhängige Variablen ( $g$ ) definieren lässt. Die Gründe hierfür sind Messfehler oder ein Mangel an unabhängigen Variablen ( $g$ ). Durch einen Schätzalgorithmus werden die Wichtungen ( $\beta$ ) der

unabhängigen Variablen ( $g$ ) so bestimmt, dass der Fehlerterm ( $\varepsilon$ ) minimiert wird. Mathematisch wird das durch die Formel 1 dargestellt.

$$Y_{ij} = \beta_{1j} g_{i1} + \beta_{2j} g_{i2} + \dots + \beta_{kj} g_{ik} + \varepsilon_{ij}$$

Formel 1: Generelles Lineares Model (GLM).

- $Y$ : abhängige Variable (Messserie),
- $g$ : unabhängige Variable ( $g_{i(2)}$  bis  $g_{i(k)}$  werden auch als Prädiktorvariablen bezeichnet),
- $\beta$ : Gewichte der mit  $g$  beschriebenen Variablen ( $\beta_1$  bis  $\beta_k$  werden auch als Regressionskoeffizienten bezeichnet),
- $\varepsilon$ : Fehlerterm,
- $j$ : Voxelindex,
- $i$ : Messwiederholungsindex,
- $k$ : Prädiktorenindex.

Da im Verlauf eines Experimentes mehrere Messungen durchgeführt werden, stellt der Fehlerterm einen Fehlervektor dar. Hierbei entspricht die Länge des Vektors der Anzahl der Volumes. Allerdings sind die Messungen möglicherweise nicht unabhängig. Dies kann sich auf die Statistik der Fehler auswirken. Zur Analyse wird die Kovarianzmatrix der Fehlervektoren bestimmt. Ist diese Matrix in allen Elementen „0“ außer auf der Diagonale und weist sie dort denselben Wert auf (Varianz), dann ist sie als Multiplikation der Varianz der skalaren Verteilung mit der Einheitsmatrix zu beschreiben und stellt normalverteilte, stochastisch unabhängige Fehler dar. Bei der Auswertung wird vorausgesetzt, dass der Fehlerterm ( $\varepsilon$ ) multivariant normalverteilt ist, wobei außerdem eine stochastische Unabhängigkeit der einzelnen Komponenten ( $\varepsilon_i$ ) angenommen wird.

Die Werte der Prädiktorvariablen ( $g_{i(1)}$  bis  $g_{i(k)}$ ) werden aufgrund der erwarteten Zeitverläufe modelliert, wohingegen die Werte der Regressionskoeffizienten zunächst unbekannt bleiben und im Rahmen der Regressionsanalyse geschätzt werden müssen. In der Analyse von fMRT-Daten sind  $\beta_{kj}$  Parameter, die in Bezug auf die Voxel geschätzt werden und die Prädiktorvariablen  $g_{ik}$  wichten. Hierdurch wird der Einfluss der Prädiktorvariablen auf die hämodynamische Antwort eines Voxels beschrieben und durch die Fehlergröße  $\varepsilon_{ij}$  können

Abweichungen der Werte von der abhängigen Variable  $Y_{ij}$  vom angenommenen Modell erklärt werden (22, 159). Das Generelle Lineare Modell kann auch in Matrixschreibweise formuliert werden (vgl. Formel 2).

$$Y = G\beta + \varepsilon$$

**Formel 2: Matrixschreibweise des GLM**

- $Y$ : fMRT-Datenmatrix. Sie behandelt die Voxel als separate Spalte und stellt das BOLD-Signal zu verschiedenen Zeitpunkten (Volumes) dar.
- $G$ : Designmatrix. Sie enthält das Modell mit allen bekannten und anzunehmenden Angaben.
- $\beta$ : Parametermatrix. Sie stellt die unbekannt Parameter für jedes Voxel dar und definiert den Betrag für jede Komponente der Designmatrix. Hierbei wird sie so geschätzt, dass  $\varepsilon$  minimiert wird.
- $\varepsilon$ : Fehlertermmatrix. Sie repräsentiert den Unterschied zwischen den beobachteten Daten,  $Y$  und den durch das Modell  $G\beta$  vorhergesagten Werten.

Hierbei ist  $Y$  die fMRT-Datenmatrix, die für jedes Voxel eine Spalte und eine Reihe für jede Messwiederholung besitzt. In der Designmatrix  $G$ , die ein experimentelles Design kodiert, entspricht jede Spalte einer Versuchsbedingung im Experiment und jede Zeile einer fMRT-Aufnahme (vgl. Abbildung 3). Sie besteht aus den Koeffizienten  $g_{ik}$ . Abbildung 4 zeigt das Ergebnis für die erste Spalte der Designmatrix.

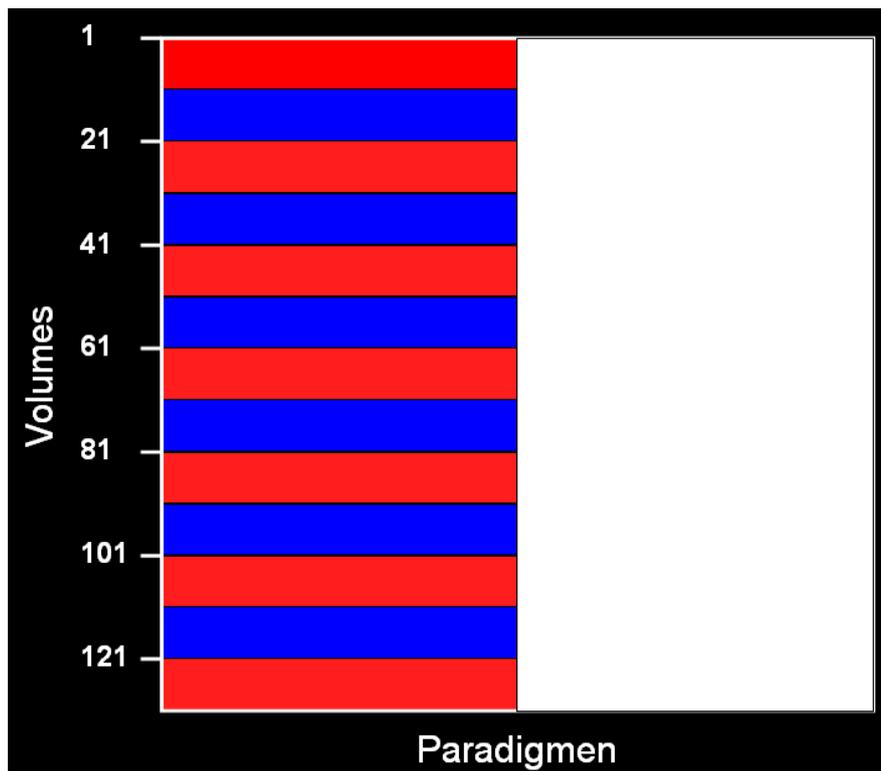


Abbildung 3: Designmatrix.

Darstellung einer Design Matrix, bei der ein Paradigma durch die Volumes 11-20, 31-40, 51-60, 71-80, 91-100, 111-120 modelliert ist (rot: Aktivierungsphase, blau: Ruhephase). Die rechte Spalte (weiß) modelliert den Mittelwert.

Die neuronale Antwort auf einen Stimulus kann angenommen und anhand eines Modells die hämodynamische Antwort berechnet werden (vgl. Einleitung, 5.2. Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign). Zu diesem Zweck wird anhand des vorhersehbaren Verlaufs des neuronalen Signals eine Musterkurve (box-car-Funktion) erstellt, deren zeitliche Abfolge den entsprechenden Stimulationsintervallen (Ruhe-/ Aktivierungsphase) bei der Messung entspricht. Da die hämodynamische Antwort auf einen Stimulus in der Aktivierungsphase verzögert eintritt, wird dies durch Modellierung der Musterkurve mittels einer Funktion (vgl. Einleitung, 5.2. Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign) berücksichtigt. Als Baseline-Bedingung zur Kontrolle dient die Ruhephase.

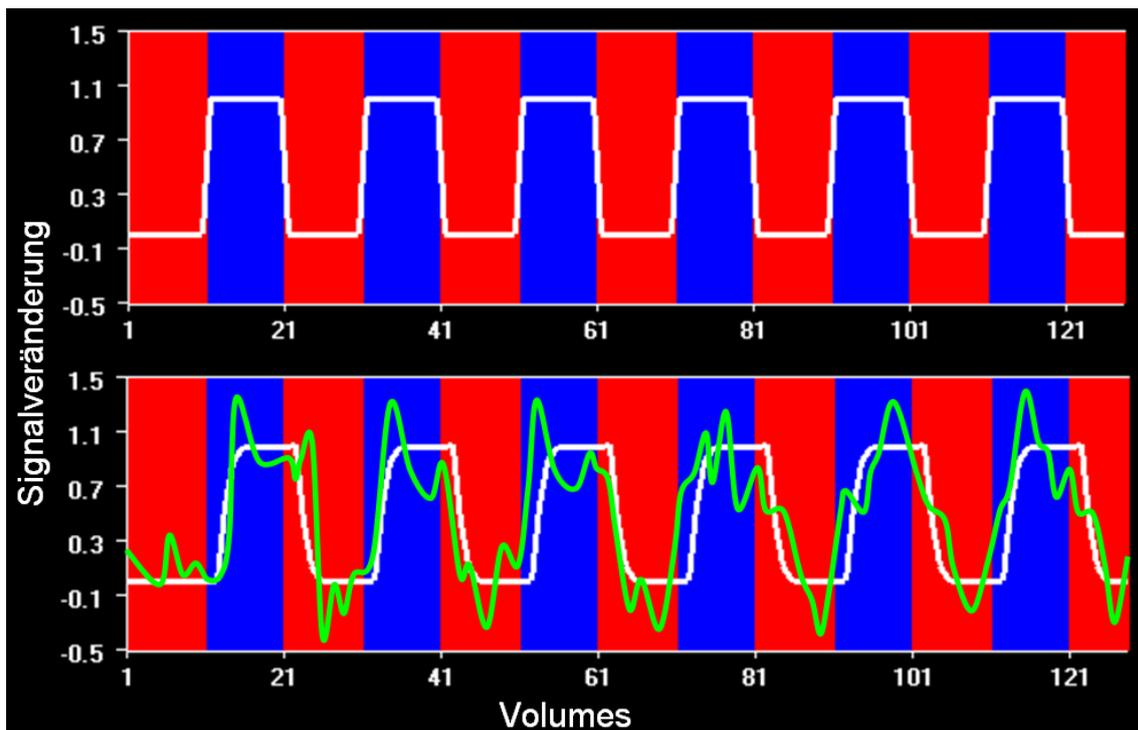


Abbildung 4: Musterkurve.

Die Abbildung repräsentiert die erste Spalte der Design Matrix (vgl. Abbildung 3, rot: Aktivierungsphase, blau: Ruhephase). In der oberen Reihe ist die so genannte box-car-Funktion dargestellt. Diese modelliert den vermuteten Verlauf der neuronalen Antwort in der Aktivierungsphase. Da das tatsächliche Signal (grüne Kurve) verzögert eintritt, wird dies bei der Erstellung der Musterkurve durch eine Funktion berücksichtigt (weiße Kurve in der unteren Reihe). Die Prescans sind nicht dargestellt.

Das Potential der fMRT kann allerdings erst vollständig verwendet werden, wenn schnelle Gradienten und eine spezielle Bildaufnahmetechnik (Echo Planar Bildgebung), die mehrere Bilder über die Zeitspanne der hämodynamischen Antwort messen kann, angewendet werden.

#### **5.4. Echo Planar Bildgebung (EPI)**

Die am häufigsten verwendete Messsequenz ist die Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz (92). Vor der Einführung dieser Bildaufnahmetechnik waren die Messzeiten sehr lang und man erhielt starke Bewegungsartefakte durch Kopfbewegungen, Atmung oder herzsschlagbedingte Gehirnpulsationen. Um die lokalen Magnetfeldunterschiede messen zu können, muss die Sequenz bezüglich der Aufnahmetechnik optimiert werden. Um die Sensitivität der Sequenz bezüglich der lokalen Magnetfeldinhomogenitäten zu erhöhen, müssen die Wichtungparameter (Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE)) verlängert werden. Die EPI-Sequenzen machen es möglich, mit so genannten single shot Verfahren eine Schicht des Gehirns in weniger als 100 Millisekunden aufzunehmen und erlauben es das gesamte Gehirn in wenigen Sekunden abzutasten. Die Verringerung der Messzeit beruht vornehmlich auf einer Modifikation der Ortskodierung innerhalb einer angeregten Schicht. Die hierfür verwendeten Gradientenfelder der EPI-Sequenz weisen im Vergleich zu konventionellen MRT-Sequenzen eine schnelle Schaltung der Gradienten und einen um bis den Faktor fünf höhere Amplitude auf. Moderne MRT-Systeme erlauben somit die Bildgewinnung einer einzelnen Schicht in einem Bruchteil einer Sekunde und damit die Akquisition von tausenden Bildern in einigen Minuten. Um mit einer solch großen Datenmenge effektiv arbeiten zu können, werden oft mehrere Bilder in einer neuen Darstellung, ähnlich eines Mosaiks, zusammengefasst (71) und weiterverarbeitet.

## **6. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)**

### **6.1. Diffusion und Molekularbewegung**

Die Diffusion ist eine zufällige thermische Bewegung von kleinsten Teilchen. Bei Erwärmung eines Körpers wird Energie zugeführt, die in einer thermischen Bewegung gespeichert wird, die auch als Brown'sche Molekularbewegung bekannt ist (50). Für die Diffusionsbildgebung werden die Bewegungen von Wasserstoffmolekülen beobachtet. Betrachtet man diese jedoch im Bezug zur Permeabilität der meisten Gewebeerflächen, muss festgestellt werden, dass Moleküle, wie N-Acetylaspartat und Myoinositol existieren, die in biologischen Geweben besser geeignet wären, die Diffusionsbewegungen zu messen (81). Diese Moleküle sind größer und gewebespezifischer als das Wasserstoffmolekül und somit besser für die Gewebecharakterisierung verwendbar. Da sie im Gehirn nur in geringer Konzentration vorkommen und während einer bestimmten Zeit geringer diffundieren, sind sie im Vergleich zu Wasserstoffmolekülen schwieriger zu messen (81). Ist der Ausbreitungsprozess der Moleküle in alle Raumrichtungen gleich möglich, so befinden sich diese nach einer bestimmten Zeit in einer Kugel mit einem Radius, der abhängig von der Beweglichkeit der Teilchen ist. Dies wird als isotrope Diffusion bezeichnet (13). Stoßen die Teilchen auf Hindernisse, wie zum Beispiel das axonale Zytoskelett im menschlichen Gehirn, können sie nicht mehr frei diffundieren (11-13, 80, 83). Die Bewegung ist durch diese Strukturen in ihrer Ausbreitung in verschiedenen Richtungen unterschiedlich behindert. Dies hat zwei Konsequenzen. Zum einen ist der Ausbreitungsprozess der Moleküle nicht mehr in alle Raumrichtungen gleich möglich, zum anderen ist die Stärke der Diffusion reduziert (80, 84). Aufgrund des im Vergleich zur isotropen Diffusion scheinbar geringeren Diffusionskoeffizienten ( $D$ ) spricht man von einem scheinbaren Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient, ADC) (81). Der Diffusionskoeffizient ist ein Maß für die Stärke der Diffusion und gibt die Strecke an, die ein Teilchen in einer bestimmten Zeit durch Diffusion zurücklegt. Bei isotroper Diffusion ist der Diffusionskoeffizient eine skalare Größe und wird

durch die Größe der Moleküle, die Temperatur und die Viskosität des Mediums bestimmt. Zur vereinfachten Darstellung wird im fortlaufenden Text nur noch die Abkürzung  $D$  verwendet.

Aus der Richtungsabhängigkeit resultiert eine anisotrope Diffusion, bei der sich die Teilchen nach Ablauf einer Zeit nicht mehr in einer Kugel, sondern in einem Ellipsoid befinden (vgl. Abbildung 5) (7, 56, 115, 116). Dies kann mit der diffusionsgewichteten Bildgebung dargestellt werden.

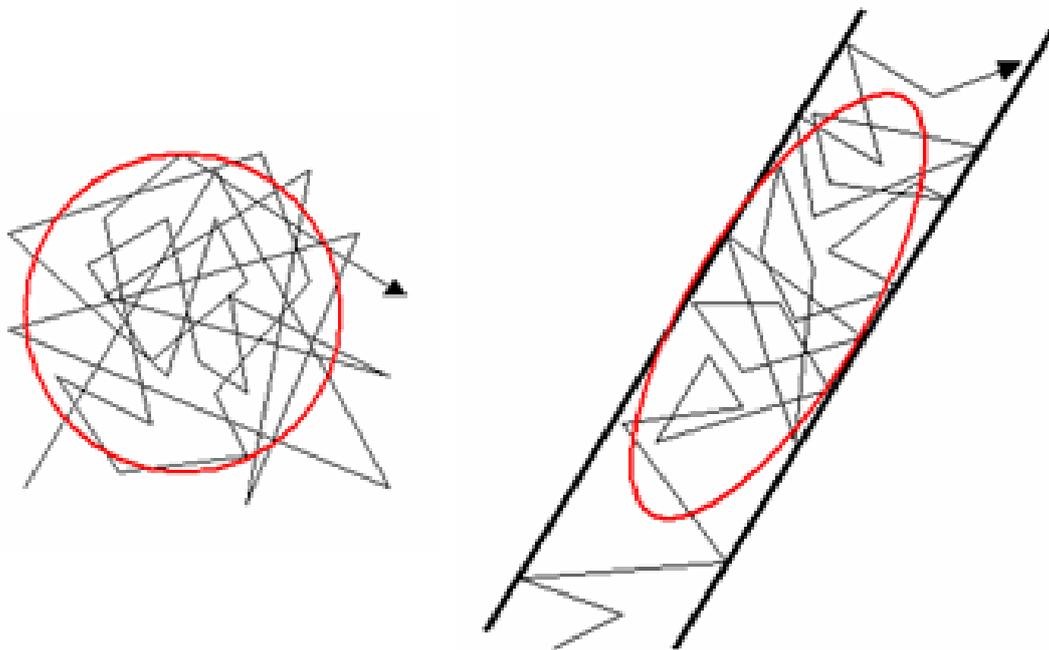


Abbildung 5: Isotrope und anisotrope Diffusion.

Darstellung der isotropen Diffusion (links), bei der die Diffusion frei in alle Raumrichtungen möglich ist. Hierbei befindet sich ein beobachtetes Teilchen nach einer bestimmten Zeit im zwei-dimensionalen Raum in einem Kreis (rot) und im drei-dimensionalen Raum in einer Kugel (nicht dargestellt). Bei der anisotropen Diffusion (rechts) ist die Teilchenbewegung durch Barrieren behindert und somit gerichtet. Ein beobachtetes Molekül befindet sich hierbei nach einer bestimmten Zeit im zwei-dimensionalen Raum in einer Ellipse (rot) und im drei-dimensionalen Raum in einem Ellipsoid (nicht dargestellt).

Jedoch kann der Vorgang der anisotropen Diffusion in einem dreidimensionalen (3D) Raum nicht mehr durch ein einfaches Modell beschrieben werden. Dies macht es notwendig, für jedes Voxel eine Tensormatrix zu verwenden, die auch Diffusionstensor genannt wird (5, 6). Dieser Diffusionstensor wird durch die Formel 3 beschrieben.

$$\bar{D} = \begin{pmatrix} D_{XX} & D_{XY} & D_{XZ} \\ D_{XY} & D_{YY} & D_{YZ} \\ D_{XZ} & D_{YZ} & D_{ZZ} \end{pmatrix}$$

Formel 3: Formel des Diffusionstensors.

Darstellung der Tensormatrix des Diffusionstensors ( $\bar{D}$ ).  $D_{XX}$  gibt z.B. an wie stark die Diffusion in X-Richtung ist und  $D_{XY}$  zeigt die Korrelation der Diffusion zwischen X- und Y-Richtung an.

Der Tensor beschreibt den molekularen Ausbreitungsprozess im 3D-Raum. Da er symmetrisch ist, beinhaltet er nur 6 unabhängige Komponenten (6). Nach seiner Diagonalisierung erhält man drei zueinander senkrecht stehende Eigenvektoren ( $v_1, v_2, v_3$ ) mit den drei dazugehörigen Eigenwerten ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) (vgl. Abbildung 6). Das Ellipsoid ist für alle Raumrichtungen durch die Länge der Hauptachsenabschnitte (Eigenwerte) und die Richtung der Hauptachsen (Eigenvektoren) definiert. Aus dem Tensor kann die Hauptdiffusionsrichtung bestimmt werden, die der Richtung des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert der Tensormatrix entspricht. Der größte Eigenwert ist ein Hinweis für die Stärke der Diffusion in dieser Richtung, während die anderen beiden Eigenwerte die Diffusionsstärke in Richtung ihrer entsprechenden Eigenvektoren beschreiben. Daher wird der größte Haupteigenvektor als die bevorzugte Richtung der Diffusion angenommen, der am besten auf die strukturelle Anordnung des Faserbahnverlaufs hinweist.

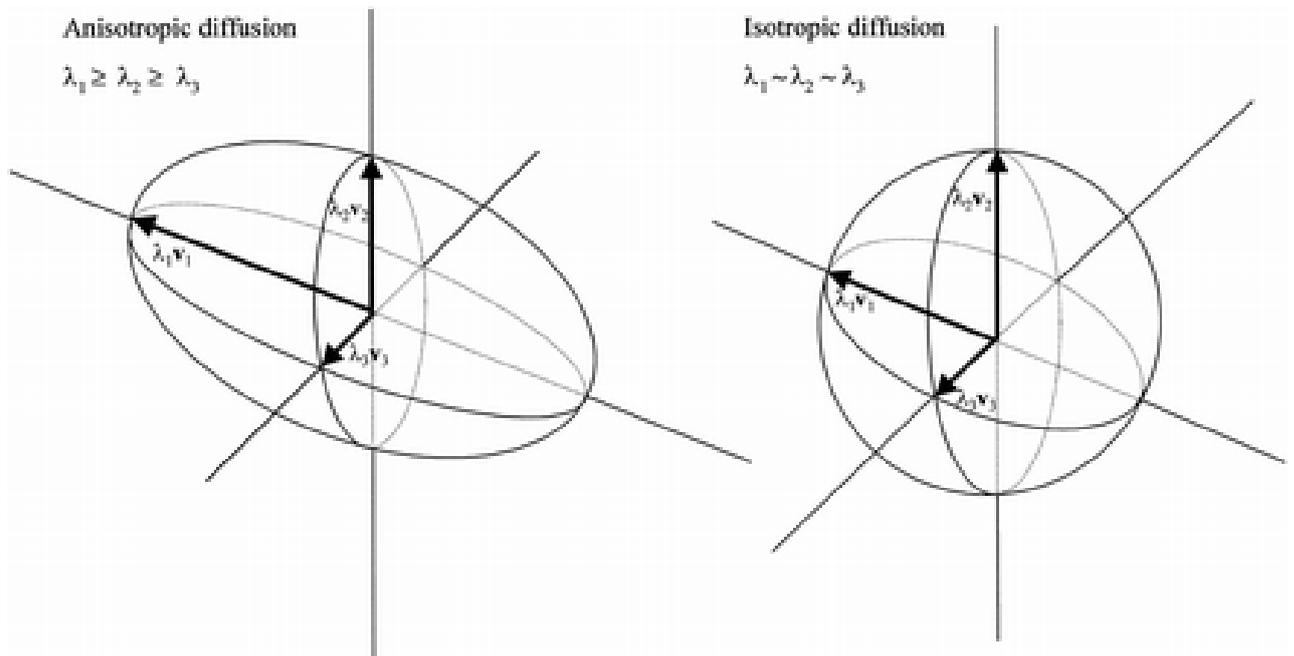


Abbildung 6: Darstellung der Eigenvektoren/ -werte.

*Im Bild links ist die anisotrope Diffusion im drei-dimensionalen Raum dargestellt. Nach der Diagonalisierung des Diffusionstensors erhält man drei zueinander senkrecht stehende Eigenvektoren ( $v_1, v_2, v_3$ ) mit den drei dazugehörigen Eigenwerten ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ). Die Hauptdiffusionsrichtung entspricht der Richtung des Haupteigenvektors  $v_1$  der Tensormatrix und korrespondiert mit dem größten Eigenwert  $\lambda_1$ . Dieser ist ein Hinweis für die Stärke der Diffusion in dieser Richtung. Bei der isotropen Diffusion ist keine Hauptdiffusionsrichtung definiert. Die Abbildung wurde entnommen aus Wiegell et al. (153).*

Zur Visualisierung der Diffusionsvorzugsrichtung (Hauptdiffusionsrichtung) wird ein skalares und rotationsinvariantes Maß, das die Stärke der Anisotropie angibt, benötigt. Da dieses Maß lediglich auf den Eigenwerten basiert, ist es sowohl unabhängig von den Richtungen der Diffusionsmessung als auch von der Hauptdiffusionsrichtung. Üblicherweise wird hierfür die fraktionale Anisotropie (FA) verwendet, die mittels Formel 4 berechnet werden kann.

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Formel 4: Formel der fraktionalen Anisotropie.

Die fraktionale Anisotropie (FA) wird aus den Eigenvektoren ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) der Tensormatrix ( $\overline{D}$ ) berechnet. Sie nimmt bei anisotroper Diffusion den Wert 1 und bei isotroper Diffusion den Wert 0 an.

Eine eindeutige Visualisierung der Diffusionsvorzugsrichtung, also des Faserbahnverlaufs, ist nur bei  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \gg \lambda_3$  gegeben (vgl. Abbildung 6 links). Diese gerichtete Diffusion wird auch als lineare Diffusion bezeichnet. Kreuzen sich in einem Voxel Faserbahnen kann die Hauptdiffusionsrichtung nicht mehr eindeutig angegeben werden ( $\lambda_1 \cong \lambda_2 \gg \lambda_3$ ). Dies wird planare Diffusion genannt. Bei sphärischer Diffusion ist die Diffusion in alle Richtungen gleich groß ( $\lambda_1 \cong \lambda_2 \cong \lambda_3$ , vgl. Abbildung 6 rechts) und eine Visualisierung einer Hauptdiffusionsrichtung ist nicht mehr möglich (4, 48).

## 6.2. Prinzip der Diffusionsmessung in der MRT

Bei der Diffusionstensorbildgebung wird im Prinzip die Bewegung von Molekülen dargestellt. Stimmt der Ursprungsort mit dem Aufenthalt eines Teilchens nach einer bestimmten Zeit nicht überein, kann dieser Unterschied gemessen werden. Aufgrund der Positionsveränderung zwischen Anregung und Relaxation wird das gemessene Signal abgeschwächt. Um diesen Signalverlust abschätzen zu können, werden ein Referenzbild und zusätzlich diffusionsgewichtete Bilder benötigt. Die Stärke des Signalverlustes steht hierbei in Beziehung zum Diffusionskoeffizienten (84, 113). Dieser ist abhängig vom Diffusionsgewichtungsfaktor (b-Wert), der den Grad der Diffusionsgewichtung angibt. Der b-Wert wird mit der Einheit  $s/mm^2$  angegeben und lässt sich aus der Dauer, Stärke und Zeitabstand der Diffusionsgradienten bestimmen. Da er bei der Messung des Referenzbildes den Wert 0 besitzt, wird

dieses auch b<sub>0</sub>-Bild genannt. Je stärker die Wichtung, desto besser wird die Diffusionsabhängigkeit im Gewebe erfasst (33). Jedoch wird bei einer zu starken Diffusionsgewichtung das Signal so stark abgeschwächt und zugleich das Rauschen relativ erhöht, welche die Messgenauigkeit vermindert (118). Für eine vollständige Bestimmung der drei-dimensionalen Molekülbewegung werden sechs nicht-kollineare Richtungen benötigt, die die unabhängigen Parameter des Diffusionstensors bestimmen (5, 113, 115, 116). Werden zur Diffusionsbestimmung weitere Richtungen hinzugefügt, resultiert hieraus eine Überdefinierung des Tensors. Hierdurch wird einerseits die Berechnung der Diffusions-Parameter zuverlässiger, andererseits resultiert aus jeder zusätzlichen Richtung eine Verlängerung der Aufnahmezeit (112, 141). Um die Aufnahmezeit zu reduzieren, werden für Diffusionsmessungen EPI-Sequenzen verwendet, die das Gehirn im so genannten single-shot-Verfahren messen (vgl. Einleitung, 5.4. Echo Planar Bildgebung (EPI)).

### **6.3. Visualisierung der DTI**

Beim DTI wird die Hauptrichtung der Diffusion gemessen. Diese Daten können als zwei-dimensionale (2D) Schichtbilder visualisiert werden, wobei der Grauwert des Bildes dem FA-Wert entspricht (engl. fractional anisotropy-map, FA-map) oder dem FA-Wert für jedes Voxel ein Farbwert zugeordnet wird (engl. color-map) (35, 93, 96, 111, 153). Die FA-map liefert Informationen über die unterschiedlichen Längen der Eigenvektoren. Dies ist Aufschlussreich, wenn die Diffusion an einer bestimmten Stelle interessiert (wie z.B. in der Schlaganfalldiagnostik). In der color-map, die engl. auch fiber orientation-map genannt wird, ist der Winkel der längsten Achse des Ellipsoids durch die drei Grundfarben Rot, Grün und Blau dargestellt, da angenommen werden kann, dass dadurch die dominante Faserrichtung repräsentiert wird. Bei dieser Art der Darstellung kann jede beliebige Faserrichtung durch eine Mischung der drei Farben erzielt werden. Jedoch ist es bei diesen Visualisierungen schwierig, einen drei-dimensionalen Eindruck von der Faserbahnstruktur zu erhalten. Durch die Methode der Faserbahndarstellung (engl. fiber tracking) kann der

Faserbahnverlauf auch über eine längere Distanz, das heißt über mehrere Schichten hinweg, im 3D-Raum verfolgt werden (72, 96, 99). Es werden nicht mehr die Daten selbst dargestellt, sondern lediglich die Strukturen visualisiert, die aus den Diffusionswerten der einzelnen Voxel gewonnen werden. Hierfür wird das Tensorfeld auf ein Vektorfeld reduziert und die resultierenden Hauptvektoren, die die Hauptdiffusionsrichtung angeben, zur Darstellung beibehalten. Von einem Startvoxel ausgehend wird, immer der Richtung des Haupteigenvektors folgend, von einem zum nächsten Voxel die Orientierung des Faserbahnverlaufs bestimmt (30, 62, 96, 99, 149, 150). Diese Technik wird engl. fiber assignment by continuous tracking (FACT)-Methode genannt.

Damit Faserbahnen richtig dargestellt werden, muss die Berechnung abgebrochen werden, wenn diese zu stark von einer möglichen Faserbahnorientierung abweicht. Dies ist der Fall, wenn der FA-Wert zu niedrig ist oder Bahnen zu stark gekrümmt werden.

## ***7. Fragestellung***

Mit Hilfe der MRT können Informationen über die anatomischen Strukturen und die Funktionsweise des Gehirns nicht-invasiv und in vivo gewonnen werden. Mittels fMRT ist es möglich, einzelnen kortikalen Hirnarealen bestimmte Funktionen zuzuschreiben; mittels der DTI-Faserbahndarstellung ist man in der Lage, subkortikale Faserbahnsysteme zu visualisieren. Durch die Integration dieser beiden Modalitäten in der MRT ist ein Informationsgewinn in Bezug auf die Konnektivität von neuralem Gewebe im Kortex mit den von ihm ein- und ausgehenden Faserbündeln der weißen Substanz zu erwarten. In der vorliegenden Arbeit soll in einem ersten Schritt am Modellsystem der motorischen Bahnen bei einem Probandenkollektiv eine Integration von fMRT-Daten des Motorkortex mit einer DTI-Faserbahndarstellung des TCS angestrebt werden (Anm.: In der vorliegenden Arbeit wurde bezüglich der Untersuchten vereinfachend die männliche Form verwendet, unabhängig hiervon sind selbstverständlich Personen beiderlei Geschlechts gemeint).

Im zweiten Schritt soll diese Methodik im klinischen Umfeld etabliert werden. Hierzu werden bei Patienten mit Läsionen im Bereich des Motorkortex sowie im Bereich des TCS präoperativ fMRT- und DTI-Daten im Rahmen der regulären diagnostischen Untersuchung gewonnen. Ziel dieser Untersuchung ist es, Möglichkeiten und Grenzen einer fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung in der Nähe pathologischer Läsionen im Gehirn zu erfassen. In diesem Zusammenhang wird eine patientenspezifische Optimierung der Datenerhebung und Auswertung angestrebt. Im Folgenden werden die einzelnen Arbeitsschritte der Untersuchung erläutert.

## **8. *Versuchsplanung***

- 1) Optimierung der Messprotokolle für fMRT und DTI an einem einheitlichen Kollektiv gesunder Probanden mit dem Ziel einer hohen Bildauflösung bei gleichzeitig vertretbaren Messzeiten und Auswahl eines Patientenkollektivs entsprechend der Einschlusskriterien.
- 2) Auswahl geeigneter Stimulationsparameter zur Darstellung des Motorkortex und Anpassung der Stimulationsparadigmen an die individuellen Patienten.
- 3) Auswertung der fMRT- Daten.
- 4) Auswertung der DTI-Daten.
- 5) ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung.
- 6) Fusion/ Co-Registrierung von fMRT- und DTI-Daten.
- 7) Implementierung einer fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung.
- 8) Visualisierung des kombinierten fMRT/ DTI-Datensatzes.

# Material und Methodik

## **1. Optimierung der Messprotokolle**

### **1.1. Probandenkollektiv**

17 männliche Probanden im Alter von 19 bis 32 Jahren (mittleres Alter = 22 Jahre) ohne neurologische Defizite nahmen an der Untersuchung teil. Es wurde sichergestellt, dass keiner der Untersuchten Medikamente eingenommen oder an einer psychiatrischen bzw. allgemeinmedizinischen Krankheit gelitten hatte. Alle wurden an einem MR-Tomographen mit 1.5 Tesla Feldstärke gemessen und erhielten morphologische sowie DTI-Messungen (vgl. Tabelle 5: MR-Tomographen). Bei 13 wurden zusätzlich fMRT-Messungen durchgeführt. Folglich erhielten 13 Probanden eine kombinierte DTI-fMRT-Messung (vgl. Tabelle 3). Die Probanden wurden für eine bessere Vergleichbarkeit mit demselben Messprotokoll gemessen.

	Anzahl
Probanden gesamt	17
DTI-Messung	17
fMRT-Messung	13
Kombinierte DTI-fMRT-Messung	13

Tabelle 3: Probandenmessungen.

Auflistung der Probanden, die ein spezielles Magnetresonanzverfahren (diffusion tensor imaging (DTI) oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)) oder deren Kombination erhalten haben.

## 1.2. Patientenkollektiv

Zur Implementierung der Methodik im klinischen Umfeld wurden insgesamt 22 Patienten im Alter von 33 bis 78 Jahren (mittleres Alter = 54.7 Jahre) ohne Kontraindikationen für eine MR-Tomographie gemessen. Die Patienten 1-11 erhielten eine Messung an einem Tomographen mit der Feldstärke 1.5 Tesla, Patienten 12-22 erhielten eine Messung an einem Tomographen der Feldstärke 3 Tesla. Die Patienten hatten pathologische Läsionen, die innerhalb des intrakraniellen Schädels in der Nähe des motorischen Systems lokalisiert waren. Die Untersuchung umfasste sowohl benigne als auch maligne intrakranielle Läsionen. Die histologische Klassifikation der intrakraniellen Raumforderungen war nach Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt (vgl. Einleitung, 2. Anatomie und Funktion des motorischen Systems). Am häufigsten waren neuroepitheliale Tumoren vertreten, die sich in Glioblastome (9), Gliosarkome (1), Astrozytome (2), Oligodendrogliome (1) und Gangliogliome (1) weiter aufteilten. Die vaskulären Fehlbildungen bestanden aus Kavernomen und die Primärtumoren der Metastasen waren Lungentumoren (vgl. Tabelle 4).

Intrakranielle Läsion	Anzahl
neuroepithelialer Tumor	14
Tumoren der Meningen	1
Fehlbildungstumor	1
vaskuläre Fehlbildung	4
Metastase	2
Summe	22

Tabelle 4: Intrakranielle Läsionen.

Die Tabelle präsentiert die Anzahl der unterschiedlichen intrakraniellen Tumorarten nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation.

### **1.3. Vorbereitung und Aufklärung**

Für die Untersuchung wurden Probanden und Patienten mit einer hohen Kooperationsbereitschaft ausgewählt, die nach Ausschluss von Kontraindikationen bezüglich der MRT-Messung über das Prozedere aufgeklärt wurden und schriftlich eingewilligt hatten. Die Bedingungen im MR-Tomographen wurden durch entsprechende optimale Lagerung (Rückenlagerung mit Knierolle, Gehörschutz zur verminderten Lärmexposition und Kopffixierung durch Schaumstoffeinlagen in der Kopfspule) so gestaltet, dass Kopfbewegungen minimiert werden konnten. Der Aufbau erfolgte in Anlehnung an Tootell et al. (146). Alle Probanden erhielten einen Alarmknopf, mit dem sie die Messung unterbrechen konnten.

### **1.4. MR-Tomograph**

Die Messungen wurden mit dem MR-Tomographen des Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. Die Tomographen hatten jeweils einen aktiv geschirmten, supraleitenden Magneten. Für alle Versuche wurde eine 8-Kanal Kopfspule (Head Array Coil) verwendet. Diese hat die Veränderungen von  $T_1$  (Spin-Gitter-Relaxation oder longitudinale Relaxationszeit) und  $T_2$  (Spin-Spin-Relaxation oder transversale Relaxationszeit) im lokalen Magnetfeld gemessen.

Feldstärke in Tesla (T)	MR-Tomograph (Hersteller: Siemens, Nürnberg-Erlangen)	Probanden	Patienten
1.5T	Magnetom Sonata Vision	17	9
1.5T	Magnetom Sonata Avanto	0	2
3T	Magnetom Trio syngo MR 2004A	0	11

Tabelle 5: MR-Tomograph.

Die Tabelle stellt die Anzahl der Probanden und Patienten vor, die durch die verwendeten MR-Tomographen gemessen wurden.

## **1.5. Morphologische Messung**

Vor Messbeginn wurde das Magnetfeld des Tomographen mittels einer so genannten Shimfunktion der Applikationssoftware des Geräteherstellers für jeden Probanden und Patienten individuell homogenisiert. Als erste Messung wurde eine Sequenz (loc\_8\_Kanal) gewählt, welche in den drei Ebenen des Raumes jeweils eine Schicht des jeweiligen Gehirns dargestellt hat. Mittels dieser Messungen konnten die folgenden Sequenzen positioniert werden. Für die anatomische Bildgebung wurde ein hoch auflösender Datensatz gemessen, der das gesamte Gehirn abgedeckt hat. Hierzu diente ein T<sub>1</sub>-gewichteter Datensatz mit sagittaler Orientierung, dessen isotrope Voxel eine Kantenlänge von 1 mm aufwies und der mit einer 3D Gradientenechosequenz mit nichtselektivem Anregungspuls (engl. magnetization-prepared, rapid-acquired gradient echoes, MPRAGE) gemessen wurde. Dieser Datensatz deckte den gesamten Kopf mit 176 Schichten ab und erlaubte eine Rekonstruktion von Schnittbildern in jeder denkbaren Orientierung ohne Verlust an Informationen. Die Parameter der morphologischen Messung können aus Tabelle 6 entnommen werden.

Die morphologischen Messungen der Patienten wurden an die klinische Fragestellung zur präoperativen Planung angepasst. Alle Messungen waren T<sub>1</sub>-gewichtet. Die Verteilung der Patienten auf die MR-Tomographen präsentiert Tabelle 5. Die verwendete morphologische Bildgebung wurde vom Chirurgen für die präoperative Planung bezüglich der Einschätzung der Tumorlokalisation benutzt und ebenfalls für die intraoperative Neuronavigation verwendet.

Parameter der morphologischen Messung	
Scanner	Magnetom Trio syngo MR 2004A
Name der Sequenz	t1_mprage_sag_fast_grappa2
TR	2300 ms
TE	3.93 ms
TI	1100 ms
Matrix	256 x 256 Pixel
Schichten	176
Schichtdicke	1 mm
Pixelgröße	1 x 1 mm
Scanner	Sonata Vision
Name der Sequenz	t1_mpr_ns_sag
TR	1900 ms
TE	3.87 ms
TI	1100 ms
Matrix	256 x 256 Pixel
Schichten	176
Schichtdicke	1 mm
Pixelgröße	1 x 1 mm
Scanner	Sonata Avanto
Name der Sequenz	t1_mprsag1_1mmiso
TR	1300 ms
TE	3.93 ms
TI	660 ms
Matrix	512 x 512 Pixel
Schichten	176
Schichtdicke	1 mm
Pixelgröße	0.5 x 0.5 mm (interpoliert)

Tabelle 6: Parameter der morphologischen Messung.

Die Tabelle präsentiert die Parameter der morphologischen Sequenzen an den unterschiedlichen MR-Tomographen (Hersteller: Siemens, Nürnberg-Erlangen).

(ms: Millisekunde, mm: Millimeter, TR: time of repetition/ Repetitionszeit, TE: time of echo/ Echozeit, TI: time of inversion/ Inversionszeit).

## **1.6. Messung der fMRT**

Für die Messung der fMRT-Daten wurde eine BOLD sensitive single-shot EPI-Sequenz verwendet (vgl. Einleitung, 5.4. Echo Planar Bildgebung (EPI)). Die Parameter der Sequenz können aus Tabelle 7 entnommen werden. Die Lücke zwischen den einzelnen Schichten betrug 1 mm. Wegen der unvollständigen  $T_1$ -Relaxation bei kurzen TR-Zeiten und des dadurch entstehenden Signalabfalls bis zum Erreichen des Gleichgewichtszustands wurden die ersten 2 Messzeitpunkte (Volumes) direkt am Tomographen verworfen (Prescans). Für jede funktionelle Messung wurde ein Blockdesign verwendet (vgl. Einleitung, 5.2. Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign). Ein Versuchsdurchgang war durch einen regelmäßigen Wechsel aus Aktivierungsphase und einem Block, in der eine Kontrollbedingung dargeboten wurde (Ruhephase), charakterisiert. Die zeitliche Abfolge von Ruhephase und Aktivierungsphase verdeutlicht Abbildung 7. Die Untersuchten führten dabei repetitive, auditiv getriggerte Willkürbewegungen von Hand und Fingern, bzw. Zehen mit einer Frequenz von einem Hertz aus. Die Gesamtzeit einer Messung betrug 330 Sekunden. In dieser Zeit wurden 2 Prescans (5 Sekunden), 6 Aktivierungsblöcke und 7 Ruheblöcke präsentiert. Ein Block dauerte 25 Sekunden und enthielt zehn Volumes (vgl. Abbildung 7). Für funktionelle Datensätze bestand bei eventuellen Problemen die Möglichkeit, ein Paradigma mehrmals oder mehrere Paradigmen zusätzlich zu messen. Die Compliance wurde mittels einer Online-Auswertung, die Bestandteil der Applikationssoftware des Geräteherstellers ist, am MR-Tomographen überprüft. Bei mangelnder Kooperation wurden die Messungen wiederholt.

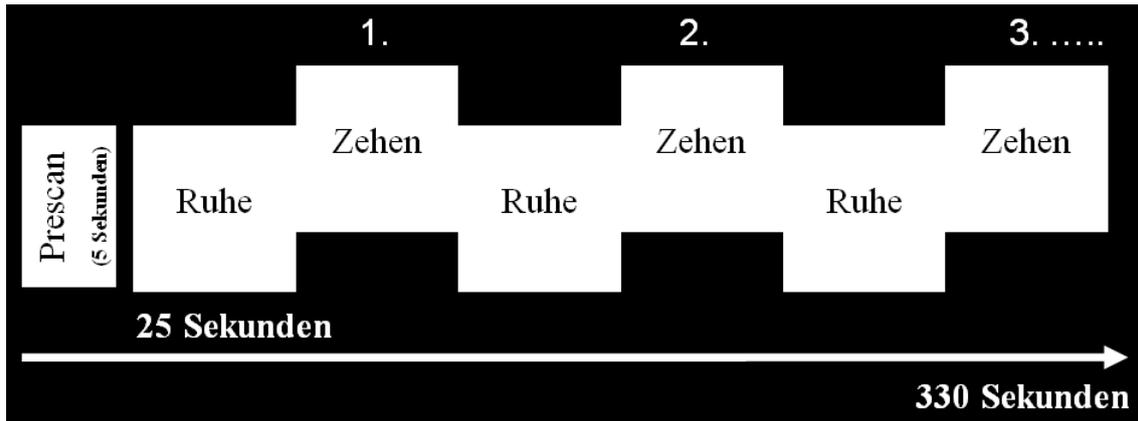


Abbildung 7: Darstellung der Paradigmenpräsentation.

Darstellung der Abfolge von Ruhe- und Aktivierungsblöcken (in diesem Beispiel für die Zehenbewegung) beim Blockdesign. Die Gesamtzeit einer Messung betrug einschließlich der Prescans 330 Sekunden. In dieser Zeit wurden 6 Aktivierungsblöcke und 7 Ruheblöcke präsentiert. Ein Block dauerte 25 Sekunden.

### **1.7. Messung der DTI**

Die Diffusionsdaten wurden mittels EPI-Sequenz mit zusätzlichen Diffusionswichtungsgredienten akquiriert (vgl. Einleitung, Echo Planar Bildgebung (EPI)). Die Messung erfolgte in transversaler Schichtanordnung. Die Parameter der Sequenz können aus Tabelle 7 entnommen werden. Das Gehirn wurde vom Pons bis zur Vertex gemessen. Zusätzlich wurde ein Referenzbild mit geringer Diffusionsgewichtung ( $b_0$ ) gemessen. Die Sequenz wurde bis zu 4-mal wiederholt, um das Signal-Rausch-Verhältnis durch Mittelung zu verbessern.

Parameter der BOLD-Messung		Parameter der DTI-Messung	
Name der Sequenz	ep2d_bold_36_130	Name der Sequenz	ep2d_diff_60
TR	2500 ms	TR	7300 ms
TE	35 ms	TE	80 ms
Flip-Winkel	90°	Flip-Winkel	90°
Matrix	64 x 64 Pixel	Matrix	128 x 128 Pixel
Volumes	130	b-Wert	800 mm/s
Schichten	36	Schichten	60
Schichtdicke	3 mm	Schichtdicke	2.5 mm
Pixelgröße	3 x 3 mm	Pixelgröße	1.86 x 1.86 mm

Tabelle 7: Parameter der BOLD-/ DTI-Messung.

Auflistung der Namen und der Parameter der verwendeten Sequenzen (ms: Millisekunde; mm: Millimeter, mm/s: Millimeter pro Sekunde, TR: time of repetition (Repetitionszeit)).

## **2. Auswahl der Stimulationsparadigmen**

### **2.1. Stimulationsparadigmen**

Zur Darstellung des Motorkortex wurden hauptsächlich Bewegungsparadigmen für die Faust- und Zehenbewegung verwendet. Ein Proband (Proband 3) erhielt zusätzlich Paradigmen zur Aktivierung der Zungen-, Lippen- und der Bizepsareale. Die Verteilung der Paradigmen auf die Probanden kann aus Tabelle 8 entnommen werden. Die Bewegungsparadigmen der Patienten wurden individuell auf die Lokalisationen der Tumoren im motorischen System und den damit verbundenen klinischen Symptomen abgestimmt. Es standen hierfür mehrere Bewegungsparadigmen (Zehen-, Faust-, Lippen-, Zungenbewegung) zur Auswahl, die große Teile des motorischen Homunkulus abgedeckt haben. Bei den Paradigmen handelte es sich um Aufgaben, die auch von den Probanden ausgeführt wurden. Die zur funktionellen Bildgebung verwendeten Paradigmen können aus Tabelle 9 entnommen werden. Zusätzlich wurde bei Patient 19 eine Visualisierung der Zungen- und Lippenareale durchgeführt. Zudem erhielt Patient 20 durch sensible Reizungen der Hand eine Visualisierung eines aktivierten Areals im Gyrus postzentralis.

Die Bewegungen wurden mit jedem Probanden und Patienten vor der Messung geübt.

### **2.2. Projektion der Stimulationsparadigmen**

Die Projektion der visuellen Stimuli erfolgte nach Tootell et al. (146) auf einen Bildschirm, der vor dem MR-Tomographen angebracht war. Dieser konnte über einen nicht-magnetischen Spiegel, der an der Kopfspule befestigt war, gesehen werden. Die Stimuli wurden auf einem PC generiert, welcher sich außerhalb der Messkammer befand und über ein abgeschirmtes Kabel mit dem Projektor verbunden war. Ein Videoverteiler stellte sicher, dass der Projektor und der Monitor ohne Zeitverlust parallel angesteuert werden konnten. Das Programm

muster5.exe (Jürgen Dax, MEG-Zentrum, Tübingen), bzw. Neurotest (Ralf Saur, Sektion für experimentelle Kernspintomographie des ZNS, Tübingen) steuerte die Stimulation. Über den Parallelport bzw. die USB-Schnittstelle des Stimulationsrechners wurden die Messzyklen des Tomographen gezählt und die Projektion automatisch von Ruhe- auf Stimulationsbedingung und umgekehrt umgestellt. Die Projektion der Signale wurde vor der Messung unter Kontrolle der Bildschärfe und der Zentrierung optimiert.

Proband	Paradigma 1	Paradigma 2
1	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
2	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
3	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
4	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
5	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
6	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
7	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
8	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung bds.
9	Faustbewegung rechts	Zehenbewegung bds.
10	Faustbewegung links	Zehenbewegung bds.
11	-	Zehenbewegung bds.
12	-	Zehenbewegung bds.
13	-	Zehenbewegung bds.

Tabelle 8: Paradigmen der Probanden.

Auflistung der von den Probanden durchgeführten Paradigmen.  
(bds: beidseits, (-): keine Messung durchgeführt).

Patient	Paradigma 1	Paradigma 2
1	-	Zehenbewegung
2	Faustbewegung rechts	-
3	keine Signifikanz	keine Signifikanz
4	keine Signifikanz	keine Signifikanz
5	Faustbewegung links	Zehenbewegung
6	-	Zehenbewegung
7	Faustbewegung bds.	-
8	Faustbewegung bds.	-
9	Faustbewegung bds.	-
10	Faustbewegung bds.	-
11	keine Signifikanz	keine Signifikanz
12	Faustbewegung bds.	Zehenbewegung
13	-	Zehenbewegung
14	Faustbewegung rechts	-
15	Faustbewegung rechts	-
16	Faustbewegung rechts	Zehenbewegung
17	-	Zehenbewegung
18	Faustbewegung rechts	Zehenbewegung
19	Faustbewegung links	Zehenbewegung
20	Faustbewegung links	-
21	keine Signifikanz	keine Signifikanz
22	Faustbewegung links	Zehenbewegung

Tabelle 9: Paradigmen der Patienten.

Auflistung der von den Patienten durchgeführten Paradigmen.  
(bds: beidseits, (-): keine Messung durchgeführt).

### **3. Auswertung der fMRT- Daten**

Die funktionellen Datensätze wurden mit dem BrainVoyager QX 1.3 (Rainer Goebel, Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) bearbeitet und ausgewertet. Für jeden Scan wurde bei diesem Vorgang eine Datei angelegt und funktionell gewichtete Bilder (fmr-files) berechnet. Ein Scan wird auch als Volume bezeichnet und entspricht der Gesamtzahl aller gemessenen Schichten. Der Begriff Volume wird im fortlaufenden Text weitergeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden 36 Schichten bei jedem Volume berechnet. Insgesamt waren dies 130 Volumes pro Paradigma. Um Artefakte zu minimieren, die zum Beispiel durch Positionsveränderungen des Gehirns während der Messung entstanden, wurde vor der Korrelationsanalyse eine Vorverarbeitung der Daten durchgeführt. Diese beinhaltete die Bewegungskorrektur, Korrektur der Schichten im Zeitverlauf und die zeitliche Filterung der Daten.

#### **3.1. Bewegungskorrektur (3D motion correction)**

Magnetfeldinhomogenitäten wirken sich im Allgemeinen auf die Ergebnisse der funktionellen Daten aus, indem sie zu Bildverzerrungen und Signalverlusten führen. Dies sind z.B. kurz andauernde physiologische Bewegungen (Schlucken, Pulsationen), regionale Signalverluste in der Nähe von Schädelhöhlen, Flussartefakte in der Nähe von großen Gefäßen, mangelnde Langzeitstabilität des MR-Tomographen sowie Körperbewegungen während der Messung.

Zur Kompensation dieser Artefakte wurde eine Bewegungskorrektur der Daten durchgeführt. Hierfür diente das erste funktionelle Volume als Referenz für die Ausrichtung der folgenden Bilder, die sich aus ihrer ursprünglichen Position bewegt hatten. Dies minimierte die Abweichungen bezüglich der Signalintensität zwischen dem Referenz-Volume und den daran anzuleichenden Volumes. Die Bewegungskorrektur erfolgte durch

Rücktranslation und Rückrotation mit sechs verschiedenen Parametern (drei Translations- und drei Rotationsparametern), um alle möglichen Bewegungsebenen des Kopfes im 3D-Raum erfassen zu können. Betrug die Kopfbewegung von der Nulllinie (Ausgangsposition des Kopfes, bei der keine Bewegung registriert wird) eine Abweichung mit einem Abstand, der größer als  $\pm 2$  mm war, konnte keine Bewegungskorrektur durchgeführt werden. Probanden und Patienten mit Kopfbewegungen, die eine Abweichung größer als  $\pm 2$  mm aufwiesen, wurden nicht in die Studie übernommen.

### ***3.2. Korrektur der Schichten im Zeitverlauf (slice scan time correction)***

Gewöhnlich wird ein Bilddatensatz von 36 Bildern nicht zur gleichen Zeit aufgenommen. Während der Messung wird pro Repetitionszeit (time of repetition, TR) jeweils ein Volumen des Bildbereichs schichtweise akquiriert. Dies hat zur Folge, dass jede Schicht eines Volumens zeitlich systematisch unterschiedlich erhoben wird.

Diese zeitlichen Unterschiede wurden durch die slice scan time correction korrigiert. Bei dieser Korrektur wurden die Intensitätsverläufe jedes Voxels durch zeitliche Interpolation genau soweit verschoben, als wären alle Voxel zum gleichen Zeitpunkt aufgenommen worden.

### ***3.3. Filterung der Daten (temporal filtering)***

Im Anschluss wurde die Signalkurve der gleichen funktionellen Dateien mittels eines Hochpass- und Tiefpassfilters zeitlich geglättet. Dies verbesserte das Signal-Rausch-Verhältnis, indem für die Berechnung nur Frequenzen eines bestimmten Hertz-Bereiches zugelassen wurden. Dies war erforderlich, da üblicherweise sehr hohe und sehr niedrige Frequenzen viele Rauschanteile enthalten. Zusätzlich wurden lineare Trends entfernt.

### **3.4. Co-Registrierung (co-register)**

Um die funktionellen Datensätze auf hochauflösenden T<sub>1</sub>-Bildern des gleichen Probanden oder Patienten überlagern zu können, wurden die Datensätze in ein gemeinsames Koordinatensystem überführt (Co-Registrierung). Für die Zuordnung der funktionellen Aktivierungen zu den anatomischen Strukturen wurde ein anatomischer Rohdatensatz (vmr-file) erstellt. Nach dem Einladen des anatomischen und des funktionellen Datensatzes in das BrainVoyager-Programm erfolgte zunächst die initiale Überlagerung (engl. initial alignment), bei der die beiden Datensätze die gleiche räumliche Orientierung erhielten. Für dieses initial alignment wurde eine Transformationsmatrix (\_IA.trf) geschrieben. In einem zweiten Schritt erfolgte die finale Überlagerung des anatomischen und des funktionellen Datensatzes mit der Möglichkeit einer manuellen Korrektur (engl. fine-tuning alignment). Diese Überlagerung basierte auf den Intensitäten. Durch das fine-tuning alignment wurde eine weitere Transformationsmatrix (\_FA.trf) angelegt.

### **3.5. Beschreibung der Ortsinformation**

Für eine Darstellung der funktionellen Areale in einem 3D-Raum mussten aus den 2D-Schichten ein 3D-Volumendatensatz generiert werden. Um dies zu erreichen, wurden Daten-Zeitreihen (vtc-file) erstellt. Dieser Datensatz legte die zeitliche Reihenfolge der funktionellen Daten fest und enthielt die Signalintensitäten. Folglich wiesen die Daten-Zeitreihen den tatsächlichen Zeitverlauf der Aktivierungen auf. Dies war notwendig, um den erwarteten mit dem realen Aktivierungsverlauf vergleichen zu können.

### 3.6. Datenanalyse im BrainVoyager-Programm

Nach den Vorverarbeitungsschritten wurden die Regionen, die durch den Stimulus aktiviert wurden, analysiert. Als Grundlage hierfür diente das Blockdesignprotokoll (vgl. Einleitung, 5.2. Hämodynamische Antwort und Versuchsdesign). Der zeitliche Ablauf des Blockdesigns kann am Beispiel des Faustparadigmas aus Tabelle 10 entnommen werden.

Faustparadigma	
Fortlaufende Volumes	Bedingung
1-10	Ruhe
11-20	Faustbewegung
21-30	Ruhe
31-40	Faustbewegung
41-50	Ruhe
51-60	Faustbewegung
61-70	Ruhe
71-80	Faustbewegung
81-90	Ruhe
91-100	Faustbewegung
101-110	Ruhe
111-120	Faustbewegung
121-130	Ruhe

Tabelle 10: Stimulusprotokoll.

Darstellung des zeitlichen Ablaufs des Blockdesigns am Beispiel für die Faustbewegung und der Zuordnung der fortlaufenden Volumes zu ihren zugehörigen Aktivierungs- (Faustbewegung)/ Ruhephasen (Ruhe).

Bei der Analyse der funktionellen Daten wurde angenommen, dass Voxel in bestimmten Gehirnarealen bei ausgewählten Bewegungsbedingungen im Vergleich zu der Ruhebedingung signifikant aktiviert wurden. Um diese in geeigneter Weise statistisch auswerten zu können, mussten Kontraste gesetzt werden. Zur voxelorientierten Analyse im BrainVoyager-Programm wurde geprüft, in welchem Umfang das Modell die resultierenden Daten beschrieben hat und somit eine Aussage darüber getroffen werden konnte, in wie weit die abhängigen Variablen (Signalintensität) die Prädiktoren (Bedingungen) des

Modells erklärt haben (vgl. Einleitung, 5.3. Das Generelle Lineare Modell (GLM)). Dies wurde durch die Verwendung von so genannten Kontrastvektoren erreicht. Ein Kontrastvektor  $K$  bestand aus mehreren so genannten Gewichten. Dies sind Zahlen, die aussagen, in welchem Umfang unabhängige Variablen in die Statistik mit eingehen. Hierdurch konnte auf signifikante Einflüsse einer oder mehrerer unabhängiger Variablen getestet werden, während andere unabhängige Variable bei der Analyse nicht beachtet wurden. Hierfür wurde aus dem Kontrastvektor  $K$  mit dem Vektor der Parameter  $\beta$  ein Produkt gebildet, das den Vektor  $\beta$  entsprechend gewichtet hat. Das Ergebnis gab an, wie stark der Einfluss der unabhängigen Variablen und somit der interessanten Effekte im gemessenen Signalintensitätsverlauf war. Das Verhältnis zwischen diesem Einfluss und den Fehlertermen  $\varepsilon$  gibt an, wie signifikant der Einfluss war. Für die statistische Analyse wurde hieraus ein t-Wert berechnet (vgl. Formel 5).

$$t = \frac{K\beta}{Sf}$$

Formel 5: t-Wert.

t: t-Wert, K: Kontrastvektor,  $\beta$ : Parametervektor, Sf: Standardfehler der Schätzung (hängt von der Varianz der Fehlerterme ab).

Nach Durchführung des Rechenverfahrens mit der Designmatrix  $G$  und Kontrastvektor  $K$  wurde für jedes Voxel ein t-Wert errechnet, der die Stärke des Einflusses von der in der Designmatrix festgelegten und im Kontrastvektor gewichteten unabhängigen Variablen auf den Verlauf der Signalintensität beschrieb (120). Voxel, die das festgesetzte Signifikanzniveau überschritten haben, wurden in eine weiterführende Analyse aufgenommen. Statistisch bedeutsam waren in der vorliegenden Arbeit Voxel mit signifikanten Aktivierungswerten von  $p < 0.05$  nach Bonferroni-Korrektur. Zur Auswertung wurde zum einen ein Regressor verwendet, der die Aktivierung beschrieb und zum anderen ein zweiter Regressor gebraucht, der den Mittelwert (Confound-

Prädiktor) darstellte. Für jede Versuchsperson wurde ein Mittelwert für jede Bedingung eingeführt, da das mittlere Niveau der einzelnen Voxel zwischen den Versuchspersonen unterschiedlich war. Um statistisch bedeutsam, bzw. signifikant, zu werden, musste das Ergebnis eine Wahrscheinlichkeit  $p < 0.05$  unter Gültigkeit der Nullhypothese, bei der angenommen wurde, dass der Aktivierungsregressor keinen Einfluss auf das resultierende Signal hatte, aufweisen. Der erste Regressor, der die Aktivierung modulierte, erhielt einen Kontrastwert von 1 und der zweite Regressor (Mittelwert) den Kontrastwert 0.

Die Lokalisation der einzelnen aktivierten Areale und die jeweilige Signalstärke wurde mit dem hauseigenen Programm Brain Mapper's Toolbox (Ralf Saur, Sektion für experimentelle Kernspintomographie des ZNS, Tübingen) ausgewertet und als Kriterium für eine Aktivierung wurden folgende Parameter festgesetzt:

- Der Sulkus zentralis wurde anhand gut untersuchter anatomischer Kriterien aufgesucht (16, 164). War dies aufgrund veränderter anatomischer Morphologie, die durch die raumfordernde Wirkung der Läsionen entstanden war, nicht möglich, wurde ein Areal definiert, in dem der Sulkus zentralis sich erfahrungsgemäß befindet.
- Wenn funktionelle Änderungen über dem Signifikanzlevel ( $p < 0.05$  nach Bonferroni-Korrektur) am Sulkus zentralis (Gyrus präzentralis, bzw. anteriorer Teil des Gyrus postzentralis) oder in dem zuvor definierten Areal zu finden waren, wurde der Motorkortex als aktiviert betrachtet.
- Der Motorkortex wurde als identifiziert bezeichnet, wenn die Aktivierungen den stärksten Aktivierungen auf der Aktivierungskarte angehörten. Im Gegensatz zu den Probandenmessungen wurden hierfür aufgrund der unterschiedlichen Läsionen und ihren jeweiligen Auswirkungen auf das motorische System sowie der unterschiedlichen Patientenalter zur Analyse der funktionellen Datensätze für eine fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung individuelle Schwellenwerte zwischen  $t=5.25$  und  $t=6$  bei  $t(128)$  gewählt. Dies entsprach Werten zwischen  $p < 0.05$  bis  $p < 0.001$  nach Bonferroni-Korrektur.

## **4. Auswertung der DTI-Daten**

Die Diffusionsdaten wurden, um mögliche Bewegungs- oder Geräteartefakte zu korrigieren, in mehreren Vorverarbeitungsschritten im SPM2-Programm (Statistical Parametric Program, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) bearbeitet. Zunächst erfolgte eine Konversion der Daten aus dem DICOM- in das Analyze-Format. Dabei wurden Volumendatensätze für jede Diffusionskodierichtung (entspricht der Gradientenkodierichtung, vgl. Tabelle 11) der bis zu vier DTI-Messungen erzeugt und Datensätze angelegt, die eine Information über den b-Wert und die Gradientenrichtung enthielten. Hierauf folgte die Bewegungskorrektur der verschiedenen Akquisitionen für die DTI-Bilder. Sie fand schrittweise zwischen den ungewichteten Bildern statt und wurde auf die diffusionsgewichteten Bilder übertragen. Mit dem so gewonnenen Datensatz wurden nun für jede Gradientenrichtung einzelne Mittelwertbilder unter der Durchführung eines so genannten reslicing's erzeugt. Nach der Kontrolle der Mittelwertbilder folgte die genaue Überlagerung (Co-Registrierung) der einzelnen Gradientenrichtungen auf das b0-Bild. Die Daten wurden im DICOM-Format abgespeichert und konnten durch das Programm DtiStudio (Hangyi Jiang, Susumu Mori, Johns Hopkins University, USA) geöffnet werden. Die Auswertung erfolgte anhand der Richtungsvektoren der 6 gemessenen Richtungen, wobei die Diffusionskodierichtung mit dem Richtungsvektor  $[0, 0, 0]$  dem b0-Bild entsprach. Die Gradientenrichtungen wurden bei jeder Messung einheitlich ausgerichtet (vgl. Tabelle 11). Wegen des gerätespezifischen Messvorgangs war es erforderlich, die x-Komponente des Eigenvektors umzukehren. Bei jeder Untersuchung wurde für die Analyse der Diffusionsdaten ein Schwellenwert für das Hintergrundrauschen (background noise level) von 10 gewählt. Jedes Voxel mit einem niedrigeren Wert wurde als Hintergrundrauschen angesehen und nicht in die Analyse miteinbezogen. Das Programm erstellte für jede Untersuchung bei der Auswertung der Diffusionsdaten die 6 Komponenten des Tensorbildes (Dxx,

Dyy, Dzz, Dxy, Dxz, Dyz), sowie die Ergebnisse der Tensordiagonalisierung. Dies waren die drei Eigenwerte ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) und Eigenvektoren ( $v_1, v_2, v_3$ ), die nach der Diagonalisierung der Elemente des Diffusionstensors für jedes Voxel durch eine multi-variante lineare Anpassung (engl. multi-variant linear fitting) errechnet wurden. Zudem wurde die anisotropy-map, bzw. die fraktionale Anisotropie (engl. fractional anisotropy, FA) errechnet (vgl. Formel 4). Außerdem erstellte das DtiStudio-Programm die FA-gewichtete color-map. Die Rekonstruktion der Fasern in dem 3D-Raum erfolgte mittels FACT-Methode. Für die Anisotropie wurde ein Schwellenwert von  $FA > 0.25$  mit einem Abbruchwinkel von  $60^\circ$  verwendet. Die Selektierung der Faserbahnen im 3D-Raum erfolgte zum einen durch die ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung (vgl. Material und Methodik, 5. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung) und zum anderen durch die fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung (vgl. Material und Methodik, 7. fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung), der eine Fusion und Co-registrierung der fMRT- und DTI-Daten vorausgegangen war.

Diffusionskodierrichtung	Richtungsvektor (X/Y/Z)
0	(0/0/0)
1	(1/0/1)
2	(-1/0/1)
3	(0/1/1)
4	(0/1/-1)
5	(1/1/0)
6	(-1/1/0)

Tabelle 11: Diffusionskodierrichtungen der DTI-Messung.

Aufgelistet werden das b0-Bild und die 6 Diffusionskodierrichtungen der DTI-Messungen, sowie ihre zugehörigen Richtungsvektoren in die X-/Y- und Z-Richtung.

## **5. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung**

Zur Darstellung der Faserbahnen wurden im DtiStudio-Programm in den motorischen Homunkulus, der mittels bestimmter Landmarken identifiziert wurde, manuell erstellte regions of interest (Bereich, in dem die Faserbahnberechnung gestartet wird, ROI) eingezeichnet. Die Fasern konnten anhand verschiedener ROI unterschieden werden. Hierfür gab es drei Möglichkeiten in der Auswahl der ROI im DtiStudio-Programm („or“, „and“, „not“). Durch die Funktion „or“ wurden alle Fasern erstellt, die durch die ROI verlaufen sind. Bei der Funktion „and“ wurden alle zuvor erstellten Fasern ausgewählt, die ebenfalls mit der neuen ROI in Verbindung standen. Andererseits löschte die Funktion „not“ alle zuvor erstellte Fasern, wenn sie durch die neuen ROI verliefen. Durch das Einzeichnen mehrerer ROI und deren logische Kombination konnten Faserbahnen aus dem Datensatz ausgewählt werden. In der vorliegenden Arbeit wird dieses Verfahren im Folgenden als ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung bezeichnet.

Eine ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung wurde bei 17 Probanden durchgeführt. Die Größe der ROI wurde individuell gewählt, beschränkte sich in der Ausdehnung allerdings auf die vermutete Lokalisation jeweils eines funktionellen Areals. Die Resultate der Visualisierung wurden mit anatomischen Atlanten verglichen (65, 103, 157). Die Faserbahnen, die nach diesem Vergleich nicht dem funktionellen Areal zugehörig angesehen wurden, wurden durch die Funktion „not“ aus der Darstellung entfernt. Durch das hauseigene Programm ami2fbr im SPM2-Programm (Michael Erb und Ralf Saur, Sektion für experimentelle Kernspintomographie des ZNS, Tübingen) konnten die im Amira-Format abgespeicherten Bahnen in das BrainVoyager-Format überführt werden. Eine ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung wurde bei den Patienten nicht durchgeführt.

## **6. Fusion/ Co-Registrierung von fMRT- und DTI-Daten**

Das anatomische Bild besaß eine hohe Ortsauflösung und konnte somit für die Co-Registrierung mit den funktionellen Daten und den DTI-Bildern im BrainVoyager-Programm verwendet werden. Die Übereinstimmung zwischen den funktionellen und den anatomischen Aufnahmen sowie die Co-Registrierung wurden bei jeder Auswertung visuell überprüft.

## **7. FMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung**

Die Selektion der Fasern erfolgte durch die Kombination der Programme DtiStudio und FiberSorter. Zunächst erfolgte eine Vorauswahl der Fasern im Programm DtiStudio. Hierfür wurden in mehreren Schichten große, unspezifische ROI mit der Funktion „or“ gesetzt. Die Größe der ROI wurde dabei so gewählt, dass Teile des Frontallappens, der Gyrus postzentralis und der Lobus parietalis einbezogen wurden. Es resultierte eine große Anzahl verschiedener Faserbahnen, die alle Fasern einer bestimmten Region beinhalteten. Diese wurden durch das FiberSorter-Programm unter Einbeziehung und Integration der funktionellen Daten weiter differenziert, indem die Cluster der aktivierten Areale als ROI verwendet wurden. Da die Faserbahnberechnung wegen des niedrigen FA-Wertes nicht in der grauen Substanz beginnen konnte, wurde um die aktivierten Voxel ein zusätzlicher Raum in die Berechnung mit eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit betrug dieser Raum 3 mm. Das FiberSorter-Programm selektierte alle Fasern heraus, die in den Voxeln des aktivierten Areals begannen oder endeten und löschte alle anderen. Die Voxelanzahl wurde auf diese Art mit den Faserbahnen korreliert. Hierdurch konnten spezifisch die Fasern der einzelnen, aktivierten und drei-dimensionalen Areale dargestellt werden, oder diejenigen, die im engen Bezug zu diesen standen. Die selektierten Fasern wurden im Amira-Format abgespeichert. In einem zweiten Schritt erfolgte die Konvertierung der Daten wie bei der ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung durch ein

hauseigenes Programm (ami2fbr im SPM2-Programm, Michael Erb und Ralf Saur, Sektion für experimentelle Kernspintomographie des ZNS) in das BrainVoyager-Format. Im BrainVoyager-Programm wurde die Fusion aus DTI und fMRT mit der anatomischen Visualisierung aus der morphologischen Messung in einer Bildgebung visualisiert. Bei diesem Verfahren handelte es sich um eine computergestützte Berechnung der Faserbahnen aus der Integration von DTI und fMRT.

In der vorliegenden Arbeit wird dieses Verfahren im Folgenden als fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung bezeichnet.

# Ergebnisse

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden repräsentative Ergebnisse der statistischen Analysen im Text dargestellt. Die vollständigen Daten befinden sich in Tabellenform im Anhang (A 17-22). Bei den fMRT-Messungen werden für die einzelnen Ergebnisse nur signifikante Effekte ( $p < 0.05$ ) jedoch keine statistischen Trends ( $0.05 > p < 1.$ ) aufgelistet. Alle Untersuchten sind zur Wahrung der Anonymität fortlaufend durchnummeriert.

## **1. Probandenmessung**

### **1.1. Funktionelle MRT**

Bei den 13 Probanden, die mit der fMRT gemessen wurden, war eine Darstellung der funktionellen Areale und somit eine exakte Identifizierung des motorischen Kortex möglich. Bei 10 Probanden (1-10) wurde als Bewegungsparadigma die Faustbewegung und bei 13 (1-13) die Zehenbewegung verwendet (vgl. Tabelle 8 und Tabellen A 17, A 18, A 19). Ein Proband (Proband 3) erhielt zusätzlich eine Messung der Zungen-, Lippen- und der Bizepsbewegung (vgl. Tabelle A 19, Abbildung 8). Um die Probanden besser vergleichen zu können, wurden deren Daten mit dem gleichen Schwellenwert ausgewertet ( $t=5.6$  bei  $t(128)$ ); für die einzelnen Probanden entsprach dies nach erfolgter Bonferroni-Korrektur einem p-Wert von  $p < 0.011-0.021$ ). Die individuelle maximale Aktivierungsstärke sowie die Lokalisation der Aktivierungen für die einzelnen Probanden können aus den Tabellen im Anhang entnommen werden (vgl. Tabelle A 17, A 18, A 19). Die maximale statistische Aktivierungsstärke (maximal statistical value, T) betrug für die Faustbewegung bezüglich rechter Hemisphäre Werte von  $T=14.08-23.02$  bei einer Größe (G)

von G=2880-13360 Voxeln und für die linke Hemisphäre Werte von T=13.47-25.20 bei G=1503-19496 Voxeln. Für die Zehenbewegung waren dies Werte von T=10.13-16.90 bei G=790-3893 Voxeln. Die Ergebnisse waren für alle Probanden reproduzierbar. Bei den zusätzlich durchgeführten Messungen bei Proband 3 wurden bezüglich Bizepsbewegung in der rechten Hemisphäre T=9.16 und in der linken Hemisphäre T=9.73, für die Lippenbewegung in der rechten Hemisphäre T=10.57 und in der linken Hemisphäre T=10.51 und bezüglich Zungenbewegung in der rechten Hemisphäre T=14.23 und in der linken Hemisphäre T=12.02 erzielt. Bezüglich der maximalen Aktivierungsstärke wurden interindividuelle Unterschiede und heterogene Ergebnisse vorgefunden (vgl. Tabelle A 17, A 18, A 19). Bei der in der Vorverarbeitung durchgeführten Bewegungskorrektur zeigte kein Proband eine Positionsveränderung des Kopfes während der Messung, die größer als +/- 2 mm war. Zudem wurden bei den Probanden die Anzahl der Voxel gemessen, die der Größe des aktivierten Areals entsprachen (Faustbewegung: rechte Hemisphäre 2880-13360 Voxel, linke Hemisphäre 1503-19496 Voxel; Zehenbewegung: 642-3989 Voxel). Bezüglich der Voxelanzahl der aktivierten Areale wurden ebenfalls interindividuelle Unterschiede und heterogene Ergebnisse vorgefunden. Probanden mit einer größeren Aktivierung bei der Faustbewegung hatten ebenfalls ein größeres Areal bei der Zehenbewegung (z.B. Proband 4: Faustbewegung in der rechten Hemisphäre 8211 Voxel, linken Hemisphäre 13454 Voxel und für die Zehenbewegung 3989 Voxel im Vergleich zu Proband 6: Faustbewegung in der rechten Hemisphäre 2880 Voxel, linken Hemisphäre 1503 Voxel und für die Zehenbewegung 1110 Voxel). Bei der Zehenbewegung der Probanden war aufgrund der räumlichen Lage des funktionellen Areals im motorischen Homunkulus in mediosagittaler Lokalisation die Darstellung von einem Voxel möglich. Hierbei konnte nicht zwischen rechts und links unterschieden werden. Insgesamt gesehen waren bei den einzelnen Probanden die Aktivitätsareale der Faustbewegung größer als die der Zehenbewegung. Bei allen Bewegungen wurden ebenfalls Aktivierungen im supplementär motorischen Areal und im parietalen Bereich des Großhirns sowie im Kleinhirn gefunden. Zudem wurden durch die visuellen Stimulationen funktionelle Areale

im okzipitalen Kortex aktiviert. Jedoch wurden bei den motorassoziierten Aktivierungen ebenfalls interindividuelle Unterschiede vorgefunden. Nicht alle Probanden zeigten alle zusätzlichen Aktivierungen bei den Bewegungsaufgaben in derselben Stärke. Bei der einseitigen Bewegung waren die Aktivitäten im Kleinhirn auf der kontralateralen Seite, und bei der beidseitigen Bewegung waren sie bilateral lokalisiert.

## ***1.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung***

Bei allen Probanden konnte eine Faserbahndarstellung durchgeführt werden. Eine Kombination von DTI und fMRT war bei 13 Probanden möglich (vgl. Tabelle 3). Bei allen Probanden konnte der Faserbahnverlauf des TCS visualisiert werden.

### ***1.2.1. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung***

Die ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung lieferte ein durchgehendes Faserbündel, das aus der Zehenregion durch die Capsula interna hindurch verlaufen ist (vgl. Abbildung 9). Beim Versuch der Darstellung der gesamten intrakraniellen Faserbahnen des motorischen Systems ist aufgefallen, dass lediglich Bahnen aus dem prä- und postzentralen Gyrus der Zehenregion tatsächlich den Hirnstamm erreicht haben. Teile der Fasern aus der funktionellen Faustregion brachen auf Höhe der Kreuzungsstelle mit dem Corpus Callosum ab. Es konnten keine Verbindungen der Faserbahnen aus weiter lateral gelegenen funktionellen Faustarealen zu Fasern gefunden werden, die durch die Capsula interna hindurch verlaufen sind (vgl. Abbildung 9). Die Fasern aus den Kortexarealen wurden in der Capsula interna eingeeengt und lagen in diesem Bereich im hinteren Schenkel der Capsula interna. Von den Faserbahnen aus der kortikalen Zehenregion zweigten sich Bahnen ab, die in das Kleinhirn führten.

### **1.2.2. fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung**

Die Aktivierungen der Bewegungsparadigmen für Zehen und Faust waren in den entsprechenden Lokalisationen des motorischen Homunkulus lokalisiert. Dies traf ebenfalls für die zusätzlich dargestellten funktionellen Areale der Bizeps-, Lippen- und Zungenbewegung bei Proband 3 zu (vgl. Abbildung 8). Alle fMRT-Versuchsdurchgänge wurden mit demselben Schwellenwert ausgewertet. Abbildung 8 präsentiert repräsentative Ergebnisse des Probanden 3 mit statistisch signifikanten Voxelwolken bei allen Bewegungsaufgaben. Alle Paradigmen zeigten eine an der Mediosagittalebene gespiegelte Aktivierung bei beidseitigen Bewegungsaufforderungen. Die Tabellen im Anhang geben einen Überblick über die Größe und den maximalen Aktivierungswert der funktionellen Areale bei den individuellen Probanden (vgl. Tabelle A 17, A 18, A 19). Hierbei konnten interindividuelle Unterschiede zwischen den Probanden festgestellt werden.

Abbildung 9 und Abbildung 10 stellen die fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung vor, die bei 13 Probanden erfolgreich durchgeführt wurde. 9 Probanden erhielten eine fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung mit beidseitiger Faust- und Zehenbewegung (vgl. Tabelle A 17, A 18). Bei der vorgestellten Methode haben die drei-dimensionalen funktionellen Areale als ROI gedient. Die funktionellen Areale waren im Vergleich zu den zwei-dimensionalen ROI der manuellen DTI-Faserbahndarstellung größer. Für die Aktivitätsareale der Zehenbewegung konnte hiermit ein vom Kortex bis in den Hirnstamm durchgehendes Faserbahn Bündel visualisiert werden. Bezüglich der Visualisierung der Faustbahnen konnten auch für die im Kortex weiter lateral gelegenen Areale Fasern visualisiert werden. Insgesamt wurden in der Nähe der funktionellen Areale und auf Ebene der Capsula interna mehr Fasern als bei der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung dargestellt. Allerdings musste angenommen werden, dass hierbei ebenfalls abbrechende Fasern vorhanden waren, die mit den anderen Bahnen visualisiert wurden.

Bei Proband 3 gelang dies auch für die Bahnen der Bizepsbewegung. Hierbei gab es zudem für alle eine Verbindung der beiden Hemisphären über das

Corpus Callosum. Bei Proband 3 erbrachte eine Faserbahnvisualisierung der Zungen- und Lippenregion keine Darstellung von Fasern bis in die Capsula interna. Diese brachen in der Corona radiata ab. Bei der Visualisierung gingen Fasern, die bis in den Hirnstamm verlaufen sind, vom Gyrus postcentralis aus. Andere Fasern endeten in der Thalamusregion, bzw. in anderen Basalganglien. Mittels der präsentierten Methodik konnte eine farbliche Differenzierung der unterschiedlichen Faserbahnen erzielt werden. Anhand dieser Visualisierung konnte eine somatotope Architektur des motorischen Systems beim Verlauf durchs Gehirn präsentiert werden. Abbildungen 11 und 12 zeigen diese spezielle Anordnung der Faserbahnen auf Ebene der Capsula interna. Hierbei wurden die Fasern aus den kortikalen Arealen bei deren Durchtritt eingeeengt und lagen in diesem Bereich im posterioren Schenkel der Capsula interna (engl. posterior limb of internal capsule, PLIC). Wie in den Abbildungen 11 und 12 erkennbar, sind die Bahnen, die für die kaudalen Rückenmarksabschnitte bestimmt sind (Bahnen der Zehenbewegung) am weitesten okzipital lokalisiert. Anterior liegen hierzu die Bahnen der Bizeps- und Faustbewegung (vgl. Abbildung 11). Zudem kann aus der Abbildung 11 entnommen werden, dass die Faserbahnen der Bizepsbewegung antero-lateral zu den Bahnen der Zehenbewegung positioniert sind und die Fasern der Faustregion in anteriorer Richtung zu diesen liegen. Allerdings bestanden bei einigen Probanden auch Überlappungen der Faserbahnanteile (vgl. Abbildung 12).

### **1.2.3. Vergleich der beiden Methoden**

Einen direkten Vergleich der beiden Faserbahnvisualisierungen präsentiert Abbildung 9. Hierbei können Unterschiede zwischen den beiden Methoden festgestellt werden. Da bei der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung die zwei-dimensionalen ROI für die Lokalisationen der funktionellen Areale anhand charakteristischer Merkmale, wie z.B. dem Handknop zur Identifizierung des Handareals (vgl. Material und Methodik, 5. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung), gewählt wurden, fallen die Startareale zur Faserbahnvisualisierung kleiner aus als bei der fMRT basierten DTI-

Faserbahndarstellung, die sich an dem tatsächlichen funktionellen Areal im 3D-Raum orientiert hat (vgl. Abbildung 9). Somit wurden bei der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung im Vergleich zur ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung mehr Fasern visualisiert. Alle Faserbahnen, die bei den Probanden visualisiert worden sind, zeigen bezüglich des Faserbahnverlaufs eine große Übereinstimmung mit anatomischen Atlanten und den Angaben aus Lehrbüchern.

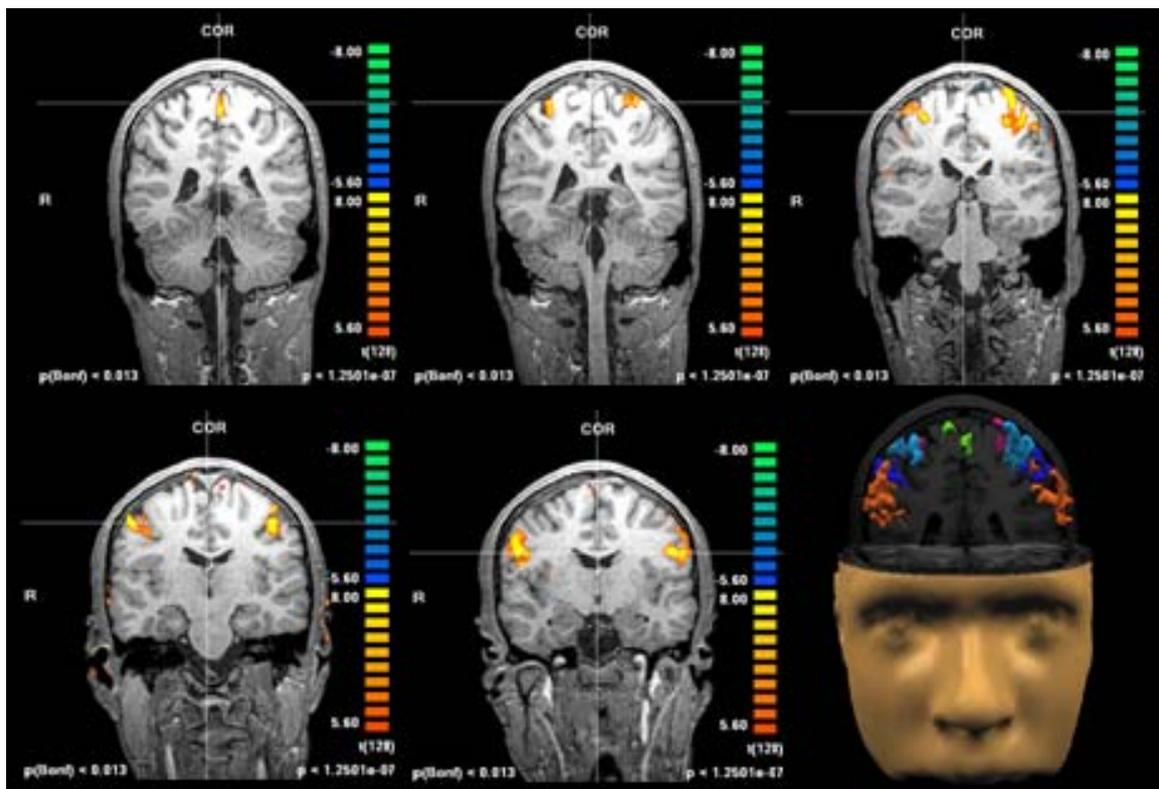


Abbildung 8: Korticale Somatotopie (2).

Darstellung der funktionellen Areale im Motorcortex. Diese zeigen eine somatotope Anordnung und sind reproduzierbar in definierten Lokalisationen visualisierbar. In der Abbildung sind in der ersten Spalte von links nach rechts die Zehen-, Bizeps- und Faustareale präsentiert. In der zweiten von links nach rechts: Areale der Lippen- und Zungenbewegung, sowie eine Visualisierung aller genannten Areale im BrainVoyager-Programm (Zehen: grün, Bizeps: rosa, Faust: hellblau, Lippen: dunkelblau, Zunge: orange).

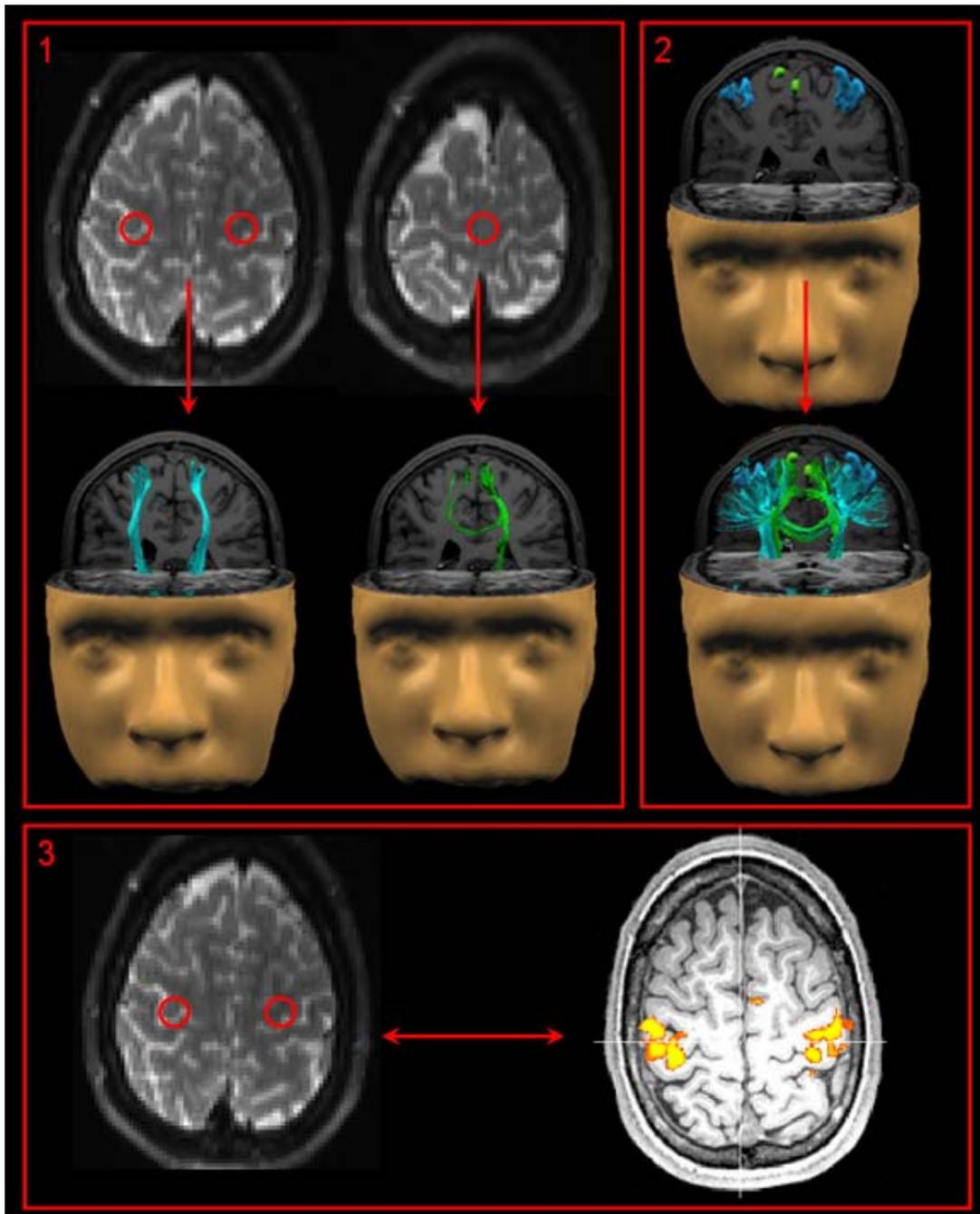


Abbildung 9: Vergleich der beiden Methoden.

Kasten 1: ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung, die sich an anatomischen Landmarken (Faustregion (handknop): roter Kreis, links; Zehenregion: roter Kreis, rechts) im 2D-Raum orientiert und die daraus resultierenden Faserbahnen (hellblau: Faustareal, grün: Zehenareal).

Kasten 2: FMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung (grün: Funktionelle Areale/ Fasern der Zehenbewegung, hellblau: Funktionelle Areale/ Fasern der Faustbewegung). Diese Methode verwendet zur Visualisierung die funktionellen Areale, welche größer als die manuellen ROI sind (Kasten 3: ROI (rote Kreise) der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung (links); signifikante Voxelwolken (rechts) der funktionellen Areale bei Faustbewegung).

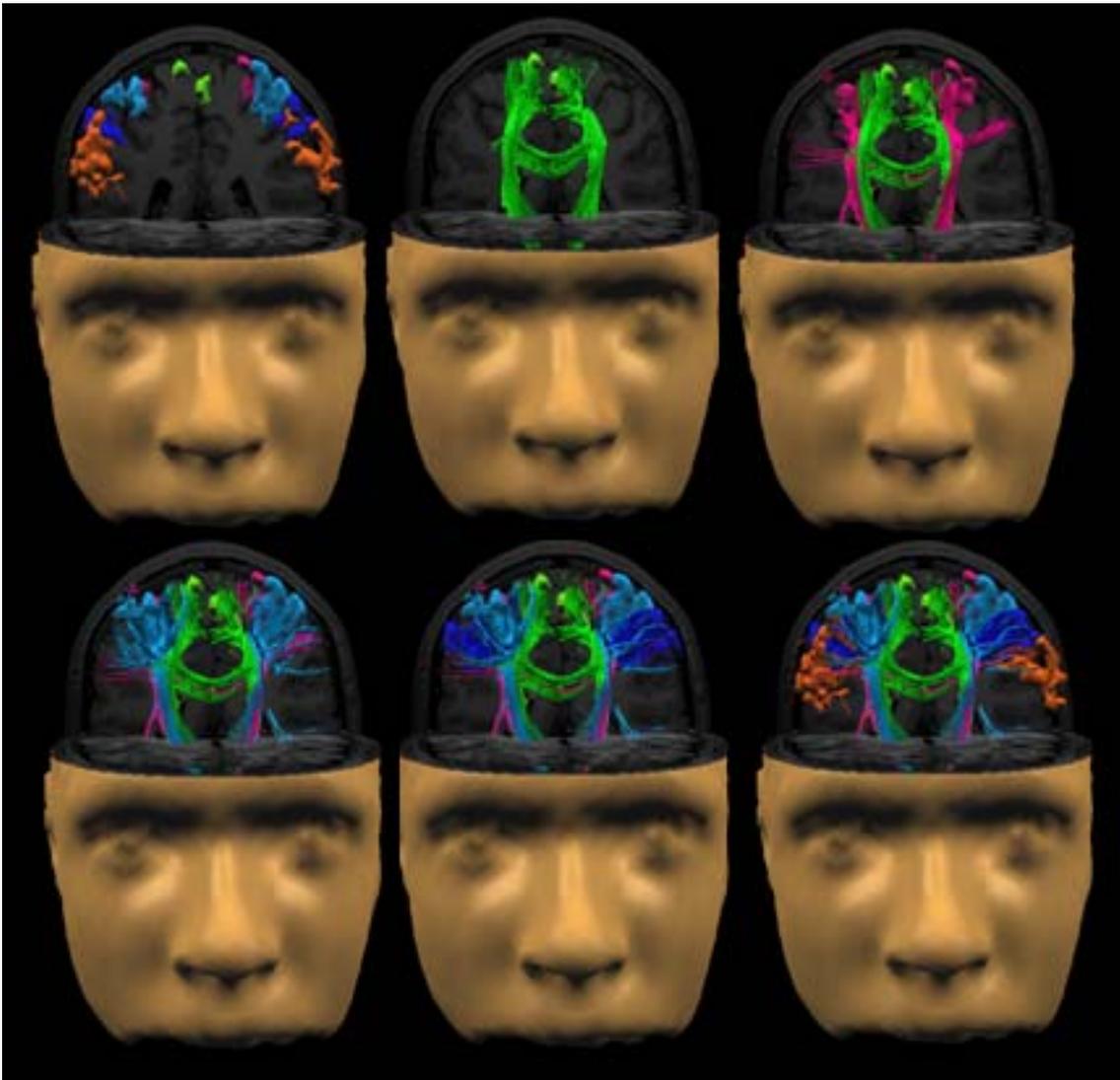


Abbildung 10: FMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung.

Darstellung der aktivierten Areale/ Faserbahnen für Zehen- (grün), Bizeps- (rosa), Faust- (hellblau), Lippen- (dunkelblau) und Zungenbewegung (orange). In der Capsula interna sind hindurchziehende Fasern für Zehen-, Bizeps- und Faustbewegung visualisiert. Die Bahnen der Lippen- und Zungenbewegung brechen ab. Einige der Fasern enden in den Basalganglien.

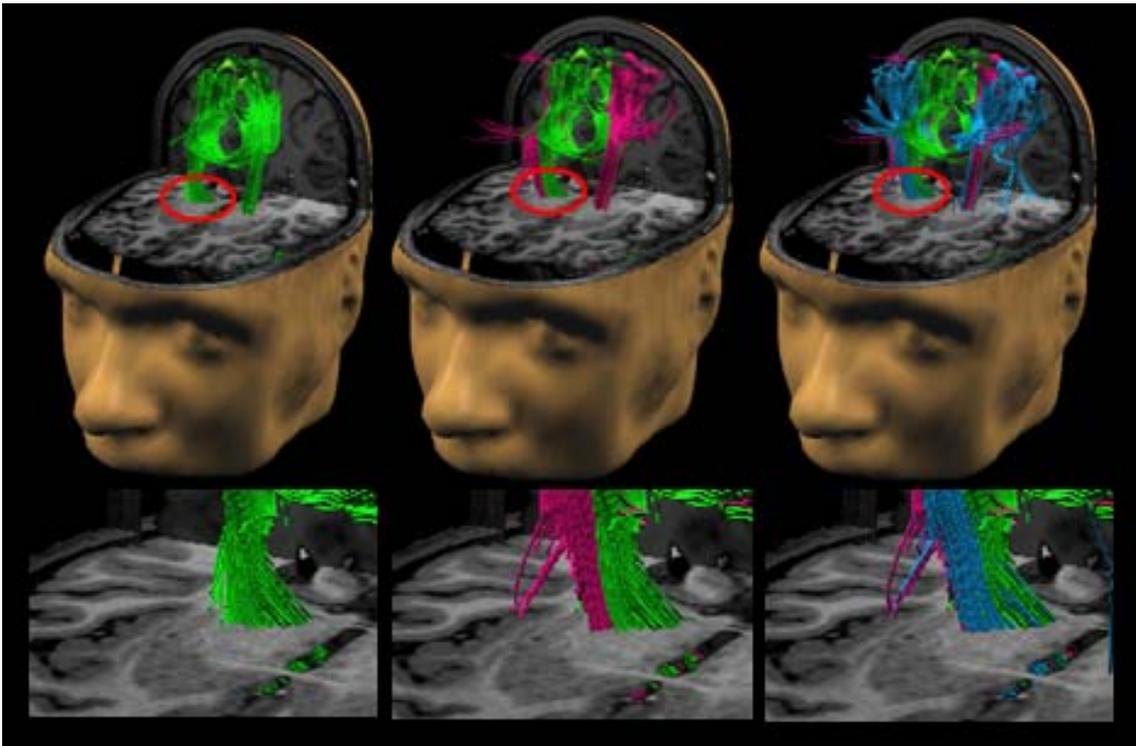


Abbildung 11: Somatotope Architektur der Faserbahnen (1).

Darstellung der somatotopen Architektur der Faserbahnen für Zehen- (grün), Bizeps- (rosa), Faustbewegung (hellblau) im posterioren Anteil der Capsula interna (posterior limb of internal capsule, PLIC). In der unteren Spalte sind vergrößerte Ausschnitte der jeweiligen zugehörigen Bilder der ersten Spalte präsentiert. Die Fasern der Faustbewegung sind auf Ebene der Capsula interna in anteriorer Richtung zu denen der Bizepsbewegung lokalisiert. Diese wiederum liegen antero-lateral zu den Bahnen der Zehenbewegung.

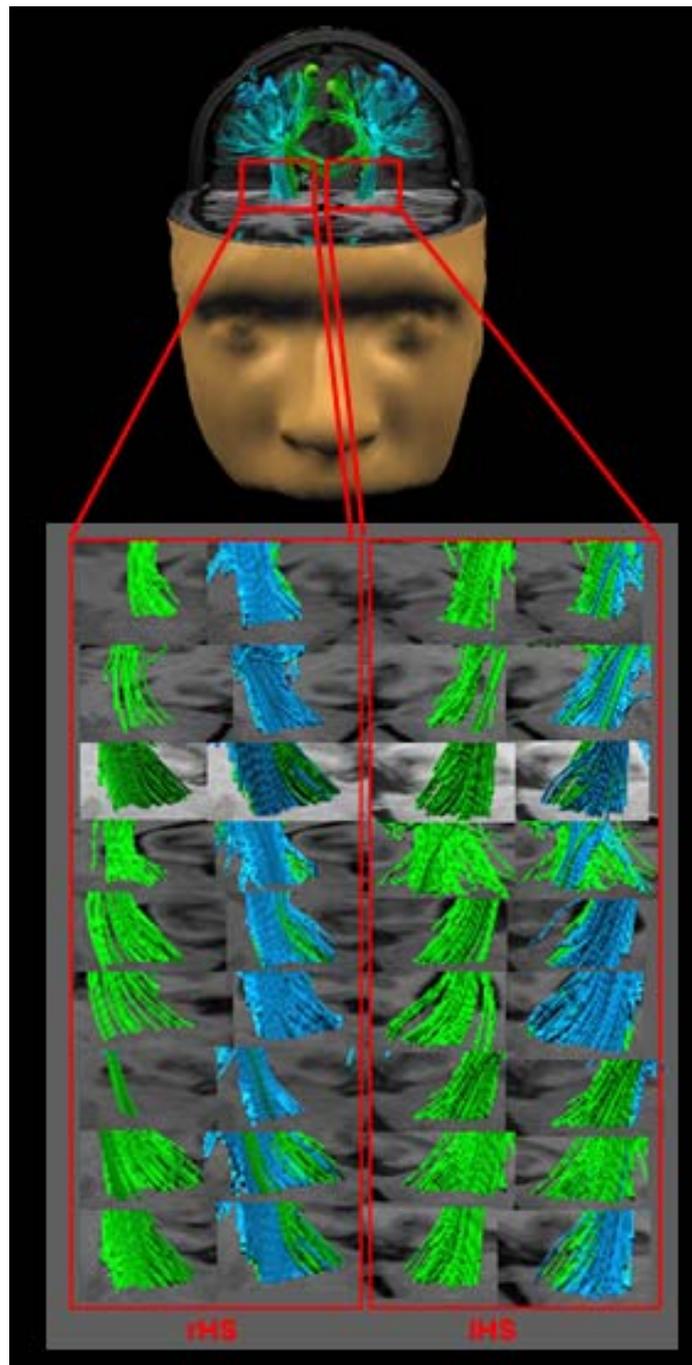


Abbildung 12: Somatotope Architektur der Faserbahnen (2).

Darstellung der individuellen somatopeten Architektur der Faserbahnen für Zehen- (grün) und Faustbewegung (hellblau) mittels fMRT basierter DTI-Faserbahndarstellung. Jeweils eine Reihe präsentiert einen Probanden mit Vergrößerungen der Capsula interna für die rechte Hemisphäre (rHS) und linke Hemisphäre (lHS). Die Probanden sind fortlaufend von oben nach unten aufgelistet (Proband 1-9). Dargestellt sind nur Probanden, bei denen eine beidseitige Bewegung für Faust- und Zehenbewegung durchgeführt wurde (vgl. Tabellen 8, A 17, A 18).

## **2. Patientenmessungen**

### **2.1. Funktionelle MRT**

Die verschiedenen Lokalisationen und Tumorarten können aus der Tabelle 12 entnommen werden. Eine fMRT-Messung wurde bei insgesamt 22 Patienten durchgeführt (vgl. Tabellen A 20, A 21, A 22). Bei den Patienten wurden zur Analyse der funktionellen MR-Daten individuelle Schwellenwerte gewählt. Für die Faustbewegung waren dies Schwellenwerte von  $t=5.6-6$  bei  $t(128)$  (dies entsprach  $p<0.001-0.044$  nach Bonferroni-Korrektur) mit maximalen statistischen Aktivierungswerten (maximal statistical value, T) von  $T=7.07-25.74$  für die rechte Hemisphäre und  $T=6.92-19.94$  für die linke Hemisphäre. Bei der Zehenbewegung wurden Schwellenwerte von  $t=5.25-6$  bei  $t(128)$  (dies entsprach  $p<0.001-0.047$  nach Bonferroni-Korrektur) mit maximalen Aktivierungswerten von  $T=7.94-28.49$  erzielt. Patient 19 erhielt zusätzliche Messungen für die Lippen- und Zungenbewegung. Die individuellen maximalen Aktivierungswerte und die Lokalisationen der Aktivierungsmaxima können aus den Tabellen im Anhang entnommen werden (vgl. Tabellen A 20, A 21, A 22). Die Daten zeigten interindividuelle Ergebnisse. Bei Tumoren, die sich nahe dem Kortex befanden, wurden veränderte und verdrängte Lokalisationen der funktionellen Areale vorgefunden. Bei 18 Patienten (Patienten 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22) konnten nach Auswertung der Daten signifikante Ergebnisse gewonnen werden (vgl. Tabellen A 20, A 21, A 22). In 4 Fällen konnten bei der Messung keine signifikanten Aktivierungen im Motorkortex erzielt werden (Patienten 3, 4, 11, 21). Hiervon war dies bei 3 Patienten (Patienten 3, 11, 21) wegen Bewegungsartefakten und bei 1 Patient (Patient 4) wegen Problemen mit der Compliance nicht erfolgreich. Auffällig war das Vorhandensein von Metastasen oder eines höhergradigen hirneigenen Tumors in den Fällen mit Bewegungsartefakten (vgl. Tabelle 13). Erhielt man signifikante Ergebnisse, konnte in allen Fällen der Gyrus präzentralis eindeutig

identifiziert werden. Von den 18 Patienten mit signifikanten Ergebnissen wurden 10 Patienten zur Steigerung der Interpretationsgenauigkeit und der besseren Einschätzung der funktionalen anatomischen Strukturen des Gehirns mehrmals gemessen (Patienten 5, 6, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22). Darunter befanden sich auch Patienten, bei denen in den ersten Messungen anhand der Überprüfung durch die Online-Auswertung unzureichende Ergebnisse erzielt wurden, und die daher eine wiederholte Messung desselben Paradigmas oder eine zusätzliche andere Bewegungsaufgabe erhalten haben. Eine einmalige Messung wurde bei Patienten mit guter Compliance und eindeutiger Lage der Raumforderung zur Zeitersparnis der Messung im klinischen Alltag durchgeführt. Beim Bewegungsprotokoll für die Zehenbewegung konnte ähnlich zu den Probanden ein einziges Areal dargestellt werden. In der Stärke der Aktivierungen gab es ähnlich zu den Probanden interindividuelle Unterschiede. In allen Untersuchungen konnten auch Aktivierungen im supplementär motorischen Areal, im parietalen und okzipitalen Kortex sowie im Kleinhirn auf der kontralateralen Seite bei der einseitigen Bewegung und bilateral bei der beidseitigen Bewegung aufgefunden werden.

Patienten	Histologie (WHO-Grad)	Lokalisation	Alter/ Geschl.	Händigkeit
1	Glioblastom (IV)	li fronto-temporal	75/ w	rechts
2	Glioblastom (IV)	li frontal	37/ w	rechts
3	Metastase (-)	li temporo-occipital	62/ w	rechts
4	Oligodendrogliom (II)	re temporo-parietal	61/ m	links
5	Glioblastom (IV)	re temporal	68/ m	links
6	Gliosarkom (IV)	li temporal	34/ m	rechts
7	Meningeom (II)	li parieto-occipital	54/ m	rechts
8	Astrozytom (II)	li fronto-temporal	40/ w	rechts
9	Astrozytom (II)	li temporal	54/ m	rechts
10	Gangliogliom (II)	li präzentral	62/ w	rechts
11	Glioblastom (IV)	re tief parietal	55/ m	rechts
12	Arachnoidalzyste (-)	re hochparietal	57/ w	rechts
13	Kavernom (-)	Parietal	49/ m	rechts
14	Glioblastom (IV)	li parietal	68/ w	rechts
15	Glioblastom (IV)	li fronto-temporal	73/ m	rechts
16	Glioblastom (IV)	li postzentral	78/ m	rechts
17	Glioblastom (IV)	li postzentral	58/ m	rechts
18	Glioblastom (IV)	li temporal	63/ w	rechts
19	Kavernom (-)	li präzentral	33/ w	links
20	Kavernom (-)	re präzentral	33/ m	rechts
21	Metastase (-)	re frontal	54/ w	rechts
22	Kavernom (-)	re fronto-parietal	37/ w	rechts

Tabelle 12: Intrakranielle Raumforderungen.

(re: rechts, li: links, Geschl.: Geschlecht, w: weiblich, m: männlich, (-): kein WHO-Grad vorhanden)

Patient	Histologie (WHO-Grad)	Lokalisation	Alter/ Geschl.	Begründung
3	Metastase (-)	li temporo-occipital	62/ w	Bewegungsartef.
4	Oligodendrogliom (II)	re temporo-parietal	61/ m	mangelnde Comp.
11	Glioblastom (IV)	re tief parietal	55/ m	Bewegungsartef.
21	Metastase (-)	re frontal	54/ w	Bewegungsartef.

Tabelle 13: Patienten ohne signifikantes Ergebnis.

Darstellung der Patienten ohne signifikantes Ergebnis nach der Analyse der fMRT-Messungen (re: rechts, li: links, Geschl.: Geschlecht, w: weiblich, m: männlich, (-): kein WHO-Grad vorhanden, Bewegungsartef.: Bewegungsartefakte, Comp.: Compliance).

## 2.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Alle 22 Patienten erhielten Diffusionsmessungen. In allen Fällen konnte die Analyse und die Auswertung mit Erfolg durchgeführt werden.

Die Darstellung der Faserbahnen in ihrem Verlauf stimmte mit den Ergebnissen aus den Probandenuntersuchungen überein. Unterschiede traten bei der Durchführbarkeit der Faserbahnverlängerung mittels FACT-Methode (vgl. Einleitung, 6.3. Visualisierung und Diffusions-Tensor-Bildgebung) in Form von Faserbahnabbrüchen auf. Ein solcher Abbruch des Faserbahnverlaufes konnte bei 7 Patienten (Patienten 3, 4, 6, 11, 14, 16, 21) festgestellt werden (vgl. Abbildung 15 und 16). Wie bereits erwähnt, wurden bei 4 Patienten (Patienten 3, 4, 11, 21) keine signifikanten Ergebnisse bezüglich fMRT-Analyse gefunden. Daher war eine fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung bei den Patienten in 15 Fällen möglich. Zwischen der Gruppe mit Faserbahnabbrüchen und der mit nicht-signifikanten Ergebnissen kam es bei den Patienten zu Überschneidungen (Patienten 4, 11, 21). Ein Faserbahnabbruch war in ödematös verändertem Gehirngewebe in der näheren Umgebung von Metastasen und höhergradigen Tumoren zu finden. Bei den Patienten (Patienten 5, 12, 16, 18, 19, 22) mit mindestens zwei gemessenen Bewegungsparadigmen konnte erfolgreich die kortikale Somatotopie und bei erfolgreicher Faserbahnvisualisierung (Patienten 5, 12, 18, 19, 22) ebenfalls die somatotopie Architektur der Faserbahnen visualisiert werden. In der folgenden illustrierten Fallvorstellung werden einzelne Patienten, die charakteristisch für die restlichen Auswertungen sind, präsentiert.

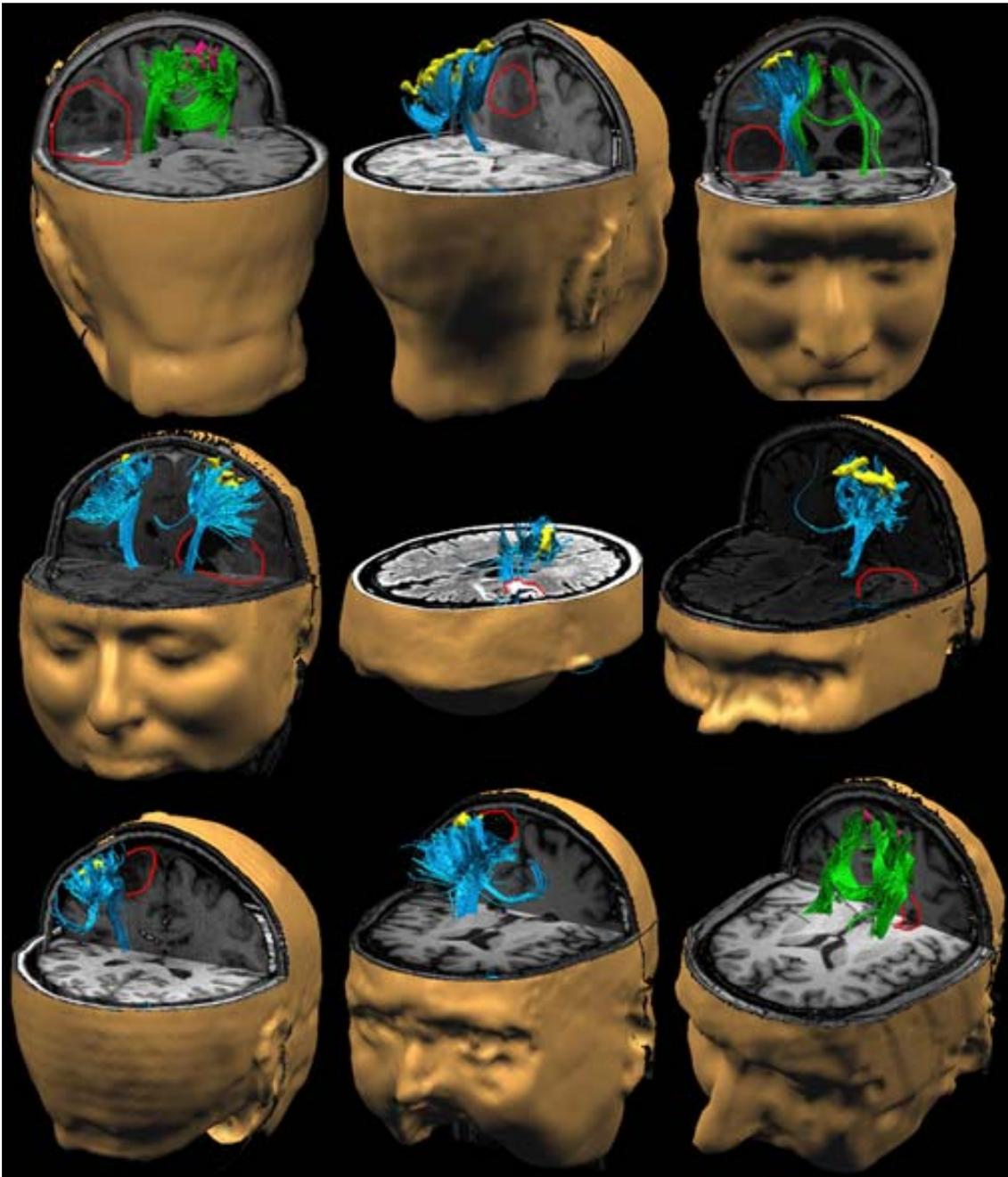


Abbildung 13: Patientenvisualisierungen (1).

Visualisierung des Faserbahnverlaufes in räumlicher Nähe zu den pathologischen Läsionen. (rosa: Funktionelle Areale der Zehenbewegung, grün: Faserbahnen der Zehenbewegung, hellblau: Faserbahnen der Faustbewegung, gelb: Funktionelle Areale der Faustbewegung, rote Markierung: Lokalisation der Läsion). Die Probanden sind von links oben nach rechts unten durchnummeriert (Patienten 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13).

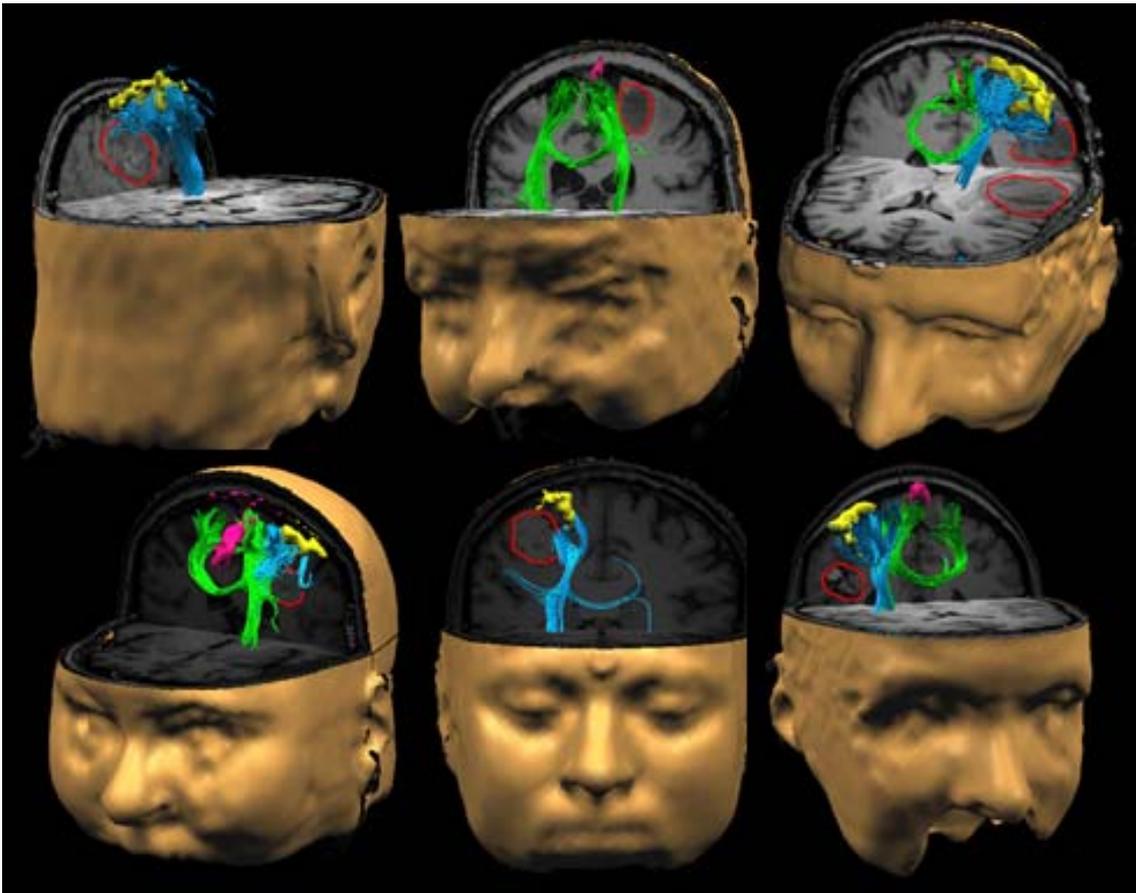


Abbildung 14: Patientenvisualisierungen (2).

Fortsetzung der Visualisierung des Faserbahnverlaufes in räumlicher Nähe zu den pathologischen Läsionen (rosa: Funktionelle Areale der Zehenbewegung, grün: Faserbahnen der Zehenbewegung, hellblau: Faserbahnen der Faustbewegung, gelb: Funktionelle Areale der Faustbewegung, rote Markierung: Lokalisation der Läsion). Die Probanden sind von links oben nach rechts unten durchnummeriert (Patienten 15, 17, 18, 19, 20, 22).

fMRT-Messung	
fMRT-Messungen	22
Messung mit Signifikanz ( $p < 0.05$ n. Bonf-K.)	18
Messung ohne Signifikanz ( $p > 0.05$ n. Bonf-K.)	4

Tabelle 14: Durchgeführte Messungen (1).

Darstellung der durchgeführten fMRT-Messungen und deren Auswertbarkeit (n. Bonf-K.: nach Bonferroni-Korrektur).

DTI-Messung	
DTI-Messungen	22
Faserbahnverlängerung erfolgreich	15
Faserbahnabbruch bei Visualisierung	7

Tabelle 15: Durchgeführte Messungen (2).

Darstellung der durchgeführten DTI-Messungen und deren Auswertbarkeit.

Patient	Histologie (WHO-Grad)	Lokalisation	Alter/ Geschl.	Begründung
4	Oligodendrogliom (II)	re temporo-parietal	61/ m	ödemat. Gew.
6	Gliosarkom (IV)	li temporal	34/ m	ödemat. Gew.
11	Glioblastom (IV)	re tief parietal	55/ m	ödemat. Gew.
14	Glioblastom (IV)	li parietal	68/ w	ödemat. Gew.
16	Glioblastom (IV)	li postzentral	78/ m	ödemat. Gew.
21	Metastase (-)	re frontal	54/ w	ödemat. Gew.

Tabelle 16: Faserbahnabbruch bei Diffusionstensorabbildung.

Auflistung der Patienten, bei denen es zu einem Faserbahnabbruch bei der Diffusionstensorabbildung gekommen ist (re: rechts, li: links, Geschl.: Geschlecht, w: weiblich, m: männlich, (-): kein WHO-Grad vorhanden, ödemat. Gew. : ödematöses Gewebe).

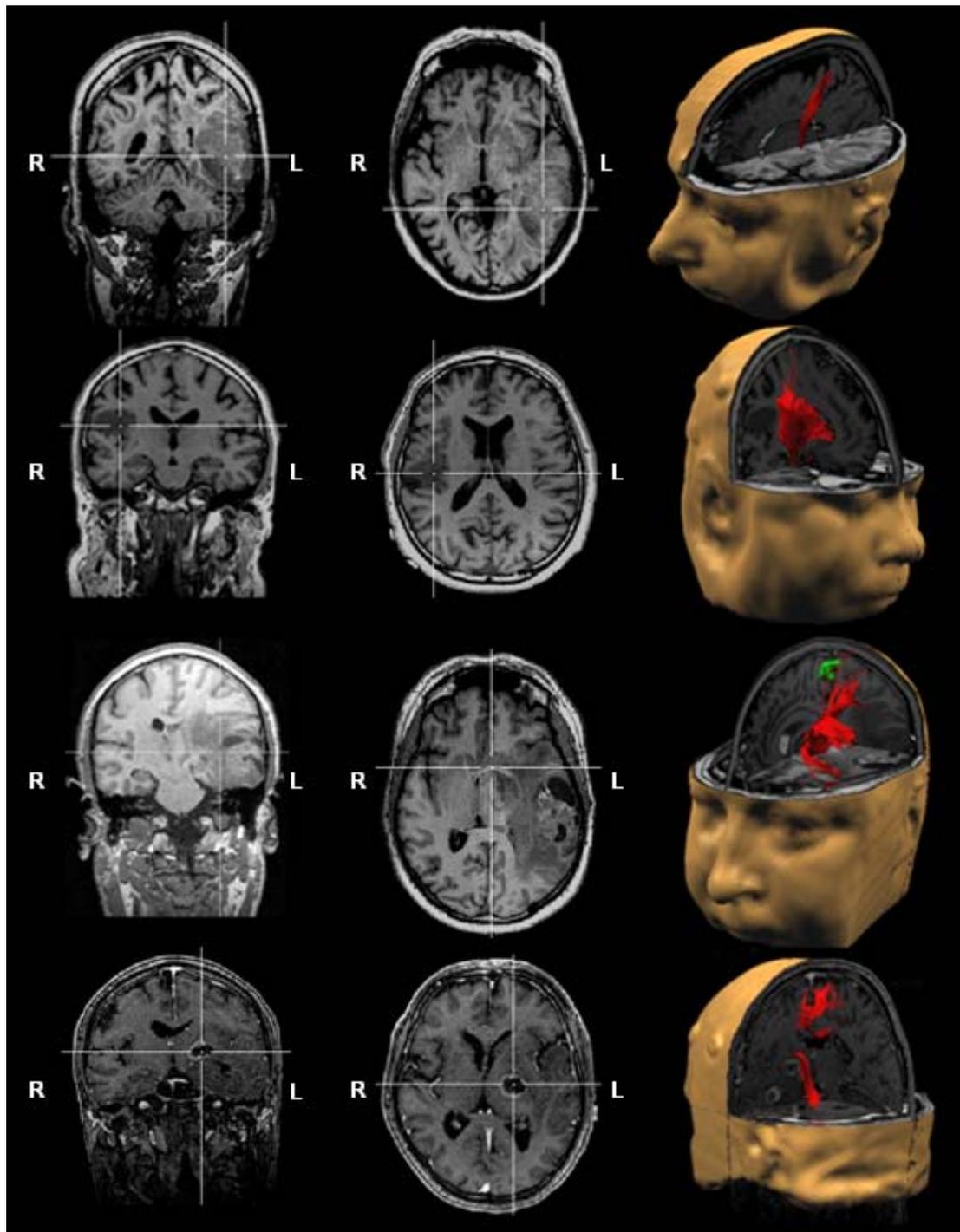


Abbildung 15: Patienten mit limitierter Visualisierung (1).

Visualisierung der Patienten bei denen ein Faserbahnabbruch aufgetreten ist. Es sind koronare und transversale Bilder zur Darstellung der Tumorlokalisation und eine 3D-Visualisierung im BrainVoyager-Programm abgebildet. Die abgebrochenen Fasern wurden mit einem unspezifischen ROI in der Capsula interna berechnet und sind zur besseren Verdeutlichung in rot dargestellt (grün: funktionelle Areale der Zehenbewegung). Die einzelnen Patienten sind von oben nach unten präsentiert (Patient 3, 4, 6, 11).

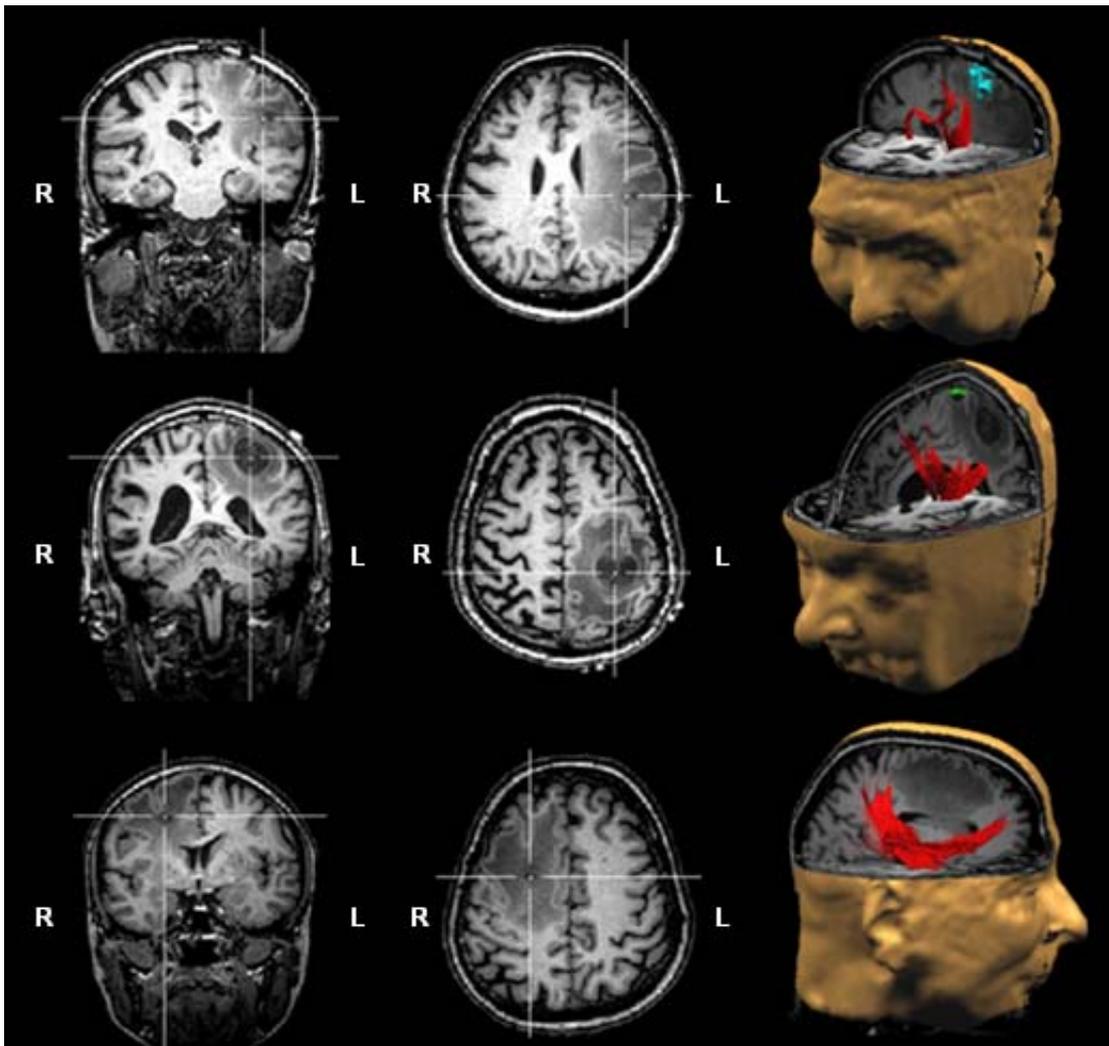


Abbildung 16: Patienten mit limitierter Visualisierung (2).

Visualisierung der Patienten bei denen ein Faserbahnabbruch aufgetreten ist. Es sind koronare und transversale Bilder zur Darstellung der Tumorlokalisation und eine 3D-Visualisierung im BrainVoyager-Programm abgebildet. Die abgebrochenen Fasern wurden mit einem unspezifischen ROI in der Capsula interna berechnet und sind zur besseren Verdeutlichung in rot dargestellt (grün: funktionelle Areale der Zehenbewegung, hellblau: funktionelle Areale der Faustbewegung). Die einzelnen Patienten sind von oben nach unten präsentiert (Patient 14, 16, 21).

## **2.3. Illustrierte Fallvorstellung**

Exemplarisch für die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit werden die Resultate von ausgewählten Patienten vorgestellt.

### **2.3.1. Patient 5**

Ein 68-jähriger Patient wurde wegen Aggressivität und dem Berichten von zusammenhanglosen Dingen stationär aufgenommen. Der Patient gab Kribbelmissempfindungen am linken Fußballen sowie der Großzehe an. Zudem klagte der Patient über gelegentliche Kopfschmerzen und Schwindelanfälle, die einmalig mit einer Bewusstlosigkeit einhergingen. Gelegentlich stoppte dem Patienten auch die Sprache. Bei der klinischen Untersuchung war der Patient wach, allseits orientiert und kooperativ. Im linken Bein gab er undifferenzierte sensorische Defizite an. In der konventionellen MR-Bildgebung zeigte sich eine rechts temporale, höhergradige, hirneigene Raumforderung (vgl. Tabelle 12). Aufgrund der Linkshändigkeit des Patienten und der Tumorlokalisation rechts temporal wurde zusätzlich eine weiterführende fMRT-Diagnostik zum Sprach- und motorischen Bewegungsmonitoring durchgeführt. Es wurden Faserbahnen des TCS für die Zehenbewegung und Faustbewegung dargestellt. Die fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung gestaltete sich problemlos und die somatotope Anordnung der Faserbahnen konnte visualisiert werden. Es kam zu keinem Abbruch der Faserbahnen durch ödematöses Hirngewebe. Aus den Tabellen A 20 und A 21, sowie der Abbildung 17 können die Lage, die Größe und die maximalen Aktivierungswerte entnommen werden. Die Schwellenwerte wurden für die fMRT-Auswertung individuell gewählt und betragen für die Faustbewegung  $t=5.6$  bei  $t(128)$  (dies entsprach  $p<0.001$  nach Bonferroni-Korrektur) und für die Zehenbewegung  $t=5.25$  bei  $t(128)$  (dies entsprach  $p<0.047$  nach Bonferroni-Korrektur). Abbildung 17 präsentiert die anatomisch enge Beziehung des Tumors zur Capsula interna und den Faserbahnen des motorischen Systems. Die Faserbahnen der Zehenbewegung führten nahe am

Tumor entlang und wurden durch dessen raumfordernde Wirkung eingeeengt. Dieser Befund stimmte mit dem klinischen Bild überein. Die Faserbahnen, die ihren Ursprung im Areal der Zehenbewegung (grün) hatten, befanden sich im posterioren Anteil der Capsula interna und waren räumlich bei einer axialen Schnittführung hinter den Fasern der Faustbewegung (hellblau) gelegen. Dies entspricht der somatotopen Anordnung der Fasern (vgl. Abbildung 17). Der Bildgebung folgte eine mikrochirurgische Tumorresektion unter begleitendem intraoperativen Sprach- und motorischen Bewegungsmonitoring. Auf der Basis der präoperativen MRT-Daten konnten sprach- und bewegungsrelevante Areale lokalisiert und erhalten werden. Der Patient tolerierte die Operation ohne weitere Komplikationen. Nach dem Eingriff wurden keine zusätzlichen neurologischen Defizite und insbesondere keine Beeinträchtigungen im Hinblick auf die motorische Funktion, sowie die Sprachproduktion und Perzeption festgestellt. In der Histologie wurde die Diagnose eines Glioblastoms (WHO-Grad IV) gestellt.

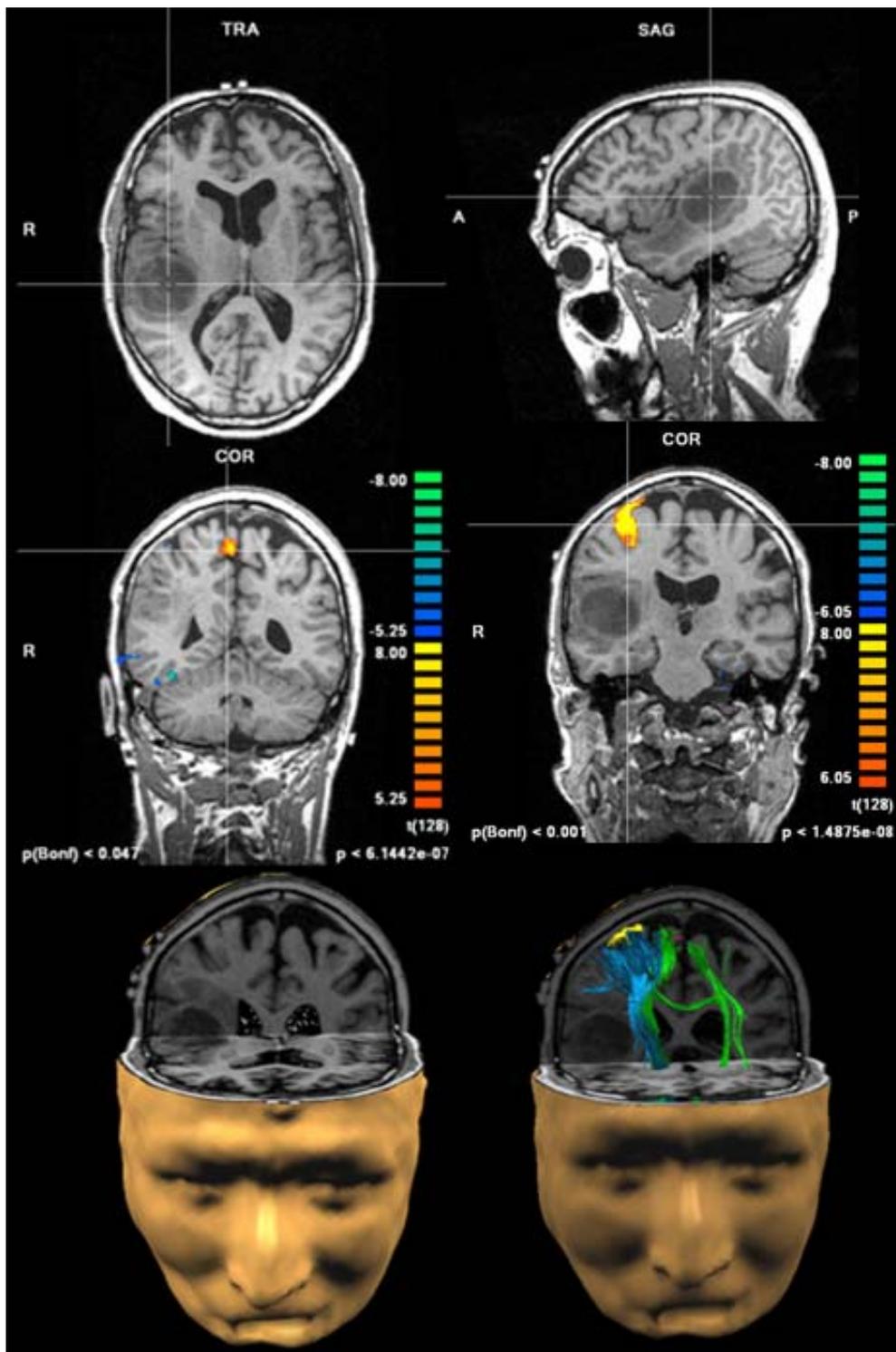


Abbildung 17: Visualisierung von Patient 5.

Lokalisation des Tumors in  $T_1$ -gewichteter MR-Darstellung und Visualisierung der aktivierten Areale im motorischen Kortex (Mitte links: Zehen, Mitte rechts: Faust), sowie Faserbahnen der Faust- (hellblau) und Zehenbewegung (grün). Die Faserbahndarstellung erfolgte mittels fMRT basierter DTI-Faserbahndarstellung (aktiviertes Faustareal: gelb, aktiviertes Zehenareal: rosa).

### **2.3.2. Patient 7**

Ein 54-jähriger Patient stellte sich wegen einer Visusverminderung und Gedächtnisstörungen in der Ambulanz der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen vor. Zudem litt der Patient an intervallartig auftretenden Kopfschmerzen und Kribbelmissempfindungen der rechten Hand. In der neurologischen Untersuchung wurden geringgradige sensible Defizite in der rechten Hand festgestellt. In der konventionellen MR-Bildgebung zeigte sich ein links parieto-okzipitaler Tumor mit großen zystischen Anteilen (vgl. Abbildung 18). Aufgrund der Tumorlokalisation wurde neben der weiterführenden fMRT-Diagnostik zur Darstellung der motorischen Areale ein Sprachmonitoring durchgeführt. In den funktionellen Bildern konnte aufgrund der raumfordernden Wirkung des Tumors eine veränderte Lokalisation des linksgelegenen Faustareals visualisiert werden (vgl. Abbildung 18). Zudem konnte eine Verdrängung der Faserbahnen in der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung festgestellt werden (vgl. Abbildung 18). Die mikrochirurgische Tumorresektion tolerierte der Patient ohne weitere Komplikationen. Nach problemlosem postoperativem Verlauf wurden keine motorischen Defizite oder weitere neurologische Symptome festgestellt. In der Histologie wurde die Diagnose eines Meningeoms (WHO-Grad II) festgestellt.

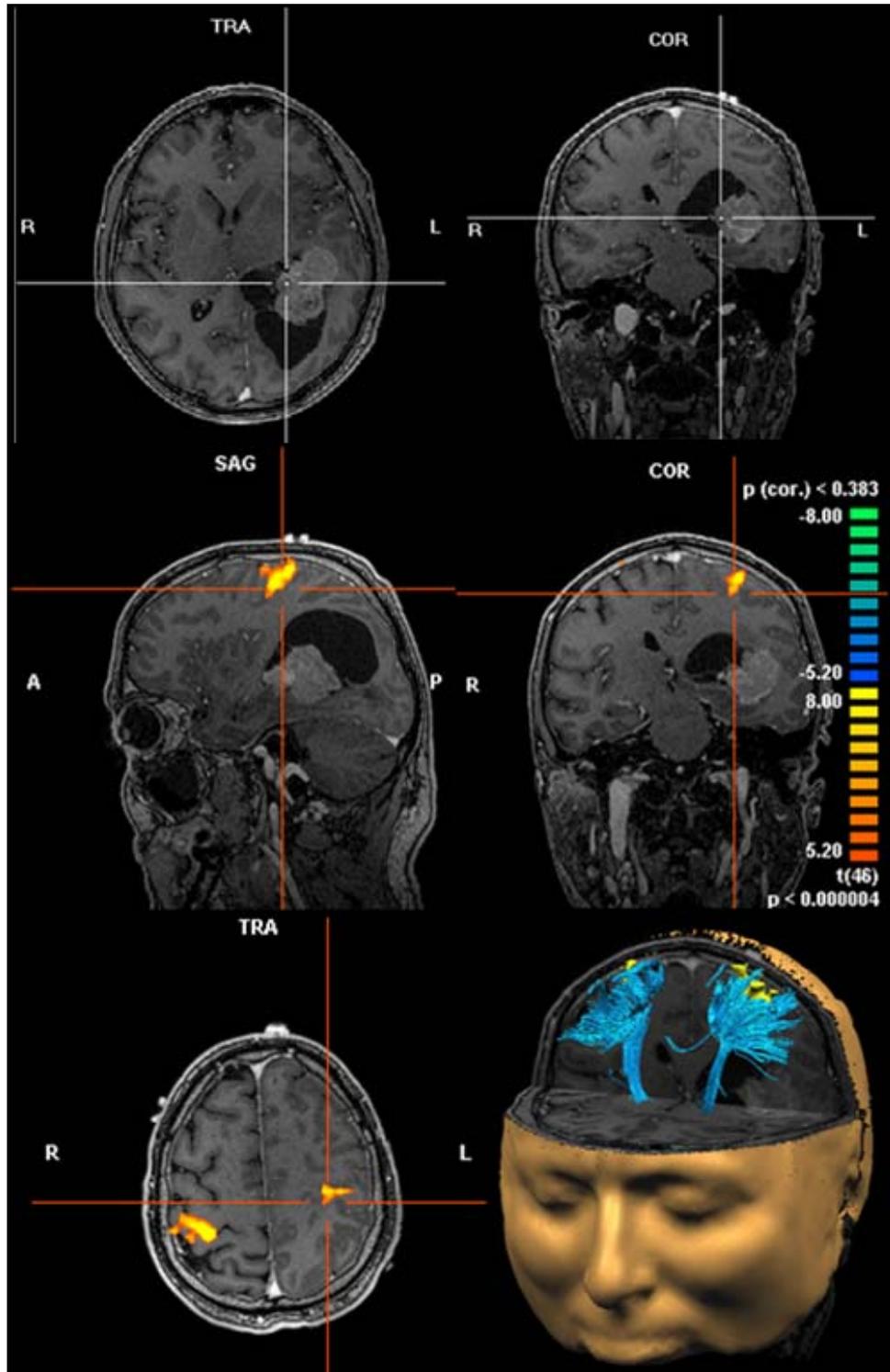


Abbildung 18: Visualisierung von Patient 7.

Darstellung der Lokalisation des Tumors in  $T_1$ -gewichteter MR-Darstellung, sowie Visualisierung des aktivierten Faustareals (gelb) und der zugehörigen Faserbahnen (hellblau). Die Faserbahndarstellung erfolgte mittels fMRT basierter DTI-Faserbahndarstellung.

### **2.3.3. Patient 19**

Ein 78-jähriger Patient wurde aufgrund neurologischer Herdsymptomatik auf die neurochirurgische Station eingewiesen. In der neurologischen Untersuchung wurden eine diskrete Hemiparese rechts mit Betonung im Arm und Bein, sowie eine diskrete Hypästhesie im rechten Arm, Bein und Trigemminusversorgungsgebiet festgestellt. Zudem zeigten sich rechts betonte Muskeleigenreflexe. In der konventionellen kernspintomographischen Bildgebung zeigte sich eine links postzentrale höhergradige Raumforderung mit ödematöser Schwellung des umgebenden Hirngewebes. In der zusätzlich durchgeführten funktionellen MR-Diagnostik zum Bewegungsmonitoring zeigte sich bei der Faustbewegung ein aktiviertes Areal mit enger räumlicher Beziehung zum Tumor (vgl. Abbildung 19). Die fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung war nicht erfolgreich, da eine Faserbahnvisualisierung in dem ödematös geschwollenen Hirngewebe nicht möglich war (vgl. Abbildung 19). Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden mittels ROI basierter DTI-Faserbahndarstellung durch ein ROI auf Ebene der Capsula interna unspezifische Bahnen bis zum Abbruch am Ödem visualisiert und in einer Bildgebung mit dem aktivierten Faustareal in Tumornähe dargestellt. Die mikrochirurgische Tumorresektion wurde vom Patienten ohne Komplikationen toleriert. In der Kontrolluntersuchung wurden leider erneut die Befunde einer armbetonten Hemiparese rechts sowie einer armbetonten Hypästhesie rechts erhoben. Weitere neurologische Symptome traten jedoch nicht auf. In der Histologie wurde die Diagnose eines Glioblastoms (WHO-Grad IV) gestellt.

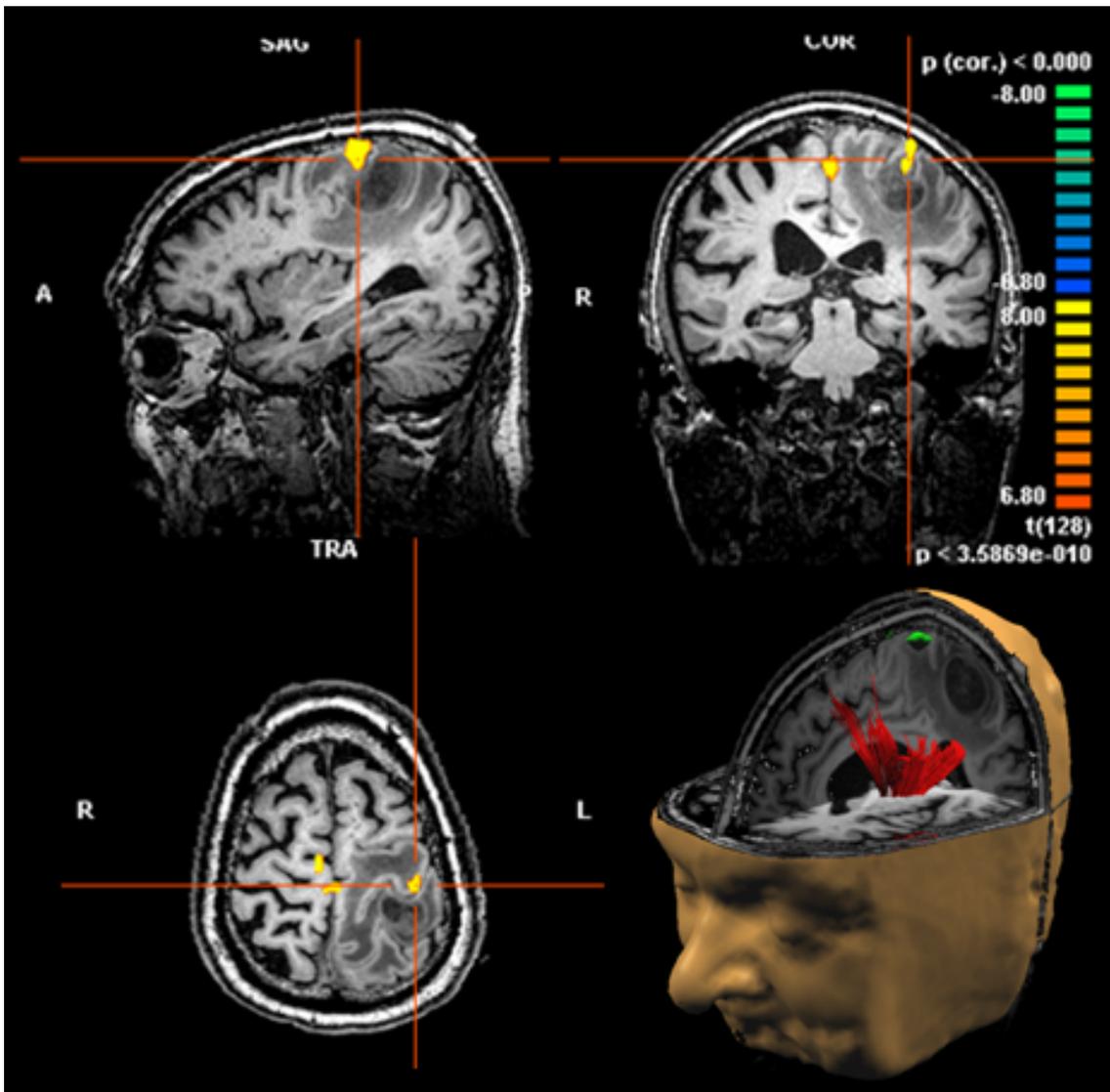


Abbildung 19: Visualisierung von Patient 19.

Lokalisation des aktivierten Faustareals (grün) in Tumornähe. Das Gewebe um den Tumor weist eine ödematöse Schwellung auf. Die Faserbahnen (rot) wurden zur besseren Verdeutlichung des Faserbahnabbruchs mit einem unspezifischen ROI in der Capsula interna visualisiert.

#### **2.3.4. Patient 20**

Ein 33-jähriger Patient erlitt nach einem Kopfball beim Fußballspielen Kribbelmißempfindungen des linken Unterarmes und der linken Hand, verbunden mit geringgradigen motorischen Defiziten. In der daraufhin durchgeführten kraniellen Bildgebung kam ein rechts zentrales Kavernom zur Darstellung (vgl. Abbildung 20). Nach entsprechender umfangreicher funktioneller Bildgebung zur Darstellung des Bewegungsareales der Faustbewegung im Motorkortex und der Faserbahnen des motorischen Systems, sowie zusätzlicher Visualisierungen sensibler Areale im Gyrus postzentralis, konnte auf Basis dieser präoperativen Information eine mikrochirurgische, navigationsgestützte und komplette Resektion des Kavernoms durchgeführt werden (vgl. Abbildung 20). Aus der Abbildung 20 kann die enge räumliche Beziehung der funktionellen Areale zum Kavernom entnommen werden. Diese wurden mittels Faustbewegung und sensibler Reizungen der linken Hand visualisiert. Das Kavernom übte auf die funktionellen Regionen der Faustbewegung, sowie der entsprechenden funktionellen Areale im Gyrus postzentralis eine raumfordernde Wirkung aus, die mit dem klinischen Bild in Einklang gebracht werden konnte. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Es traten keine weiteren neurologischen Defizite auf. In den postoperativen Kontrollen berichtete der Patient insgesamt von subjektivem Wohlbefinden. Die Missempfindungen des linken Unterarmes waren rückläufig und die Motorik, insbesondere der Hand, war regelrecht.

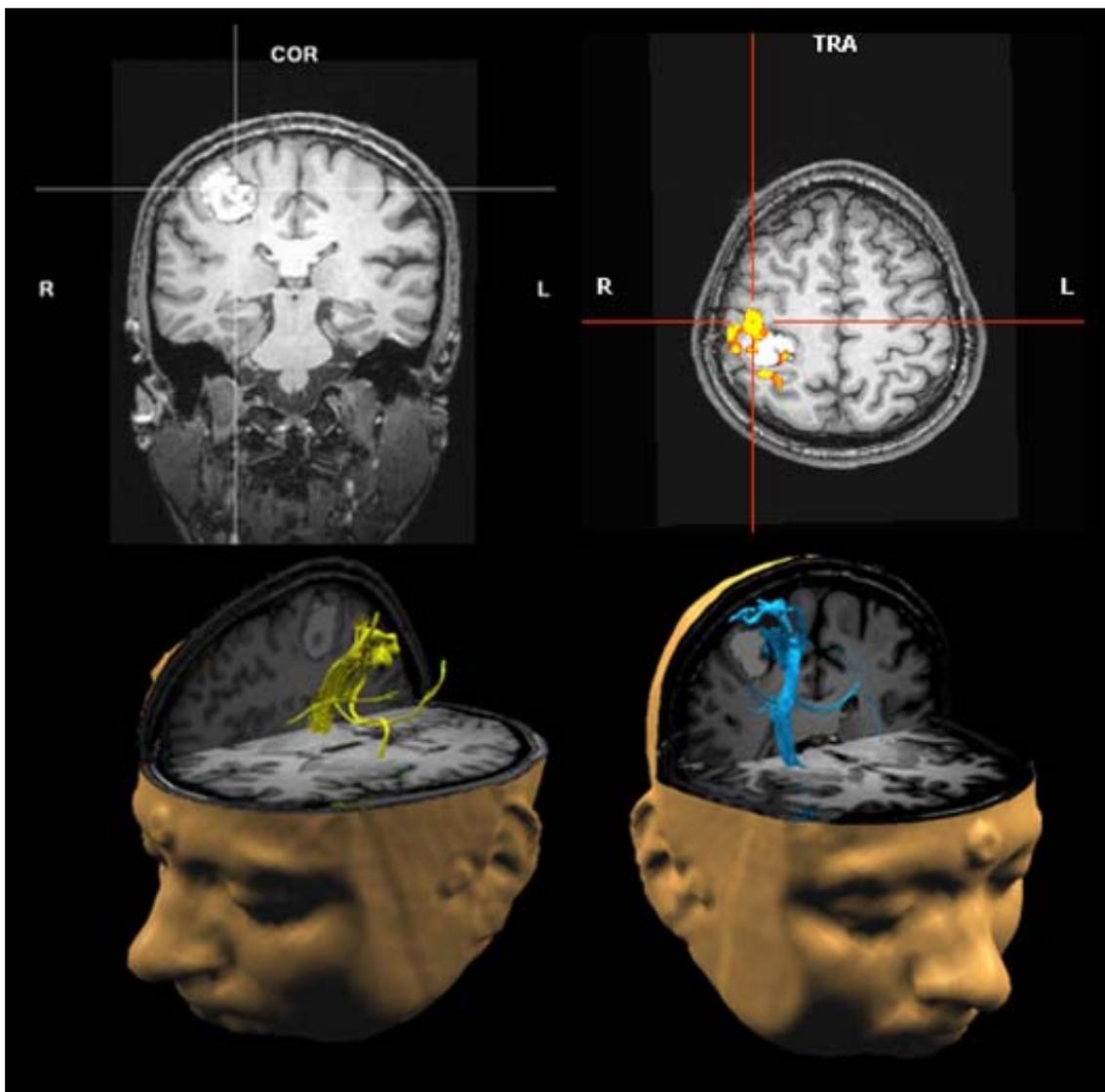


Abbildung 20: Visualisierung von Patient 20.

Visualisierung der Lokalisation des Tumors in T1-gewichteter MR-Darstellung und Darstellung der aktivierten Faustregion mit entsprechenden Faserbahnen (hellblau), sowie funktioneller Areale im Gyrus postcentralis (gelb) mittels fMRT basierter DTI-Faserbahndarstellung.

### **3. Zusammenfassung**

Die ausgewählten Paradigmen konnten bei allen Probanden erfolgreich verwendet werden und lieferten ein signifikantes Ergebnis zur Darstellung des motorischen Homunkulus und der Identifizierung des Gyrus präzentralis. Mit der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung gelang die Visualisierung eines durch die Capsula interna hindurchgehenden Faserbahnbündels, das einen mediosagittalen Ursprung hatte und der Lokalisation der Zehenregion entsprach. Faserbahnen, die aus der anatomischen Lokalisation der Faustbewegung oder im motorischen Homunkulus weiter lateral entsprangen, brachen auf Höhe des Corpus Callosum ab. Bei der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung wurden mehr Fasern visualisiert. Dies war durch die Verwendung funktioneller Areale im drei-dimensionalen Raum im Vergleich zu zwei-dimensionalen ROI basierend auf anatomischen Landmarken, die in ihrer Ausdehnung kleiner als die tatsächlichen funktionellen Regionen waren, bedingt. Die fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung unter Verwendung des FiberSorter-Programms konnte funktionell zusammengehörige Faserbahnen selektiver als mittels der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung visualisieren und ihren Ursprung aus dem motorischen Homunkulus darstellen. Mittels dieser Methode konnte die somatotope Anordnung der Faserbahnen in ihrem Verlauf, sowie beim Durchtritt durch die Capsula interna hindurch, differenziert visualisiert werden. Alle Faserbahnvisualisierungen zeigten im Vergleich zu anatomischen Atlanten und Lehrbüchern große Übereinstimmungen.

Die fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung konnte erfolgreich in ein klinisches Umfeld implementiert werden. Die Ergebnisse der kombinierten fMRT-DTI-Darstellung lieferten genaue und plausible Informationen in Bezug auf den Faserbahnverlauf in Relation zur Tumorlokalisation. Die Paradigmen konnten auch bei älteren Teilnehmern oder Patienten mit klinischen Auffälligkeiten erfolgreich angewendet werden. Vereinzelt traten Probleme bei der fMRT-Auswertung bei Patienten mit höhergradigen Tumoren und Metastasen auf. Die Auswertung der Diffusionstensordarstellung lieferte

bezüglich des Faserbahnenverlaufs und deren Darstellung in Kombination mit den Aktivierungen der funktionellen Areale identische Ergebnisse mit denen aus den Probandenmessungen. Die somatotope Architektur der Faserbahnen konnte bei den Patienten im klinischen Umfeld gezeigt werden. Bei ödematös verändertem Gehirngewebe kam es zum Abbruch der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung.

# **Diskussion**

## **1. Probandenmessung**

### **1.1. Funktionelle MRT**

Die fMRT ist eine spezielle Variante der MRT, die es ermöglicht, funktionelle Areale im Gehirn während einer bestimmten Aufgabe zu visualisieren. Die fMRT-Messungen dienen der Implementierung einer integrierten Darstellung aus DTI und fMRT in einer Bildgebung und deren Vergleich mit einer DTI-Faserbahndarstellung, die auf der manuellen Positionierung von ROI an speziellen Lokalisationen im Gehirn beruht.

Zur Etablierung der Methodik wurde der Versuchsaufbau durch die Wahl des Blockdesigns einfach verständlich gehalten. Dies wurde als notwendig erachtet, da die Probandenmessungen mit der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung als Grundlage für die Datenerhebung am Patientenkollektiv im klinischen Umfeld dienen sollten. Aus diesem Grund wurden einfache Bewegungsaufforderungen ausgewählt, von denen eine eindeutige Identifizierung des Motorkortex durch Aktivierungen im motorischen Homunkulus an typischen Lokalisationen bei lediglich geringer Kopfbewegung zu erwarten war. Zudem resultieren durch diese Aufgaben keine zu großflächigen Aktivierungen in motorischen Arealen, wie dies bei komplexen Bewegungsaufforderungen der Fall wäre (124, 125). Durch die verwendete Methodik versprach man sich eine erhöhte Compliance und eine verbesserte Auswertbarkeit der Ergebnisse.

Die Vorverarbeitung der Daten war notwendig, da auch bei guter Kooperation geringste Kopfbewegungen entstehen können (vgl. Material und Methodik, 3. Auswertung der fMRT-Daten). Es wurde hierbei ein standardisiertes Vorgehen angewandt, das eine Anzahl unterschiedlicher Schritte beinhaltete (45). Mittels

Bewegungskorrektur wurden aus den Datenserien artifizielle Signalschwankungen entfernt, welche als Effekte der motorischen Stimulation hätten interpretiert werden können. Die wichtigste Quelle dieser artifiziellen Signalschwankungen waren geringste Kopfbewegungen der Patienten. Die bei der Auswertung der fMRT-Daten verwendete strenge Regelung war notwendig, da bereits kleinste Kopfbewegungen zu Signalverzerrungen und einer erhöhten Varianz der Daten führen können (128). Unterschiedliche funktionelle Areale im Gehirn weisen eine enge räumliche Beziehung auf. Aus diesem Grund wurden, um Voxel eindeutig anatomischen Strukturen zuordnen zu können, strenge Korrekturbedingungen verwendet (vgl. Material und Methodik, 3. Auswertung der fMRT-Daten). Die Filterung der Daten und die damit verbundene zeitliche Glättung steigerte die Zuverlässigkeit der späteren statistischen Tests (39). Die Auswertung der Daten erfolgte anhand standardisierter Analyseverfahren, wobei eine Normalisierung, bzw. eine Überführung der Daten in einen standardisierten Raum nicht durchgeführt wurde (45). Für einen späteren Vergleich der Ergebnisse mit Patientendaten ist es erforderlich, die Darstellungen individuell auszuwerten. Es ist wenig sinnvoll, die Anatomie bei Gehirnen mit pathologischen Läsionen zu verändern, wenn die Daten eine präoperative Planung verbessern sollen. Es handelte sich somit um die Auswertung von einzelnen individuellen Fällen und nicht um eine gemittelte Studie. Die Beurteilung der funktionellen Daten wurde von Bandettini et al. beschrieben und das voxelorientierte Analyseverfahren entspricht der standardisierten Auswertung im BrainVoyager-Programm (2). Durch die vom Gerätehersteller bereitgestellte Online-Auswertung (Siemens, Nürnberg-Erlangen) bestand eine sofortige Kontrollfunktion, ob die Aufgaben ordnungsgemäß ausgeführt wurden. Hierdurch konnte bei einem absehbar schlechten Ergebnis eine erneute Messung durchgeführt werden, um ein besseres Resultat zu erzielen. Auch konnte bei absehbar guten Ergebnissen auf zusätzlich geplante Messungen verzichtet werden. Dies reduzierte die Dauer der Messung.

Die durch die fMRT erhaltenen Ergebnisse sind durch die Veränderungen der Blutoxygenierung mit den elektrischen Vorgängen im Gehirn korreliert und

besitzen eine gute räumliche Auflösung (36, 156). Die Kriterien zur Identifizierung des Motorkortex entsprachen der Methode von Pujol et al. (125). Die fMRT-Experimente zeigten vergleichbar zu anderen Studien motorassoziierte Aktivierungen, die erwartungsgemäß in dem Gyrus präzentralis, in dem für die Planung der Bewegung erforderlichen supplementär motorischen Areal, im parietalen oder im okzipitalen Kortex lagen (145, 152). Vergleichbar zu Lotze und seinen Arbeitskollegen eignete sich die vorgestellte Methodik die somatotope Architektur von funktionellen Arealen im Gehirn zu präsentieren (89). Es ist bekannt, dass mittels fMRT erfolgreich der funktionelle Aufbau und spezifische Areale im Gehirn bei differenzierten Aufgabenstellungen visualisiert werden können (46, 60, 74, 123, 124, 167). Zudem können bei einfachen Bewegungsexperimenten ebenfalls Aktivierungen im prämotorischen Areal und im Gyrus postzentralis aufgefunden werden (124). Für alle Bewegungsparadigmen wurden Aktivierungen auf beiden Hemisphärenseiten gefunden. Bei der Zehenbewegung war lediglich die Darstellung eines Areals möglich. Dies kann durch die enge räumliche Nähe der beiden Areale in den benachbarten mediosagittalen Hemisphärenanteilen des motorischen Homunkulus erklärt werden. Ähnlich zu den Ergebnissen von Wexler et al. zeigten die Resultate der fMRT-Experimente in der vorliegenden Arbeit eine große Reproduzierbarkeit und konnten jeweils in vergleichbaren Lokalisationen des motorischen Homunkulus aufgefunden werden (152). Trotz der vorgegebenen Bewegungsgeschwindigkeit wurden im primären Motorkortex individuelle und quantitative Unterschiede bei den maximalen Aktivierungsstärken vorgefunden. Diese Ergebnisse wurden ebenfalls durch die Arbeitsgruppe von Wexler et al. festgestellt (152). Die Autoren erklärten dies durch Interaktionen zwischen verschiedenen Gehirnregionen, die aufgrund Spezialisierungen einzelner Komponenten des motorischen Systems zu unterschiedlichen und heterogenen Aktivierungswerten bei den einzelnen Probanden führen können. Diese bestanden auch, wenn die Individuen gleiche Aufgaben in derselben Art ausführten. Zudem sollen Bewegungsgeschwindigkeit, Bewegungsstärke und Komplexizität der Aufgaben einen Einfluss auf die Aktivierungen im motorischen Kortex haben und zu

heterogenen Ergebnissen führen (34, 89, 132, 152). Die aktivierten Areale der Faustbewegung waren größer als die der Zehenbewegung. Dies entspricht den erwarteten Werten, da der Faustbewegung im motorischen Homunkulus ein größeres Repräsentationsgebiet zugrunde liegt (vgl. Einleitung, 2. Anatomie und Funktion des motorischen Systems).

Die fMRT ist in der Lage, mehrere miteinander in Verbindung stehende funktionelle Areale, die bei einer bestimmten Aufgabe aktiviert werden, gleichzeitig abzubilden (58). Bei der motorischen Handbewegung zum Beispiel werden bekannter Weise ebenfalls Aktivierungen im anterioren Bereich des Gyrus postcentralis gefunden (63, 164, 165). Dies kann durch das Vorhandensein von kortiko-kortikalen Fasern erklärt werden, die einen Teil der Pyramidenbahn mit dem postzentralen Anteil verbinden (145). Zudem induziert das Bewegen der Finger sensorische Afferenzen, die zu einer Aktivierung des Gyrus postcentralis führen (163). Die uneinheitliche Aktivierung anderer Areale kann zudem trotz standardisierter Methodik durch interindividuelle Unterschiede in der Durchführung der Aufgaben begründet werden (127, 133, 145, 152).

Die funktionelle Bildgebung kann zwar zur gleichen Zeit mehrere Gehirnareale visualisieren, doch ist diese Methodik nicht in der Lage, die anatomischen Verbindungen zwischen diesen Arealen darzustellen. Eine Kombination aus fMRT und DTI ist somit ein viel versprechendes Verfahren, dieses Problem zu lösen.

## **1.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung**

### **1.2.1. ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung**

Die Faserbahnen der weißen Substanz können nicht einzeln durch die konventionelle MRT identifiziert werden. Es ist schwierig abzuschätzen, wo diese lokalisiert sind und wie sie räumlich zueinander liegen. Die Vorteile der DTI liegen in der nicht-invasiven in vivo Darstellung. Dieses Verfahren kann

mehrmals wiederholt werden und ist schnell durchführbar. Die Darstellung des Diffusionstensors mittels color-map ist in der Lage, das Gehirn in Unterstrukturen einzuteilen, da die Bilder eine Information über die Richtung von Fasern einer Schicht liefern. Allerdings sind sie schwierig zu interpretieren und benötigen zusätzliches Wissen über den Verlauf der gesuchten Fasern (96). Aus diesem Grund ist eine drei-dimensionale Visualisierung erforderlich. Üblicherweise wird hierfür der FACT-Algorithmus verwendet, der reproduzierbare Ergebnisse liefert und große Übereinstimmungen mit Darstellungen aus anatomischen Atlanten und Lehrbüchern zeigt (72, 96, 103, 134, 137, 150). Bei dieser Methode ist die Faserbahndarstellung von der Wahl der Parameter abhängig.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Werte entsprachen den Angaben anderer Arbeitsgruppen (8, 9, 26, 30, 42, 62, 66, 85, 96, 119, 137). Der gewählte Wert für den Faserbahnabbruch von  $FA < 0.25$  gewährleistete eine realistische Identifikation der Richtung der Vektoren. Die Berechnung der Faserbahnen wird abgebrochen, wenn der FA-Wert zu niedrig und somit keine anisotrope Diffusion mehr vorhanden ist. Als Schwellenwert werden hierfür in anderen Studien üblicherweise FA-Werte von  $\geq 0.2$  angegeben (8, 9, 26, 30, 42, 62, 66, 85, 96, 119, 137). Der verwendete Abbruchwinkel für die Faserbahnberechnung von  $60^\circ$  stellte einen ausgewogenen Kompromiss zwischen dem Faserbahnabbruch, dem „Überwinden“ von Faserbahnkreuzungen und der anatomisch realistischen Darstellung von Faserbahnkrümmungen dar (54, 55). Die Arbeitsgruppe von Wakana et al. verwendete vergleichbare Parameter zur Erstellung eines Faserbahnatlas der weißen Substanz basierend auf Diffusionsdaten (150). Mittels Diffusionstensorbildgebung wurden bereits mehrere große Fasciculi im Gehirn, wie z.B. die geniculi-calcarinen Bahnen, der Fasciculus arcuatus und Teile des TCS dargestellt (24-26, 73, 137, 150). Hierbei handelt es sich um makroskopisch identifizierbare Bahnen mit homogenen Verbindungen, die erfolgreich mittels DTI wegen der ausgeprägten anisotropischen Diffusion entlang der Faserbahnen visualisiert werden können. Die Ergebnisse zeigten Übereinstimmungen mit den Resultaten aus postmortalen Studien,

intraoperativen Stimulationen sowie transkraniellen Magnetstimulationen (1, 17, 23, 28, 41, 94, 95, 101, 114, 139, 144). In der vorliegenden Arbeit wurde mit der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung zur Visualisierung des TCS eine bei gesunden Probanden etablierte Methode verwendet (24, 25, 30, 73, 98, 99, 137, 143, 150, 158, 162). Die ROI wurden hierbei in markante und damit leicht auffindbare Lokalisationen des Gehirns eingezeichnet (164). Hierdurch konnten Bahnen des TCS mit Ursprung in mediosagittalen Gehirnabschnitten als durchgängiges Faserbahnbündel visualisiert werden, während Fasern aus lateral gelegenen Arealen abbrachen. Dies ist im Verlauf des TCS an den Kreuzungsstellen mit dem Corpus callosum und der Corona radiata aufgetreten. Es ist jedoch bekannt, dass sich der TCS, aus allen Lokalisationen der funktionellen Areale des motorischen Homunkulus im primären Motorkortex kommend, auffächert, eine Rotation vollzieht und bei der Durchquerung der Capsula interna gebündelt wird (vgl. Einleitung, 2. Anatomie und Funktion des motorischen Systems). Das Abbrechen der Faserbahnen aus den lateral gelegenen Regionen kann durch das Auftreten von so genannten Singularitäten erklärt werden (4). Singularitäten sind definiert als Bereiche bei der Faserbahndarstellung, in denen keine eindeutige Hauptdiffusionsrichtung angegeben werden kann. Dies ist zum Beispiel bei der planaren Diffusion (vgl. Einleitung, 6. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)) der Fall, bei der sich z.B. Faserbahnen innerhalb eines Voxels kreuzen (4, 48). Bei der DTI wird jedoch angenommen, dass innerhalb der Voxel eine homogene Faserstruktur herrscht. Allerdings sind die Voxel im Vergleich zu den Fasern, die gemessen werden sollen, sehr groß. In der vorliegenden Arbeit wurde z.B. eine Voxelgröße von 1.86x1.86x2.5 mm gewählt. Bei einem Durchmesser einer einzelnen Faser von rund 1  $\mu$  m sind die Voxel somit bis zu 1000-mal größer. Folglich können sich in Voxeln Faserbahnen befinden, die in unterschiedlichen Richtungen verlaufen. Dies hat einen Verlust der Anisotropie zur Folge, die zu Singularitäten führt. Innerhalb eines Voxels kann eine große Anzahl an Fasern mit verschiedenen Durchmessern vorhanden sein. Der TCS beinhaltet Fasern, deren Durchmesser 25  $\mu$  m erreicht. Die Mehrheit der Fasern hat jedoch einen Durchmesser von weniger als 1  $\mu$  m (20). In den verschiedenen Gehirnarealen bestehen große

Unterschiede bezüglich der Konzentration an Faserbündeln und eine Mischung aus verschiedenen Faserbahnarten (vgl. Einleitung, 2. Anatomie und Funktion des motorischen Systems). Dies muss bei der Positionierung der ROI in der weißen Substanz beachtet werden (24, 25, 91, 150). Eine kleine Positionsveränderung des ROI führt somit zu einer stark veränderten Darstellung der Faserbahnen. Die ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung unterliegt folglich einer großen Benutzerabhängigkeit (engl. interobserver variability). Zudem kann nicht immer sicher von der tatsächlichen Lokalisation des Bewegungsareals im primären Motorkortex ausgegangen werden. Auch haben verschiedene Experimente gezeigt, dass zwischen den funktionellen Arealen Überlappungen bestehen. So können z.B. die kortikalen Fingerareale untereinander (70, 142) und die funktionellen Regionen des gesamten Armes (29, 43, 127) nicht zweifelsfrei voneinander abgegrenzt werden. Grafton und seine Arbeitsgruppe erklärten dies durch das Benutzen verschiedener Muskelgruppen bei der Faustbewegung. Zusätzlich konnten sie bezüglich der Lokalisation der funktionellen Areale im Kortex eine interindividuelle Variabilität zeigen (43). Eine manuelle Positionierung der ROI ohne das Wissen über die tatsächliche Lokalisation der funktionellen Areale ist folglich nicht optimal zur selektiven Faserbahnvisualisierung geeignet (49, 137).

### ***1.2.2. fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung***

Lediglich das Wissen über die Endpunkte, bzw. den Beginn von Faserbahnen, ermöglicht eine spezifischere Visualisierung. Da diese in den funktionellen Arealen lokalisiert sind, erscheint es sinnvoll, sie mittels fMRT darzustellen und mit der DTI-Visualisierung zu kombinieren. Schonberg und seine Mitarbeiter implementierten eine Kombination aus fMRT und DTI, die sie ebenfalls fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung genannt haben (137). Doch wurden hierbei die ROI nach der kombinierten Visualisierung immer noch manuell unter die aktivierten Areale eingezeichnet und das Problem der Benutzerabhängigkeit nicht vollständig gelöst. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode verwendet, bei der die drei-dimensionalen funktionellen Areale als

Startregionen der Faserbahnberechnung verwendet wurden. Mit dem FiberSorter-Programm wurde hierfür ein hauseigenes Auswertungsverfahren entwickelt und eingesetzt. Die willkürliche und benutzerabhängige Festlegung der ROI wurde somit durch die Verwendung der aktivierten Areale aus der fMRT-Bildgebung abgelöst. Kim et al. haben eine Integration aus DTI und fMRT verwendet, um kleinere, visuelle Faserbahnverbindungen im okzipitalen Kortex zu visualisieren. Diese Fasern sollen im visuellen System notwendig sein (66). Jedoch lässt sich aufgrund der methodisch bedingten Limitationen der Faserbahndarstellung mittels DTI über den Versuch der Visualisierung kleiner, bisher noch nicht beschriebener und inhomogener Verbindungen diskutieren. Als Erweiterung konnten in der vorliegenden Arbeit spezifische Faserbahnen des motorischen Systems differenziert werden. Da die Faserbahnberechnung mittels fMRT basierter DTI-Faserbahndarstellung direkt unter Einbeziehung der funktionellen Areale erfolgte, konnten die Fasern selektiver dargestellt und den einzelnen Arealen genauer zugeordnet werden. Die aktivierten Areale entsprachen den tatsächlichen funktionellen Regionen. Werden diese dreidimensionalen Strukturen als ROI verwendet, sind sie in ihrer Ausdehnung größer als die ROI, die bei der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung auf charakteristische anatomische Lokalisationen im 2D-Raum begrenzt sind. Folglich können mehr Faserbahnen dargestellt werden. Dies kann die Visualisierung von weiter lateral gelegenen Bahnen der Faustbewegung bei der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung im Vergleich zu der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung erklären. Das methodisch bedingte Problem der Singularitäten kann damit allerdings ebenfalls nicht gelöst werden.

Die kranial-kaudalen Faserbahnen enthalten nicht nur den TCS, sondern ebenfalls eine Vielzahl anderer Bahnen (vgl. Einleitung, 2. Anatomie und Funktion des motorischen Systems). Einige der visualisierten Fasern, die mit dem Motorkortex in Beziehung stehen, endeten in den Basalganglien. Diese Ergebnisse können auch in anderen Arbeiten gefunden werden und entsprechen den Angaben anatomischer Lehrbücher (14, 74, 134, 154). Faserbahnen, die durch das Corpus callosum in homologe, spiegelbildliche Areale auf der anderen Hemisphäre führen, wurden zudem bereits von Nolte

vorgelegt (105). Eine Darstellung aller an einer Bewegung beteiligten Bahnen erscheint als viel versprechend, da kortikale Regionen untereinander vernetzt sind und nicht einzelne Fasern bei einer Stimulation im Gehirn aktiviert werden (74). Vielmehr erfolgt dies in funktionellen Zusammenschlüssen mehrerer kortikaler Areale und Faserbahnsysteme (61). Somit erscheint es zweckmäßig zu sein, nicht einzeln manuell selektierte Fasern, sondern alle funktionellen Fasern, die an der Bewegung beteiligt und als System zusammengefasst sind, mittels fMRT basierter DTI-Faserbahndarstellung zu visualisieren.

Die Arbeitsgruppe von Zarei et al. präsentierte den Aufbau der gesamten Capsula interna und zeigte hierbei die Lokalisation der motorischen Faserbahnen in dem posterioren Anteil (posterior limb of internal capsule, PLIC) (166). Zudem konnten sie überlappende Anteile der motorischen Bahnen mit prämotorischen Fasern, die ihrer Auffassung nach anterior zu diesen liegen, und weiter posterior gelegenen sensorischen Fasern zeigen. Holodny und Mitarbeiter waren in der Lage, dem TCS in der Capsula interna eine detaillierte Lokalisation zuzuschreiben. Demzufolge liegen die Fasern im dritten Viertel der in vier gleiche Teile von anterior nach posterior geteilten PLIC (53). Weiterhin war es ihnen möglich, die Fasern der Handbewegung antero-lateral zu den Fasern der Zehen zu visualisieren. Allerdings haben sie, ähnlich zu den stereotaktischen Stimulationsversuchen von Bertrand et al., hierbei auch Überlappungen und Durchmischungen der Fasern festgestellt (19, 53). Andere Studien hingegen befürworten die Annahme, dass die Fasern der Hand eher antero-medial zu den Zehenfasern gelegen sind (19). Momentan besteht diesbezüglich und über den exakte Aufbau des TCS eine kontroverse Diskussion (32, 142). Es besteht sogar Uneinstimmigkeit darüber, ob der TCS überhaupt eine somatotope Architektur aufweist. Die vorliegende Arbeit unterstützt allerdings im Hinblick auf den somatotopen Aufbau des TCS sowie der Anordnung der verschiedenen Fasern auf Ebene der Capsula interna die Auffassung von Holodny und seinen Kollegen (53). Es konnten Hand- und Bizepsfasern visualisiert werden, die antero-lateral zu denen der Zehenfasern lagen. Zudem konnten Überlappungen dargestellt werden, was den Ergebnissen von Bertrand et al. entspricht (19). Der von anderen Autoren

beschriebene Eindruck der antero-medialen Position der Handfasern zu den Zehenfasern könnte durch die teilweise auftretende Überlappung der beiden Faserbündel entstehen (19). Holodny et al. verwendeten zur Darstellung des TCS eine ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung und in zwei Fällen eine Kombination mit der fMRT. Allerdings erfolgte diese ohne Fusion der beiden Visualisierungsmethoden. Die präsentierte Methode in der vorliegenden Arbeit konnte, dem momentanen wissenschaftlichem Stand nach, zum ersten Mal mittels integrierter fMRT- und DTI-Visualisierung in einer Bildgebung spezifisch differenzierte Faserbahnen des motorischen Systems sowie dessen somatotopen Aufbau auf Ebene der Capsula interna darstellen.

## **2. Patientenmessung**

### **2.1. Funktionelle MRT**

Der Versuchsaufbau ermöglichte es, eine Methodik zur funktionellen Messung des Motorkortex in den klinischen Alltag zu etablieren. Durch die einfache Gestaltung der Bewegungsaufforderungen konnten auch ältere Patienten und Patienten mit klinischen Auffälligkeiten erfolgreich gemessen werden. In der klinischen Anwendung besitzt die fMRT in der Neurochirurgie zur präoperativen Planung einen hohen Stellenwert, da sie eine hohe Effizienz zur Identifizierung von funktionellen Arealen, wie dem primären Motorkortex und den sprachrelevanten Arealen innerhalb des Gehirns besitzt (138, 145). In der Neurochirurgie sind der Gold-Standard zur Identifizierung wichtiger kortikaler Areale bei Tumorpatienten die intraoperative Stimulation und die Ableitung evozierter Potentiale. Beide Verfahren sind jedoch invasiv und ermöglichen keine präoperative Planung. Hierfür ist am besten die fMRT geeignet (67, 130). Diese wurde durch invasive Verfahren wie intraoperative Stimulation, evozierte Potentiale, Magnetenzephalographie, transkranielle Magnetstimulation validiert und zeigte hierbei eine gute räumliche Auflösung (1, 31, 41, 100, 123, 129, 130, 138, 145, 165). Bei Gliompatienten erbrachte die fMRT basierte Tumorresektion bezüglich des postoperativen Ergebnisses und der Erhaltung der motorischen Funktion große Vorteile (160). Wie in der Studie von Pujol et al. (124) war es in der vorliegenden Arbeit beim Großteil der untersuchten Patienten möglich, den primären Motorkortex zu visualisieren, den Gyrus präzentralis, sowie den Sulkus zentralis eindeutig zu identifizieren und das Gewebe zwischen dem funktionellen Areal und der Raumforderung darzustellen. Eine Ausnahme stellten Patienten dar, bei denen höhergradige hirneigene Tumoren oder Metastasen vorlagen. Kamada et al. berichteten, dass der durch die raumfordernde Wirkung gesteigerte intrakranielle Hirndruck einen Einfluss auf die Ergebnisse der fMRT-Messung haben kann (64). Verwirrung, Hemiparesen,

reduzierter Antrieb und Klaustrophobie können somit die klinischen Korrelate von nichtsignifikanten fMRT-Ergebnissen sein. Zudem können hirneigene Tumoren mit Begleitödem einen Einfluss auf den BOLD-Effekt ausüben, indem sie die Signalstärke der Aktivierungen verringern oder zu Signalartefakten führen (165). Es ist bekannt, dass das Kontrollieren der Bewegungsintensität bei Patienten erschwert ist und zu Unterschieden in den Bewegungsmustern und den hieraus resultierenden maximalen Signalstärken führen kann (58, 145, 152). Die Verwendung der vom Gerätehersteller bereitgestellten Online-Auswertung und die daraus resultierende Möglichkeit, einzelne Paradigmen mehrmals oder andere Paradigmen zusätzlich zu messen, konnte dazu beitragen, die Anzahl an signifikanten Ergebnissen zu erhöhen. Jedoch bestehen ebenfalls in der vorliegenden Arbeit interindividuelle Unterschiede bezüglich der maximalen Signalstärke. Aufgrund der verschiedenen Tumortypen, deren jeweiligem Schweregrad und der hieraus resultierenden Beeinträchtigung der funktionellen Areale, wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. In der vorliegenden Arbeit wurden funktionelle Areale präsentiert, die nicht in der angenommenen Lokalisation im Gehirn angetroffen wurden. Es ist bekannt, dass ein raumfordernder Tumor das Repräsentationsgebiet eines funktionellen Areals verändern und verdrängen kann (129, 165). Zudem besteht die Möglichkeit des Gehirns zur Kompensation von Funktionsausfällen, die möglicherweise auf dem Phänomen der Plastizität des Gehirns basieren (129, 136). Aus diesem Grund warnen Roux und dessen Arbeitsgruppe davor, aus negativen Ergebnissen der fMRT zu schließen, dass Areale ohne Funktion seien (129). Außerdem wird beschrieben, dass auch die kontralaterale Hemisphäre bei Läsionen im Gehirn Aufgaben übernehmen kann. Dieses Phänomen kann durch das Vorhandensein funktionell relevanter, ipsilateraler Faserbahnen erklärt werden (129, 136, 151). In Fällen mit veränderter Lokalisation der aktivierten Areale und Tumoren, die in der Nähe des Motorkortex lokalisiert sind, erscheint es somit sehr sinnvoll, die fMRT mit der DTI-Faserbahndarstellung zu kombinieren.

## **2.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung**

Tumoren in räumlich enger Beziehung zum motorischen System stellen für die mikrochirurgische Resektion in der Neurochirurgie eine große Herausforderung dar. Die DTI kann verwendet werden, um Strukturen der weißen Substanz in der Nähe von intrakraniellen Raumforderungen zu visualisieren (41, 55, 78, 97, 155, 161). Dies ist bedeutend für die postoperative Erhaltung der motorischen Funktion bei Raumforderungen in der Nähe von wichtigen Strukturen der weißen Substanz.

Beim komplexen Aufbau des Gehirns ist zur Darstellung spezifischer Faserbahnen das Wissen über den genauen Ursprungsort der Bahnen erforderlich. Zu diesem Zweck wird üblicherweise in gut identifizierbare Regionen, die sich an anatomischen Landmarken orientieren, ein ROI eingezeichnet und von diesem ausgehend die Faserbahnberechnung gestartet. Diese Methode wurde bereits erfolgreich bei gesunden Probanden verwendet (24-26, 30, 98, 99, 137, 150). Ebenfalls konnten mittels ROI basierter DTI-Faserbahndarstellung Fasern in der Nähe von Tumoren visualisiert und durch Tumoren verdrängte Faserbahnen dargestellt werden (17, 27, 51, 104, 137, 143). Jedoch hatten die gemessenen Patienten Raumforderungen ohne schwere anatomische Veränderungen, die das Auffinden anatomischer Landmarken erschwert hätten. Zudem hatten diese Patienten lediglich leichtgradige neurologische Auffälligkeiten, die auf keine gravierenden funktionellen Beeinträchtigungen der Faserbahnen hätten schließen lassen können. Die ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung kann bei ausgedehnten Raumforderungen, die eine Veränderung des normalen anatomischen Aufbaus bewirken und somit eine Platzierung der ROI anhand anatomischer Landmarken erschweren, nicht immer verwendet werden. Hierbei liefert sie häufig unzuverlässige Ergebnisse. Aufgrund dieser Veränderungen im Gehirnaufbau hätten in der vorliegenden Arbeit für jeden Patienten die ROI individuell gesetzt werden müssen, was bei der Verschiedenartigkeit der pathologischen Veränderungen und der potentiell veränderten Lokalisationen

der funktionellen Areale den Benutzer vor ein Problem stellt. Nicht immer kann von einer anatomisch korrekten Lage der motorischen Bahnen ausgegangen und somit die richtige Lage der ROI gefunden werden. Die ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung unterliegt somit immer einer subjektiven ROI-Platzierung (137, 155). Folglich ermöglicht diese Methode bei Patienten lediglich eine unzureichende Faserbahndarstellung (137). Da ein Tumor auch bei unauffälligem strukturellem Aussehen der weißen Substanz einen verdrängenden Effekt haben kann (155), wurde eine ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung bei den Patienten nicht durchgeführt. Lediglich das Verfahren der fMRT ermöglicht eine zuverlässige und reproduzierbare Darstellung der funktionellen Areale in der Nähe von Tumoren. Es erscheint somit sinnvoll, diese für die Bewegung wichtigen Regionen im Gehirn mittels fMRT darzustellen und diese Methode mit der DTI-Faserbahndarstellung zu kombinieren. Ein solches Verfahren führt zu einer verbesserten Faserbahnvisualisierung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die bei den Probanden eingesetzte fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung in das klinische Umfeld implementiert. Diese Methode lieferte wie bei den Messungen im Experiment 1 bei den Patienten zuverlässige Ergebnisse und ermöglichte eine reproduzierbare Darstellung von Faserbahnen, die an motorischen Aufgaben beteiligt sind. Es ist bekannt, dass sich diese funktionellen Areale auch auf den Gyrus postcentralis ausdehnen können (65, 134). Zudem kann eine solche Faserbahnpräsentation auch Fasern des Traktus kortiko-nuklearis enthalten (18, 65, 134). Jedoch sind dies ebenfalls Teile des motorischen Systems, die für Bewegungen notwendig sind. Neurochirurgische Interventionen betreffen oft Faserbahnsysteme, die für eine Funktion erforderlich sind und die wichtige funktionelle Areale miteinander verbinden. Aus diesem Grund sind sie für die präoperative Betrachtung von großem Interesse und sollten bei einer Darstellung nicht einfach, wie bei der Verwendung einzelner und begrenzter ROI bei der ROI basierten DTI-Faserbahndarstellung, übergangen werden. Da bei der Wahl zu hoher Schwellenwerte ebenfalls die funktionellen Areale in ihrer Ausdehnung begrenzt werden, ist es von großer Bedeutung, bei deren Analyse die Kriterien für eine

Aktivierung einzuhalten (vgl. Material und Methodik, 3. Auswertung der fMRT-Daten). Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit Schwellenwerte zwischen  $t=5.25$  und  $t=6$  bei  $t(128)$  gewählt, was Werten zwischen  $p<0.05$  bis  $p<0.001$  nach Bonferroni-Korrektur entspricht.

Eine fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung wurde ebenfalls von Schonberg et al. bei Patienten vorgestellt (137). Wie bereits diskutiert unterscheidet sich jedoch die Methode dieser Arbeitsgruppe von dem verwendeten Verfahren in der vorliegenden Arbeit. Als Erweiterung zu dieser Publikation konnten in der vorliegenden Arbeit anhand der Visualisierung verschiedener aktivierter Areale unterschiedliche Faserbündel dargestellt und die somatotopie Architektur der motorischen Faserbahnen visualisiert werden. Die Ergebnisse waren hierbei mit denen aus den Probandenmessungen vergleichbar. Jedoch sind bei den Darstellungen der Patientenmessungen auch Unterschiede zu denen aus den Probandenmessungen aufgefallen. So werden die DTI-Visualisierungen im klinischen Umfeld von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Es ist bekannt, dass die Anisotropie in ödematösem Gehirngewebe durch die erhöhte Diffusion in der zu den Faserbahnen transversalen Richtung verringert ist. Hierbei kommt es zum Abfall der fraktionalen Anisotropie und zu einem Wechsel des Diffusionscharakters hin zur isotropen Diffusion (75, 76, 90, 121). Dies kann dazu führen, dass trotz vorhandener und intakter axonaler Strukturen in einer Region mit ödematösem Gewebe keine Faserbahnen mehr dargestellt werden können (17). Der Grund hierfür ist, dass durch das geschwollene Gewebe der FA-Wert im Voxel verringert und die Faserbahnberechnung abgebrochen wird (vgl. Einleitung, 6.1. Diffusion und Molekularbewegung). Durch Verringerung der FA-Schwelle könnten vielleicht noch Bahnen visualisiert werden, allerdings wäre dann die Hauptrichtung der Diffusion in dem Voxel immer unsicherer definiert und eine sinnvolle, sowie auch reale Faserbahndarstellung nicht mehr gegeben.

Jedoch sollten Regionen mit reduzierter Anisotropie nicht dahingehend interpretiert werden, dass sie eine geringe Anzahl an Axonbahnen oder keine intakten Faserbahnen enthalten (161). In einem solchen Fall wird die Darstellung wichtiger Areale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

benötigt, um die noch bestehende funktionelle Funktionstüchtigkeit des Gehirns beweisen zu können. Bei vorhandenen funktionellen Arealen müssen Faserbahnen vorhanden sein, die allerdings mittels DTI in ödematösem Gehirngewebe nicht visualisiert werden können. Auf diese Weise kann indirekt die strukturelle Funktionstüchtigkeit des Gehirns bewiesen werden.

Als weitere Limitation bei der Diffusionstensordarstellung muss vor allem im klinischen Umfeld mit dem bereits diskutierten Problem der Singularitäten gerechnet werden. Aus diesem Grund konnte, wie bei den Darstellungen der Probandenmessungen, eine Visualisierung weit lateral gelegener Faserbahnen nicht erfolgen.

Wie bereits erwähnt, können bei der Visualisierung von Patientendaten funktionell intakte Faserbahnen in ödematösem Gewebe vorliegen. Allerdings können auch veränderte Faserbahnverläufe im Gehirn vorhanden sein, auch wenn die weiße Substanz in der morphologischen Bildgebung unauffällig aussieht (121, 155). Folglich erscheint eine fMRT basierte DTI-Faserbahndarstellung bei allen Patientenvisualisierungen sinnvoll zu sein. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Methodik ermöglicht ein besseres Verständnis der räumlichen Beziehungen der Anatomie des Gehirns und stellt eine gute Erweiterung der diagnostischen Modalität in der neurochirurgischen Planung dar.

### **3. Schlussfolgerung**

Die ROI basierte DTI-Faserbahndarstellung ist aufgrund der anatomischen Festlegung der ROI im Gehirn bezüglich Größe und Lokalisation benutzerabhängig. Angesichts der mangelnden Aussagekraft dieser Methodik über die jeweilige Art der Bahnen kann die somatotope Architektur der weißen Substanz nicht zweifelsfrei dargestellt werden. Die Kombination von DTI und fMRT kann dieses Problem lösen. Durch die vorgestellte Methodik sind Faserbahnsysteme bei Probanden darstellbar. Mittels Optimierung der Messprotokolle kann gezeigt werden, dass die verwendete Methodik routinemäßig im klinischen Umfeld bei regulären diagnostischen Messungen im Rahmen der neurochirurgischen präoperativen Planung eingesetzt werden kann. Der große Vorteil der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung ist die Möglichkeit, funktionelle Faserbahnsysteme zu erstellen und deren spezifische Architektur im Verlauf durch die weiße Substanz und speziell beim Durchtritt durch die Capsula interna zu visualisieren. So kann zum ersten Mal die somatotope Anordnung der Faserbahnen mittels einer Kombination aus DTI und fMRT nicht-invasiv und in vivo gezeigt werden. Im klinischen Umfeld ist die Identifizierung von funktionellen Systemen für die Planung von neurochirurgischen Operationen von besonderer Bedeutung und stellt eine sinnvolle Verbesserung der bisher verwendeten manuellen Faserbahndarstellung dar. Durch die Verwendung der fMRT basierten DTI-Faserbahndarstellung ist es möglich, Faserbahnverbindungen des motorischen Systems zu visualisieren, wenn die Bahnen durch Raumforderungen in ihrem Verlauf durch die weiße Substanz und die Lokalisation der funktionellen Areale an der kortikalen Oberfläche verändert sind. Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass die zusätzliche Verwendung der fMRT zur Diffusionstensordarstellung die Identifizierung bestimmter Faserbahnen in Gehirnen mit pathologischen Läsionen ermöglicht und die Methodik eine sinnvolle Erweiterung des diagnostischen Vorgehens darstellt.

# **Zusammenfassung**

## ***Einleitung***

Raumforderungen der Zentralregion stellen für die neurochirurgische Behandlung eine besondere Herausforderung dar. Magnetresonanztomographische (MRT) Bildgebungsmodalitäten haben das Potential, als nicht-invasive Hirnkartierungsmethoden zur präoperative Planung und operativen Risikoverminderung beizutragen. Dabei bietet die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wichtige Informationen über die kortikale Funktion, während die Diffusions-Tensor-Magnetresonanztomographie (DTI) die subkortikale Faserbahnarchitektur darstellt. Eine systematische Kombination dieser beiden kernspintomographischen Modalitäten für die neurochirurgische Operationsplanung bei Patienten mit Raumforderungen der Zentralregion steht aus.

## ***Methodik***

Durchführung und Visualisierung von strukturellen, funktionellen und diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen bei Probanden und neurochirurgischen Patienten mit kortikalen und subkortikalen Raumforderungen der Zentralregion. Akquirierung von fMRT-Daten mit motorischen Paradigmen zur Darstellung des primären, motorischen Kortex und von DTI-Daten zur Traktographie des motorischen Faserbahnsystems (Pyramidenbahn). Durchführung einer klassischen Traktographie mittels, vom Untersucher vordefinierter, Landmarken (regions of interest [ROI]). Etablierung einer fMRT-basierten Traktographie der Pyramidenbahn.

## ***Ergebnisse***

Erfolgreiche und bei allen Probanden (n=13) reproduzierbare Visualisierung des Motorkortex und der Pyramidenbahn durch eine fMRI-basierte DTI-Traktographie ohne die Notwendigkeit für Untersucher-definierter Landmarken (ROI). Diese neue Methode ermöglicht es im Gegensatz zur ROI-basierte DTI-Traktographie, funktionell zusammengehörige Faserbahnen innerhalb der Pyramidenbahn selektiv zu visualisieren. Hierdurch kann die somatotope Architektur der kortikalen Repräsentationsareale entlang der Faserbahnen bis zur Ebene der Capsula interna visualisiert werden. Die Methodik wird erfolgreich in das klinisches Umfeld neurochirurgischer Patienten implementiert (n=22) und liefert plausible Informationen in Bezug auf den pyramidalen Faserbahnverlauf in Relation zur Tumorlokalisation (n=18). Bei ödematös verändertem Gehirngewebe kommt es zum Abbruch des visualisierbaren Faserbahnverlaufes (n=4).

## ***Schlussfolgerung***

fMRT- und DTI-Daten können für eine fMRT-basierte DTI-Traktographie der Pyramidenbahn kombiniert werden, um die individuelle, somatotope Faserbahnarchitektur zu visualisieren. Diese Methode kann auch bei neurochirurgischen Patienten mit Raumforderungen der Zentralregion eingesetzt werden und ist hier nur durch ein peri-tumorales Ödem limitiert. Dieses Verfahren stellt eine Erweiterung der neurochirurgischen Operationsplanung in der funktionserhaltenden Neurochirurgie von kortikalen und subkortikalen Raumforderungen der Zentralregion dar.

## Literaturverzeichnis

1. Acioly MA, Kunath F, Saur R, Zimmermann C, Jesser J, Erb M, Tatagiba M, Grodd W, Gharabaghi A: Intraoperative mapping of working memory. Presented at International Symposium of Cognitive Neurosurgery (ISCNS), Schloss Weitenburg, 2007.
2. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. **Mag Reson Med** 30:167-173, 1993.
3. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS: Time course EPI of human brain function during task activation. **Magn Reson Med** 25:390-397, 1992.
4. Barrick TR, Clark CA: Singularities in diffusion tensor fields and their relevance in white matter fiber tractography. **NeuroImage** 22:481-491, 2004.
5. Basser PJ: Inferring microstructural features and the physiological state of tissue from diffusion-weighted images. **NMR Biomed** 8:333-344, 1995.
6. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. **J Magn Reson** 103:247-254, 1994.
7. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. **Biophys J** 66:259-267, 1994.
8. Basser PJ, Pajevic S: Statistical artefacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. **Mag Reson Med** 44:41-50, 2000.
9. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. **Mag Reson Med** 44:625-632, 2000.
10. Basser PJ, Pierpaoli C: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. **J Magn Reson B** 111:209-219, 1996.
11. Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. **NMR Biomed** 15:435-455, 2002.
12. Beaulieu C, Allen PS: Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. **Mag Reson Med** 31:394-400, 1994.
13. Beaulieu C, Allen PS: Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. **Mag Reson Med** 32:579-583, 1994.
14. Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby P, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O, Thompson AJ, Brady JM, Matthews PM: Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. **Nat Neurosci** 6:750-757, 2003.
15. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry C: Functional mapping of the visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science** 254:716-719, 1991.

16. Berger MS, Cohen WA, Ojemann GA: Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** 72:383-387, 1990.
17. Berman JI, Berger MS, Murkherjee P, Henry RG: Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. **J Neurosurg** 101:66-72, 2004.
18. Berne RM, Levy MN: *Physiology-International edition*. St. Louis Washington,D.C. Toronto, Mosby, 1988.
19. Bertrand G, Blundell J, Musella R: Electrical exploration of the internal capsule and neighboring structures during stereotactic procedures. **J Neurosurg** 22:333-343, 1965.
20. Blinkov SM, Glezer II: *The human brain in figures and tables. A quantitative handbook*. New York, Plenum Press, 1968.
21. Bloch F: Nuclear induction. **Phys Rev** 70:460-474, 1946.
22. Bortz J: *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag, 1999.
23. Brandt S, Brocke J, Röricht S, Ploner CJ, Villringer A, Meyer BU: In vivo assessment of human visual system connectivity with transcranial electric stimulation during functional magnetic resonance imaging. **NeuroImage** 14:366-375, 2001.
24. Catani M, Derek KJ, Ffytche DH: Perisylvian language networks of the human brain. **Ann Neurol** 57:8-16, 2005.
25. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK: Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. **NeuroImage** 17:77-94, 2002.
26. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH: Occipito-temporal connections in the human brain. **Brain** 126:2093-2107, 2003.
27. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA: White matter fibre tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? **NeuroImage** 20:1601-1608, 2003.
28. Coenen VA, Krings T, Axer H, Weidemann J, Kränzlein H, Hans F-J, Thron A, Gilsbach JM, Rohde V: Intraoperative three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system (PTV) reliably predicts true position of principal motor pathways. **Surg Neurol** 60:381-390, 2003.
29. Colebatch JG, Deiber M-P, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RSJ: Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. **J Neurophysiol** 65:1392-1401, 1991.
30. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, McKinstry RC, Burton H, Raichle ME: Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. **Proc Natl Acad Sci USA** 96:10422-10427, 1999.
31. Cosgrove GR, Buchbinder BR, Jiang H: Functional magnetic resonance imaging for intracranial navigation. **Neurosurg Clin North Am** 7:313-322, 1996.
32. Davidoff RA: The pyramidal tract. **Neurology** 40:332-339, 1990.

33. DeLano MC, Cooper TG, Siebert JE, Potchen MJ, Kuppusamy K: High-b-value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: Image contrast and apparent diffusion coefficient map features. **AJNR Am J Neuroradiol** 21:1830-1836, 2000.
34. Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D, Holmes A, Riding MC, Brooks DJ, Frackowiak RSJ: Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. **J Neurophysiol** 74:802-815, 1995.
35. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D: MR color mapping of myelin fiber orientation. **J Comput Assist Tomogr** 15:923-929, 1991.
36. Engel S, Glover GH, Wandell BA: Retinotopic organization in human visual cortex and spatial precision of functional MRI. **Cereb Cortex** 7:181-192, 1997.
37. Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC: Mapping human visual cortex with positron emission tomography. **Nature** 323:806-809, 1986.
38. Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. **Proc Natl Acad Sci USA** 83:1140-1144, 1986.
39. Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J: To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. **NeuroImage** 12:196-208, 2000.
40. Garbe C, Jacobi G, Korinthenberg R, Ruthowski S: *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006. Deutsche Krebsgesellschaft.* München New York, W. Zuckschwerdt Verlag, 2006.
41. Gharabaghi A, Kunath F, Freudenstein D, Erb M, Grodd W, Tatagiba M: Intraoperative electrophysiological mapping of pyramidal tract fibers visualized by functional magnetic resonance and diffusion tensor imaging. Presented at 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC), 3èmes journées francaises de Neurochirurgie (SFNC), Strasbourg, 2005.
42. Gössl C, Fahrmeir L, Pütz B, Auer LM, Auer DP: Fiber tracking from DTI using linear state space models: detectability of the pyramidal tract. **NeuroImage** 16:378-388, 2002.
43. Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC, Phelps ME: Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activated studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. **J Neurophysiol** 66:735-743, 1991.
44. Grodd W: Introduction to magnetic resonance imaging and spectroscopy in medicine and zoology. **Zoology** 101:174-199, 1998.
45. Grodd W: *Recent advances in functional MRI.* New Delhi, Jaypee Brothers, 2005.
46. Grodd W, Hülsmann E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M: Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of a somatotopic organization. **Hum Brain Mapp** 13:55-73, 2001.
47. Grodd W, Skalej M, Nägele T, Voigt K: Kernspintomographie: Grundlagen und klinische Anwendung in der Neuroradiologie. **Akt Neurol** 21:111-119, 1994.

48. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R: Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. **RadioGraphics** 26:205-223, 2006.
49. Hagmann P, Thiran J-P, Jonasson L, Vandergheynst P, Clarke S, Maeder P, Meuli R: DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. **NeuroImage** 19:545-554, 2003.
50. Harten H-U, Nägerl H, Schmidt J, Schulte H-D: *Physik für Mediziner*. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag, 1995.
51. Hendler T, Pianka P, Sigal M, Kafri M, Ben-Bashat D, Constantini S, Graif M, Fried I, Assaf Y: Delineating gray and white matter involvement in brain lesions: three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging. **Neurosurg** 99:1018-1027, 2003.
52. Hiddemann W, Huber H, Bartram C: *Die Onkologie Teil 2: Spezieller Teil Solide Tumoren Lymphome Leukämien*. Berlin Heidelberg New York Hongkong London Mailand Paris Tokio, Springer, 2004.
53. Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Uglug AM: Diffusion-Tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: Initial anatomic results in contradistinction to prior reports. **Radiology** 234:649-653, 2005.
54. Holodny AI, Ollenschleger MD, Liu W-C, Schulder M, Kalnin AJ: Identification of the corticospinal tracts achieved using blood-oxygen-level-dependent and diffusion functional MR imaging in patients with brain tumors. **AJNR Am J Neuroradiol** 22:83-88, 2001.
55. Holodny AI, Schwartz TH, Ollenschleger MD, Liu WC, Schulder M: Tumor involvement of the corticospinal tract: diffusion magnetic resonance tractography with intraoperative correlation. **J Neurosurg** 95:1082, 2001.
56. Hsu EW, Mori S: Analytical interpretations of NMR diffusion measurements in an anisotropic medium and a simplified method for determining fiber orientation. **Mag Reson Imag** 34:194-200, 1995.
57. Huettel SA, Song AW, McCarthy G: *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Sinauer Associates Inc, 2004.
58. Ilmberger J: Lokalisation von kortikalen Funktionen durch elektrische Stimulation und funktionelle Magnetresonanztomographie. Paradigmen der neuronalen Stimulation. **Radiologe** 35:237-241, 1995.
59. Inoue T, Shimizu H, Yoshimoto T: Imaging the pyramidal tract in patients with brain tumors. **Clin Neurol Neurosurg** 101:4-10, 1999.
60. Jack CR, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, Riederer SJ, Ehmman RL, Hangiandreou NJ, Cascino GD: Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. **Radiology** 190:85-92, 1994.
61. Jezzard P, Matthews PM, Smith SM: *Functional MRI: An introduction to methods*. Oxford New York, Oxford University Press, 2001.
62. Jones DK, Simmons A, Williams SCR, Horsfield MA: Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. **Mag Reson Med** 42:37-41, 1999.

63. Kahn T, Schwabe B, Bettag M, Harth T, Ulrich F, Rassek M, Schwarzmaier HJ, Modder U: Mapping of the cortical motor hand area with functional MR imaging and MR imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *Work in progress. Radiology* 200:149-157, 1996.
64. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, Takeuchi F, Kuriki S, Mitsumori K, Sawamura Y: Rapid identification of the primary motor area by using magnetic resonance axonography. *J Neurosurg* 97:558-567, 2002.
65. Keele CA, Neil E, Joels N: *Samson Wright's applied physiology*. New York Toronto, Oxford University Press, 1984.
66. Kim D-S, Kim M: Combining functional and diffusion tensor MRI. *Ann NY Acad Sci* 1064:1-15, 2005.
67. Kim PE, Singh M: Functional magnetic resonance imaging for brain mapping in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 15:1-7, 2003.
68. Kleihues P, Burger P, Scheithauer B: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 3:255-268, 1993.
69. Kleihues P, Cavenee W: *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon, IARC Press, 2000.
70. Kleinschmidt A, Nitschke MF, Frahm J: Somatotopy in the human motor cortex hand area. A high-resolution functional MRI study. *Eur J of Neurosci* 9:2178-2186, 1997.
71. Klose U, Erb M, Wildgruber D, Muller E, Grodd W: Improvement of the acquisition of a large amount of MR images on a conventional whole body system. *Mag Reson Imag* 17:471-474, 1999.
72. Klose U, Mader I, Unrath A, Erb M, Grodd W: Directional correlation in white matter tracks of the human brain. *Mag Reson Imag* 20:25-30, 2004.
73. Kunath F, Gharabaghi A, Erb M, Tatagiba M, Grodd W, Karnath H-O: Perisylvian network of the human right hemisphere involved in spatial orienting. Presented at International Symposium of Cognitive Neurosurgery (ISCNS), Schloss Weitenburg, 2007.
74. Kunath F, Saur R, Zimmermann C, Erb M, Tatagiba M: Combined DTI and fMRI for visualizing functional connectivity in the human brain. Presented at International Symposium of Cognitive Neurosurgery (ISCNS), Schloss Weitenburg, 2007.
75. Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M, Yamada I, Miyaska N, Akimoto H, Ichinose S, Okeda R, Hirakawa K: Correlations between the apparent diffusion coefficients, water content and ultrastructure after induction of vasogenic brain edema in cats. *J Neurosurg* 90:499-503, 1999.
76. Kuroiwa T, Ueki M, Chen Q, Ichinose S, Okeda R: Is the swelling in brain edema isotropic or anisotropic? *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 60:155-157, 1994.
77. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskopf RM, Poncelet BP, Turner R, Cheng H-M, Brady TJ, Rosen BR: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5675-5679, 1992.
78. Laundre BJ, Jellison BJ, Badie B, Alexander AL, Field A: Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract before and after mass resection as

- correlated with clinical motor findings: preliminary data. **AJNR Am J Neuroradiol** 26:791-796, 2005.
79. Lauterbur PC: Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature** 242:190, 1973.
  80. Le Bihan D: Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. **NMR Biomed** 8:375-386, 1995.
  81. Le Bihan D: Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. **Neuroscience** 4:469-480, 2003.
  82. Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H: Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. **J Magn Reson Imag** 13:534-546, 2001.
  83. Le Bihan D, Turner R, Douek P: Is water diffusion restricted in human brain white matter? An echo-plana NMR imaging study. **Neuroreport** 4:887-890, 1993.
  84. Le Bihan D, van Zijl PC: From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. **NMR Biomed.** 15:561-569, 2002.
  85. Lee S-K, Kim DI, Mori S, Kim J, Kim HD, Heo K, Lee BI: Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia. **NeuroImage** 22:1826-1829, 2004.
  86. Logothetis NK: The neuronal basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. **Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci** 357:1003-1037, 2002.
  87. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigations of the basis of the fMRI signal. **Nature** 412:150-157, 2001.
  88. Logothetis NK, Wandell BA: Interpreting the BOLD signal. **Annu Rev Physiol** 66:735-769, 2004.
  89. Lotze M, Erb M, Flor H, Huelsmann E, Grodde B, Grodd W: FMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. **NeuroImage** 11:473-481, 2000.
  90. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S: Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:937-941, 2003.
  91. Mader I, Tetzlaff R, Alzamora MG, Il'yasov KA, Kreher B: Charakterisierung von Thalamuskernen mittels DTI. **Klin Neuroradiol** 14:194-201, 2004.
  92. Mansfield P: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. **J Phys C** 10:L55-L58, 1977.
  93. Melhem ER, Mori S, Mukundan G, Kraut MA, Pomper MG, van Zijl PC: Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. **AJR Am J Roentgenol** 178:3-15, 2002.
  94. Mesulam M: Tracing neural connections of human brain with selective silver impregnation. Observation on geniculocalcarine, spinothalamic, and entorhinal pathways. **Arch Neurol** 36:814-818, 1979.
  95. Miklossy J, Clarke S, Vanderloos H: The long distance effects of brain lesions: visualizations of axonal pathways and their terminations in the human brain by the Nauta method. **J Neuropath Exper Neurol** 50:595-614, 1991.

96. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PCM: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. **Ann Neurol** 45:265-269, 1999.
97. Mori S, Frederiksen K, van Zijl PCM, Stieltjes B, Kraut MA, Solaiyappan M, Pomper MG: Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. **Ann Neurol** 51:377-380, 2002.
98. Mori S, Kaufmann W, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Frederiksen K, Pearlson G, Melhem ER, Solaiyappan M, Raymond GV, Moser HW, Van Zijl PCM: Imaging cortical association tracts in human brain. **Magn Reson Med** 47:215-223, 2002.
99. Mori S, Van Zijl PCM: Fiber tracking: principles and strategies-A technical review. **NMR Biomed** 15:468-480, 2002.
100. Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, Morris GL, Swanson SJ, Reichert K, Cox R, Haughton VM: Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. **J Neurosurg** 39:515-521, 1996.
101. Mufson E, Brady D, Kordower J: Tracing neural connections in postmortem human hippocampal complex with the carbocyanin dye Dil. **Neurobiol Age** 11:649-653, 1990.
102. Nakada T, Nakayama N, Fujii Y, Kwee IL: Clinical application of three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography: Technical note. **J Neurosurg** 90:791-795, 1999.
103. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: *The human central nervous system*. New York, Springer-Verlag, 1988.
104. Niizuma K, Fujimura M, Kumabe T, Higano S, Tominaga T: Surgical treatment of paraventricular cavernous angimo: Fibre tracking for visualizing the corticospinal tract and determining surgical approach. **J Clin Neurosci** Oct 26:Epub ahead of print, 2006.
105. Nolte J: *The human brain: an introduction to its functional anatomy*. Mosby, 1999.
106. Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proc Natl Acad Sci USA** 87:9868-9878, 1990.
107. Ogawa S, Lee T-M, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. **Magn Reson Med** 14:68-78, 1990.
108. Ogawa S, Lee TM: Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulations. **Magn Reson Med** 16:9-18, 1990.
109. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim S-G, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. **J Biophys** 64:803-812, 1993.
110. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation-functional brain mapping with magnetic resonance imaging. **Proc Natl Acad Sci USA** 89:5951-5955, 1992.

111. Pajevic S, Pierpaoli C: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. **Mag Reson Med** 42:526-540, 1999.
112. Papadakis NG, Xing D, Houston GC, Smith JM, Smith MI, James MF, Parsons AA, Huang CL, Hall LD, Carpenter TA: A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy. **Mag Reson Imaging** 17:881-892, 1999.
113. Parker GJM: Analysis of MR diffusion weighted images. **The British Journal of Radiology** 77:176-185, 2004.
114. Paus T: Imaging the brain before, during and after transcranial magnetic stimulation. **Neuropsychologia** 37:219-224, 1999.
115. Pierpaoli C, Basser PJ: Towards a quantitative assessment of diffusion anisotropy. **Mag Reson Med** 36:893-906, 1996.
116. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Chiro GD: Diffusion tensor MR imaging of the human brain. **Radiology** 201:637-648, 1996.
117. Poek K, Hacke W: *Neurologie*. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
118. Poonawalla AH, Zhou XJ: Analytical error propagation in diffusion anisotropy calculations. **J Magn Reson Imaging** 19:489-498, 2004.
119. Poupon C, Clark CA, Frouin V, Regis J, Bloch I, Le Bihan D, Mangin J: Regularisation of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. **NeuroImage** 12:184-195, 2000.
120. Prahs P: Funktionelle Magnetresonanztomographie zur Darstellung zerebraler Aktivierungen bei thermischen Schmerzreizen ohne Medikation sowie nach Gabe von Remifentanyl und Metamizol., in *Institut für Klinische Radiologie*. München, Ludwig-Maximilians-Universität, 2004, p 134.
121. Price SJ, Pena A, Burnet NG, Jena R, Green HAL, Carpenter TA, Pickard JD, Gillard JH: Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas. **Eur Radiol** 14:1909-1917, 2004.
122. Puce A: Comparative assessment of sensorimotor function using functional magnetic resonance imaging and electrophysiological methods. **J Clin Neurophysiol** 12:450-459, 1995.
123. Puce A, Constable RT, Luby ML, McCarthey G, Nobre AC, Spencer DD, Gore JC, Allison T: Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. **J Neurosurg** 83:262-270, 1995.
124. Pujol J, Conesa G, Deus J, López-Obarrio L, Isamat F, Capdevila A: Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central gyrus. **J Neurosurg** 88:863-869, 1998.
125. Pujol J, Conesa G, Deus J, Vendrell P, Isamat F, Zannoli G, Martí-Vilalta JL, Capdevila A: Presurgical identification of the primary sensorimotor cortex by functional magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** 84:7-13, 1996.
126. Purcell EM, Tottey HC, Pound RV: Resonance absorption by nuclear moments in solid. **Phys Rev** 69:37-38, 1946.

127. Rao S, Binder J, Hammeke T, Bandettini P, Bobholz JA, Frost JA, Myklebust BM, Jacobson RD, Hyde JS: Somatotopic mapping of the human primary cortex with functional magnetic resonance imaging. **Neurology** 45:919-924, 1995.
128. Reiser M, Semmler W: *Magnetresonanztomographie*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1992.
129. Roux FE, Boulanouar K, Ibarrola D, Tremoulet M, Chollet F, Berry I: Functional MRI and intraoperative brain mapping to evaluate brain plasticity in patients with brain tumours and hemiparesis. **Neurolog Neurosurg Psychiatry** 69:453-463, 2000.
130. Roux FE, Boulanouar K, Ranjeva JP, Manelfe C, Tremoulet M, Sebatier J, Berry I: Cortical intraoperative stimulation in brain tumors as a tool to evaluate spatial data from motor functional MRI. **Invest Radiol** 34:225-229, 1999.
131. Roy C, Sherrington C: On the regulation of the blood supply of the brain. **J Physiol** 11:85-158, 1890.
132. Sadato N, Ibanez V, Deiber M-P, Campbell G, Leonardo M, Hallett M: Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements. **J Cereb Blood Flow Metab** 16:23-33, 1996.
133. Sadato N, Ibanez V: Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MRI compared with PET. **J Cereb Blood Flow Metab** 17:670-679, 1997.
134. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag, 1999.
135. Schirmer M: *Einführung in die Neurochirurgie*. München Wien Baltimore, Urban und Schwarzenberg, 1984.
136. Schlosser MJ, McCarthey G, Fulbright RK, Gore JC, Awad IA: Cerebral vascular malformations adjacent to sensorimotor and visual cortex. Functional magnetic resonance imaging studies before and after therapeutic intervention. **Stroke** 28:1130-1137, 1997.
137. Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y: Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. **NeuroImage** 30:1100-1111, 2006.
138. Schulder M, Maldjian JA, Liu W-C, Holodny AI, Kalnin AT, Mun IK, Carmel PW: Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensory motor cortex. **J Neurosurg** 89:412-418, 1998.
139. Selden N, Gitelman D: Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. **Brain** 121:2249-2257, 1998.
140. Skalej M, Grodd W, Voigt K: Kernspintomographie: Grundlagen und klinische Anwendung in der Neuroradiologie. **Akt Neurol** 19:31-40, 1992.
141. Skare S, Li T, Nordell B, Ingvar M: Noise considerations in the determination of diffusion tensor anisotropy. **Mag Reson Imaging** 18:659-669, 2000.
142. Stanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S: Shared neural substrates controlling hand movement in human motor cortex. **Science** 268:1775-1777, 1995.

143. Stieltjes B, Kaufmann W, van Zijl PCM, Frederiksen K, Pearlson G, Solaiyappan M, Mori S: Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. **NeuroImage** 14:723-735, 2001.
144. Tardif E, Clarke S: Intrinsic connectivity of human auditory areas: a tracing with Dil. **Eur J of Neurosci** 13:1045-1050, 2001.
145. Tomczak RJ, Wunderlich AP, Wang Y, Braun V, Antoniadis G, Görich J, Richter H-P, Brambs H-J: FMRI for preoperative neurosurgical mapping of motor cortex and language in a clinical setting. **J Comput Assist Tomogr** 24:927-934, 2000.
146. Tootell RBH, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, Sereno MI, Dale AM: Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. **J Neurosci** 17:7060-7078, 1997.
147. Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS: Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 Tesla using deoxygenated contrast EPI. **Mag Reson Med** 29:277-279, 1993.
148. Turner R, Le Bihan D, Moonen CTW, Despres D, Frank J: Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. **Magn Reson Med** 22:159-166, 1991.
149. Virta A, Barnett A, Pierpaoli C: Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. **Mag Reson Imag** 17:1121-1133, 1999.
150. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM, Mori S: Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. **Radiology** 230:77-87, 2004.
151. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Parker GJM, Brammer MJ, Bullmore ET, Giampietro VP, Thompson AJ: The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule. **Neurol Neurosurg Psychiatry** 65:863-869, 1998.
152. Wexler BE, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Kelz MB, Constable RT, Gore JC: An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands. **Mag Reson Imag** 15:385-396, 1997.
153. Wiegell MR, Larsson HB, Wedeen VJ: Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. **Radiology** 217:897-903, 2000.
154. Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HBW, Wedeen VJ: Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. **NeuroImage** 19:391-401, 2003.
155. Wieshmann UC, Symms M, Parker GJM, Clark CA, Lemieux L, Barker GJ: Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 68:501-503, 2000.
156. Wildgruber D, Erb M, Klose U, Grodd W: Sequential activation of supplementary motor area and primary motor cortex during self-paced finger movement in human evaluated by functional MRI. **Neurosci Lett** 227:161-164, 1997.

157. Williams PL, Bannister LH, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ: *Gray's Anatomy-The anatomical basis of medicine and surgery*. New York Edinburgh Tokyo Madrid Melbourne, Churchill Livingstone, 1995.
158. Wilson M, Tench CR, Morgan PS, Blumhardt LD: Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 74:203-207, 2003.
159. Winer BJ, Brown DR, Michels KM: *Statistical principles in experimental design*. New York St. Louis San Francisco Auckland Bogotá Caracas Hamburg Lisbon London Madrid Mexico Milan Montreal New Dehli Paris San Juan Sao Paulo Singapore Sydney Tokyo Toronto, Mc Graw-Hill Inc., 1991.
160. Winkler D, Strauss G, Lindner D, Richter A, Georgiadis MH, Von Cramon Y, Meixenberger J: The importance of functional magnetic resonance imaging in neurosurgical treatment of tumors in the central region. **Klin Neuroradiol** 15:182-189, 2005.
161. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, Deshmukh P, Haughton V, Field A, Arfanakis K, Noyes J, Moritz CH, Meyerand ME, Rowley HA, Alexander AL, Badie B: Diffusion tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. **J Neurosurg** 97:568-575, 2002.
162. Xue R, van Zijl PCM, Crain BJ, Solaiyappan M, Mori S: In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. **Mag Reson Med** 42:1123-1127, 1999.
163. Yousry TA, Schmid DU, Schmidt D, Heiss D, Jassoy AG, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser M: The motor hand area. Noninvasive detection with functional MRI and surgical validation with cortical stimulation. **Radiologe** 35:252-255, 1995.
164. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P: Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. **Brain** 120:141-157, 1997.
165. Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, Lissner J: Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and director motor mapping at surgery. **Radiology** 195:23-29, 1995.
166. Zarei M, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM: Two-dimensional population map of cortical connections in the human internal capsule. **J Magn Reson Imag** 25:48-54, 2007.
167. Zimmermann C, Erb M, Kunath F, Saur R, Tatagiba M, Grodd W, Gharabaghi A: Differentiation of frontal lobe language function. Presented at International Symposium of Cognitive Neurosurgery (ISCNS), Schloss Weitenburg, 2007.

## Anhang

Faust:	rechte Hemisphäre				linke Hemisphäre			
1	0.011	(31/-39/54)	T=14.08	G=8436	(-17/-30/69)	T=14.49	G=8318	
2	0.012	(35/-39/58)	T=16.58	G=13360	(-40/-42/58)	T=19.20	G=12231	
3	0.013	(33/-41/60)	T=16.09	G=3341	(-39/-29/54)	T=14.46	G=6211	
4	0.012	(28/-28/62)	T=21.47	G=8211	(-23/-31/68)	T=20.88	G=13454	
5	0.012	(34/-39/63)	T=20.15	G=8053	(-35/-42/63)	T=19.06	G=5897	
6	0.012	(34/-30/58)	T=17.93	G=2880	(-44/-27/52)	T=13.47	G=1503	
7	0.012	(34/-30/60)	T=21.31	G=11292	(-41/-33/57)	T=25.20	G=19496	
8	0.021	(33/-28/56)	T=19.19	G=6390	(-36/-16/62)	T=14.87	G=2932	
9	0.011	(32/-34/59)	T=21.59	G=3152	(-34/-34/58)	T=22.04	G=2983	
10	0.012	(46/-32/54)	T=23.02	G=7090	-			
11	0.012	-			-			
12	0.012	-			-			
13	0.011	-			-			

Tabelle A 17: Faustparadigmen der Probandenmessungen.

Darstellung der Faustparadigmen der Probandenmessungen. Es wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. Die Analyse erfolgte nach t-Test bei 128 Freiheitsgraden (t(128)). Der angegebene p-Wert entspricht dem Schwellenwert nach Bonferroni-Korrektur. Für die Aktivierungen sind die Koordinaten (X/Y/Z), sowie der maximale statistische Aktivierungswert (maximal statistical value, T) angegeben. G: Clustergröße; (-): keine Messung durchgeführt.

Zehen:				
1	0.011	(-10/-36/64)	T=11.57	G=1888
2	0.012	(-1/-40/57)	T=12.65	G=2654
3	0.013	(-1/-48/59)	T=10.13	G=790
4	0.012	(-8/-48/67)	T=15.61	G=3989
5	0.012	(-4/-44/70)	T=13.31	G=2941
6	0.012	(-4/-40/67)	T=11.73	G=642
7	0.012	(-1/-28/61)	T=13.80	G=2136
8	0.021	(7/-24/75)	T=11.05	G=1246
9	0.011	(-3/-49/65)	T=16.77	G=2057
10	0.012	(13/-32/76)	T=11.89	G=1204
11	0.012	(-6/-42/66)	T=16.22	G=3866
12	0.012	(-4/-38/54)	T=14.29	G=1959
13	0.011	(-1/-23/67)	T=16.90	G=3893

Tabelle A 18: Zehenparadigmen der Probandenmessungen.

Darstellung der Zehenparadigmen der Probandenmessungen. Es wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. Die Analyse erfolgte nach t-Test bei 128 Freiheitsgraden (t(128)). Der angegebene p-Wert entspricht dem Schwellenwert nach Bonferroni-Korrektur. Für die Aktivierungen sind die Koordinaten (X/Y/Z), sowie der maximale statistische Aktivierungswert (maximal statistical value, T) angegeben. G: Clustergröße.

Proband 3:				
Zunge rechts	0.013	(54/-13/31)	T=14.23	G=3336
Zunge links	0.013	(-51/-13/31)	T=12.02	G=2445
Lippen rechts	0.013	(53/-22/50)	T=10.57	G=926
Lippen links	0.013	(-43/-22/44)	T=10.51	G=1272
Bizeps rechts	0.013	(29/-42/66)	T=9.16	G=530
Bizeps links	0.013	(-31/-42/66)	T=9.73	G=821
Faust rechts	0.013	(33/-41/60)	T=16.09	G=3341
Faust links	0.013	(-39/-29/54)	T=14.46	G=6211
Zehen	0.013	(-1/-48/59)	T=10.13	G=790

Tabelle A 19: Paradigmen des Probanden 3.

Darstellung der zusätzlichen Messungen bei Proband 3. Es wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. Die Analyse erfolgte nach t-Test bei 128 Freiheitsgraden (t(128)). Der angegebene p-Wert entspricht dem Schwellenwert nach Bonferroni-Korrektur. Für die Aktivierungen sind die Koordinaten (X/Y/Z), sowie der maximale statistische Aktivierungswert (maximal statistical value, T) angegeben. G: Clustergröße.

Faust:			rechte Hemisphäre	linke Hemisphäre
2	t(128); t=5.68	p<0.007	-	(-40/-32/55) T=19.94
5	t(128); t=5.6	p<0.01	(34/-26/68) T=13.25	-
7	t(46); t=6	p<0.01	(28/-44/50) T=14.12	(-44/-20/53) T=13.26
8	t(46); t=6	p<0.02	(29/-35/53) T=9.03	(-37/-32/44) T=9.81
9	t(46); t=6	p<0.02	(29/-35/53) T=9.78	(-37/-32/44) T=10.12
10	t(46); t=5.84	p<0.044	(30/-26/59) T=11.24	(-36/-38/53) T=9.33
12	t(128); t=5.6	p<0.022	(39/-39/56) T=7.07	(-36/-33/65) T=6.92
14	t(128); t=5.6	p<0.007	-	(-34/-19/50) T=10.08
15	t(128); t=5.6	p<0.007	-	(-41/-28/46) T=15.04
16	t(128); t=5.6	p<0.01	-	(-36/-33/69) T=12.82
18	t(128); t=6	p<0.001	-	(-45/-33/53) T=15.63
19	t(128); t=5.8	p<0.003	(22/-48/47) T=9.28	(-44/-39/56) T=8.47
20	t(128); t=6	p<0.001	(44/-18/55) T=18.01	-
22	t(128); t=5.8	p<0.001	(38/-37/55) T=25.74	-

Tabelle A 20: Faustparadigmen der Patientenmessungen.

Darstellung der Faustparadigmen der Patientenmessungen. Es wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. Die Analyse erfolgte nach t-Test bei 128 Freiheitsgraden (t(128)). Der angegebene p-Wert entspricht dem Schwellenwert nach Bonferroni-Korrektur. Für die Aktivierungen sind die Koordinaten (X/Y/Z), sowie der maximale statistische Aktivierungswert (maximal statistical value, T) angegeben. ((-): keine Messung durchgeführt).

Zehen:				
1	t(128); t=5.3	p<0.042	(-7/-38/57)	T=7.94
5	t(128); t=5.25	p<0.047	(5/-56/58)	T=8.29
6	t(128); t=5.45	p<0.044	(1/-39/61)	T=9.01
12	t(128); t=5.3	p<0.039	(6/-31/54)	T=8.93
13	t(128); t=6	p<0.001	(3/-50/55)	T=13.70
16	t(128); t=5.6	p<0.01	(-8/-40/75)	T=9.6
17	t(128); t=5.6	p<0.008	(-10/37/54)	T=10.59
18	t(128); t=6	p<0.001	(-14/-51/63)	T=17.67
19	t(128); t=6	p<0.001	(7/-46/66)	T=18.24
22	t(128); t=5.64	p<0.006	(3/-31/68)	T=28.49

Tabelle A 21: Zehenparadigmen der Patientenmessungen.

Darstellung der Zehenparadigmen der Patientenmessungen. Es wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. Die Analyse erfolgte nach t-Test bei 128 Freiheitsgraden (t(128)). Der angegebene p-Wert entspricht dem Schwellenwert nach Bonferroni-Korrektur. Für die Aktivierungen sind die Koordinaten (X/Y/Z), sowie der maximale statistische Aktivierungswert (maximal statistical value, T) angegeben.

			rechte Hemisphäre	linke Hemisphäre
Zunge	t(128); t=6	p<0.001	(37/44/-4) T=12.17	(-59/-13/23) T=18.31
Lippen	t(128); t=5.6	p<0.009	(42/-26/32) T=22.75	(-48/-14/38) T=20.45

Tabelle A 22: Paradigmen des Patienten 19.

Zusätzlich durchgeführte Messungen beim Patient 19. Es wurden individuelle Schwellenwerte gewählt. Die Analyse erfolgte nach t-Test bei 128 Freiheitsgraden (t(128)). Der angegebene p-Wert entspricht dem Schwellenwert nach Bonferroni-Korrektur. Für die Aktivierungen sind die Koordinaten (X/Y/Z), sowie der maximale statistische Aktivierungswert (maximal statistical value, T) angegeben.

## Danksagung

Ganz besonders möchte ich Herrn PD Dr. Alireza Gharabaghi für die ausdauernde und geduldige Betreuung danken. Ohne dessen Hilfe hätte diese Arbeit nicht fertig gestellt werden können. Sein Optimismus und Engagement haben geholfen, nicht die Motivation zu verlieren. Aufgrund seiner Erfahrung konnte er mir zeigen, wie man den Blick weg vom Nebensächlichen hin zum Wesentlichen richtet.

Herrn Professor Dr. Tatagiba danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas der Arbeit, den nachhaltigen Rückhalt und die kontinuierliche Unterstützung der Arbeitsgruppe. Seine Aufgeschlossenheit gegenüber innovativer Methoden und die konstruktive Begleitung des Projektes waren eine große Hilfe.

Herrn Professor Dr. Grodd gehört mein großer Dank, da er mir die Zusammenarbeit mit der Sektion für experimentelle Kernspintomographie des ZNS ermöglichte, sie mit größtem Interesse begleitete und mit wesentlichen Hinweisen bereicherte. Durch ihn hat die Arbeit immer wieder wertvolle Impulse erhalten.

Zudem gehört mein Dank allen Mitarbeitern der Sektion für experimentelle Kernspintomographie des ZNS. Besonders möchte ich hierbei Herrn Dr. Michael Erb erwähnen, der durch sein unerschütterliches Engagement, sowie seine große Erfahrung in der Kernspintomographie alle theoretischen und praktischen Probleme ohne großes Aufsehen aus dem Weg räumte. An dieser Stelle gilt mein großer Dank ebenfalls Herrn Dipl. Psych. Ralf Saur, der half, die Methodik der Arbeit zu etablieren und mir jederzeit mit seinem Rat tatkräftig zur Seite stand. Dank ihrer - auch über die normalen Arbeitszeiten hinausgehende - Hilfe existierten Schwierigkeiten nur sehr kurz. Lieber Michael, lieber Ralf...vielen Dank! Mit positiven Erinnerungen denke ich an die Zeit mit Frau Scheerer zurück, die mit ihrer Gelassenheit gutmütig half, den Kernspintomographen zu bedienen, Probleme zu lösen und Messtermine auch sehr kurzfristig zu ermöglichen. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Klose, Herrn Dr. Uwe Seeger und Frau Franziska Hösl.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Hannes Schröter aus dem Institut für Psychologie, der mir freundschaftlich mit seinem Rat zur Seite stand.

Abschließend gilt mein großer Dank meinen Eltern, Heike und Anna....sie wissen warum!

# Lebenslauf

## **Persönliche Daten:**

Name: Kunath  
Vorname: Frank  
Geburtsdatum/ -ort: 02.10.1981, Mosbach/ Baden

## **Schulbildung:**

1992 – 2001 Auguste-Pattberg-Gymnasium, Mosbach/ Baden  
06/2001 Hochschulreife: Auguste-Pattberg-Gymnasium

## **Wehrdienst:**

07/2001 – 03/2002 Sanitätsdienst der Luftwaffe Mosbach/Neckarelz

## **Hochschulbildung:**

seit 04/2002 Eberhard Karls Universität Tübingen,  
Studiengang: Medizin.  
03/2004 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)  
02/ 2007 – 06/2007 1. Tertial des Praktischen Jahres (PJ) an der  
Universitätsklinik für Neurochirurgie, Tübingen und  
dem Departement of Neurosurgery, King's College  
London  
06/2007 – 10/2007 2. Tertial des Praktischen Jahres (PJ) an der Klinik  
für Allgemein-, Visceral- und Unfallchirurgie,  
Bad Cannstatt  
10/2007 – 01/2008 3. Tertial des Praktischen Jahres (PJ) an der Klinik  
für Innere Medizin, Bad Cannstatt  
20. Mai 2008 Ärztliche Prüfung (Staatsexamen)