

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie,
Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Sprach-fMRT bei Kindern und Jugendlichen: Entwicklung
einer optimierten Mess- und Auswertestrategie**

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

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

vorgelegt von

Krafft, Hannah Elisabeth Maria Louise

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Staudt
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

Tag der Disputation: 29.06.2022

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Klinische Bedeutung der Epilepsiechirurgie	1
1.2	Organisation des neuronalen Sprachnetzwerks	4
1.2.1	Klassische und moderne Konzepte des Sprachnetzwerks	4
1.2.2	Funktionelle Unterteilung der kortikalen Sprachkomponenten	5
1.3	Neuronale Plastizität, Entwicklungs- und Reorganisationsmechanismen	8
1.3.1	Physiologische Entwicklung des Sprachnetzwerks	8
1.3.2	Kompensatorische Reorganisation und Sprachlateralisierung	9
1.4	Präoperative Sprachdominanztestungsverfahren	13
1.4.1	Nicht-invasive neuropsychologische Evaluation	14
1.4.2	Invasive Testverfahren	15
1.4.2.1	Wada-Test („Intracarotid amobarbital procedure“)	15
1.4.2.2	Elektrokortikale Stimulation	17
1.4.2.3	Vorteile und Limitationen der invasiven Testverfahren	18
1.5	Funktionelle Magnetresonanztomographie	19
1.5.1	Biologische und physikalische Grundlagen der fMRT	20
1.5.2	Gängige fMRT-Sprachaufgaben („Tasks“)	23
1.5.3	fMRT-Sprachaufgabenprotokoll im Epilepsiezentrum der Schön Klinik Vogtareuth	26
1.5.4	Sprach-fMRT-Auswertung: visuell versus Voxel-basiert	28
1.6	Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit: Entwicklung einer optimierten Mess- und Auswertestrategie	28
2	Material und Methoden	32
2.1	Patientenkollektiv	32
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.1.2	Studienkollektiv	32
2.1.3	Ethik	33
2.2	Durchführung und Auswertung der Sprach-fMRT	34
2.2.1	fMRT-Planung und -Vorbereitung bei Kindern und kognitiv eingeschränkten Patienten	34

2.2.2 Kindgerechter Untersuchungsablauf	36
2.2.3 Technische Durchführung und Datenauswertung der fMRT	37
2.3 Retrospektive visuelle fMRT-Auswertung mittels „Regions of Interest“ (ROIs)	39
2.4 Bestimmung der Sprachdominanz mittels valide lateralisierender task- spezifischer ROIs (VLR _{alt})	41
2.4.1 Einführung eines vereinfachten Lateralisierungsindex (LI)	41
2.4.2 Bestimmung der Sprachdominanz mittels vereinfachtem LI	42
2.5 Identifizierung weiterer VLR (VLR _{neu})	43
2.6 Simulation einer Anwendung des neu identifizierten Sets von VLR _{neu} zur Bestimmung der Sprachdominanz	43
2.7 Optimierung der Messreihenfolge der Tasks	44
2.7.1 Vergleich task-spezifischer LI mit Gesamt-fMRT-LI	44
2.7.2 Simulation eines vorzeitigen fMRT-Untersuchungsabbruchs ...	44
2.7.3 Identifikation bilateraler Sprache	44
2.8 Aktivierungsmuster der einzelnen ROIs und VLR	45
2.9 Statistik	45
3 Ergebnisse	46
3.1 Auswertbarkeit der Sprach-fMRT	46
3.2 Bestimmung der Sprachdominanz mittels VLR _{alt}	48
3.3 Identifizierung der VLR _{neu}	49
3.4 Simulation der Sprachdominanzbestimmung mittels VLR _{neu}	50
3.5 Simulation der Sprachdominanzbestimmung mittels LI _{neu}	50
3.6 Identifikation einer optimierten Reihenfolge der Tasks	52
3.7 Identifikation bilateraler Sprache	54
3.8 Aktivierungsmuster der einzelnen ROIs und VLR	56
4 Diskussion	59
4.1 Auswertbarkeit der Sprach-fMRT und Bestimmung der Sprachdominanz	59

4.2 Identifikation einer optimierten Reihenfolge der Tasks	60
4.3 Identifikation bilateraler Sprache	63
4.4 Häufig aktivierte nicht valide lateralisierende ROIs: „Indikator-ROIs“	64
4.5 Bestimmung der Sprachdominanz mittels eines VLR _{neu} -basierten LI	66
4.6 Neurobiologische Grundlagen des „VLR-Aktivierungsmaps“	67
4.7 Limitationen der Studie	72
4.8 Fazit: Anwendungsmöglichkeiten der entwickelten optimierten Mess- und Auswertestrategie für pädiatrische fMRT	75
5 Zusammenfassung	78
6 Literaturverzeichnis	79
7 Anhang	96
7.1 Patientencharakteristik	96
7.2 Berechnung des LI	99
7.3 Beschreibung der durchgeführten fMRT-Untersuchungen	104
7.4 Task-spezifische Kombination der aktivierten VLR	108
8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	111
9 Teilveröffentlichungen	113
9.1 Publikationen	113
9.2 Kongresspräsentationen	113
10 Danksagung	114

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Hirnläsionen im Studienkollektiv	33
Abbildung 2: FMRT-Beispiele für bilaterale Aktivierung der aktiven Task	40
Abbildung 3: Varianz des Bilateralitätsgrades ($-1 < LI < 1$)	42
Abbildung 4: Durchgeführte bzw. tatsächlich auswertbare Tasks pro fMRT-Untersuchung	47
Abbildung 5: Flussdiagramm des Patienteneinschlussprozesses und des Ablaufs der hemisphärischen Sprachdominanzbestimmung	48
Abbildung 6: FMRT-Aktivierung in den 40 task-spezifischen ROIs	49
Abbildung 7: LI/VLR_{neu} versus LI/VLR_{alt}	51
Abbildung 8: Simulierte Sprachlateralisierungs-Ergebnisse bei reduzierter Anzahl durchgeführter Sprachaufgaben	53
Abbildung 9: Vergleich der task-spezifischen LIs mit dem LI auf Basis der gesamten fMRT-Untersuchung	54
Abbildung 10: Hemisphärische Verteilung der VLR-Aktivierung	55
Abbildung 11: VLR-Aktivierungsmuster bei bilateralen Patienten	56
Abbildung 12: Task-spezifische Aktivierungsrate typischerweise aktivierter ROIs	57
Abbildung 13: Task-spezifische Kombination der aktivierten VLR	58

Abbildung 14: Indikator-ROIs	65
Abbildung 15: Interhemisphärische Sprachdissoziation	74
Abbildung 16: Entscheidungsbaum für die klinische Routine zur optimierten fMRT-Messung und -Auswertung	77

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht und Beispielaufgaben der 4 Sprach-fMRT-Tasks	35
Tabelle 2: Konkordanz/Diskordanz der ROI-Aktivierung mit der bestimmten Sprachdominanz des Patienten	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A1	primäre Hörrinde
AC	Ante Christum natum
ANG	Gyrus angularis
BA	Brodmann Areal
BL/B	bilateral, Bilateralität
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
BST	Beep story task
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CBM	Cerebellum
dB	Dezibel
DNET	dysembryoplastische neuroepitheliale Tumore
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echo-Planar-Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOP	Frontales Operculum einschließlich Broca-Areal
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonographie
GFI	Gyrus frontalis inferior

GFM	Gyrus frontalis medius
L	links
LI	Lateralisierungsindex
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
R	rechts
ROI	Region of interest
S1M1	primärer motorischer und sensorischer Kortex
SIP	Sulcus intraparietalis
SMA	Supplementärmotorisches Areal
SYT	Synonym task
T2*w	T2*-gewichtet
TE	Echo time
TR	Repetition time
TSA	Temporales Sprachareal
VIT	Vowel identification task
VLR(s)	valide lateralisierende ROI(s)
WCT	Word chain task

1 Einleitung

„Mit der so genannten heiligen Krankheit verhält es sich folgendermaßen: Um nichts halte ich sie für göttlicher als die anderen Krankheiten oder für heiliger, sondern sie hat eine natürliche Ursache wie die übrigen Krankheiten, aus der sie entsteht. [...] das Gehirn ist schuld an diesem Leiden“ (Hippokratische Schrift¹).

1.1 Klinische Bedeutung der Epilepsiechirurgie

So hatte bereits Hippokrates erkannt, dass die Epilepsie keine „heilige Krankheit“ ist, sondern einer natürlichen zerebralen Ursache entspringt und nicht – wie der Name „epilepsis“, also Überfall impliziert – von außen, von Dämonen oder Göttern verursacht wird.

Nach dem heutigen Verständnis ist Epilepsie definiert als Zustand des Gehirns, der durch eine andauernde Prädisposition für epileptische Anfälle gekennzeichnet ist (Fisher et al., 2014, Elger et al., 2017, Beghi, 2020). Ein epileptischer Anfall wiederum bezeichnet gemäß der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Elger et al., 2017) ein akutes und vorübergehendes Auftreten von Symptomen einer Störung des zentralen Nervensystems aufgrund einer „pathologisch exzessiven oder synchronen“ (Fisher et al., 2014, Elger et al., 2017) Aktivität der Nervenzellen des Kortex. Abhängig von der Lokalisation des Anfallsursprungs kann es zu einem breiten Spektrum motorischer, sensorischer, sensibler, vegetativer und psychischer Phänomene kommen (Fisher et al., 2014, Hacke, 2016, Elger et al., 2017). Hierunter fallen je nach Ort der Störung subjektive Sinnesempfindungen, Seh- und Sprachstörungen, Automatismen, komplexe Bewegungsabläufe, Myoklonien und kurze Bewusstseinspausen. Zudem kann die Erkrankung mit Entwicklungsretardierung und kognitiven Einschränkungen einhergehen (Fisher et al., 2014, Hacke, 2016, Elger et al., 2017, Scheffer et al., 2018).

Epilepsien können in jedem Lebensalter auftreten, jedoch häufiger bei Kleinkindern und Erwachsenen > 60 Jahren. Die Lebenszeitprävalenz eines

¹ Anfang 4. Jahrhundert AC (Diller, 1962, Schneble, 2003, Schott, 2004).

epileptischen Anfalls liegt bei ca. 5% und die Punktprävalenz von Epilepsien bei ca. 0,5-1% (Brandt, 2016).

Ätiologisch unterscheidet man zwischen Triggern, die – ggf. auch bei Gesunden – einen einzelnen epileptischen Anfall auslösen können, wie beispielsweise Elektrolyt- oder Blutzuckerentgleisungen, Medikamenteneinnahme, Alkoholentzug, Schlafentzug, Hypoxie oder Fieber, und den Ursachen einer generell erhöhten Epileptogenität (Fröscher et al., 2004). Hierunter fallen strukturelle Ursachen wie zerebrale Tumore (Urbach et al., 2013), neuroanatomische Fehlbildungen, arteriovenöse Malformationen, Hippocampussklerose, hämorrhagisch oder ischämisch bedingte Hirnläsionen, ZNS-Infektionen, Hirnabszesse und metabolische Ursachen wie Urämie (Fröscher et al., 2004). Klassischerweise als idiopathisch bezeichnete Epilepsieformen lassen sich auf keine bislang erkennbare Ursache zurückführen (Scheffer et al., 2018).

Zur Anfallsprophylaxe sollte auf eine Vermeidung substanz- und situationsabhängiger Triggerfaktoren sowie auf eine Beseitigung reversibler Ursachen durch beispielsweise Ausgleich von Elektrolyt- bzw. Blutzuckerentgleisungen geachtet werden. Therapeutischer Ansatz bei Epilepsien ist eine Erhöhung der pathologisch erniedrigten Krampfschwelle mittels Antikonvulsiva. Bei pharmakorefraktären Epilepsieformen stellen epilepsiechirurgische Eingriffe oft die einzig verbleibende Therapieoption mit Chance auf Anfallsfreiheit und Stabilisierung der kognitiven Entwicklung und Erhalt kognitiver Fähigkeiten dar. Abhängig von Lokalisation und Ausmaß eines derartigen Eingriffs steht dem potentiellen Nutzen jedoch das Risiko neuer kognitiver Ausfälle oder einer Verschlechterung der bestehenden Einschränkungen gegenüber und ist bei Maximaleingriffen wie der Hemisphärotomie² verbunden mit Hemiparese und homonymer Hemianopsie und dem potentiellen Risiko einer Aphasie. Bei Kindern werden beispielsweise Temporallappenepilepsien häufig durch kortikale Läsionen wie fokal kortikale

² Diskonnektion der erkrankten Gehirnhälfte von der Gesunden ohne Entfernung der betroffenen Hemisphäre. Dieses Vorgehen ist schonender als eine komplette Entfernung und führt bei vielen Patienten zur kompletten Anfallsfreiheit (Schön Klinik, 2020).

Malformationen oder Tumore verursacht, während bei Erwachsenen häufiger eine Hippocampussklerose zu Grunde liegt. Auch bei mesialer Temporallappensklerose kommt es bei Kindern häufig zusätzlich zu neokortikalen Läsionen im Sinne einer „dual pathology“ (de Ribaupierre et al., 2012b), sodass eine selektive Amygdalohippocampektomie oft nicht ausreichend für adäquate Anfallsfreiheit wäre (de Ribaupierre et al., 2012b) und stattdessen eine Teilresektion des anterioren Temporallappens mit dementsprechend größerem Risiko potentieller postoperativer Defizite nötig wird. Bei pädiatrischen Patienten besteht aufgrund neuronaler Reorganisationsmöglichkeiten ein größeres Kompensationspotential (Varadkar und Tisdall, 2016). So können Kinder sich im Alltag gut an eine Hemianopsie gewöhnen und mit entsprechender Physio- und Ergotherapie und Orthesenversorgung wieder gehen lernen.

Plastizität erlaubt auch dem erwachsenen Gehirn, sich an Umwelteinflüsse anzupassen, zu lernen, nach Läsionen oder Krankheiten reparatorisch und kompensatorisch zu agieren und Alterungsprozesse zu verlangsamen (La Rosa et al., 2020). Das sich entwickelnde Gehirn jedoch kann prä- und perinatal erworbene Hirnläsionen effektiver kompensieren als das ausgereifte adulte Gehirn. Der hierbei zugrundeliegende Mechanismus unterscheidet sich entsprechend den jeweiligen Reifungsprozessen der verschiedenen funktionellen kognitiven Systeme (Staudt, 2010, 2013).

Das Risiko potentieller postoperativer Sprachausfälle ist aufgrund der hemisphärischen Sprachorganisation bei einer Resektion epileptogener Läsionen der nicht-sprachdominanten Hemisphäre geringer als bei Läsionen der sprachdominanten Hemisphäre. Daher ist die präoperative Bestimmung der hemisphärischen Sprachdominanz essentiell. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat sich in zahlreichen Studien als validierte nicht-invasive bildgebende Technik zur Lateralisierung der Sprachdominanz etabliert (Swanson et al., 2007, Dym et al., 2011, Bauer et al., 2014, Collinge et al., 2017, Gloss et al., 2017, Szaflarski et al., 2017). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine für die klinische Anwendung optimierte fMRT-

Mess- und Auswertestrategie zur Sprachlateralisierung für pädiatrische Patienten zu entwickeln.

1.2 Organisation des neuronalen Sprachnetzwerks

Zur Vermeidung potentieller postoperativer Sprachausfälle muss bei der Wahl der Resektionsgrenzen die bereits bei normaler Gehirnentwicklung komplexe intra- und interhemisphärische Organisation des Sprachnetzwerks mit Quervernetzungen zu weiteren funktionell an Sprachverarbeitungsprozessen beteiligten Gehirnarealen jenseits der klassischen Vorstellung der hemisphärischen Sprachdominanzzentren Broca und Wernicke beachtet werden.

1.2.1 Klassische und moderne Konzepte des Sprachnetzwerks

Die klassische Vorstellung eines umschriebenen frontalen motorischen Sprachproduktionszentrums und eines temporalen sensorischen Sprachperzeptionszentrums gründet auf die post mortem Untersuchungen von Paul Broca und Carl Wernicke im 19. Jahrhundert an Schlaganfallpatienten (Rutten, 2017). Das klassische Broca-Areal liegt in der Pars opercularis und im posterioren Anteil der Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior, entsprechend dem Brodmann-Areal (BA) 44 und dem posterioren Anteil des BA 45. Das klassische Wernicke-Areal umfasst Anteile des Gyrus supramarginalis, des Gyrus angularis und der Gyri temporales superior und medius sowie das Planum temporale (an der dorsalen Oberfläche des Gyrus temporalis superior und der ventralen Oberfläche der Sylvischen Fissur), entsprechend BA 22, 37, 39 und 40. In der traditionellen Vorstellung werden die beiden Sprachzentren durch den Fasciculus arcuatus miteinander verbunden (Smits et al., 2006, Tyndall et al., 2017). Moderne funktionelle Bildgebungsverfahren begründeten das heutige Verständnis eines deutlich komplexeren und interindividuell variierenden neuronalen Sprachnetzwerks. So spielen neben dem klassischen Wernicke-Areal auch der Gyrus temporalis inferior sowie auch frontale Regionen, Cingulum und Cerebellum eine Rolle beim Sprachverständnis (Binder et al., 1997).

Aktuelle neuroanatomische Konzepte verstehen außerdem Sprachverarbeitung als „dual-route-model“, mit einem ventralen und einem dorsalen Verarbeitungsstrang (Hickok, 2013), die beide sowohl an Sprachverständnis als auch an Sprachproduktion beteiligt sind (Lidzba et al., 2017). Der ventrale Verarbeitungsstrang umfasst den Gyrus temporalis medius und den Sulcus temporalis inferior, die äußerste Capsula interna und den Fasciculus uncinatus und ist typischerweise bilateral organisiert (Lidzba et al., 2017). Der dorsale Verarbeitungsstrang dagegen ist hauptsächlich für die Sprachproduktion verantwortlich und typischerweise stark links-lateralisiert. Dieses dorsale auditorisch-motorisch integrative Sprachverarbeitungssystem umfasst den posterioren inferioren Frontallappen, den prämotorischen Cortex, die anteriore Insel, den temporo-parietalen Übergangsbereich (hauptsächlich den Gyrus supramarginalis), den Fasciculus longitudinalis superior und den Fasciculus arcuatus (Lidzba et al., 2017).

1.2.2 Funktionelle Unterteilung der kortikalen Sprachkomponenten

Hierbei werden Sprachfunktionen topographisch nicht nur in Sprachproduktion und Sprachperzeption unterteilt, sondern in verschiedene Sprachkomponenten wie Orthographie, Phonologie (Sprachklang), Syntax (Satzstruktur) und Sprachbedeutung (Smits et al., 2006).

Für phonologisches und lexikalisches Sprachverständnis ist vorrangig der ventrale Verarbeitungsstrang zuständig. Lexikalisch-semantische Verarbeitung lässt sich topographisch den klassischen Broca- und Wernicke-Arealen sowie dem mittleren und anterioren Temporallappenkortex zuordnen (Smits et al., 2006). Generell sind BA 44 und 45, topographisch entsprechend dem klassischen Broca-Areal, zentral an verschiedenen, teils noch diskutierten Komponenten der Sprachverarbeitung beteiligt (Friederici et al., 2003, Gold et al., 2005, Amunts et al., 2010). Eine genauere funktionelle Unterteilung des Gyrus frontalis inferior verortet in manchen Studien die Verarbeitung semantischer Prozesse in den anterioren Gyrus frontalis inferior (BA 45/47) (Gold et al., 2005, Matthews et al., 2003). Weitere Studien assoziieren BA 45 eher mit

der Verarbeitung phonologischer (Fiez, 1997, Burton et al., 2000, Bookheimer, 2002) und syntaktischer Prozesse mit semantischem Bezug (Amunts et al., 2010). Der posteriore Gyrus frontalis inferior (einschließlich Frontales Operculum entsprechend BA 44) verarbeitet demnach sowohl semantische als auch phonologische Prozesse, während die hintersten Anteile des Gyrus frontalis inferior (BA 6) nahe dem Gyrus praecentralis primär an der Verarbeitung phonologischer Prozesse beteiligt sind (Matthews et al., 2003, Gold et al., 2005, Binder et al., 2008b, Polczynska et al., 2017). BA 44 wird funktionell außerdem mit Satzstrukturanalyse und syntaktischem Kurzzeitgedächtnis assoziiert (Fiebach et al., 2005, Friederici, 2012). Bei der Sprachproduktion übernimmt der posteriore Gyrus frontalis inferior einschließlich des Broca-Areals eine Rolle bei der phonetisch-artikulatorischen Umwandlung und ist auch an der phonologischen und phonetischen Verschlüsselung beteiligt (Papoutsis et al., 2009). Im Sprachverständnis wirkt der Gyrus frontalis inferior zusätzlich an syntaktischen Verarbeitungsprozessen mit (Demonet et al., 1992, Fiebach et al., 2005).

Der Gyrus frontalis medius wirkt vermittelnd und kontrollierend an Wortfindung, lexikalischen Selektionsvorgängen und phonologischen Verarbeitungsprozessen mit und ist mit dem verbalen Kurzzeitgedächtnis assoziiert (Burton et al., 2000, Binder et al., 2008b, Price, 2010).

Dem Gyrus temporalis medius (BA 21) und benachbarten Anteilen des Gyrus temporalis inferior sowie des Sulcus temporalis superior wird eine Beteiligung an semantischen Verarbeitungs- und Entscheidungsprozessen (Binder et al., 1996) sowie an der Verknüpfung von Orthographie und Phonologie geschriebener Worte zugeschrieben (Binder et al., 2000). Hierbei sind 3 verschiedene neurologische Bahnen beschrieben, die Orthographie in Phonologie umwandeln: Die „sublexical route“ leitet den Wortklang von den einzelnen gelesenen Wortsilben ab und wird daher vor allem beim Lesen unbekannter Worte eingesetzt. Die „lexical route“ dagegen entnimmt den Wortklang direkt der Orthographie des gesamten Wortes. Die „semantic route“ schließlich leitet die Wortaussprache von der Wortbedeutung ab. Die „lexical“ und die „semantic

route" spielen daher besonders bei der Aussprache von untypisch geschriebenen Wörtern eine große Rolle (Price, 2012). Im Gegensatz zur beispielsweise englischen Sprache stimmen in der deutschen Sprache Orthographie und Aussprache jedoch meistens überein. Der temporo-okzipitale Kortex ist als „visual word form area“ (Price, 2012) an visueller Wortverarbeitung und somit beim Lesen von Wörtern beteiligt.

Der primäre motorische Kortex übt motorische Kontrolle der Sprachproduktion aus. Das supplementärmotorische Areal befindet sich im Gyrus frontalis superior vor dem primären motorischen und sensorischen Kortex oberhalb des Cingulum und entspricht teilweise BA 6 (Garcia, 1993). Es ist involviert in Wortfindungs-, Planungs- und Strategiefindungsprozesse (Cabeza und Nyberg, 2000) sowie in die motorische Kontrolle der Atmung, die gut mit der Mundbewegung abgestimmt sein muss, um Laute zu erzeugen (Price, 2012).

Der Sulcus intraparietalis fungiert als verbales und visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis (Staudt et al., 2002, Lidzba et al., 2008, Majerus, 2013) und ist an phonologischen Verarbeitungsprozessen beteiligt (Jonides et al., 1998, Simon et al., 2002). Der Insel wird eine Rolle in der Planung von Artikulation und phonologischer Wortfindung sowie der Koordination der orofazialen Muskulatur bei Artikulation, Phonation und Atmung zugeschrieben (Price, 2012, Lidzba et al., 2017).

Eine Beteiligung des Gyrus angularis an grammatikalischen Sprachfähigkeiten sowie am verbalen Kurzzeitgedächtnis und am Ruhezustandsnetzwerk („default mode network“) ist beschrieben (Polczynska et al., 2017).

Das Kleinhirn ist klassischerweise an Artikulation und motorischer Sprachkontrolle beteiligt. Darüber hinaus wird aber auch eine Beteiligung an höheren kognitiven Sprachkomponenten diskutiert (O'Halloran et al., 2012). So wird das Cerebellum auch mit Wortfindungsvorgängen (Price, 2012) sowie semantischen und phonologischen Verarbeitungsprozessen assoziiert und ist Teil des phonologischen Kurzzeitgedächtnisses (Ackermann et al., 2007). Sprachfunktionen im lateralen-posterioren (Schmahmann, 2004, Marien et al.,

2014) Kleinhirn sind hierbei klassischerweise kontralateral zu frontalen und temporalen Spracharealen lateralisiert („lateralized linguistic cerebellum“), (Marien et al., 2001, Jansen et al., 2005,).

1.3 Neuronale Plastizität, Entwicklungs- und Reorganisationsmechanismen

Bei Patienten mit strukturellen Hirnläsionen ist das neuronale Sprachnetzwerk zusätzlich oft durch kompensatorische intra- und interhemisphärische Reorganisationsmechanismen verändert, teils begleitet von der Verlagerung anatomischer Orientierungspunkte durch raumfordernde Läsionen (Moritz und Haughton, 2003), weshalb die präoperative Visualisierung der Lokalisation und Lateralisierung von Sprachfunktionen zur Vermeidung postoperativer Defizite von essentieller Bedeutung ist.

Je nach dem, zu welchem Zeitpunkt der Bildung des neuronalen Sprachnetzwerks Störungen der normalen Gehirnentwicklung auftreten, und je nach Ausprägung und Schweregrad der pathologischen Veränderung unterscheidet sich das Kompensationspotential und damit das Ausmaß der intra- und interhemisphärischen Reorganisation des Sprachnetzwerks.

1.3.1 Physiologische Entwicklung des Sprachnetzwerks

Basales Sprachverständnis entwickelt sich generell früher als aktive Sprachproduktion. Der Fasciculus longitudinalis superior des dorsalen Verarbeitungssystems ist bereits bei Geburt voll ausgebildet, myelinisiert früh und scheint eine wichtige Rolle im frühesten kindlichen Spracherwerb zu spielen. Über diese Verbindung zwischen auditorischem Input und motorischem System werden in der Lallphase eigene produzierte Laute mit gehörten Lauten verglichen und zunehmend angeglichen. Reine Bildbenennung ohne semantische Verarbeitung gilt als eine der ersten erworbenen Sprachfähigkeiten (Etard et al., 2000). Phonologisches Wortverständnis entwickelt sich im Alter von 3 bis 4 Jahren (Szaflarski et al., 2006). Im Vorschulalter besitzen Kinder ein gutes grammatikalisches und lexikalisches Grundverständnis. Die Verwendung

komplexerer Satzstrukturen wie z.B. Passiv und Relativsätze erfolgt jedoch erst mit 8 bis 9 Jahren sicher (Lidzba et al., 2011).

In der weiteren Entwicklung erfolgt eine Lateralisierung der Sprachfunktionen im Frontallappen zur linken Hemisphäre (Szaflarski et al., 2006) und der visuell-räumlichen Funktionen zur rechten Hemisphäre (Everts et al., 2009, Lidzba et al., 2011). Dabei ist bei bis zu 95% der gesunden Rechtshänder und bei 70% der gesunden Linkshänder die linke Hemisphäre sprachdominant (typische Lateralisierung) (Szaflarski et al., 2002, Smits et al., 2006, de Ribaupierre et al., 2012b). Bei Linkshändern bzw. weniger stark ausgeprägter Rechtshändigkeit oder familiärer Linkshändigkeit ist eine rechts-hemisphärische oder bilaterale Sprachdominanz (atypische Lateralisierung) häufiger möglich (Swanson et al., 2007, Stewart et al., 2014).

Atypische Sprachlateralisierung ist bei jüngeren Kindern häufiger, woraus geschlossen wurde, dass eine im Verlauf zunehmende Sprachspezialisierung der linken Hemisphäre Teil der normalen Gehirnentwicklung ist (Schapiro et al., 2004, Hamberger und Cole, 2011). So stellten Szaflarski et al. (2006) fest, dass Sprachlateralisierung hin zur dominanten Hemisphäre zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr zunimmt, dann zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr ein Plateau erreicht und schließlich zwischen dem 25. und 70. Lebensjahr wieder abnimmt. Dies entspricht dem „HAROLD-Modell“³, das eine Zunahme bilateraler Aktivierungen mit dem höheren Alter annimmt (Dolcos et al., 2002).

1.3.2 Kompensatorische Reorganisation und Sprachlateralisierung

Vor allem frühe links-hemisphärische Hirnläsionen können durch Reorganisation der Sprachfunktion in homotopen Regionen der kontralateralen Hemisphäre auf einem langfristig guten Sprachniveau kompensiert werden. Hieraus kann auf eine initial bilaterale gleichwertige Repräsentation der Sprachfunktionen auf beiden Hemisphären geschlossen werden (Staudt et al., 2002, Lidzba und Staudt, 2008, Lidzba et al., 2017).

³ „Hemispheric asymmetry reduction in old adults“.

Jedoch nicht alle Patienten mit links-hemisphärischen Hirnläsionen entwickeln eine rechts-hemisphärische Sprachdominanz. Der Reorganisationsprozess ist folglich abhängig vom Läsionstyp sowie Topographie, Größe und zeitlichem Auftreten der Läsion während der Hirnentwicklung (Lidzba et al., 2017). Reorganisation der Sprachlateralisierung tritt häufig bei perinatalem linksseitigem Mediainfarkt auf, welcher entsprechend dem Versorgungsgebiet den perisylvischen Kortex einschließlich des Temporallappens betrifft, wohingegen kleinere Läsionen wie vaskuläre Malformationen oder sich langsam entwickelnde Pathologien wie Tumore eher selten mit atypischer Sprachlateralisierung einhergehen (Lidzba et al., 2017). Rechts-hemisphärische Sprachlateralisierung tritt nicht nur in Folge struktureller Läsionen in sprachrelevanten Kortexarealen auf, sondern kann auch aus nicht-kortikalen links-periventrikulären Läsionen im Bereich der für die Artikulation relevanten motorischen Bahnen resultieren (Staudt et al., 2002, 2008, Lidzba und Staudt, 2008).

Ein „Shift“ von Sprachfunktionen kann auch Folge einer früh aufgetretenen Epilepsie sein (Wilke et al., 2011, Hamberger und Cole, 2011). Hieraus ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit atypischer Sprachdominanz bei Patienten mit links-hemisphärischen Anfallsfoci im Vergleich zu einem rechts-hemisphärischen Anfallsursprung (Hamberger und Cole, 2011). Die Fähigkeit der rechten Hemisphäre, Sprachfunktionen zu übernehmen, lässt allerdings mit zunehmenden Reifungsprozessen nach, was sich in einer weniger vollständigen funktionellen Kompensation und einem weniger exakten Spiegelbild der links-hemisphärischen Sprachfunktion zeigt (Lidzba und Staudt, 2008). Bei späterem Krankheitsbeginn ergibt sich somit eine eher bilaterale Repräsentation mit linksseitiger Dominanz und zusätzlichen rechtsseitigen Sprachzonen (Jabbour et al., 2005), oder es kommt sogar zu einer interhemisphärischen Sprachdissoziation mit dem Sprachproduktionszentrum in der einen Hemisphäre und dem Sprachperzeptionszentrum in der kontralateralen Hemisphäre (Lee et al., 2008). Bei diesen Patienten spielen interhemisphärische Verbindungen über das Corpus callosum und die anteriore Kommissur sowie subkortikale Verbindungen über den Thalamus eine wichtige Rolle für die normale

Sprachfunktion (Jabbour et al., 2005). Aus dem beschriebenen altersabhängigen Lateralisierungsprozess ergibt sich, dass Rechtsdominanz eher mit frühen Hirnläsionen vergesellschaftet ist, während bilaterale Sprachdominanz eher die Folge einer Beeinträchtigung des bereits beginnend links-lateralisierten Sprachnetzwerks ist (Hamberger und Cole, 2011). Interhemisphärische Dissoziation von Sprachproduktion und Sprachverständnis tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn die hemisphärische Sprachlateralisation bereits stattgefunden hat (Lee et al., 2008). Zudem können bei Patienten mit Reorganisation der Sprache in die rechte Hemisphäre Einbußen im Bereich der visuell-räumlichen Fähigkeiten aufgrund des „Crowding effects“⁴ auftreten.

Fallstudien von Patienten mit interhemisphärischer Sprachdissoziation nach prä- oder perinatalen Läsionen oder langjähriger chronischer Epilepsie zeigen, dass ein interhemisphärischer „Shift“ allein der produktiven Sprachfunktionen wahrscheinlicher ist als ein „Shift“ des Sprachverständnisses (Lee et al., 2008, Lidzba et al., 2017). Dennoch tritt bei Patienten mit spät-beginnender Temporallappenepilepsie links-hemisphärische frontale Sprachproduktion oft zusammen mit bilateralem oder rechts-hemisphärischem Sprachverständnis auf. Bei dieser Konstellation konnten sich die Sprachfunktionen in einem zunächst intakten neuronalen Netzwerk entwickeln, bevor es durch Einsetzen der Epilepsie zu einer Beeinträchtigung der temporalen Sprachareale kam (Lidzba et al., 2017).

Interhemisphärische Sprachdissoziation kann auch bei Gesunden vorliegen (Lidzba et al., 2011), beispielsweise bei zusätzlicher Beteiligung der rechten Hemisphäre als Ausdruck besonders guter Sprachkompetenz. Hieraus ergibt sich, dass ein „Recruitment“ rechts-hemisphärischer homologer Sprachareale nicht nur kompensatorische Zwecke im Falle funktioneller Defizite erfüllt, sondern auch eine komplexere Sprachverarbeitung im Sinne eines höheren Sprachniveaus widerspiegeln kann (Lidzba et al., 2011). Generell jedoch ist ein höheres Intelligenzniveau eher mit verstärkter hemisphärischer Spezialisierung

⁴ Dieser nimmt an, dass die hemisphärische Reorganisation zu einer Beeinträchtigung der ursprünglich rechtsseitigen Kortexfunktionen wie räumliches Arbeitsgedächtnis und räumliches Vorstellungsvermögen führen kann (Lidzba et al., 2006, Everts et al., 2009).

assoziiert (Everts et al., 2009). Unklar bleibt, bis zu welchem Alterslimit kompensatorische Plastizität möglich ist. FMRT-Untersuchungen vor und nach Hemisphärotomie konnten zeigen, dass die rechte Hemisphäre auch relativ spät in der Entwicklung noch Sprachfunktionen übernehmen kann. Beschrieben ist beispielsweise eine Reorganisation der Sprachfunktion in die ursprünglich nicht-dominante rechte Hemisphäre bei einem 9-jährigen Jungen nach Hemisphärotomie bei linksseitiger Rasmussen-Enzephalitis⁵ (Hertz-Pannier et al., 2002).

Ein besseres funktionelles Ergebnis ist dennoch generell eher zu erwarten, wenn die Resektion vor dem 5. bis 6. Lebensjahr durchgeführt wird (de Ribaupierre et al., 2012b). Weitere Studien deuten darauf hin, dass Sprachfunktionen sich im Falle neurologischer Läsionen nicht nur in die kontralaterale Hemisphäre verlagern können, sondern es auch zu intrahemisphärischen Veränderungen in der Lokalisation von Sprachfunktionen kommen kann (Hamberger und Cole, 2011), die zu einer einzigartigen Neuordnung der funktionellen Kortexarchitektur führen können (Tie et al., 2014). Die initiale Bilateralität der Sprachorganisation ermöglicht nicht nur frontal kortikale Reorganisation, sondern auch kompensatorische Reorganisation kognitiver Funktionen im Kleinhirn (Lidzba et al., 2008). In diesem gekreuzt-organisierten zerebro-zerebellären Sprachnetzwerk besteht eine enge Verbindung und Abhängigkeit der Lateralisierung dieser zerebellären Sprachareale von der Lateralisierung zerebraler Sprachregionen (Lidzba et al., 2008). Im Falle eines läsionsbedingten „Shifts“ zerebraler Sprachregionen auf die kontralaterale rechte Hemisphäre kommt es somit auch zur Reorganisation zerebellärer Sprachfunktionen auf die wiederum kontralaterale linke Kleinhirnhemisphäre, sodass dieses gekreuzt organisierte Sprachnetzwerk auch aufrechterhalten wird, wenn das Kleinhirn selbst nicht von der Pathologie betroffen ist (Lidzba et al., 2008).

Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie oder strukturellen Hirnläsionen, insbesondere bei pädiatrischen Patienten mit frühem

⁵ Durch zytotoxische T-Lymphozyten ausgelöste progressive unihemisphärische Gehirnentzündung, die meistens bis zum 10. Lebensjahr auftritt (Schneider-Hohendorf et al., 2016).

Krankheitsbeginn, ist eine atypische Sprachlateralisation durch neuronales „Recruitment“ homotoper kontralateraler Sprachareale somit bis zu 77% wahrscheinlicher als bei Gesunden (Springer et al., 1999, Matthews et al., 2003, Liegeois et al., 2004, Swanson et al., 2007, Wilke et al., 2011, de Ribaupierre et al., 2012b, Stewart et al., 2014). Die hohe Rate atypischer Sprachlateralisierung bei Linkshändern mit frühen links-hemisphärischen Hirnläsionen kann als „pathologische Linkshändigkeit“ durch einen Wechsel von ursprünglicher Rechts- zu Linkshändigkeit und durch einen Wechsel der Sprachdominanz von der linken auf die rechte Hemisphäre interpretiert werden (Stewart et al., 2014).

1.4 Präoperative Sprachdominanztestungsverfahren

Vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff mit Resektion des epileptogenen Fokus in oder nahe funktionell relevanten Gehirnarealen muss stets evaluiert werden, ob diese Areale bei der Operation geschont werden müssen, ggf. unter Inkaufnahme von nur eingeschränkten Chancen auf postoperative Anfallsfreiheit. Andererseits können bei geeigneten anatomischen Verhältnissen die Resektionsgrenzen zur sicheren Gewährleistung postoperativer Anfallsfreiheit individuell größer gewählt werden. Bezüglich potentieller postoperativer Sprachausfälle ergibt sich aus der beschriebenen traditionellen dichotomen (links oder rechts) bzw. trichotomen (links, rechts, bilateral) Vorstellung der hemisphärischen Sprachorganisation, dass die Resektion einer epileptogenen Läsion in der sprachdominanten Hemisphäre mit einem höheren Risiko für potentielle postoperative Defizite einhergeht.

Vor dem Hintergrund neuronaler Plastizität verbunden mit potentieller intra- und interhemisphärischer Reorganisation kognitiver Funktionen ist die Visualisierung der Lokalisation und Lateralisierung der Gehirnfunktionen von essentieller Bedeutung. In der heutigen Vorstellung eines abgestuften Kontinuums der Sprachdominanz von ausschließlicher Linksdominanz über bilaterale Sprachfunktionen mit Überwiegen einer Hemisphäre bis zur ausschließlichen Rechtsdominanz wird deutlich, dass es postoperativ zu unterschiedlich stark ausgeprägten Sprachdefiziten kommen kann. Beispielsweise kann bei einem

Epilepsiefokus im linken Temporallappen bei einem rechtshändigen Patienten, bei dem die Sprachfunktionen normalerweise links zu erwarten wären, die Sprachfunktion nach frühem Infarkt im linkem Temporallappen in homologer Lokalisation auf die rechte Seite geschiftet sein, sodass eine im Bereich des Wernicke-Zentrums ausgedehntere Resektion und damit eine größere Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit möglich wird (Wilke et al., 2011). Ziel der prächirurgischen Abklärung sollte es somit sein, Patienten mit einem Risiko für postoperative Sprachausfälle zu identifizieren und den Grad dieser Defizite vorherzusagen, um Nutzen und Risiken eines epilepsiechirurgischen Eingriffes individuell adäquat abschätzen zu können (Binder, 2011).

1.4.1 Nichtinvasive neuropsychologische Evaluation

In der klinischen Routine erfolgt als erster Schritt der epilepsiechirurgischen Abklärung eine Reihe von alters- und entwicklungsadaptierten neuropsychologischen Testungen zur generellen Erfassung kognitiver Funktionen wie Motorik, Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeitsfähigkeit und visuell-räumliches Denken. Diese generelle Einschätzung dient zur Evaluation etwaiger Entwicklungsdefizite und somit als Grundlage für weitere, auch invasive diagnostische Verfahren, welche für aussagekräftige Ergebnisse entsprechend den kognitiven Voraussetzungen angepasst werden müssen. Sprachliche Fähigkeiten können beispielsweise mit dem „Boston Naming Test“⁶ ermittelt werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein höheres präoperatives sprachliches Ausgangsniveau mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative Verschlechterung der Sprachfunktionen vergesellschaftet ist (Binder, 2011).

⁶ Ein 1983 eingeführter und in modifizierter Form auch bei Kindern angewendeter neuropsychologischer Test, der die Fähigkeit, Objekte korrekt zu benennen, bei Patienten mit Aphasie überprüft (Kaplan et al., 1983).

1.4.2 Invasive Testverfahren

1.4.2.1 Wada-Test („Intracarotid amobarbital procedure“)

Traditionell wird zur Identifizierung der sprachdominanten Hemisphäre und Lateralisierung der Gedächtnisleistung der invasive Wada-Test („Intracarotid amobarbital procedure“) (Wada und Rasmussen, 2007, Wyllie et al., 1991a,b, Acharya und Dinner, 1997) angewandt. Hierbei werden verschiedene Sprachaufgaben wie spontanes Sprechen, Vorlesen, Zählen, Objektbenennung, Nachsprechen und Ausführung verbaler Aufforderungen unter temporärer selektiver Anästhesie einer Hemisphäre durchgeführt.

Die Injektion von 200 mg Natriumamobarbital in die Arteria carotis interna, wie an der Schön Klinik Vogtareuth beim Wada-Test durchgeführt (Meinhold et al., 2020), bewirkt eine kurzzeitige Inaktivierung der ipsilateralen Gehirnhälfte (Wada und Rasmussen, 2007). Tritt hierbei keine Aphasie nach Injektion auf, ist die Sprachfunktion auf der zur injizierten Seite kontralateralen Hemisphäre lokalisiert. Eine Injektion in die nichtverbale Hemisphäre führt somit nicht zu einer relevanten Aphasie (Wada und Rasmussen, 2007, Meinhold et al., 2020).

Unilaterale Sprachdominanz liegt vor, wenn nach Anästhesie der einen Hemisphäre alle Sprachaufgaben korrekt ausgeführt werden können, und es nach Anästhesie der kontralateralen Hemisphäre zum Ausfall der Sprachfunktionen kommt. Bilaterale Sprachdominanz liegt vor, wenn die Sprachfunktionen nach beiden Injektionen beeinträchtigt sind. Zeigt sich bei keiner der beiden Injektionen ein Sprachausfall trotz adäquater Hemiparese, bleibt das Ergebnis uneindeutig (Meinhold et al., 2020).

Um die pädiatrischen Patienten mit dem Untersuchungsablauf vertraut zu machen, wird am Tag vor der Untersuchung ein sogenannter Prä-Wada-Test durchgeführt. Im Rahmen dieses Prä-Wada-Tests werden auch die zugrundeliegenden Sprach- und Gedächtnisfähigkeiten der Patienten ohne Narkose und in stressfreier Atmosphäre untersucht und dokumentiert (Pilgramm, 2005, Meinhold et al., 2020).

Als erster Schritt der eigentlichen Untersuchung erfolgt zunächst eine Angiographie der zerebralen Gefäße zur Beurteilung und Dokumentation möglicher Gefäßanomalien, insbesondere auch um das Ausmaß eines möglichen „Crossflows“ zwischen den Hemisphären einzuschätzen, was für die Interpretation der Testergebnisse relevant ist (Petersen et al., 1993, Pilgramm 2005).

Die erste Injektion erfolgt in der Regel auf der Seite des vermuteten Anfallsursprungs. Die zweite Injektion erfolgt kontralateral frühestens 30 Minuten nach der ersten Injektion (Pilgramm 2005, Meinhold et al., 2020).

Um die unmittelbar nach Injektion von Amobarbital unter Anästhesiewirkung zu erwartende Hemiplegie bzw. Hemiparese der kontralateral zur Injektion gelegenen Körperhälfte sowie das Auftreten einer Aphasie zu beurteilen, wird der Patient zunächst aufgefordert, zu zählen und beide Arme hochzustrecken (Pilgramm, 2005, Urbach und Wellmer, 2013).

Die Anästhesiewirkung wird zusätzlich durch Auftreten einer ipsilateralen unilateralen Elektroenzephalogramm (EEG)-Verlangsamung verifiziert. Das EEG-Monitoring erlaubt außerdem den Ausschluss epileptischer Anfälle während des Wada-Tests (Pilgramm, 2005, Urbach und Wellmer, 2013).

Die Gedächtnisprüfung mittels Testkarten erfolgt ca. 5-15 Minuten nach der Injektion, wenn beim Händedruck der Kraftgrad 5/5⁷ vorliegt und im EEG keine Verlangsamung mehr nachweisbar ist (Pilgramm 2005).

Der Wada-Test wird noch immer als Goldstandard zur Bestimmung der hemisphärischen Sprachdominanz betrachtet, er bringt jedoch mehrere Risiken und Nachteile mit sich (Urbach und Wellmer, 2013): Die Katheterangiographie der Karotidarterien birgt das Risiko ischämischer und hämorrhagischer

⁷ Gemäß der motorischen Krafteinteilung des British Medical Research Council bzw. der Kraftgrade nach Janda (<https://www.psychyrembel.de/Kraftgrad/S02WL>).

Komplikationen und setzt Patient und Untersucher ionisierender Strahlung aus (Dion et al., 1987, Loddenkemper et al., 2008).

Besonders bei pädiatrischen Patienten stellt der Wada-Test zudem eine immense emotionale Belastungssituation dar (Hamer et al., 2000).

Auch gibt es kein standardisiertes Prozedurprotokoll und der Test kann ergebnislos bleiben (Janecek et al., 2013a), falls keine suffiziente Anästhesie erreicht wird oder die Sedierung zu stark für eine adäquate Testkooperation ist (Malmgren et al., 1992, Meador, 2004, Meador und Loring, 1999).

Aufgrund der nur kurzzeitig effektiven Amobarbital-Wirkphase ist zudem die Zeit zur Sprachtestung limitiert. Interhemispherischer arterieller „Crossflow“ und Kollateralbildung können zudem die Validität beeinträchtigen (Lee et al., 2008).

Aufgrund dieser methodischen Defizite kann eine mögliche Diskordanz zwischen dem Ergebnis der Sprachlateralisierung durch den Wada-Test und nicht-invasiver Verfahren wie fMRT auch in einem falschen oder eingeschränkt beurteilbaren Ergebnis des Wada-Tests begründet sein (Swanson et al., 2007).

1.4.2.2 Elektrokortikale Stimulation

Zur Bestimmung der Sprachlokalisierung und prächirurgischen Planung erfolgt als Goldstandard eine funktionelle Kartographie mittels direkter elektrokortikaler Stimulation.

Nach erfolgter Kraniotomie und Implantation subduraler Elektroden führen die Patienten Sprachaufgaben wie Wort- und Satzwiederholungsaufgaben und Aufzählungen von z.B. Monaten oder Wochentagen aus, während über die Elektroden eine elektrische Stimulation kortikaler Areale erfolgt. Die Stimulationsstärke wird individuell angepasst, um einen ausreichenden Stimulationseffekt zu erreichen und Nachentladungen zu vermeiden. Ein stimuliertes Areal gilt als sprachrelevant und somit bei der Resektion zu schonen,

wenn es bei mehreren Stimulationen reproduziert zu einem Ausfall von Sprachfunktionen kommt (Suarez et al., 2014).

Aufgrund der Invasivität des Verfahrens erfolgt die elektrokortikale Stimulation fast nie bilateral, sondern meist nur auf der vermutet sprachdominanten Hemisphäre. Die elektrokortikale Stimulation eignet sich somit nicht zum Nachweis bilateraler Sprachdominanz und nicht zur Beurteilung der Sprachrelevanz der kontralateralen, nicht untersuchten Hemisphäre. Selbst wenn in der untersuchten Hemisphäre keine sprachrelevanten Areale nachgewiesen werden konnten, kann elektrokortikale Stimulation eine mögliche Sprachrelevanz dieser Hemisphäre nicht ausschließen. Dies bedeutet umgekehrt auch nicht, dass automatisch die nicht untersuchte Hemisphäre sprachdominant ist, da nur durch Stimulationselektroden adäquat erfasste Areale beurteilt werden können und potentielle Sprachareale ggf. nicht detektiert wurden, wenn keine der Stimulationselektroden dieses Areal abdeckte (Suarez et al., 2009, de Ribaupierre et al., 2012b). Außerdem bleibt ein gewisser Grad der Ungenauigkeit der Lokalisation kognitiver Funktionen, da die applizierten Stromimpulse sich ca. 1 cm über die Kortexoberfläche ausbreiten (Moritz und Haughton, 2003). Die elektrokortikale Stimulation erfordert ein hohes Level an Patientenmitarbeit und ist daher bei pädiatrischen und Intelligenz-geminderten Patienten nur eingeschränkt durchführbar.

1.4.2.3 Vorteile und Limitationen der invasiven Testverfahren

Der Wada-Test eignet sich zur sicheren Lateralisierung, die elektrokortikale Stimulation zur sicheren Lokalisation sprachrelevanter Areale. Beide Verfahren können mittels temporärer Inaktivierung einer Hemisphäre beim Wada-Test (Staudt et al., 2002, Wellmer, 2013) bzw. eines potentiellen Sprachareals bei der elektrokortikalen Stimulation die funktionelle Reservekapazität des nicht inaktivierten Kortex und somit das postoperative Sprachergebnis vorhersagen. Beim Wada-Test ist eine Lateralisierung allerdings nur im gesamten Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna möglich, und bei der elektrokortikalen Stimulation ist die Identifikation potentieller Sprachareale davon

abhängig, ob die Stimulationselektroden so positioniert sind, dass sie das Sprachareal auch tatsächlich abdecken. Aufgrund ihrer Invasivität werden beide Verfahren nur sehr restriktiv nach strenger Indikationsstellung eingesetzt und können selbstverständlich nicht an gesunden Probanden durchgeführt werden, weshalb verstärkt nach nicht-invasiven, bei Kindern und kognitiv eingeschränkten Patienten anwendbaren Alternativverfahren gesucht wurde (Szaflarski et al., 2017). Da durch raumfordernde Läsionen anatomische Orientierungspunkte verlagert werden können (Moritz und Haughton, 2003), kommt einer bildgebenden Methode noch ein besonderer Mehrwert zu.

1.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT hat sich als nicht-invasives Alternativverfahren zur Lateralisierung der Sprachdominanz bei gesunden Personen und Patienten mit neurokognitiven Erkrankungen etabliert (Swanson et al., 2007, Dym et al., 2011, Bauer et al., 2014, Collinge et al., 2017, Gloss et al., 2017, Szaflarski et al., 2017). Als bildgebendes Verfahren erfolgt die Lateralisierung mittels Visualisierung der bei Durchführung kognitiver Aufgaben aktivierten Gehirnfunktion.

Neben der Lateralisierung der Sprachdominanz (Arora et al., 2009) kann die fMRT als Aktivierungsverfahren durch die Generierung von „Sprach-Maps“ (Binder, 2011) auch gewisse Informationen zur Lokalisation der Sprachareale in beiden Hemisphären gleichzeitig geben und könnte so potentiell auch der Evaluation der räumlichen Nähe zu Hirnläsionen und potentiellen Resektionslinien dienen (Tyndall et al., 2017). Gerade vor dem Hintergrund der Reorganisation von Sprachfunktionen mit einem „Shift“ auf die kontralaterale Hemisphäre (Lidzba und Staudt, 2008), der intrahemisphärischen Reorganisation oder der interhemisphärischen Sprachdissoziation wäre eine genauere Lokalisation von Sprachfunktionen in der prächirurgischen Bestimmung der Resektionsgrenzen wünschenswert. Beispielsweise kann es bei einer links-frontalen Hirnläsion zu einem „Shift“ des Broca-Areals in homotope Regionen auf der rechten Hemisphäre kommen, wobei die intakten temporalen Sprachareale links lateralisiert bleiben. Der Wada-Test würde in diesem Fall

Bilateralität anzeigen und somit keine Antwort auf die Frage liefern, ob eine Resektion des linken Broca-Areals eine Aphasie verursachen oder verschlimmern könnte, während fMRT diese Dissoziation vorhersagen könnte. Eine über die reine hemisphärische Lateralisierung von Sprachfunktionen hinausgehende potentiell mögliche genauere Lokalisation von Sprach-Arealen mittels Sprach-fMRT konnte jedoch bisher nicht validiert nachgewiesen werden. Entscheidungen hinsichtlich der Resektionsmöglichkeiten dürfen hieraus nur mit Vorsicht abgeleitet werden, da die fMRT Hirnareale aktivieren könnte, die nicht sprachrelevant sind, oder umgekehrt relevante Sprachareale übersehen könnte, die nicht durch die durchgeführten Sprachaufgaben aktiviert wurden (Moritz und Haughton 2003, Chlebus et al., 2007, Ulmer, 2013, Wellmer, 2013), was zu einer suboptimalen Anfalls- und ggf. Tumorkontrolle einerseits oder andererseits zu potentiell vermeidbaren postoperativen Sprachdefiziten führen würde (Binder, 2011).

Manche Hirnareale werden durch die entsprechende Sprachaufgabe aktiviert, ohne unverzichtbar für die Aufgabe zu sein, da an der Bewältigung von Sprachaufgaben immer auch eine Vielzahl von generellen nicht sprachverarbeitungspezifischen kognitiven Prozessen wie z.B. Aufmerksamkeitsfokussierung und Kurzzeitgedächtnis beteiligt sind (Moritz und Haughton, 2003). fMRT-Aktivierungen sind somit abhängig von der Auswahl der Sprach- und Kontrollaufgaben und den gewählten Schwellenwerten.

1.5.1 Biologische und physikalische Grundlagen der fMRT

Die Visualisierung kognitiver Leistungen mittels fMRT basiert auf den lokalen Veränderungen von neuronaler Aktivität, was zur Anpassung von Metabolismus und zerebralem Blutfluss führt (Belliveau et al., 1991, Probst, 2015). Da sich bei gesteigerter Hirnaktivität der Sauerstoff- und Glukoseverbrauch erhöhen, steigt zunächst der Anteil des desoxygenierten Hämoglobins an. Aufgrund der neurovaskulären Koppelung wird die aktivierte Gehirnregion vermehrt durchblutet und der Anteil des oxygenierten Hämoglobins nimmt zu (Fox und Raichle, 1986, Wellmer, 2013, Probst, 2015).

Aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin in Abhängigkeit seines Oxygenierungsstatus entstehen verschiedene Homogenitätszustände des Magnetfeldes (Ogawa et al., 1990a,b, Probst, 2015). Mittels T2*-Magnetresonanz-Signal werden in der fMRT lokale Veränderungen im Oxygenierungsstatus des Hämoglobins bei Ausführung kognitiver Leistungen detektiert (Wellmer, 2013).

Da oxygeniertes Hämoglobin sich stärker diamagnetisch verhält als desoxygeniertes Hämoglobin, führt die regionale Hyperperfusion mit oxygeniertem Hämoglobin zu Veränderungen des Magnetfeldes, die in T2* gewichteten (T2*w) Sequenzen darstellbar sind (Wellmer, 2013, Probst, 2015).

Im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren wie beispielsweise der Single-Photon Emissions Computertomographie und der Positronenemissionstomographie, welche in der Vergangenheit zur Visualisierung kognitiver Funktionen verwendet wurden, benötigt die fMRT somit keine potentiell schädlichen Radiotracer, da das Desoxy-Hämoglobin als endogenes Kontrastmittel fungiert (Schwartz et al., 1997).

Im Gegensatz zur ebenfalls blutflusssensitiven funktionellen transkraniellen Dopplersonographie, bei der simultan bitemporal die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in den großen Gehirnarterien gemessen wird (Bishop et al., 1986, Droste et al., 1989, Knecht et al., 1998a,b), sind die räumlichen Informationen der fMRT nicht auf die Versorgungsgebiete der großen Gehirnarterien, die interindividuell variieren können, beschränkt (van der Zwan und Hillen, 1991, van der Zwan et al., 1992).

So werden bei der fMRT-Untersuchung bestimmte kognitive Aufgaben ausgeführt und der Zustrom von oxygeniertem Blut in Gehirnregionen, die für diese bestimmte kognitive Aufgabe zuständig sind, wird mit spezifischen MRT-Parametern detektiert (Silva et al., 2018). Dieses Phänomen wird als „Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)-Effekt“ bezeichnet (Ogawa et al., 1990b, 1992). Hierbei nimmt die fMRT die Oxygenierung als Surrogat für neuronale Aktivität, indem sie BOLD-Signalveränderungen eines „Block Designs“ zwischen

der aktiven fMRT-Aufgabe („task state“) mit der Kontrollaufgabe („control state“) vergleicht. Die Veränderungen der Hirnaktivität werden farblich kodiert über das anatomische Bild gelegt, sodass eine anatomische und funktionelle Karte der Gehirnaktivität entsteht. Diese fMRT-Aktivierungskarte verändert sich in Abhängigkeit der Einstellung von Bildparametern wie Magnetfeldstärke, Anzahl der erworbenen Bilder sowie Voxel-Cluster- und T-Schwellenwert⁸ (Swanson et al., 2007).

Läsionen wie Kavernome, arteriovenöse Malformationen, Gliome, Massendefekte (z.B. bei porenzephalischen Zysten), Atrophie oder periläsionelles Ödem können die Validität der fMRT beeinflussen (Wellmer, 2013, Silva et al., 2018). Aktivierung der rechts-hemisphärischen homologen Sprachregion kann auf atypische Sprachlateralisierung hinweisen, schließt jedoch eine Maskierung möglicher vorhandener links-hemisphärischer Sprachareale in direkter Nähe zu diesen fMRT-kritischen Läsionen oder Suszeptibilitätsartefakten nicht aus (Moritz und Haughton, 2003). Falsch positive Aktivierung ist bei dysembryoplastischen neuroepithelialen Tumoren (DNETs) möglich. Falsch negative BOLD-Ergebnisse treten typischerweise bei Kavernomen, arteriovenösen Malformationen und Infarkten auf. Vorangegangene Tumorresektionen werden mit einer Reduktion der fMRT-Aktivierungen assoziiert, hauptsächlich in Folge von Suszeptibilitätsartefakten. Diese treten auch nahe der Sinus und der Kanten auf. Beispielsweise kann es beim Temporallappen zu einem reduzierten BOLD-Signal kommen (Swanson et al., 2007). Artefakte treten außerdem aufgrund des Desoxyhämoglobingehalts nahe drainierender Venen oder nahe einer Hämosiderin-Ablagerung nach Hirnblutungen auf (Silva et al., 2018). Zudem kann das BOLD-Signal bei jüngerem Alter (Schapiro et al., 2004, Wilke et al., 2011) oder antiepileptischer

⁸ Unter Voxel (zusammengesetzt aus dem Englischen „volume“ und „element“ versteht man einen Bildpunkt in einem dreidimensionalen Gitter (Watt, 2001). Durch Schwellenwertverfahren werden digitale Bilder analysiert. In der fMRT-Auswertung kann dabei durch individuelle Anpassung des T-Schwellenwerts („activations threshold“, T) und der Voxel-Cluster-Schwelle (K) auf Schwankungen der fMRT-Aktivierungsstärke durch patientenspezifische Faktoren, welche die „Signal to noise-ratio“ beeinflussen, wie Kopfbewegungsartefakte, Alter, Habitus (Kopfgröße und Nackenlänge), Motivation und Mitarbeit (Swanson et al., 2007), reagiert werden (Zsoter et al., 2012, Weber et al., 2006).

Medikation (Wilke et al., 2011) geringer ausfallen oder die task-spezifische kortikale Aktivierung kann von kortikalen Reifungsprozessen (Leach und Holland, 2010, Durston et al., 2006) oder von einer sich noch entwickelnden hemisphärischen Spezialisierung (Szaflarski et al., 2002) abhängen.

Die erzeugten fMRT-Aktivierungskarten hängen zudem stark davon ab, welche kognitiven Prozesse hauptsächlich durch die jeweilige aktive fMRT-Aufgabe und die entsprechende Kontrollaufgabe aktiviert werden (Binder et al., 2008b). Jegliche Bewältigung kognitiver Aufgaben erfordert eine Vielzahl genereller kognitiver Prozesse wie Fokussieren der Aufmerksamkeit, Befolgen der Aufgabeninstruktionen, Treffen einer Entscheidung und Ausführen der motorischen Antwort (Swanson et al., 2007, Binder et al., 2008b). Aktive Kontrollaufgaben sollen diese generellen, nicht für die fMRT-Fragestellung relevanten Prozesse herausfiltern (Swanson et al., 2007, Binder et al., 2008b). Für die Bestimmung der Sprachdominanz sollte sich somit idealerweise das „Aktivierungsmap“ der Kontrollaufgabe vollständig vom „Aktivierungsmap“ der aktiven Sprachaufgabe subtrahieren lassen, sodass nur die Aktivierungen sprachrelevanter Areale übrig bleiben (de Guibert et al., 2010, Bauer et al., 2014).

1.5.2 Gängige fMRT-Sprachaufgaben („Tasks“)

Adäquate fMRT-Kooperation kann mit entsprechend adaptierten Sprachaufgaben bereits bei Kindern ab dem 5.-6. Lebensjahr (Wilke et al., 2006, Maté et al., 2016) und/oder einem Intelligenzquotienten von ca. 60 erreicht werden (Chiron und Hertz-Pannier, 2008). In vorangegangenen Studien wurden zur Aktivierung sprachrelevanter Areale verschiedene fMRT-Sprachaufgaben entworfen: Für die jüngsten und für die kognitiv eingeschränktesten Patienten werden passive Sprachaufgaben wie das Hören einer Geschichte eingesetzt (Jones et al., 2011, Suarez et al., 2014). Tie et al. (2014) postulierten sogar die Möglichkeit, relevante Sprechareale mittels „resting-state“-fMRT zu identifizieren. Diese passiven Sprachaufgaben bieten jedoch keine Möglichkeit, die Mitarbeit der Patienten zu überprüfen, und produzieren vor allem bilaterale temporale

Aktivierungsmuster (Wilke et al., 2003a, Jones et al., 2011, de Ribaupierre et al., 2012b, Suarez et al., 2014).

Aussagekräftigere Aktivierungsmuster mit guter Übereinstimmung mit dem Wada-Test und der elektrokortikalen Stimulation werden bei guter Mitarbeit dagegen durch stille Wortgenerierungsaufgaben erzielt (Yetkin et al., 1997, 1998, Woermann et al., 2003). Vielfach werden hierbei stille Wortgenerierungsaufgaben zu vorgegebenen Buchstaben (Hertz-Pannier et al., 1997, Rutten et al., 2002, Adcock et al., 2003, Sabbah et al., 2003, Arora et al., 2009, Anderson et al., 2006, Jones et al., 2011, Rodin et al., 2013) oder Wortkategorien (Hertz-Pannier et al., 1997, Sabbah et al., 2003, Kesavadas et al., 2007, Arora et al., 2009) eingesetzt oder Verbgenerierung zu vorgegebenen Nomen (Benson et al., 1999, Liegeois et al., 2002, Szaflarski et al., 2002, Kesavadas et al., 2007, Rodin et al., 2013) oder Generierung von gegensätzlichen Adjektiven (Suarez et al., 2014). Gebräuchlich sind auch Benennungsaufgaben von visuell oder akustisch präsentierten Objekten (Rodin et al., 2013). Nachteilig ist hier allerdings, dass die Mitarbeit sich nicht direkt überprüfen lässt. Ein überprüfbares Aussprechen der generierten Worte jedoch würde aufgrund vermehrter Bewegungsartefakte die Erfolgsrate reduzieren, auch wenn einzelne Autoren gute Lateralisierungsergebnisse mit offenen Sprachaufgaben vermerkten (Hertz-Pannier et al., 1997, Barch et al., 1999).

Bei Sprachentscheidungsaufgaben hingegen, bei denen der Patient ja/nein-Antworten über Handbewegungen abgibt (Spreer et al., 2002, Szaflarski et al., 2008, Arora et al., 2009, Jones et al., 2011, Rodin et al., 2013), lässt sich die Mitarbeit überprüfen. Sprachentscheidungsaufgaben mit aktiven Kontrollaufgaben bewirken zudem eine selektivere Aktivierung von Spracharealen beispielsweise im anterioren Temporallappen, welcher an Sprachverständnis, Objektbenennung und Wortabruf beteiligt ist (Binder et al., 2008b) und wo auch im Ruhezustand sprachliche Prozesse ablaufen (Swanson et al., 2007, Binder et al., 2008b, Binder, 2012). Bei Anwendung von Ruhekontrollaufgaben könnten diese Sprachareale, die auch während des Ruhezustands aktiv sind, folglich aus der resultierenden Aktivierungskarte

subtrahiert werden, was die Sensitivität dieser Sprachaufgaben reduzieren würde (Swanson et al., 2007). Aktive Kontrollaufgaben dagegen durchbrechen im Gegensatz zu Ruhe-Kontrollaufgaben diese auch im Hintergrund ablaufenden sprachlichen Gedankenprozesse, die relevante Sprachareale im anterioren Temporallappen ansonsten maskieren könnten (Binder et al., 2011, Binder, 2012).

Durch Kombination verschiedener Sprachaufgaben können unterschiedliche Sprachareale und verschiedene Komponenten der Sprachfunktionen beurteilt werden (Lehericy et al., 2000, Ramsey et al., 2001, Gaillard et al., 2004, Wilke et al., 2010, de Guibert et al., 2010). Durch Kombination anspruchsvollerer Sprachproduktionsaufgaben mit einfacheren, auch für jüngere und kognitiv eingeschränkte Patienten geeigneten Sprachaufgaben bzw. passiven Sprachaufgaben können während der fMRT-Untersuchung schwankende Kooperationslevel kompensiert werden (Moritz und Haughton, 2003). Außerdem wird die Sprachlateralisierung verlässlicher, wenn sie auf Basis mehrerer verschiedener Sprachaufgaben erfolgte, insbesondere bei bilateralen Patienten (Rutten et al., 2002). Die Kombination mehrerer Sprachaufgaben steigert die Wahrscheinlichkeit, essentielle Sprachareale zu identifizieren (Rutten et al., 2002, Wellmer, 2013) und erleichtert generell die Lateralisierung, da alle fMRT-Untersuchungen teilweise bilaterale Aktivierungen erzeugen (Binder et al., 1996, Hertz-Pannier et al., 1997, Gaillard et al., 2000).

Bei pädiatrischen Patienten kommt zu diesen rein methodischen Aspekten bei der Auswahl der Sprachaufgaben erschwerend hinzu, dass fehlende Mitarbeit und Bewegungsartefakte (Byars et al., 2002, Wilke et al., 2002, 2003b, Wilke und Holland, 2003, Ebner et al., 2011) die mögliche Untersuchungsdauer limitieren (Ebner et al., 2011). Die ideale Sprachaufgabe sollte somit ausreichend anspruchsvoll sein, um verlässliche Aktivierungen in den Spracharealen zu erzeugen, ohne junge oder kognitiv eingeschränkte Patienten zu überfordern (Black et al., 2017). Außerdem sollten die Sprachaufgaben gleichermaßen sensitiv und spezifisch sprachrelevante Areale aktivieren und sowohl interhemisphärische Sprachlateralisierung als auch intrahemisphärische

Lokalisation von sprachproduktiven und sprachperzeptiven Arealen gewährleisten (Black et al., 2017).

1.5.3 FMRT-Sprachaufgabenprotokoll im Epilepsiezentrum der Schön Klinik Vogtareuth

In vorangegangenen Studien konnte ein für Kinder geeignetes fMRT-Aufgabenprotokoll zur Bestimmung der Sprachdominanz entwickelt und am Epilepsiezentrum der Schön Klinik Vogtareuth etabliert werden (Staudt et al., 2002, Wilke et al., 2005, 2006, Zsoter et al., 2012). Die in unserer Arbeitsgruppe verwendeten Sprachaufgaben zielen darauf ab, die methodischen Nachteile vorangegangener Ansätze zu überwinden und die fMRT-Untersuchung kinderfreundlich an entsprechende Herausforderungen des pädiatrischen Kollektivs anzupassen.

Wie beim Hören einer Geschichte erfordert die „Beep story task“ (BST, Wilke et al., 2005) als passive Sprachaufgabe wenig Mitarbeit und ist auch für junge oder kognitiv eingeschränkte Patienten geeignet, die keine anspruchsvolleren aktiven Sprachaufgaben ausführen können (Wilke et al., 2005, 2011). Im Gegensatz zur traditionellen rein passiven „Story listening task“ wird eine Geschichte vorgespielt, bei der einzelne Wörter durch einen Ton ersetzt wurden, sodass die inhaltlichen Lücken gedanklich gefüllt werden müssen. So werden durch eine passive Sprachaufgabe aktive Sprachproduktionsprozesse in frontalen Gehirnarealen aktiviert. BST ist somit dem rein passiven Anhören einer Geschichte, das lediglich rezeptive temporale Sprachareale aktiviert, überlegen. Der zugrundeliegende Detektions- und Reparaturmechanismus entspricht der visuellen Satzvervollständigungsaufgabe der American Society of Functional Neuroradiology (Black et al., 2017). Als Kontrollaufgabe der BST werden verschiedene Töne gehört.

Für ältere Kinder, die auch anspruchsvollere Sprachaufgaben korrekt ausführen können, ist eine passive Höraufgabe möglicherweise zu einfach, um ausreichende Aktivierung in Spracharealen zu erzielen. Hierfür bedarf es folglich aktiver Sprachproduktionsaufgaben: Entsprechend den Empfehlungen der

American Society of Functional Neuroradiology (Black et al., 2017) umfasst das verwendete fMRT-Protokoll eine stille Wortgenerierungsaufgabe. In der „Word-chain task“ (WCT, Staudt et al., 2002) wird dem Kind ein Buchstabe genannt, und es soll sich still ein Wort überlegen, das mit diesem Anfangsbuchstaben beginnt und Wörterketten generieren, in denen der letzte Buchstabe des erdachten Wortes gleichzeitig der Anfangsbuchstabe für das folgende Wort ist. Als Kontrollbedingung wird bei den Wörterketten eine Ruhephase gewertet, innerhalb derer keine neuen Wörterketten generiert werden, bis dem Kind vom Untersucher ein neuer Anfangsbuchstabe genannt wird. Die Bildung von Wörterketten bewirkt eine konstantere Wortproduktion als reine Wortgenerierungsaufgaben.

In der „Vowel identification task“ (VIT, Wilke et al., 2006, 2011, Everts et al., 2009, Ebner et al., 2011) werden dem Kind Bilder (z.B. ein Schiff) gezeigt, bei denen es entscheiden soll, ob das im Bild gezeigte Wort den Klang des Vokals „i“ enthält. In der Kontrollaufgabe werden ein kleines und ein größeres Bild eines abstrakten Musters gezeigt. Das Kind soll nun entscheiden, ob das kleinere Bild als Bildausschnitt wie ein Puzzleteil in das größere Bild hineinpasst. Diese abstrakten, rein mathematischen Bilder erzeugen mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Sprachassoziationen (Wilke et al., 2006). Die Mitarbeit kann über das Drücken eines Antwortknopfes kontrolliert werden. Hierbei zählt nur die Mitarbeit. Die Korrektheit der Antworten ist nicht relevant und anhand des gedrückten Knopfs nicht überprüfbar, da es bei demselben Bild oft mehrere korrekte Antworten mit und ohne „i“ gibt (z.B. „Schiff“ versus „Boot“) (Lidzba et al., 2017). Als einfache kinderfreundliche Sprachentscheidungsaufgabe kann VIT hochspezifisch sprachrelevante frontale Gehirnregionen aktivieren und bereits im Vorschulalter angewendet werden.

Für ältere Kinder, die bereits Lesen gelernt haben, wurde die ursprünglich für Erwachsene entwickelte (Fernández et al., 2003) „Synonym task“ (SYT, Wilke et al., 2006, Everts et al., 2009) adaptiert. Hierbei soll der Patient entscheiden, ob es sich bei jeweils 2 gezeigten Begriffen um Synonyme handelt oder nicht.

In der Kontrollaufgabe werden 2 willkürliche Buchstabenketten gezeigt, und der Patient soll entscheiden, ob diese identisch sind. Die Mitarbeit kann wiederum über Drücken eines Antwortknopfs kontrolliert werden.

1.5.4 Sprach-fMRT-Auswertung: visuell versus Voxel-basiert

In der Auswertung des erzielten fMRT-„Aktivierungsmaps“ stehen sich rein visuelle Evaluationsansätze, die in der klinischen Routine leichter anwendbar sind (Benke et al., 2006), jedoch von Untersuchererfahrung und subjektiver Analyse abhängen, und automatische statistische Auswertungsprogramme, die Voxel-basiert einen Lateralisierungsindex (LI) berechnen (Seghier, 2008), gegenüber.

Zur Berechnung dieser ursprünglich eingeführten Voxel-basierten LI werden in jeder Hemisphäre alle Voxel gezählt, die nach Anwendung der gesetzten Schwellenwerte übrigbleiben. Die verwendete Formel

$$LI = (L-R) / (L+R),$$

bei der L und R die Voxelanzahl der jeweiligen Hemisphäre angeben, liefert einen Wert zwischen +1, wenn alle aktivierten Voxel auf der linken Hemisphäre liegen, und -1, wenn alle Voxel auf der rechten Hemisphäre aktiviert wurden (Binder et al., 1996). Allerdings ist diese Voxel-basierte statistische fMRT-Auswertung für die teils technisch- oder kooperationsbedingt eingeschränkte Datenqualität der klinischen fMRT-Anwendung wenig praktikabel, was die Notwendigkeit einer standardisierten visuellen Auswertung zeigt.

1.6 Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit: Entwicklung einer optimierten Mess- und Auswertestrategie

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Übereinstimmung der fMRT-Sprachlateralisierung mit der im Wada-Test bestimmten Sprachdominanz höher ist, wenn für die fMRT-Auswertung nicht die gesamte hemisphärische Aktivierung betrachtet wird (Swanson et al., 2007), sondern umschriebene Sprachareale herangezogen werden (Rutten et al., 2002, Chlebus

et al., 2007, Norrelgen et al., 2015), oder wenn Kortexareale im Bereich der zerebralen Mittellinie nicht für die Lateralisierung beachtet werden (Arora et al., 2009), da nicht alle fMRT-Aktivierungen wirklich sprachrelevant sind. Dies gilt sowohl für visuelle Auswertung als auch für Voxel-basierte LI-Berechnung.

Die fMRT-Auswertung auf Basis umschriebener „Regions of interest“ (ROIs) erhöht somit die Spezifität der fMRT-Untersuchung für sprachrelevante Aktivierungen (Benke et al., 2006) und entspricht mehr dem heutigen komplexen Modell der Organisation von Sprachfunktionen, und der Vorstellung, dass die exakte Lokalisation dieser Sprachareale interindividuell variieren kann (Seghier et al., 2004). Einen solchen arealbezogenen visuellen Auswertungsansatz der Aktivierungsmuster verwendeten Meinhold et al. (2020) in einer aktuellen Validierungsstudie an 28 Patienten, bei denen fMRT und Wada-Test durchgeführt wurden, oder deren Sprachfähigkeit sich nach Hemisphärotomie nicht änderte. Wada-Test bzw. Hemisphärotomie wurden als Goldstandards für die Validierung verwendet. Dabei wurden die fMRT-Aktivierungen während der 4 Sprachtasks BST, WCT, VIT und SYT in jeweils 9 identischen Sprach-ROIs analysiert, also in insgesamt 36 task-spezifischen ROIs. Als valide lateralisierend wurden 13 von 36 task-spezifischen ROIs identifiziert: für BST die Gyri frontales inferior und medius. Für WCT wurden das Frontale Operculum, die Gyri frontales inferior und medius, der Sulcus intraparietalis und das Cerebellum als valide klassifiziert, für VIT das Frontale Operculum, die Gyri frontales inferior und medius und für SYT das Frontale Operculum, der Gyrus frontalis inferior und das „Temporale Sprachareal“. Diese valide lateralisierenden ROIs (VLR) sind funktionell an der Sprachverarbeitung beteiligt (Binder et al., 1997, 2008b) und werden durch das vorgestellte Sprachaufgabenprotokoll (Staudt et al., 2002, Wilke et al., 2005, 2006, Lidzba et al., 2011) typischerweise aktiviert.

Aus methodischen Gründen wurden in der vorausgegangenen Validierungsstudie (Meinhold et al., 2020) nur Patienten mit eindeutig links- oder rechts-lateralisierter Sprache eingeschlossen. Der Einschluss auch bilateraler Patienten war eine wesentliche Zielsetzung der aktuellen Arbeit. Die große Bedeutung auch bilaterale Patienten zu untersuchen, legen vorangegangene

Studien nahe, die zeigten, dass eine Diskordanz zwischen der Lateralisierung mittels fMRT und Wada-Test im Falle atypischer, insbesondere bilateraler fMRT-Sprachdominanz wahrscheinlicher ist (Janecek et al., 2013a). Im Idealfall wäre fMRT sensitiver zur Identifikation bilateraler Sprache als der Wada-Test. Sprachrelevante fMRT-ROIs sollten hierfür nur dann bilateral aktiviert werden, wenn der Patient auch wirklich bilateral verteilte Sprachfunktionen aufweist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit zum einen, auf Basis der vorangegangenen Validierungsstudie (Meinhold et al., 2020) unter Verwendung eines größeren Studienkollektivs, welches insbesondere auch bilaterale Patienten einschließt, eine optimierte visuelle task-spezifische Auswertestrategie für pädiatrische Patienten zu entwickeln, die nicht nur typisch links- bzw. rechtsdominante Patienten sicher lateralisiert, sondern für die klinische Praxis insbesondere eine sichere Identifikation bilateraler Patienten gewährleistet.

Trotz entsprechender Bestrebungen zur Vereinheitlichung der verwendeten fMRT-Sprachaufgabenprotokolle (Black et al., 2017) gibt es bislang kein standardisiertes fMRT-Messprotokoll, das institutionsübergreifend an allen Kliniken weltweit eingesetzt wird. So gibt es eine Vielzahl verschiedener in Studien erprobter Sprachaufgaben, die nach klinikeigenen Standards und Untersucherpräferenzen eingesetzt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war somit zum anderen, pädiatrische Sprach-fMRT-Untersuchungen und ihre visuelle Auswertung zur Bestimmung der Sprachdominanz für die klinische Anwendung zu standardisieren und zu vereinfachen und eine für jüngere oder kognitiv eingeschränkte Patienten optimierte fMRT-Messstrategie zu entwickeln. So sollte eine Reihenfolge der 4 in unserem Zentrum verwendeten pädiatrischen Sprachaufgaben (BST, WCT, VIT, SYT) gefunden werden, die auch dann noch eine möglichst verlässliche Sprachdominanzbestimmung ermöglicht, wenn die fMRT-Untersuchung aufgrund nachlassender Kooperation gestoppt werden muss, bevor alle 4 Sprachaufgaben durchgeführt werden konnten.

Wesentliche Ergebnisse und Abbildungen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der Publikation „Krafft H, Staudt M. Clinical speech fMRI in children

and adolescents: development of an optimal protocol and analysis algorithm. Doi: 10.1007/s00062-021-01097-z“ in der Fachzeitschrift Clinical Neuroradiology 2021 vorab publiziert („published online“ 6. Oktober 2021) und in der vorliegenden Arbeit zitiert als: Krafft und Staudt, 2021.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Studienzeitraum Januar 2008 bis April 2016 wurden am Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth bei 161 Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) Sprach-fMRT-Untersuchungen zur Evaluation der hemisphärischen Sprachdominanz im Rahmen der diagnostischen Abklärung vor möglichem oder geplantem epilepsiechirurgischem Eingriff durchgeführt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende retrospektive Datenanalyse wurden 161 Patienten eingeschlossen. 28 der 161 Patienten wurden ausgeschlossen, da ihre Daten bereits in der vorausgegangenen fMRT-Validierungsstudie (Meinhold et al., 2020) unseres Zentrums verwendet wurden. Von den verbleibenden 133 Patienten wurden weitere 19 Patienten ausgeschlossen, da es in keinem Durchgang der 4 für diese Studie herangezogenen fMRT-Tasks zu einer Aktivierung der in der Validierungsstudie (Meinhold et al., 2020) als typischerweise aktiviert beschriebenen ROIs (Gyri frontales medius und inferior, Frontales Operculum einschließlich Broca-Areal, primärer motorischer und sensorischer Kortex, Sulcus intraparietalis, Primäre Hörrinde, Gyrus angularis, „Temporales Sprachareal“, Cerebellum) kam.

2.1.2 Studienkollektiv

Insgesamt wurden 114 Patienten (n=58 weiblich, n=56 männlich) eingeschlossen mit einem Altersdurchschnitt von 12,5 Jahren (Median: 12,7 Jahre, Altersintervall: 5,8-17,8 Jahre).

In diesem Studienkollektiv zeigten sich radiologisch, oder falls verfügbar histopathologisch, ätiologisch unterschiedliche Pathologien (Abb. 1).

Die Händigkeit der Patienten wurde auf Basis anamnestischer Daten und klinischer Evaluation bestimmt. Es fanden sich 64 Rechtshänder (n=30 weiblich,

n=34 männlich), 28 Linkshänder (n=15 weiblich, n=13 männlich) und 1 Ambidexter (n=1 weiblich). Bei 21 Patienten (n=12 weiblich, n=9 männlich) waren keine Angaben zur Händigkeit verfügbar (Anhang 1).

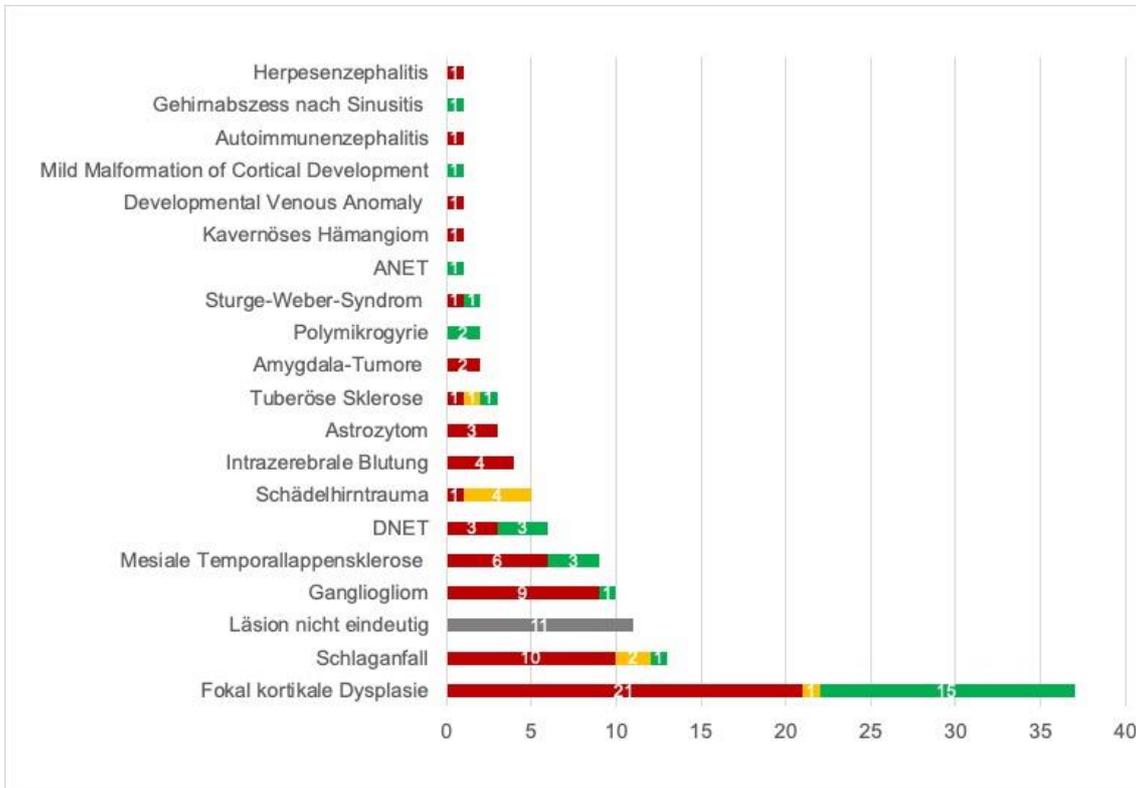


Abbildung 1: Hirnläsionen im Studienkollektiv. Bei 65 Patienten lag die Läsion in der linken Hemisphäre (rote Balken), bei 30 Patienten in der rechten Hemisphäre (grüne Balken) und bei 8 Patienten fanden sich beidseitige Läsionen (gelbe Balken). Bei 11 Patienten konnte keine eindeutige epileptogene Läsion gefunden werden (grauer Balken). *ANET* angiozentrischer neuroepithelialer Tumor, *DNET* dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor.

2.1.3 Ethik

Die Zustimmung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen hinsichtlich der retrospektiven Auswertung bereits vorhandener Daten von Patienten aus der Schön Klinik Vogtareuth wurde erteilt (Aktenzeichen Projektnummer: 636/2015BO2).

2.2 Durchführung und Auswertung der Sprach-fMRT

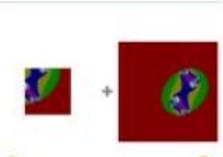
Im Folgenden wird beschrieben, wie die im Rahmen der vorliegenden Studie retrospektiv analysierten fMRT-Untersuchungen am Epilepsiezentrum der Schön Klinik Vogtareuth durchgeführt wurden.

2.2.1 FMRT-Planung und -Vorbereitung bei Kindern und kognitiv eingeschränkten Patienten

Für einen optimierten fMRT-Untersuchungsablauf, insbesondere bei Kindern und kognitiv eingeschränkten Patienten, wurden bereits etablierte Vorbereitungsmaßnahmen (Wilke et al., 2006) und aus dem klinischen Alltag bekannte patientenspezifische Aspekte berücksichtigt. Bei der fMRT-Indikationsstellung wurden selbstverständlich Kontraindikationen wie ferromagnetische Fremdkörper (z.B. Vagusnervstimulatoren) oder Klaustrophobie beachtet und ein eventueller Verlust an Aussagekraft durch Fremdkörperartefakte (z.B. bei Zahnspangen) berücksichtigt. Da Alter und Bildung die fMRT-Erfolgswahrscheinlichkeit beeinflussen können (Weber et al., 2006), wurde im Falle eines fehlgeschlagenen fMRT-Versuchs die Untersuchung nach einigen Monaten oder Jahren wiederholt.

Individuelle Vorbereitung der Patienten und Kontrolle der Mitarbeit während und nach der fMRT-Untersuchung können die diagnostischen fMRT-Ergebnisse verbessern (Tyndall et al., 2017). Jede Sprach-Task wurde daher vor der fMRT-Untersuchung ausführlich erklärt und anschließend praktisch mit der Originalpräsentation geübt (Tab. 1).

Tabelle 1: Übersicht und Beispielaufgaben der 4 Sprach-fMRT-Tasks (VIT, WCT, BST, SYT) aus der Original-fMRT-Präsentationsdatei (Bildquelle: mit freundlicher Genehmigung von Herrn Apl. Prof. Dr. med. M. Staudt, Epilepsiezentrum Schön Klinik Vogtareuth).

Task Name	Aktive-Task	Kontroll-Task	Aktive-Task	Kontroll-Task
Vowel identification task (VIT) (Wilke et al., 2006)	Entscheiden, ob der visuell präsentierte Begriff den Laut "i" enthält	Entscheiden, ob das kleine Bild in das große wie ein Puzzle-Teil hineinpasst		
Word chain task (WCT) (Staudt et al., 2002)	Stille Generierung von Wörterketten, jedes neue Wort soll mit dem letzten Buchstaben des vorangegangenen Worts beginnen, das erste Wort wird akustisch mitgeteilt	Pause	Haus – Sommer – Regen – Nashorn – Nussbaum – Maus...	Pause
Beep story (BST) (Wilke et al., 2005)	Anhören einer Geschichte, bei der manche Begriffe durch Beep-Töne ersetzt wurden	Anhören von mehreren Tönen	Ein Frosch lebte unter einer schönen „beep“. Eines Tages kam ein Junge und pflückte die <i>Blume</i> .	Anhören von mehreren Tönen
Synonym task (SYT) (Wilke et al., 2006)	Entscheiden, ob 2 visuell präsentierte Wörter Synonyme sind	Entscheiden, ob 2 visuell präsentierte Buchstabenketten identisch sind	APPLAUS + BEIFALL	ZWFTHXT + ZWFTHXT

Jüngeren Kindern wurde der fMRT-Untersuchungsraum ggf. in Begleitung eines Elternteils vorab gezeigt. Um den jüngsten Patienten die Furcht vor der Untersuchung zu nehmen, half es auch, wenn ein Elternteil im Untersuchungsraum mitanwesend war und die Kinder über einen Spiegel aus der Röhre nach außen blicken konnten.

Während der Untersuchung wurde auf adäquaten Lärmschutz geachtet, um einerseits Hörschäden durch die bis zu 110 dB lauten fMRT-Sequenzen zu vermeiden, andererseits auch um Bewegungsartefakten aus Angst vor den fMRT-Geräuschen vorzubeugen. Zur Reduktion von Kopfbewegungsartefakten

wurde eine adäquate Kopffixierung gewählt (Tyndall et al., 2017). Jeder Patient erhielt MRT-kompatible Kopfhörer (Resonance Technology, Los Angeles, CA, USA) für die akustischen Anweisungen und zur Dämpfung der Scanner-Geräusche. Jeder Patient erhielt eine MRT-kompatible Brille (Resonance Technology) für die visuelle Präsentation der Stimuli sowie eine oder 2 Fernbedienungen (Lumina, Cedrus Corporation, San Pedro, CA, USA) mit je 2 Antwortknöpfen (ja = links; nein = rechts). Patienten mit ausreichenden motorischen Fähigkeiten bedienten die Fernbedienungen mit beiden Händen, während Patienten mit Hemiparese die Antwortknöpfe nur mit der gesunden Hand bedienten.

2.2.2 Kindgerechter Untersuchungsablauf

In jeder fMRT-Untersuchung wurden mindestens 1 und maximal alle 4 der etablierten Sprachaufgaben VIT, WCT, BST und SYT (Tab. 1) in aufeinanderfolgenden Durchgängen durchgeführt. Auswahl und Reihenfolge der Sprachaufgaben erfolgte patientenspezifisch abhängig von den individuellen kognitiven Fähigkeiten und der Kooperation während der Untersuchung. Die Durchgänge erfolgten im Blockdesign, wobei sich eine jeweils 30 Sekunden dauernde aktive Sprachaufgabe mit einer nicht-sprachlichen Kontrollbedingung abwechselten. Über eine Gegensprechanlage konnten Untersucher oder bei ängstlichen Kindern ggf. zusätzlich ein Elternteil mit den Patienten kommunizieren, den Ablauf der nachfolgenden Task erneut erklären und den Patienten auf die Notwendigkeit, still liegen zu bleiben, hinweisen. Gleichzeitige Echtzeitanalyse des „Aktivierungsmaps“ ermöglichte es, potentielle klinische oder technische Störfaktoren direkt mit den entstehenden Aktivierungen zusammenzuführen und entsprechend fehlerhafte oder nicht aussagekräftige Task-Sessions direkt zu wiederholen.

Für BST und WCT änderte sich die Methodik während des Studienzeitraums nicht. Für die beiden Sprachentscheidungsaufgaben VIT und SYT dagegen wurde an der Schön Klinik die Methodik ab Juli 2013 modifiziert: Anstelle des bis dahin verwendeten fixen Präsentationsablaufs mit einem Wechsel der visuellen

Stimuli alle 5 Sekunden (Wilke et al., 2006), der für Patienten mit guten kognitiven Fähigkeiten oft zu langsam und für entwicklungsverzögerte Patienten oft zu schnell war, wurde ab Juli 2013 ein „self-paced“-Modus gewählt (Maté et al., 2016), der es den Patienten erlaubte, die Geschwindigkeit, mit der die visuellen Stimuli präsentiert wurden, selbst zu wählen. In der verwendeten Präsentationssoftware (Version 0.76, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) wechselten visuelle Stimuli nach Betätigen des Antwortknopfes auf das nächste Bild, wodurch das Anforderungsniveau der Sprachaufgaben an die individuellen kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten angepasst wurde (Maté et al., 2016). Das generelle Aktivierungsmuster blieb jedoch gleich, sodass die Daten beider Präsentationsmodi für diese Studie kombiniert herangezogen werden konnten.

2.2.3 Technische Durchführung und Datenauswertung der fMRT

Die fMRT-Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät (Siemens Symphony, Erlangen, Deutschland). Für die Erhebung der funktionellen Bilddaten wurde eine Echo planar imaging (EPI)-Sequenz verwendet (Repetition Time (TR) = 3000 ms, Echo Time (TE) = 40 ms, 40 axiale Schichten mit 3 mm Dicke, 0,5 mm Gap, in-plane Matrix = 64 x 64, mit einer resultierenden Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm³), die das gesamte Gehirn einschließlich des Cerebellums erfasste. Die EPI-Sequenzen ermöglichten durch Bildakquisition im Sekundenbereich eine neurofunktionelle Untersuchung großer Gehirnvolumina bei kurzer Untersuchungsdauer (Schad, 2002). Während der Messung aufgetretene Bewegungsartefakte wurden im Nachhinein durch Anwendung eines Bewegungskorrekturprogramms reduziert, welches durch Drehung und Verschiebung jedes Einzelbild der EPI-Zeitserie auf das erste Bild der Serie reorientierte (Friston et al., 1996, Jenkinson et al., 2002). Die Datenanalyse erfolgte unter Verwendung des „real-time statistical processing Siemens BOLD“-Software-Pakets des Scanners (Syngo® fMRI neuro suite, Siemens Inline BOLD Imaging). Glättung und Korrektur der Bewegungsartefakte erfolgten automatisiert mit Standardeinstellungen der Software. Die erhobenen Daten wurden automatisch statistisch ausgewertet mittels „Student’s t-test“, um die BOLD-

Bildkarte zu erstellen. Für die finalen fMRT-Bilder wurden die BOLD-Aktivierungskarten („color t-value maps“) mit den gemittelten EPI-Bildern übereinandergelegt.

Um für die Auswertung der fMRT zu gewährleisten, dass die Aktivierungen reproduzierbar sind, erfolgten Sprach-Tasks idealerweise in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Durchgängen (= 2 Task-Sessions). Alle Sprachaufgaben erfolgten in der Muttersprache des Patienten. Diese war bei n=100 der Patienten Deutsch, bei 4 Patienten Russisch, bei 3 Patienten Slowenisch, bei 2 Patienten Arabisch und bei je einem Patienten Albanisch, Kroatisch, Italienisch, Rumänisch oder Türkisch (Anhang 1). Für die nicht-deutschsprachigen Fassungen der VIT- und SYT-Präsentation wurden die visuellen Stimuli entsprechend angepasst. Falls eine Sprachaufgabe in mehr als einer Sprache erfolgte, wurden für die Analyse nur die Task-Sessions, die mehr Aktivierungen erzielten, verwendet. Dies war in unserem Kollektiv der Fall für einen Patienten mit arabischer Muttersprache und Englisch als Fremdsprache, sowie für 2 bilinguale Patienten (Italienisch/Deutsch und Türkisch/Deutsch) (Anhang 1).

Für die Standardauswertung wurden eine T-Schwelle $T \geq 4$ und eine Voxel-Cluster-Schwelle $K=5$ Voxel verwendet (Zsoter et al., 2012). Um das Signal-Rauschverhältnis zu optimieren, wurden die Schwellenwerte teilweise individuell an das fMRT-Aktivierungsmuster adjustiert. Höhere Schwellenwerte wurden bei generell ausgeprägten, mehr Artefakt-überlagerten Aktivierungsmustern verwendet, niedrigere Schwellen bei nur spärlichen Aktivierungen, um eine Balance zwischen Artefaktüberlagerung (falsch positive Aktivierungen) und Verlust relevanter falsch negativer Aktivierungen zu finden.

2.3 Retrospektive visuelle fMRT-Auswertung mittels „Regions of Interest“ (ROIs)

In einem ersten Auswerteschritt wurden alle 114 fMRT-Untersuchungen retrospektiv visuell unter Verwendung von umschriebenen funktionell-anatomischen ROIs im Frontal-, Parietal- und Temporallappen und im Cerebellum analysiert, wobei für ein optimales Signal-Rauschverhältnis, soweit erforderlich, die T-Schwelle in Schritten von 0,5 auf ein generelles Maximum von $T \geq 8$ und ein Minimum von $T \geq 3$ angepasst wurde. Für die vorliegende Studie wurde eine Sprachaufgabensession als erfolgreich klassifiziert, wenn mindestens eine der folgenden 10 ROIs aktiviert wurde. Basierend auf dem typischen Aktivierungsmuster der 4 Sprachaufgaben wurden gemäß anatomischen Begrenzungen 9 ROIs definiert (Wilke et al., 2005, 2006, Maté et al., 2016, Meinhold et al., 2020). Diese ROIs umfassen homotope Areale in beiden Hemisphären. Wie bei Meinhold et al. (2020) wurden im Frontallappen die Gyri frontales medius und inferior, das Frontale Operculum sowie die Zentralregion (vom Sulcus praecentralis zum Sulcus postcentralis reichend) analysiert. Im Temporallappen wurden die primäre Hörrinde (Heschl'sche Gyri) und das „Temporale Sprachareal“, welches fMRT-Aktivierungen in der Axialebene posterior der Heschl'schen Querwindungen, einschließlich des Planum temporale und des posterioren Teils der Gyri temporales superior und medius umfasst (Meinhold et al., 2020), betrachtet. Im Parietallappen wurden der Sulcus intraparietalis und der Gyrus angularis analysiert. Zusätzlich wurde wie in Meinhold et al. (2020) das Cerebellum als ROI definiert. Neu hinzugezogen wurde das supplementärmotorische Areal. Somit wurden insgesamt 40 task-spezifische ROIs (4 Sprachtasks x 10 ROIs) für die vorliegende Studie betrachtet.

Alle fMRT-Untersuchungen wurden auf das Vorhandensein von Aktivierungen in diesen 10 typischerweise mittels fMRT unilateral, homotop kontralateral oder homotop bilateral aktivierten ROIs visuell ausgewertet. In jedem Durchgang wurden die Aktivierungen dieser 10 ROIs eingeteilt in „linksseitig-aktiviert“, „rechtsseitig-aktiviert“, „bilateral-aktiviert“ und „nicht-aktiviert“. Bilateralität wurde definiert als homotope Aktivierung der ROI auf beiden Hemisphären (Abb. 2b).

Beidseitige Aktivierungen mit asymmetrischem Überwiegen einer hemisphärischen Aktivierung wurden als lateralisierte unilateral links- (Abb. 2a) bzw. rechtsseitige (Abb. 2c) Aktivierungen gewertet.

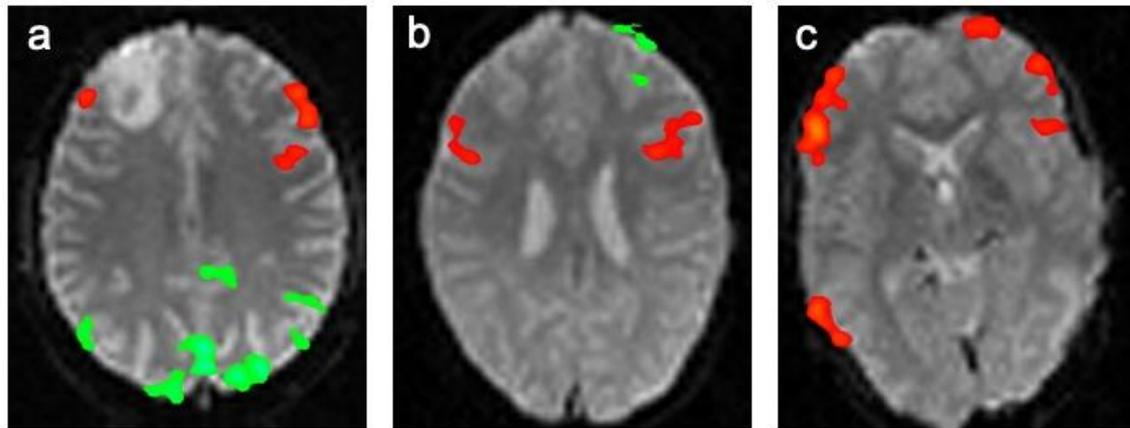


Abbildung 2: fMRT-Beispiele für bilaterale Aktivierung der aktiven Task (rot) a) links > rechts: zeigt ein fMRT-Beispiel einer bilateralen Aktivierung des Gyrus frontalis medius in WCT mit Überwiegen der linksseitigen Aktivierung, welche als „linksseitig-aktiviert“ gewertet wurde. b) symmetrisch: zeigt ein fMRT-Beispiel einer symmetrisch bilateralen Aktivierung des Gyrus frontalis medius in SYT, welche als „bilateral-aktiviert“ gewertet wurde, c) rechts > links: zeigt ein fMRT-Beispiel einer beidseitigen Aktivierung des Frontalen Operculums in SYT mit Überwiegen der rechtsseitigen Aktivierung, welche als „rechtsseitig-aktiviert“ gewertet wurde. Die grün markierten Aktivierungen entsprechen der Kontroll-Task: a) bei WCT der Pause im Generieren von Wörterketten; b) und c) bei SYT dem Vergleich zweier visuell präsentierter Buchstabenketten. WCT Wörterketten, SYT Synonyme.

Mit dem Ziel der klinischen Anwendbarkeit wurden die Aktivierungen der ROIs rein visuell – zugegebenermaßen subjektiv – in unilateral links / rechts oder bilateral eingeteilt. Auf einen quantitativeren Ansatz wurde bewusst verzichtet. Zwei umschriebene Aktivierungen innerhalb einer ROI in derselben Task-Session wurden als eine (große) Aktivierung dieses Areals gewertet, da es bei Anwendung liberalerer T-Schwellenwerte ohnehin zu einem Zusammenschmelzen dieser Aktivierungen käme. Falls keine dieser 10 ROIs aktiviert wurde oder eine Auswertung aufgrund Artefaktüberlagerung unmöglich blieb, wurde die entsprechende Task-Session als fehlgeschlagen interpretiert.

2.4 Bestimmung der Sprachdominanz mittels valide lateralisierender task-spezifischer ROIs (VLR_{alt})

In einem zweiten Auswertungsschritt wurde die hemisphärische Sprachdominanz bei den 114 Patienten des Studienkollektivs unter Verwendung der 13 in Meinhold et al. (2020) für die einzelnen Sprachaufgaben (Tab. 1) als valide lateralisierend definierten ROIs bestimmt. Diese 13 task-spezifischen VLR werden in der aktuellen Studie als VLR_{alt} bezeichnet.

Für die Auswertung in der vorliegenden Studie wurde ein Patient als „sicher klassifizierbar“ betrachtet, wenn in mindestens 3 Sessions der 1 bis 4 verschiedenen Sprachaufgaben der fMRT-Untersuchung VLR_{alt}-Aktivierungen auftraten. Dieser „Cut-off“-Wert wurde als Kompromiss zwischen ausreichender Sicherheit der Daten und technisch- oder kooperationsbedingt eingeschränkterer Datenqualität für die klinische Routine gewählt. Hierfür wurden VLR_{alt} mit bilateraler Aktivierung als 2 Aktivierungen gewertet (jeweils eine pro Hemisphäre).

2.4.1 Einführung eines vereinfachten Lateralisierungsindex (LI)

Um das Kontinuum der Sprachdominanz mit einer patientenindividuellen Varianz von eindeutiger Linksdominanz zu Bilateralität zu eindeutiger Rechtsdominanz realitätsnah widerzuspiegeln, wurde ein vereinfachter LI eingeführt, der einfacher auf die klinische Routine übertragbar ist als traditionelle auf Voxel-Berechnung basierende LIs (z.B. Wilke und Lidzba, 2007).

Für die Berechnung dieses gegenüber dem Voxel-basierten LI vereinfachten LI wurden alle VLR-Aktivierungen für jede Hemisphäre einzeln über alle Task-Sessions in allen Sprachaufgaben der jeweiligen fMRT-Untersuchung hinweg gezählt:

$$LI = \frac{\text{Summe der Aktivierungen links} - \text{Summe der Aktivierungen rechts}}{\text{Summe der Aktivierungen links} + \text{Summe der Aktivierungen rechts}}$$

Aufgrund der gekreuzten zerebro-zerebellären Organisation der zerebellären Sprachareale (Schlosser et al., 1998, Hubrich-Ungureanu et al., 2002, Jansen et al., 2005) wurden rechts-lateralisierte Kleinhirnaktivierungen für die linke Hemisphäre gezählt und links-lateralisierte Kleinhirnaktivierungen für die rechte Hemisphäre.

2.4.2 Bestimmung der Sprachdominanz mittels vereinfachtem LI

Mit dem Ziel, eine Patienten-Subgruppe (Anhang 2) mit links-, rechts und symmetrisch bilateraler Sprachdominanz zu identifizieren, wurden nur Patienten mit einem LI = +1 als „links-dominant“, nur Patienten mit einem LI = -1 als „rechts-dominant“ und nur Patienten mit $+0.5 < LI < -0.5$, welcher Aktivierung in beiden Hemisphären wiedergibt, als „bilateral“ (Abb. 3b) klassifiziert. Patienten, die bilaterale Sprachfunktionen mit vorherrschender Sprachdominanz einer Hemisphäre aufweisen mit einem LI-Wert zwischen diesen Kategorien, nämlich $+1 < LI \leq +0.5$ („bilateral-links“, Abb. 3a) oder $-0.5 \leq LI < -1$ („bilateral-rechts“, Abb. 3c) wurden im ersten Auswertungsschritt ausgeschlossen.

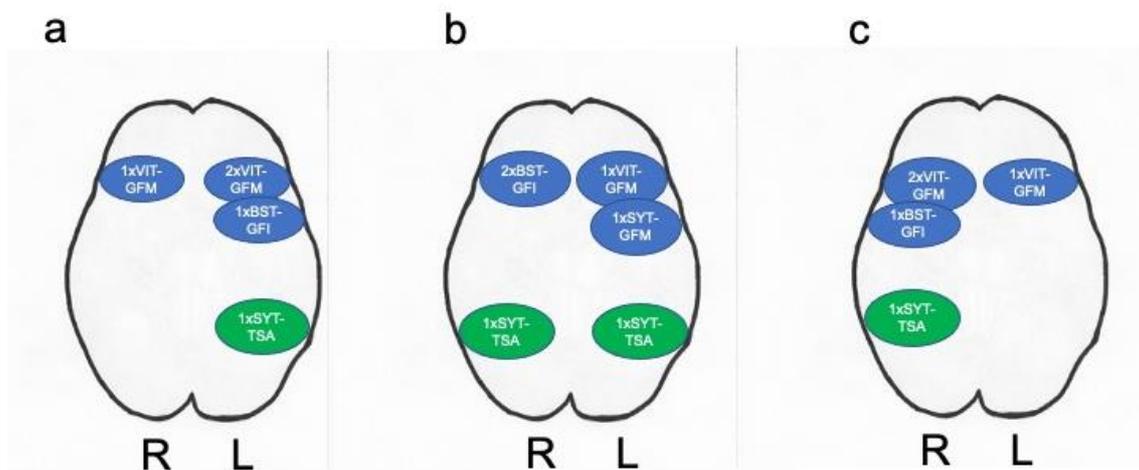


Abbildung 3: Varianz des Bilateralitätsgrades ($-1 < LI < 1$) veranschaulicht Möglichkeiten der Verteilung von Sprachfunktionen bei bilateralen Patienten. Eine Berechnung des $LI = \frac{\text{Summe der Aktivierungen links} - \text{Summe der Aktivierungen rechts}}{\text{Summe der Aktivierungen links} + \text{Summe der Aktivierungen rechts}}$ liefert für a) einen LI von 0,6, sodass sich eine bilateral-linke Sprachdominanz ergibt ($+1 < LI \leq +0.5$); für b) einen LI von 0, sodass sich eine symmetrisch-bilaterale Sprachdominanz ergibt ($+0.5 < LI < -0.5$); für c) einen LI von -0,6, sodass sich eine bilateral-rechte Sprachdominanz ergibt ($-0.5 \leq LI < -1$). Blaue Kreise repräsentieren beispielhaft eine task-spezifische Aktivierung frontaler VLR. Grüne Kreise repräsentieren beispielhaft eine task-spezifische Aktivierung des Temporalen Sprachareals (TSA). R rechts, L links, GFM Gyrus frontalis medius, GFI Gyrus frontalis inferior. VIT Vokalidentifikation, BST Beep Stories, SYT Synonyme.

2.5 Identifizierung weiterer VLR (VLR_{neu})

In einem dritten Auswertungsschritt wurde in der Subgruppe aller als links, rechts oder symmetrisch bilateral klassifizierter Patienten die Validität aller 40 Sprachaufgaben-spezifischen ROIs (4 Sprachaufgaben x 10 ROIs) hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Sprachlateralisierung untersucht. In jeder Task-Session wurde die Aktivierung jeder ROI als „konkordant“ oder „diskordant“ mit der bestimmten Sprachdominanz klassifiziert (Tab. 2). Dabei wurden alle bilateral aktivierten ROIs bei Patienten mit eindeutiger links- bzw. rechtseitiger Sprachdominanz als „diskordant“ klassifiziert, wohingegen bei Patienten mit bilateraler Sprache rechts- oder links-lateralisierende VLR NICHT als „diskordant“ gewertet wurden, was die Möglichkeit einer „gekreuzten Dominanz“ (Jansen et al., 2013) zulässt mit teils nur links- und teils nur rechts-hemisphärisch aktivierten ROIs bei demselben Patienten. Valide lateralisierende ROIs (VLR_{neu}) wurden nach 2 Kriterien identifiziert: Aktivierung in mindestens 10 Task-Sessions UND keine diskordante Aktivierung.

Tabelle 2: Konkordanz/Diskordanz der ROI-Aktivierung mit der bestimmten Sprachdominanz des Patienten. *L* links, *R* rechts, *B* bilateral, *ROI* „Region of interest“.

	Dominanz L	Dominanz R	Dominanz B
ROI-Aktivierung L	Konkordant LL	Diskordant LR	Konkordant LB
ROI-Aktivierung R	Diskordant RL	Konkordant RR	Konkordant RB
ROI-Aktivierung B	Diskordant BL	Diskordant BR	Konkordant BB

2.6 Simulation einer Anwendung des neu identifizierten Sets von VLR_{neu} zur Bestimmung der Sprachdominanz

Als nächster Schritt erfolgte erneut die Bestimmung der Sprachdominanz bei den 114 Patienten dieses Kollektivs. Hierfür wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit simuliert, ob mit dem vergrößerten Set von VLR_{neu} mehr Patienten hätten klassifiziert werden können als mit dem Set von 13 VLR_{alt}.

2.7 Optimierung der Messreihenfolge der Tasks

Anschließend wurde die Fähigkeit der Sprachdominanzbestimmung einer jeden Sprachaufgabe und der verschiedenen möglichen Kombinationen der Sprachaufgaben untersucht, um eine optimale Messreihenfolge der Sprachaufgaben zu identifizieren und so eine bestmögliche fMRT-Auswertung zu ermöglichen, auch im Falle eines Untersuchungsabbruchs vor Vollendung der gesamten Aufgabenreihe. Für die Berechnung dieser task-spezifischen und task-Kombinations-spezifischen LIs wurden nicht alle aktivierten VLR des jeweiligen Patienten verwendet. Stattdessen wurde simuliert, welche LIs sich bei den 114 fMRT-Untersuchungen ergeben hätten, wären nicht alle tatsächlich erfolgten Tasks auch wirklich durchführbar gewesen.

2.7.1 Vergleich task-spezifischer LI mit Gesamt-fMRT-LI

Hierfür wurde für jede einzelne Task und jede Task-Kombination patientenspezifisch ein task-spezifischer LI berechnet und mit dem LI der gesamten fMRT-Untersuchung des Patienten verglichen. Somit wurde untersucht, welche einzelnen Sprachtasks und welche Sprachaufgabenkombinationen denselben LI und folglich dieselbe Sprachlateralisierung geliefert hätten wie die gesamte fMRT-Untersuchung unter Verwendung aller aktivierten VLR des jeweiligen Patienten.

2.7.2 Simulation eines vorzeitigen fMRT-Untersuchungsabbruchs

So wurde für die 92 mittels VLR_{neu} eindeutig und sicher (≥ 3 VLR-Aktivierungen) lateralisierten fMRT-Untersuchungen ermittelt, welche Sprachdominanz sich ergeben hätte, wenn nicht alle erfolgten Sprachaufgaben auch tatsächlich durchgeführt worden wären.

2.7.3 Identifikation bilateraler Sprache

Während die Identifikation von Patienten mit eindeutiger Links- oder eindeutiger Rechtsdominanz mittels fMRT einfach ist, da bei diesen Patienten alle

Aktivierungen in einer Hemisphäre auftreten, erweist sich die Klassifikation bilateraler Patienten als schwieriger. In der Subgruppe von Patienten mit bilateral-linksseitiger (Abb. 3a), bilateraler (Abb. 3b) und bilateral-rechtsseitiger Dominanz (Abb. 3c) ($-1 < LI < 1$) wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit folglich untersucht, welche Sprachaufgaben sich besonders gut eignen, um Patienten zu identifizieren, die nicht eindeutig links- oder rechts-dominant sind, sondern zu einem bestimmten Grad bilateral verteilte Sprachfunktionen aufweisen. Außerdem wurde die hemisphärische Verteilung der VLR-Aktivierung und insbesondere das VLR-Aktivierungsmuster bei bilateralen Patienten analysiert.

2.8 Aktivierungsmuster der einzelnen ROIs und VLR

In einem letzten Auswerteschritt wurde untersucht, welche einzelnen ROIs, VLR und VLR-Kombinationen aufgabenspezifisch am häufigsten aktiviert wurden.

2.9 Statistik

Für die statistische Berechnung wurden quantitative Daten der Patientenkohorte mittels einer Excel 2019 Software, Version 16.51 (Microsoft Corp. Redmond, WA, USA) analysiert. Qualitative Variablen wurden als Prozent bzw. Datenpunkte in Excel-basierten Graphiken visualisiert. Die statistischen Auswertungsschritte der LI-Berechnung sind in Anhang 2 genauer dargestellt.

3 Ergebnisse

Wesentliche Ergebnisse und Abbildungen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der Publikation „Krafft H, Staudt M. Clinical speech fMRI in children and adolescents: development of an optimal protocol and analysis algorithm. Doi: 10.1007/s00062-021-01097-z“ in der Fachzeitschrift Clinical Neuroradiology 2021 vorab publiziert („published online“ 6. Oktober 2021) und in der vorliegenden Arbeit zitiert als: Krafft und Staudt, 2021.

3.1 Auswertbarkeit der Sprach-fMRT

Bei einem Großteil der Patienten (n=98) lag nur eine fMRT-Untersuchung vor. Bei Patienten, die mehr als einmal untersucht wurden (n=10 Patienten 2 fMRT-Untersuchungen, n=5 Patienten 3 fMRT-Untersuchungen und n=1 Patient 4 fMRT-Untersuchungen), wurde nur die jeweils letzte fMRT-Untersuchung zur Auswertung herangezogen. Diese 114 ausgewerteten fMRT-Untersuchungen umfassten 1 bis maximal alle 4 der verschiedenen Sprach-Tasks. Jede Sprachaufgabe wurde zur Prüfung der Reproduzierbarkeit nach Möglichkeit mindestens einmal wiederholt, sodass idealerweise mindestens 2 Durchgänge pro Task (Task-Sessions) stattfanden (2xBST, 2xWCT, 2xVIT, 2xSYT), idealerweise also 8 Sessions. Bei den fMRT-Untersuchungen mit < 8 durchgeführten Task-Sessions war der angestrebte Wiederholungsdurchgang aufgrund technischer Probleme oder nachlassender Mitarbeit nicht möglich oder es wurden anspruchvollere Tasks aufgrund patientenspezifischer und krankheitsbedingter Ursachen nicht versucht und stattdessen beispielsweise zusätzliche Durchgänge der einfacheren BST bevorzugt. Zusätzliche Task-Durchgänge erklären sich auch dadurch, dass die Sprachaufgaben bei bilingualen Patienten in beiden Sprachen durchgeführt wurden. Pro fMRT-Untersuchung erfolgten dabei 1 bis maximal 11 Sessions dieser verschiedenen Sprachaufgaben, sodass insgesamt 748 Task-Sessions durchgeführt wurden (Anhang 3). Von diesen 748 Task-Sessions wurden 156 aufgrund mangelnder ROI-Aktivierung bzw. Artefaktüberlagerung als fehlgeschlagen bzw. nicht auswertbar interpretiert (BST 24/208, WCT 61/196, VIT 37/182, SYT 34/162).

Mindestens 1 ROI-Aktivierung zeigte sich in 592 von 748 durchgeführten Task-Sessions. Diese Task-Sessions mit ROI-Aktivierung wurden als auswertbar klassifiziert. Wenn mindestens 1 Task-Session ROI-Aktivierung zeigte, wurde die entsprechende durchgeführte Task als auswertbar klassifiziert. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der durchgeführten und der tatsächlich auswertbaren Tasks.

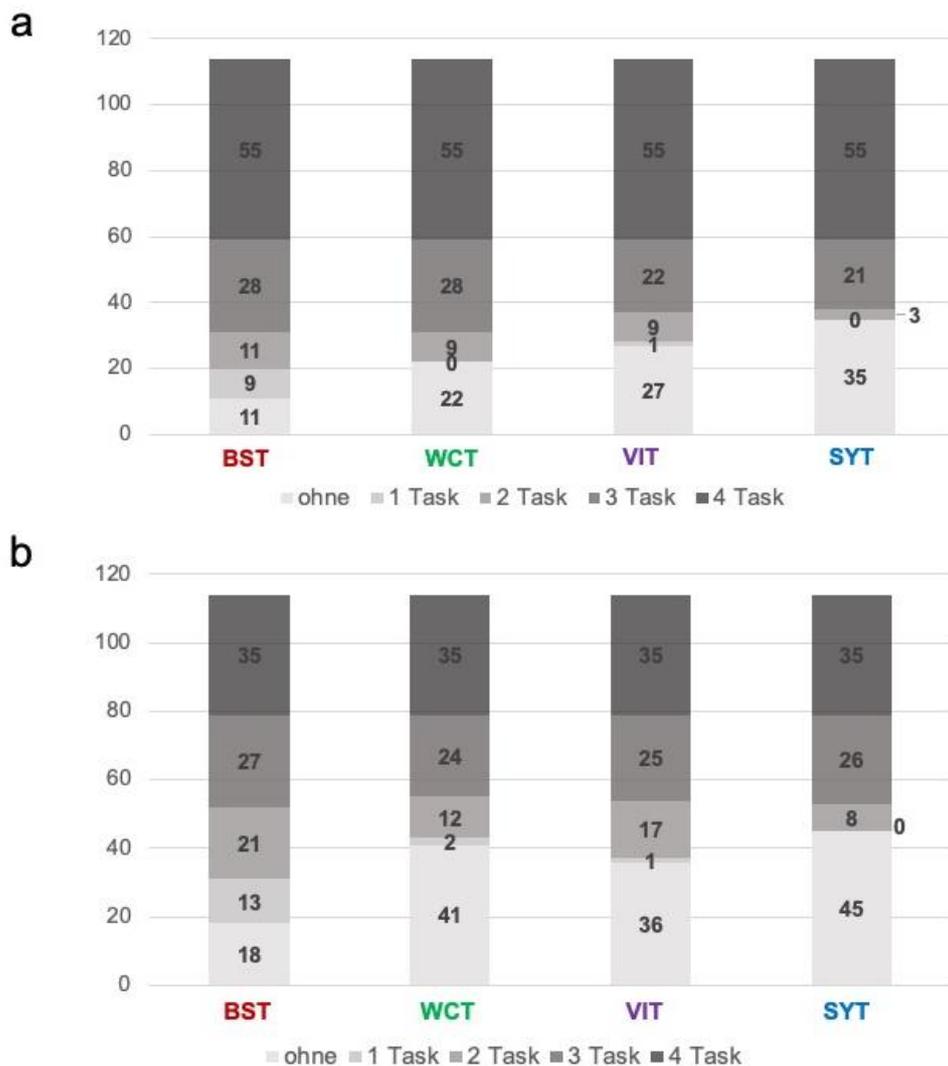


Abbildung 4: Durchgeführte bzw. tatsächlich auswertbare Tasks pro fMRT-Untersuchung. Die Abbildung stellt auf der y-Achse die Anzahl der pro fMRT-Untersuchung a) durchgeführten und b) auswertbaren Tasks dar. Ein Sprachaufgabendurchgang (Task-Session) wurde als auswertbar definiert, wenn sich mindestens 1 ROI-Aktivierung in diesem Durchgang zeigte. Durchgeführte Tasks wurden als auswertbar definiert, wenn mindestens 1 Task-Session ROI-Aktivierungen zeigte. Durchgeführt bzw. auswertbar waren pro fMRT-Untersuchung 1 bis maximal alle 4 Tasks. Je eine vertikale Säule pro Sprachaufgabe gibt die Anzahl durchgeführter bzw. auswertbarer Sprachaufgaben pro fMRT-Untersuchung an. Helle Säulenabschnitte geben die Anzahl von fMRT-Untersuchungen ohne die jeweilige Sprachaufgabe an. Unterschiedlich dunkel gefärbte Säulenabschnitte geben an, wie oft zusätzlich zur jeweiligen Sprachaufgabe noch 1 bis maximal 3 weitere Sprachaufgaben durchgeführt wurden. In 55 fMRT-Untersuchungen wurden alle 4 Sprachaufgaben durchgeführt.

3.2 Bestimmung der Sprachdominanz mittels VLR_{alt}

In einem ersten Schritt wurde mittels VLR_{alt} der vereinfachte LI_{alt} der 114 Patienten dieses Studienkollektivs berechnet (Anhang 2). Hierbei wurden 47 Patienten als links-dominant, 6 als rechts-dominant und 34 als bilateral (18 bilateral-links, 16 bilateral, 0 bilateral-rechts, Abb. 3) identifiziert (Abb. 5). Bei 27 von 114 Patienten zeigte sich keine ausreichende ($n < 3$) VLR_{alt} -Aktivierung für eine „sichere“ Sprachdominanzbestimmung. Die 18 als „bilateral-links“ (Abb. 3a) klassifizierten Patienten mit einem LI von $+1 < LI \leq +0.5$ wurden zunächst von der Analyse ausgespart.

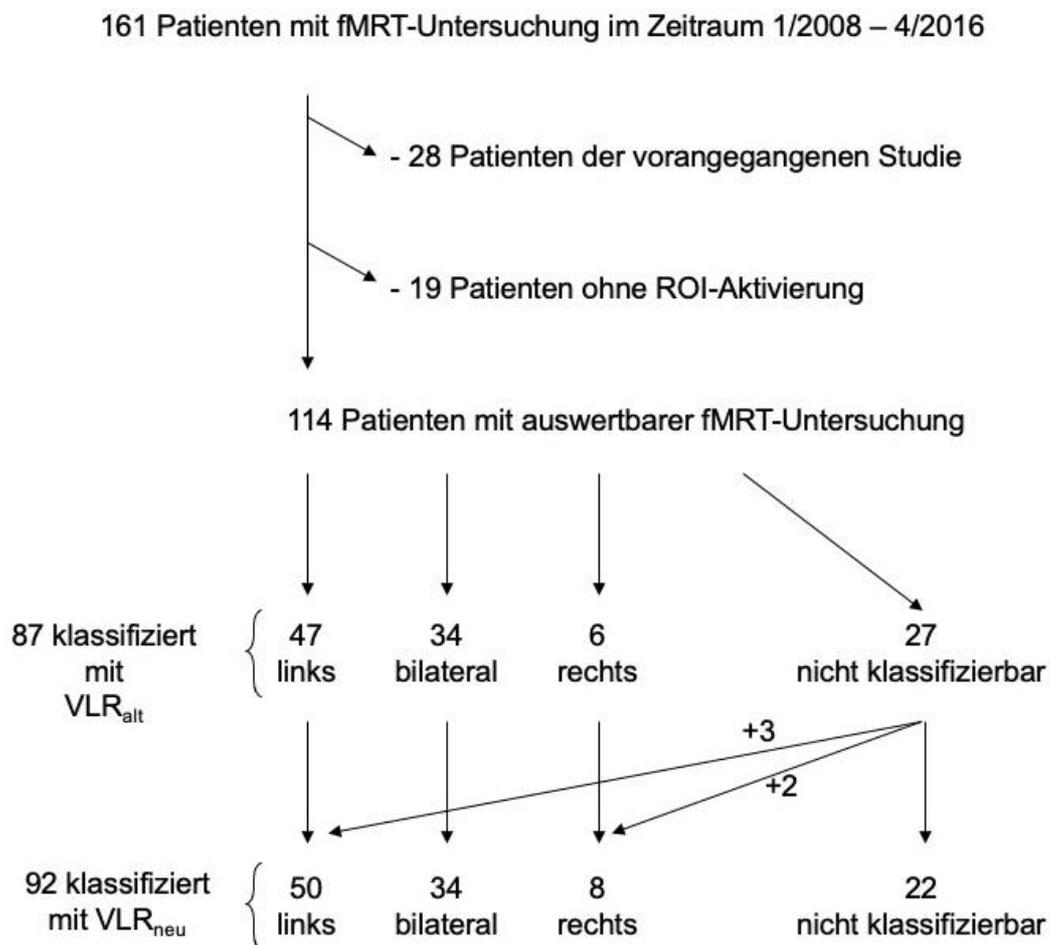


Abbildung 5: Flussdiagramm des Patienteneinschlussprozesses und des Ablaufs der hemisphärischen Sprachdominanzbestimmung, modifiziert nach Krafft und Staudt (2021). *ROI* „Region of interest“, VLR_{alt}/VLR_{neu} valide lateralisierende ROIs, VLR_{alt} (Meinhold et al., 2020) und VLR_{neu} (Krafft und Staudt, 2021).

3.3 Identifizierung der VLR_{neu}

Durch Analyse der verbleibenden 69 als links- bzw. rechts-dominant oder bilateral klassifizierten Patienten wurden alle ROI-Aktivierungen (n=1251) in jeder Task-Session als „konkordant“ (n=906) oder „diskordant“ (n=345) klassifiziert (Abb. 6). Mindestens eine diskordante Aktivierung trat bei 14 von 40 task-spezifischen ROIs auf (Abb. 6). Von den 26 der 40 task-spezifischen ROIs mit ausschließlich konkordanter Aktivierung erfüllten 17 ROIs das zweite Einschlusskriterium einer Aktivierung in insgesamt mindestens 10 Sessions der jeweiligen Sprachaufgabe und wurden daher als „valide lateralisierend“ identifiziert. Dieses erweiterte Set von 17 valide lateralisierenden ROIs (VLR_{neu}) (Abb. 6) umfasst alle 13 bereits in Meinhold et al. (2020) als valide lateralisierend beschriebenen task-spezifischen ROIs (VLR_{alt}) sowie 4 neu identifizierte VLR_{neu} (Krafft und Staudt, 2021): Temporales Sprachareal in VIT, sowie Gyrus frontalis medius, Sulcus intraparietalis und Cerebellum in SYT.

Akt. Dom.	GFM	GFI	FOP	TSA	SIP	CBM*	SMA	S1M1	A1	ANG			
VIT	konkord.	L L 42/76 R R 4/7 B B 8/19	29/76 1/7 3/19	51/76 4/7 7/19	26/76 0 6/19	9/76 0 2/19	7/76 0 2/19	0 0 13/19	4/76 5/7 1/19	2/76 0 2/19	3/76 0 0		
	diskord.	L B 8/19 R B 1/19	6/19 1/19	5/19 2/19	4/19 1/19	2/19 1/19	1/19 0	0 0	3/19 2/19	1/19 2/19	0 0		
		R L 0 L R 0 B L 0 B R 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 2/76 0	0 0 0 0	0 0 37/76 3/7	0 0 2/76 0	4/76 0 2/76 0	0 0 0 0	
	WCT	konkord.	L L 46/67 R R 6/9 B B 4/21	32/67 9/9 4/21	30/67 4/9 4/21	5/67 0 2/21	37/67 4/9 6/21	22/67 6/9 1/21	0 0 19/21	24/67 0 7/21	1/67 0 2/21	5/67 0 0	
		diskord.	L B 5/21 R B 6/21	4/21 0	6/21 4/21	2/21 0	4/21 3/21	5/21 3/21	0 0	2/21 3/21	0 0	0 0	
			R L 0 L R 0 B L 0 B R 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 57/67 7/9	0 0 4/67 2/9	0 0 0 0	
		BST	konkord.	L L 28/74 R R 2/10 B B 4/20	5/74 5/10 4/20	14/74 3/10 0/20	32/74 7/10 4/20	0 0 2/20	0 0 0	0 0 2/20	5/74 0 2/20	33/74 5/10 8/20	0 2/10 0
			diskord.	L B 2/20 R B 2/20	1/20 2/20	0/20 2/20	0/20 5/20	0/20 2/74	0 0	0 0	0 0	7/20 8/74	0 3/20
				R L 0 L R 0 B L 0 B R 0	0 0 0 0	0 0 1/74 0	0 0 8/74 2/10	0 0 1/74 0	0 0 1/74 0	0 0 4/74 0	0 0 33/74 5/10	0 0 0 0	0 0 0 0
			SYT	konkord.	L L 45/75 R R 4/6 B B 4/18	40/75 4/6 3/18	45/75 3/6 3/18	30/75 1/6 2/18	17/75 0 0	12/75 0 2/18	2/75 0 6/18	4/75 0 2/18	1/75 0 1/18
diskord.				L B 3/18 R B 1/18	5/18 1/18	3/18 3/18	0 0	0 0	4/18 0	0 0	0 2/75	0 0	0 0
				R L 0 L R 0 B L 0 B R 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 11/75 0	0 0 0 0	0 0 0 0

Abbildung 6: FMRT-Aktivierung in den 40 task-spezifischen ROIs (modifiziert nach Krafft und Staudt, 2021). Für alle 4 Sprachaufgaben (linke Spalte) und für alle 10 ROIs (oberste Zeile) ist im Zähler die Anzahl konkordanter (konkord.) und diskordanter (diskord.) Sprach-Task-Sessions

und im Nenner die Anzahl „auswertbarer“ (mind. 1 ROI-Aktivierung) Task-Sessions bei links (L)- bzw. rechts-dominanten (R) oder bilateralen (B) Patienten dargestellt. Diskordante Aktivierungen wurden mit roten Zahlen gekennzeichnet. Akt.: ROI-Aktivierung in der entsprechenden Task-Session (links, rechts oder bilateral); Dom.: Sprachdominanz der Subgruppe von 69 Patienten mit eindeutiger Sprachdominanz (links, rechts oder bilateral). Bilaterale ROI-Aktivierung (B) wurde bei Patienten mit lateralisierte Sprachdominanz (L oder R) als „diskordant“ gewertet, während lateralisierte ROI-Aktivierung (L oder R) bei Patienten mit bilateraler Sprachdominanz (B) als „konkordant“ gewertet wurde. ROI, die in mindestens 10 Task-Sessions aktiviert wurden UND keine diskordanten Aktivierungen (rote Zahlen) zeigten, wurden als „valide lateralisierende ROIs“ (VLR) klassifiziert und sind durch ein typisches fMRT-Beispiel visualisiert (gepunktete Kreise zeigen die entsprechende ROI an). Ein zugrundeliegendes funktionelles Bild dient als anatomische Referenz. Die 4 neu eingeführten VLR sind als „neu“ gekennzeichnet. Grüne Boxen markieren die „Indikator-ROIs“ (siehe Kapitel 4.4: Abb. 14 „Indikator-ROI“). *Für das Cerebellum (CBM) wurde rechts-hemisphärische Aktivierung als auf Linksdominanz hinweisend gewertet und umgekehrt. *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *CBM* Cerebellum, *SMA* Supplementärmotorisches Areal, *S1M1* primärer motorischer und sensorischer Kortex, *A1* Primäre Hörrinde, *ANG* Gyrus angularis.

3.4 Simulation der Sprachdominanzbestimmung mittels VLR_{neu}

Im nächsten Schritt wurde für die 114 Patienten dieses Studienkollektivs die Anwendung des neuen Sets von 17 VLR_{neu} simuliert. Wäre auch die lateralisierende Aktivierung der 4 in dieser Arbeit neu eingeführten VLR verwendet worden, hätten nun 92 von 114 Patienten (81%) ausreichende ($n \geq 3$) VLR-Aktivierung gezeigt (Abb. 5) anstelle von bislang 87 Patienten mit der Methodik der VLR_{alt} (Meinhold et al., 2020). Somit hätte die Sprachdominanz von 5 zusätzlichen Patienten klassifiziert werden können (3 links-dominant, 2 rechts-dominant) (Abb. 5). Dies hätte die Erfolgsrate (fMRT-Untersuchungen mit mindestens 3 VLR-Aktivierungen) von 87/133 (65%) auf 92/133 (69%) erhöht.

3.5 Simulation der Sprachdominanzbestimmung mittels LI_{neu}

Da alle task-spezifischen ROI mit rechts-lateralisierten Aktivierungen bei links-lateralisierten Patienten oder umgekehrt, mit links-lateralisierten Aktivierungen bei rechts-lateralisierten Patienten sowie alle bilateralen ROI-Aktivierungen bei links- bzw. rechts-lateralisierten Patienten als diskordant und nicht valide lateralisierend ausgeschlossen wurden (Tab. 2), änderte sich bei Verwendung der VLR_{neu} die bereits mittels VLR_{alt} bestimmte Sprachdominanz bei keinem der links-dominanten ($LI = +1$) und bei keinem der rechts-dominanten Patienten ($LI = -1$).

Es zeigte sich lediglich bei 17 der 34 bilateralen Patienten eine, jedoch nur geringfügige, Veränderung des Bilateralitätsgrades ($\Delta LI = LI_{alt} - LI_{neu}$ mit einem Median-Wert von -0,036 und einem Intervall von -0,3 bis +0,4 (Anhang 2, Abb. 3). Änderungen in der klassifizierten Bilateralität (Abb. 7) zeigten sich nur bei einem Patienten, der ursprünglich als bilateral-links ($LI = 0,6$) klassifiziert war und nun als gleichmäßig bilateral ($LI = 0,2$) eingestuft wurde, und bei einem Patienten, der ursprünglich bilateral ($LI = -0,43$) klassifiziert war und nun als bilateral-rechts ($LI = -0,5$) klassifiziert wurde.

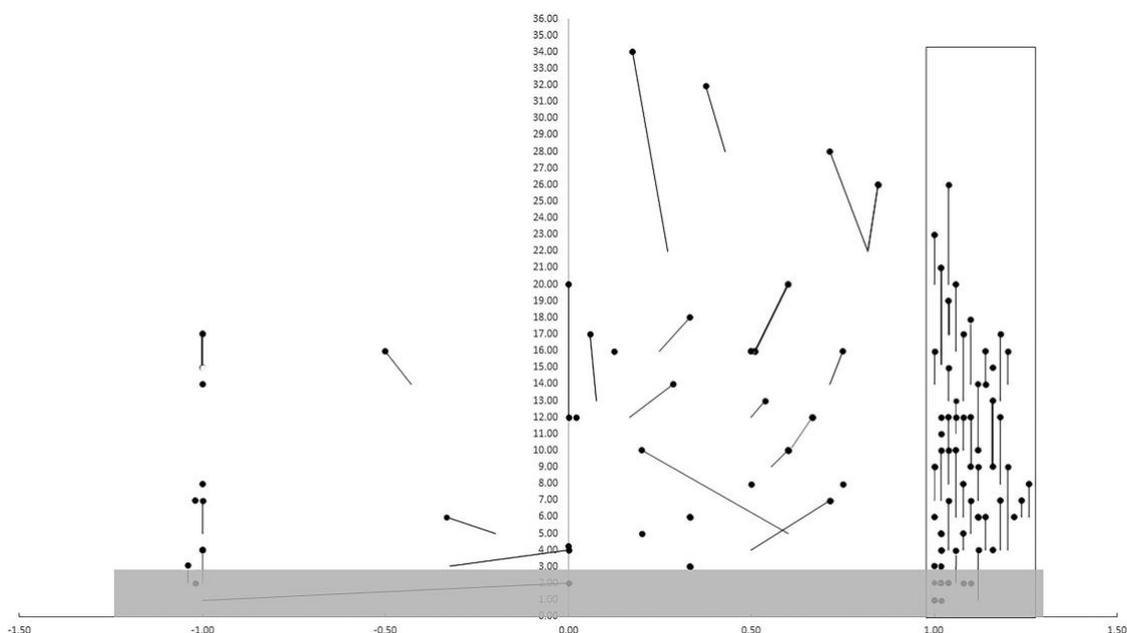


Abbildung 7: LI/VLR_{neu} versus LI/VLR_{alt} : Lis (x-Achse) und Anzahl aktivierter VLR (y-Achse) sind für alle 114 Patienten dargestellt. Jedem Patienten ist ein schwarzer Punkt zugeordnet, der die Anzahl aktivierter VLR_{neu} und den entsprechenden LI angibt. Wenn sich die Werte von LI/VLR_{alt} unterscheiden, sind alte und neue Werte durch eine schwarze Linie miteinander verbunden. Es zeigten sich nur geringfügige Änderungen im Grad der Bilateralität, z.B. bilateral ($LI = 0,2$) anstelle von bilateral-links ($LI = 0,6$), bilateral-rechts ($LI = -0,5$) anstelle von bilateral ($LI = -0,43$). Der graue Bereich im unteren Bildrand markiert die fMRT-Untersuchungen ohne ausreichende VLR-Aktivierung ($n < 3$).

3.6 Identifikation einer optimierten Reihenfolge der Tasks

Durch Analyse der Fähigkeit zur Sprachdominanzbestimmung der einzelnen Sprachaufgaben und aller ihrer möglichen Kombinationen wurde für alle 92 mittels VLR_{neu} eindeutig klassifizierten Patienten simuliert, welche Sprachdominanz sich ergeben hätte, wenn nicht alle erfolgten Sprachaufgaben auch tatsächlich durchgeführt worden wären (Abb. 8). Aus den beschriebenen methodischen Gründen (Tab. 2) war hierbei eine inkorrekte Klassifikation in unserem Kollektiv nur möglich, wenn eine einzelne Sprachaufgabe bzw. eine Aufgabenkombination eine lateralisierte Sprachdominanz bei bilateralen Patienten angab, da alle task-spezifischen ROI mit rechts-lateralisierten Aktivierungen bei links-lateralisierten Patienten oder umgekehrt als diskordant und nicht valide lateralisierend ausgeschlossen worden waren.

VIT und WCT hätten als einzelne Sprachaufgaben gleich hohe Erfolgsraten (45/92 korrekt klassifizierte Patienten) erzielen können. Falsche Klassifikationen wären allerdings häufiger bei WCT (8/34 bilaterale Patienten, die fälschlicherweise als links-dominant klassifiziert wurden) als bei VIT aufgetreten (6/34 bilaterale Patienten, die fälschlicherweise als links-dominant klassifiziert wurden). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass VIT als 1. Sprachaufgabe durchgeführt werden sollte.

Bei Kombination von 2 Sprachaufgaben hätten VIT+WCT die besten Erfolgsergebnisse (71/92 korrekt klassifizierte Patienten) geliefert. Als beste Kombination von 3 Sprachaufgaben erwies sich VIT+WCT+BST. Durch Hinzunahme der BST hätte sich nicht nur die Erfolgsrate von 71/92 auf 84/92 Patienten erhöht, sondern auch die Rate an falsch klassifizierten bilateralen Patienten auf 1/34 reduziert. Zur Bestimmung der Sprachdominanz der verbleibenden 8 Patienten wäre ergänzend zu VIT+WCT+BST auch SYT benötigt worden (Abb. 8).

Hieraus ergab sich die folgende Messreihenfolge der Sprachaufgaben: VIT-WCT-BST-SYT. Diese Reihenfolge erlaubt eine möglichst verlässliche Sprachdominanzbestimmung, auch wenn beispielsweise aufgrund

nachlassender Mitarbeit während der fMRT-Untersuchung nicht alle 4 Sprachaufgaben durchgeführt werden können.

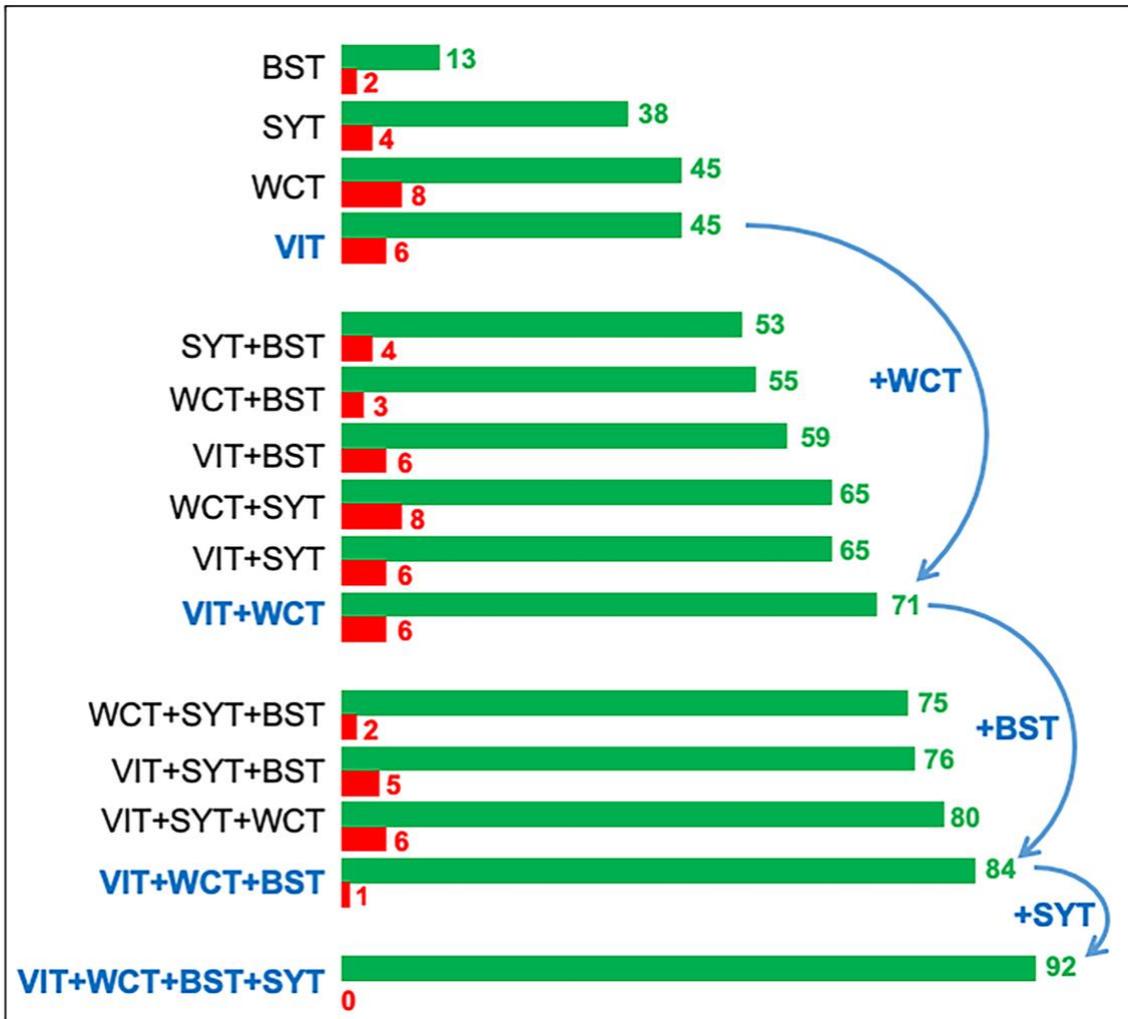


Abbildung 8: Simulierte Sprachlateralisierungs-Ergebnisse bei reduzierter Anzahl durchgeführter Sprachaufgaben (modifiziert nach Krafft und Staudt, 2021): Für jede einzelne Sprachaufgabe und für die verschiedenen Aufgabenkombinationen wurde die Fähigkeit, die Sprachdominanz der 92 klassifizierten Patienten zu identifizieren, dargestellt. Für jede einzelne Sprachaufgabe und für jede Kombination der Sprachaufgaben zeigen horizontale Balken die Anzahl korrekt (grün) und inkorrekt (rot) identifizierter Patienten. Die resultierende empfohlene Messreihenfolge der Sprachaufgaben wird durch blaue Pfeile angezeigt: Zuerst VIT, dann WCT, anschließend BST und schließlich SYT.

3.7 Identifikation bilateraler Sprache

Durch Vergleich der task-spezifischen LI mit dem LI der gesamten fMRT-Untersuchung für jeden Patienten (Abb. 9) wurde untersucht, welche Tasks sich besonders zur Identifikation bilateraler Sprachdominanz eignen.

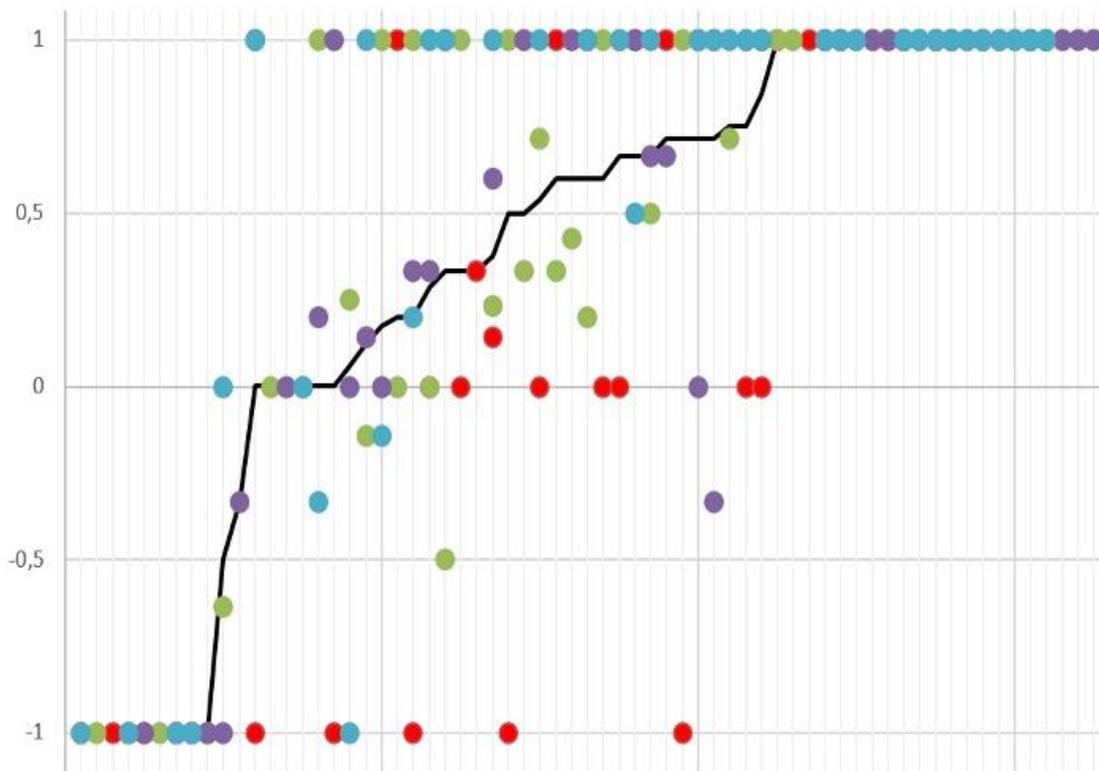


Abbildung 9: Vergleich der task-spezifischen LIs (farbige Punkte) mit dem LI auf Basis der gesamten fMRT-Untersuchung (schwarze Linie). Jedem Patienten (sortiert nach Gesamt-LI, x-Achse) ist eine graue vertikale Linie zugeordnet. Eine schwarze Linie verbindet die LI-Werte (y-Achse) auf Basis der gesamten fMRT-Untersuchung. Violette Punkte geben die task-spezifischen LI-Werte für VIT an, grüne Punkte für WCT, rote Punkte für BST und blaue Punkte für SYT. Bei bilateralen Patienten stimmten die task-spezifischen LI von VIT (violette Punkte) und WCT (grüne Punkte) am besten mit dem LI der gesamten fMRT-Untersuchung überein.

Anschließend erfolgte eine Analyse der hemisphärischen Verteilung der VLR-Aktivierung bei den 92 eindeutig klassifizierten Patienten (Abb. 10). Bei allen 92 Patienten wurde mindestens ein frontaler VLR aktiviert und die Bestimmung der Sprachdominanz erfolgte somit nie allein auf temporaler, parietaler oder zerebellärer Aktivierung basierend. Diese temporale, parietale und/oder zerebelläre Aktivierung lieferte in $n=4$ von 5 der nur mit VLR_{neu} klassifizierbaren Patienten und in $n=2$ der bereits mit VLR_{alt} klassifizierbaren Patienten die

erforderlichen fehlenden VLR zur „sicheren“ (≥ 3 VLR) Sprachdominanzbestimmung und stimmte stets mit der Lateralisierung mindestens einer frontalen VLR überein.

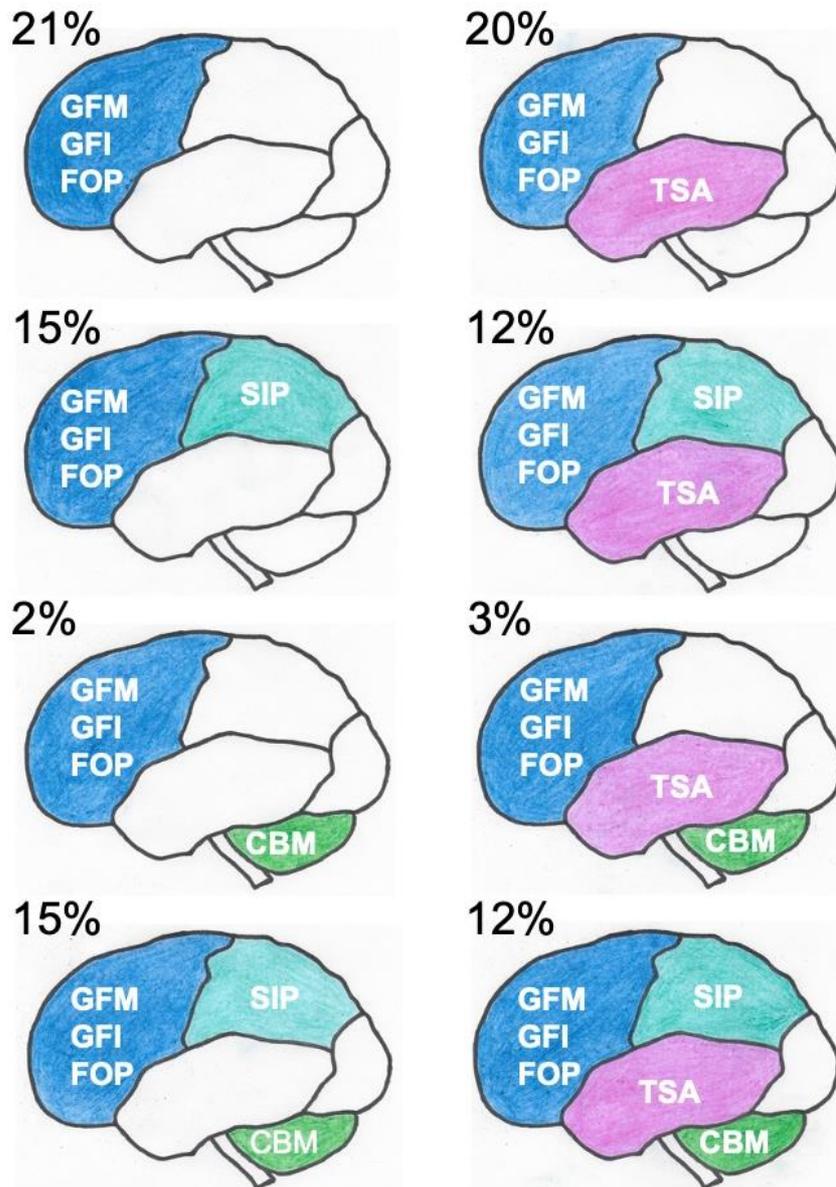


Abbildung 10: Hemisphärische Verteilung der VLR-Aktivierung: 19 von 92 (21%) Patienten wurden lediglich durch frontale VLR klassifiziert, 14 von 92 (15%) Patienten durch frontale und parietale VLR, 2 von 92 (2%) Patienten durch frontale und zerebelläre VLR, 14 von 92 (15%) Patienten durch frontale, parietale und zerebelläre VLR, 18 von 92 (20%) Patienten durch frontale und temporale VLR, 11 von 92 (12%) Patienten durch frontale, parietale und temporale VLR, 3 von 92 (3%) Patienten durch frontale, temporale und zerebelläre VLR und 11 von 92 (12%) Patienten durch frontale, parietale, temporale und zerebelläre VLR. *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *CBM* Cerebellum. Frontale VLR (blau), parietale VLR (türkis), temporale VLR (pink), zerebelläre VLR (grün).

Anschließend wurde untersucht, wie sich bei den 34 als bilateral klassifizierten Patienten (Abb. 5; Abb. 7) die VLR-Aktivierungen über die Hemisphären verteilten (Abb. 11). Alle 34 bilateralen Patienten zeigten eine frontale Aktivierung in beiden Hemisphären. Die meisten (32/34) bilateralen Patienten zeigten neben bilateralen auch lateralisierte Aktivierungen in VLR. Nur 2 der 34 Patienten wurden ausschließlich durch bilateral aktivierte VLR klassifiziert; nur 6 der 34 Patienten zeigten keine bilateral aktivierte ROIs, sondern ausschließlich sowohl rechts- als auch links-lateralisierte ROI-Aktivierungen (Abb. 11).

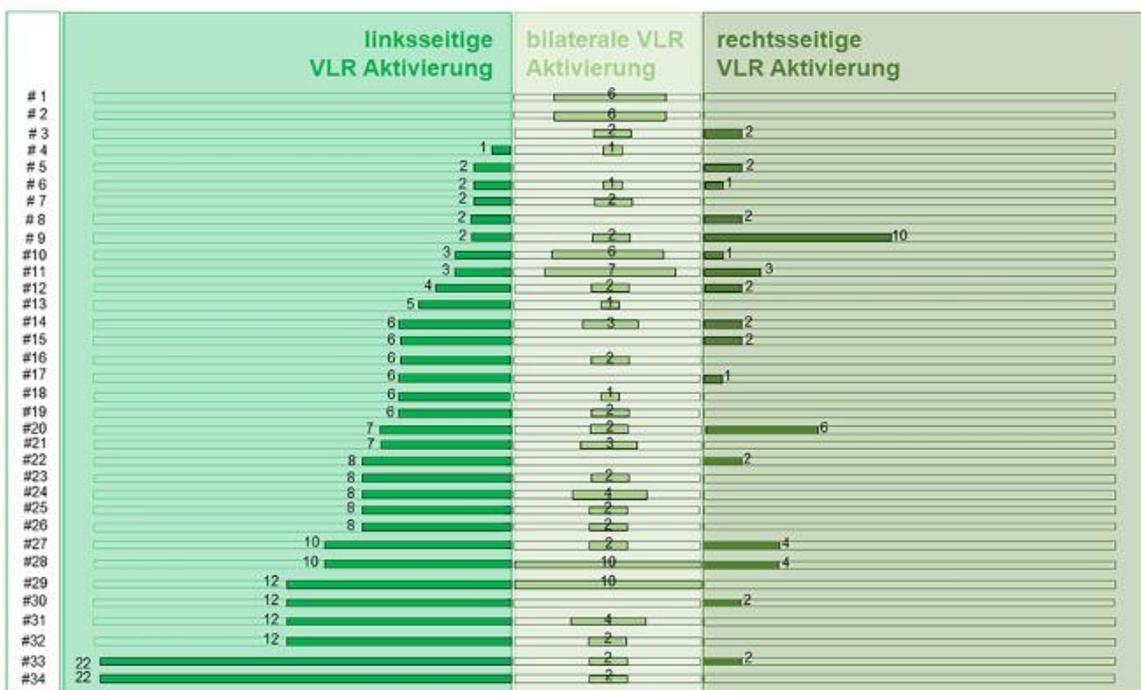


Abbildung 11: VLR-Aktivierungsmuster bei bilateralen Patienten. Das Aktivierungsmuster der VLR_{neu} ist für die 34 bilateralen Patienten dieses Studienkollektivs (y-Achse) dargestellt. Auf der x-Achse ist die Anzahl der links, rechts und/oder bilateral aktivierten VLR über alle Task-Sessions in allen Sprachaufgaben der jeweiligen fMRT-Untersuchung hinweg dargestellt. Bei bilateralen Patienten können VLR links- und/oder rechts-lateralisiert und/oder bilateral aktiviert werden. Nur 2 (#1 und #2) von 34 Patienten wurden ausschließlich durch bilateral aktivierte VLR klassifiziert; nur 6 (#5, #8, #15, #17, #22, #30) zeigten keine bilateral aktivierte ROIs, sondern nur sowohl rechts- als auch links-lateralisierte ROI-Aktivierungen.

3.8 Aktivierungsmuster der einzelnen ROIs und VLR

In VIT zeigten n=145 Sessions mindestens 1 ROI-Aktivierung, in WCT n=135, in BST n=184 und in SYT n=128. Bei 451 von diesen 592 als auswertbar definierten Sessions (76%) fand sich eine Aktivierung mindestens einer task-spezifischen VLR_{neu}: für VIT in 134/145 (92%) Sessions, für WCT in 120/135 (89%) Sessions,

für BST in 77/184 (42%) Sessions und für SYT in 120/128 (94%) Sessions. Diese 451 Sessions wurden somit zur Bestimmung der Sprachdominanz herangezogen. Bei 141 Sessions dagegen wurde keine ROI-Aktivierung als „valide lateralisierend“ klassifiziert (für VIT n= 11, für WCT n=15, BST n=107 und für SYT n=8). Diese Sessions wurden somit als auswertbar eingestuft, ohne hierbei lateralisierende Informationen zu liefern. Unter diesen nicht valide lateralisierenden Aktivierungen fand sich am häufigsten eine bilaterale Aktivierung der primären Hörrinde (Heschl'sche Gyri) in BST (in 183/184 (99%) auswertbaren BST-Sessions) und eine Aktivierung des supplementärmotorischen Areals in WCT (in 116/135 (86%) auswertbaren WCT-Sessions) (Abb. 12). Diese beiden ROIs wurden in fast jeder Task-Session aktiviert, in der sich ebenfalls aktivierte VLR_{neu} fanden: für die primäre Hörrinde in BST in 77/77 (100%) Sessions und für das supplementärmotorische Areal in WCT in 103/120 (86%) Sessions.

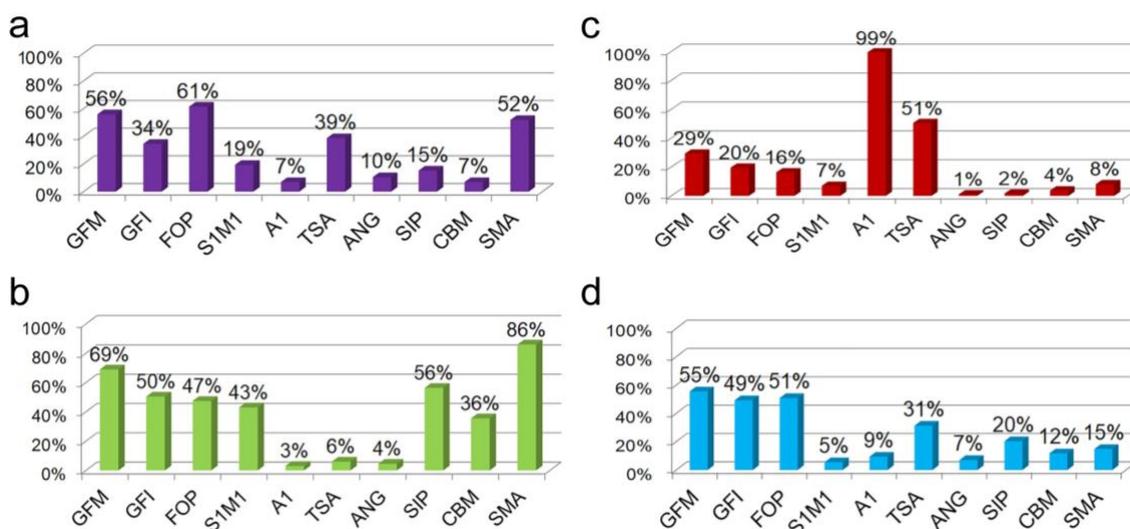


Abbildung 12: Task-spezifische Aktivierungsrate typischerweise aktivierter ROIs. In a) VIT (violett) wurden in n=145/182 (80%) durchgeführten Sessions ROIs aktiviert, in b) WCT (grün) in n=135/196 (69%) durchgeführten Sessions, in c) BST (rot) in n=184/208 (88%) durchgeführten Sessions und in d) SYT (blau) in n=128/162 (79%) durchgeführten Sessions. Diese Sessions mit aktivierten ROIs wurden als auswertbar klassifiziert. In a) VIT wurde das Frontale Operculum mit 61% am häufigsten aktiviert, in b) WCT mit 86% das supplementärmotorische Areal, in c) BST mit 99% die primäre Hörrinde und in d) SYT mit 55% aller auswertbaren Sessions der Gyrus frontalis medius. *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *S1M1* Zentralregion, *A1* primäre Hörrinde, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *ANG* Gyrus angularis, *CBM* Cerebellum, *SMA* Supplementärmotorisches Areal.

Pro Sprachaufgabe können 0-6 VLR_{neu} aktiviert werden, da die verschiedenen Sprachaufgaben jeweils eine unterschiedliche Anzahl möglicher VLR aufweisen: 4 VLR für VIT, 5 VLR für WCT, 2 VLR für BST und 6 VLR für SYT (Abb. 13). Die Verteilung der VLR-Kombinationen pro Task ist im Anhang 4 dargestellt. Eine Analyse der task-spezifischen VLR-Aktivierung ergab, dass alle zur Sprachdominanzbestimmung herangezogenen VLR task-spezifisch verlässlich in dem großen Kollektiv von 114 Patienten unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher neuropädiatrischer Pathologie aktiviert wurden (Anhang 4).

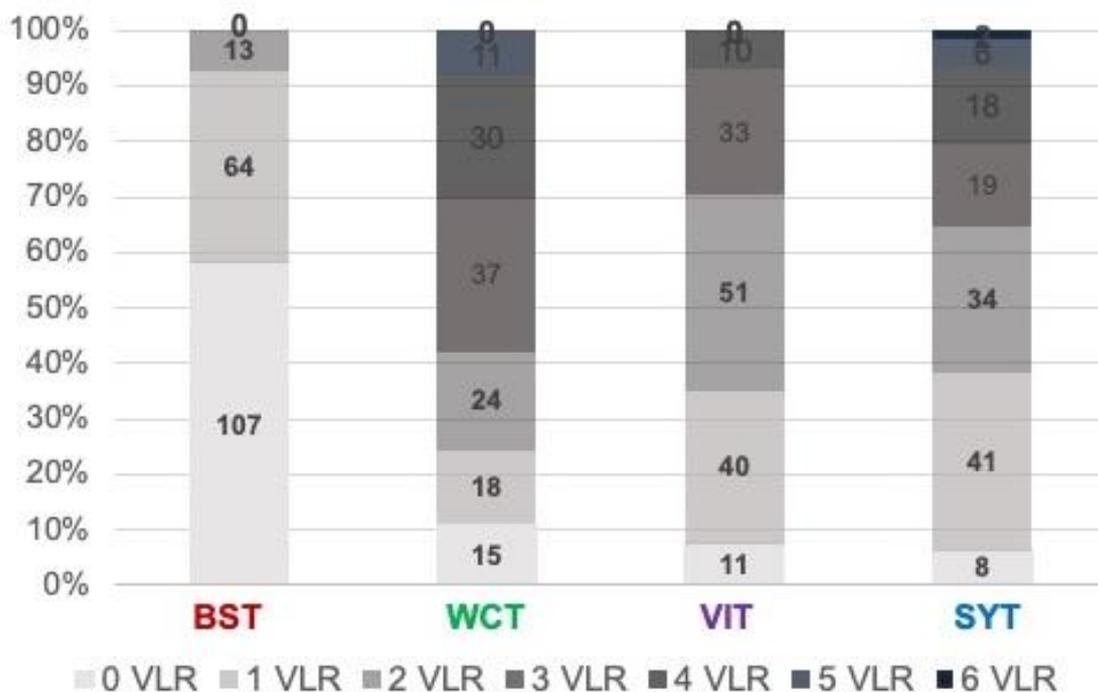


Abbildung: 13 Task-spezifische Kombination der aktivierten VLR: Pro Sprachaufgabe können 0-6 VLR aktiviert werden, da die verschiedenen Sprachaufgaben jeweils eine unterschiedliche Anzahl möglicher VLR aufweisen: 4 VLR für VIT (violett), 5 VLR für WCT (grün), 2 VLR für BST (rot) und 6 VLR für SYT (blau). Säulendiagramme geben die Anzahl der aktivierten VLR für jede Sprachaufgabe wieder. Graue Balken zeigen Durchgänge ohne VLR-Aktivierung an. Dunklere Balken geben die Anzahl der Durchgänge mit aktivierten VLR an, wobei die Grauschattierung mit Anzahl aktivierter VLR dunkler wird.

4 Diskussion

4.1 Auswertbarkeit der Sprach-fMRT und Bestimmung der Sprachdominanz

Die regionsspezifische visuelle Auswertung unter Verwendung eines vereinfachten LI konnte die visuelle fMRT-Interpretation standardisieren. Das erweiterte Set von 17 task-spezifischen VLR_{neu} mit 13 VLR_{alt} nach Meinhold et al. (2020) und 4 neuen VLR nach Krafft und Staudt (2021) hätte eine Klassifikation der Sprachdominanz bei neuropädiatrischen Patienten einschließlich Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlich stark ausgeprägter bilateraler Sprachrepräsentation mit einer Erfolgsrate von 92/114 (81%) erlaubt. Bei 41 von insgesamt 133 durchgeführten fMRT-Untersuchungen war nach den Kriterien der vorliegenden Studie eine sichere Sprachklassifikation nicht möglich, da 19 fMRT-Untersuchungen mangels ROI-Aktivierung als nicht auswertbar klassifiziert wurden und in 22 fMRT-Untersuchungen lediglich < 3 VLR aktiviert wurden (Abb. 5). Bei diesen Patienten könnte eine Wiederholungs-fMRT-Untersuchung unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Studie optimierten Task-Reihenfolge eine erfolgreiche Bestimmung der Sprachdominanz ermöglichen.

Atypische Sprachlateralisation wurde bei 7/10 Patienten mit frühem linksseitigem Infarkt identifiziert (n=3 bilateral, n=4 rechts-dominant, n=2 nicht-klassifizierbar, n=1 links-dominant). Ein rechtshändiger Patient mit frühem rechtsseitigem Infarkt konnte durch die VLR_{neu} als links-dominant klassifiziert werden. Somit lässt sich eine insgesamt gute Übereinstimmung dieser optimierten fMRT-Auswertestrategie mit klinischen Daten vermuten.

Das vorgestellte fMRT-Sprachaufgabenprotokoll erzeugt bei verschiedenen Personen (Abb. 12, Anhang 4) verlässliche Aktivierung nicht nur in frontalen, sondern – wenn auch limitierter – in temporalen Spracharealen, was von klinischer Bedeutung ist, da gerade der Temporallappen eine wichtige Zielregion epilepsiechirurgischer Eingriffe ist (Saykin et al., 1995, Binder et al., 2008a) und gerade bei pharmakoresistenten Temporallappenepilepsien eine frühe Operation

vorteilhaft sein kann (Engel et al., 2012, Gulden, 2012). Hierbei kann die fMRT auch zur Risikostratifizierung postoperativer Sprachausfälle beitragen (Swanson et al., 2007, Janecek et al., 2013b). So sagt eine linksseitige Sprachdominanz in der fMRT bei Patienten mit Temporallappenepilepsie einen größeren postoperativen Ausfall von Sprachfunktionen nach linksseitiger anteriorer Temporallappenresektion voraus, während eine mittels fMRT bestimmte Sprachdominanz der rechten Hemisphäre mit keinem bzw. lediglich geringem postoperativen Sprachausfall nach linksseitiger Operation assoziiert ist (Sabsevitz et al., 2003).

Die vorliegende Arbeit konnte in einem großen Kollektiv von 114 epilepsiechirurgischen neuropädiatrischen Patienten unterschiedlichen Alters, unterschiedlicher kognitiver Funktionen und unterschiedlicher Läsionstypen mit 451/592 (76%) auswertbaren Task-Sessions mit VLR_{neu} -Aktivierung bestätigen, dass sich alle Sprachaufgaben des verwendeten fMRT-Protokolls nach Staudt et al. (2002) und Wilke et al. (2005, 2006) sowie alle 13 VLR_{alt} nach Meinhold et al. (2020) zur Bestimmung der hemisphärischen Sprachdominanz eignen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass diese visuelle fMRT-Auswertung auf Basis von task-spezifischen VLR nicht nur typisch links- bzw. rechts-dominante Patienten lateralisiert, sondern auch eine Identifikation bilateraler Patienten (34/114) gewährleistet (Krafft und Staudt, 2021).

4.2 Identifikation einer optimierten Reihenfolge der Tasks

In vorangegangenen Studien konnten die 4 in unserem Zentrum verwendeten pädiatrischen fMRT-Sprachaufgaben BST, WCT, VIT, SYT bereits als kinderfreundlich für die Erstellung eines standardisierten fMRT-Protokolls vorgestellt (Wilke et al., 2006) und an Goldstandards (Wada-Test, Sprachkompetenz nach Hemisphärotomie) validiert werden (Meinhold et al., 2020). Idealerweise sollten alle 4 Sprachaufgaben durchgeführt werden. In der klinischen Routine, insbesondere bei der Untersuchung von Kindern (Byars et al., 2002, Powers et al., 2002, Wilke et al., 2002) oder kognitiv eingeschränkten Patienten (Wilke et al., 2011, Tyndall et al., 2017), lassen sich fMRT-

Untersuchungen nicht immer vollständig und problemlos durchführen und auswerten. Kooperationsprobleme, Klaustrophobie, fehlende Motivation, Langeweile oder zunehmende Frustration bei der Erfüllung der Sprachaufgaben (Maté et al., 2016) erschweren die Untersuchungsbedingungen und resultieren in gehäuften Bewegungsartefakten. Aufgrund nachlassender Konzentration und Mitarbeit der Patienten oder aufgrund technischer Störungen lässt sich nicht immer jede Task erfolgreich durchführen. Oft muss die fMRT-Untersuchung abgebrochen werden, bevor alle geplanten Tasks durchgeführt werden konnten, und oft ist der zur Prüfung der Reproduzierbarkeit der Aktivierung angestrebte Wiederholungsdurchgang der Task nicht möglich. Mit dem Ziel einer für jüngere oder kognitiv eingeschränkte Patienten optimierten Messstrategie für die klinische Routine identifizierte die vorliegende Arbeit die Task-Messreihenfolge VIT-WCT-BST-SYT, die auch dann noch eine möglichst verlässliche Sprachdominanzbestimmung ermöglichen soll, wenn die fMRT-Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden muss, bevor alle 4 Sprachaufgaben durchgeführt werden konnten.

VIT und WCT hätten als einzelne Sprachaufgaben gleich hohe Erfolgsraten (45/92 korrekt klassifizierte Patienten) erzielt. Falsche Klassifikationen wären allerdings häufiger bei WCT (8/34 bilaterale Patienten, die fälschlicherweise als links-dominant klassifiziert wurden) als bei VIT aufgetreten (6/34 bilaterale Patienten, die fälschlicherweise als links-dominant klassifiziert wurden). Die VIT als einfache Sprachentscheidungsaufgabe, die sich bereits bei Vorschulkindern mit der basalen Fähigkeit, Phoneme in einem Wort zu erkennen, durchführen lässt (Wilke et al., 2006), sollte somit als 1. Sprachaufgabe erfolgen. Ein wichtiger Vorteil der VIT ist außerdem die Möglichkeit der direkten Mitarbeitskontrolle über die Antwortknöpfe (Wilke et al., 2006) und der patientenspezifischen Adaptierbarkeit des Anforderungsniveaus im Sinne eines „self-paced“-Modus (Maté et al., 2016).

Als beste Kombination von 2 Sprachaufgaben erwies sich VIT+WCT (71/92 korrekt klassifizierte Patienten). WCT sollte folglich als 2. Sprachaufgabe durchgeführt werden. Allerdings wären auch bei dieser Kombination 6/34

bilaterale Patienten falsch klassifiziert worden. Als stille Wortgenerierungsaufgabe bietet die WCT keine direkte Möglichkeit zur Mitarbeitskontrolle, was auch die in der vorliegenden Studie geringere Anzahl auswertbarer WCT-Sessions (n=135/196, Abb. 12) erklären könnte, sich aber bei Patienten ohne kognitive Einschränkungen, bei denen die Mitarbeit erwartungsgemäß von vorneherein besser ist, weniger stark auswirkt. Gerade bei älteren, spracheloquenten Patienten könnte die VIT zu einfach sein, um ausreichende Sprachaktivierung zu erzielen, wodurch sich die bessere Erfolgsquote durch Ergänzung um WCT erklären könnte.

Als beste Kombination von 3 Sprachaufgaben ergab sich VIT+WCT+BST. Durch Hinzunahme der BST hätte nicht nur die Erfolgsrate von 71/92 auf 84/92 Patienten erhöht, sondern – durch die gute Fähigkeit der BST, rechts-hemisphärische Sprachkomponenten zu identifizieren – die Rate an falsch klassifizierten bilateralen Patienten auf 1/34 reduziert werden können. BST sollte somit als 3. Sprachaufgabe durchgeführt werden. Zwar hätte BST, als einzige Sprachaufgabe eingesetzt, nur 13/92 Patienten klassifizieren können. Wie in der vorausgegangenen Validierungsstudie (Meinhold et al., 2020) erwies sich BST auch in diesem großen neuropädiatrischen Patientenkollektiv als einfachste Sprachaufgabe aber als wichtig, insbesondere in der Sprachdominanzbestimmung bei jungen oder kognitiv eingeschränkten Patienten, die die anspruchsvolleren Sprachaufgaben unseres Aufgabenprotokolls nicht erfolgreich ausführen können. Der eher niedrigen Erfolgsrate bei Verwendung als einzige Sprachaufgabe steht die geringe Anzahl falsch klassifizierter bilateraler Patienten (2/34) positiv gegenüber. Sollte BST somit die einzig mögliche Sprachaufgabe sein, besteht zwar das Risiko einer erfolglosen Untersuchung mangels ausreichend VLR-Aktivierungen für eine sichere Sprachdominanzbestimmung, doch das deutlich gefährlichere Risiko einer falschen Sprachklassifikation ist gering.

Für die Bestimmung der Sprachdominanz der verbleibenden 8 Patienten wurde ergänzend zu VIT+WCT+BST auch SYT als 4. Sprachaufgabe benötigt, was zeigt, dass idealerweise alle 4 Sprachaufgaben durchgeführt werden sollten.

Aufgrund ihrer 6 VLR mit daher hoher Wahrscheinlichkeit, dass VLR aktiviert werden, konnte gezeigt werden, dass SYT bei Patienten mit insgesamt geringer Aktivierung in den übrigen Sprachaufgaben oft die nötigen fehlenden VLR zur „sicheren“ (≥ 3 VLR) Klassifizierung der Sprachdominanz liefert.

Dies bestätigt die Annahme anderer Autoren (Rutten et al., 2002, Ramsey et al., 2001, Gaillard et al., 2004, Meinhold et al., 2020), dass die Verwendung verschiedener Sprachaufgaben die Wahrscheinlichkeit der Sprachdominanzbestimmung vor epilepsiechirurgischen Eingriff erhöhen kann. Aus Anwendersicht hat es sich zudem in der klinischen Routine (Tab. 1) als vorteilhaft erwiesen, sowohl akustische als auch visuelle Präsentationsstimuli zu benutzen, um eine Sprachlateralisierung auch im Falle einer Hör- oder Sehbehinderung zu ermöglichen (Arora et al., 2009).

4.3 Identifikation bilateraler Sprache

Im Gegensatz zu Meinhold et al. (2020), die unter Verwendung eines Wada-Spracherhaltungsindex keine bilateralen Patienten einschlossen, war es insbesondere Ziel der vorliegenden Studie, für eine optimierte fMRT-Messstrategie herauszufinden, welche Sprachaufgaben sich besonders eignen, um mögliche Bilateralität auszuschließen oder nachzuweisen. Diese Sprachaufgaben sollten gemäß der klinischen fMRT-Fragestellung zu Beginn der Untersuchung erfolgen, wenn noch bessere Kooperation und Konzentration der Kinder zu erwarten sind.

Die Kombination der Sprachaufgaben VIT+WCT+BST konnte 33 der 34 bilateralen Patienten korrekt identifizieren. Hierfür erfolgte der Vergleich task-spezifischer LIs mit dem LI der gesamten fMRT-Untersuchung. Abb. 9 zeigt, dass bei bilateralen Patienten der sprachaufgaben-spezifische LI von VIT und WCT am besten mit dem durch die gesamte fMRT-Untersuchung berechneten LI übereinstimmt. Anhand der sprachaufgaben-spezifischen LI von SYT konnte gezeigt werden, dass SYT alleine bilaterale Sprachdominanz übersehen könnte. SYT erfordert im Vergleich zu den übrigen Sprachaufgaben ein höheres Anforderungsniveau und bedarf einer ausreichenden Lesefähigkeit.

Atypische reorganisierte Sprache tritt häufiger bei Patienten mit Hirnläsionen auf (Staudt et al., 2002), welche möglicherweise auch Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben, sodass SYT als anspruchsvollere Aufgabe möglicherweise von kognitiv eingeschränkteren Patienten nicht korrekt ausgeführt werden kann. Dementsprechend konnten Weber et al. (2006) umgekehrt für temporale Aktivierungen in einer ähnlichen Sprachaufgabe zeigen, dass eine überdurchschnittlich gute Aufgabenerfüllung eine ausgedehntere Aktivierung erzielt, was eine umfangreichere begriffliche und semantische Verarbeitung widerspiegelt.

4.4 Häufig aktivierte nicht valide lateralisierende ROIs: „Indikator-ROIs“

Für BST und WCT konnten die am häufigsten aktivierten task-spezifischen ROIs (Abb. 12), nämlich die primäre Hörrinde in BST (in 183/184 (99%) auswertbaren BST-Sessions) und das supplementärmotorische Areal in WCT (in 116/135 (86%) auswertbaren WCT-Sessions), nicht in das Set von 17 VLR_{neu} integriert werden, da diese Areale bei links- bzw. rechts-dominanten Patienten bilateral und damit definitionsgemäß „diskordant“ aktiviert wurden. Diese beiden ROIs wurden in fast jeder Task-Session aktiviert, in der sich ebenfalls aktivierte VLR_{neu} fanden: für die primäre Hörrinde in BST in 77/77 (100%) Sessions und für das supplementärmotorische Areal in WCT in 103/120 (86%) Sessions. Hieraus lässt sich schließen, dass eine Aktivierung dieser task-spezifischen ROIs eine korrekte Ausführung dieser Sprachaufgaben anzeigt. FMRT-„Aktivierungsmaps“ von BST und WCT sollten daher kritisch hinterfragt werden, wenn diese ROIs (Abb. 14) nicht aktiviert wurden. Man könnte diese ROIs daher als „Indikator-ROIs“ bezeichnen (Krafft und Staudt, 2021). Dieser Auswertansatz entspricht den Ergebnissen von Suarez et al. (2014), die bereits feststellten, dass passives Hören einer Geschichte eine starke Aktivierung der primären Hörrinde hervorruft, und daraus schlossen, dass ein Fehlen dieser Aktivierung nicht zur durchgeführten Sprachaufgabe passt und die entstandene Sprachaktivierungskarte somit nicht zur Lateralisierung herangezogen werden kann.

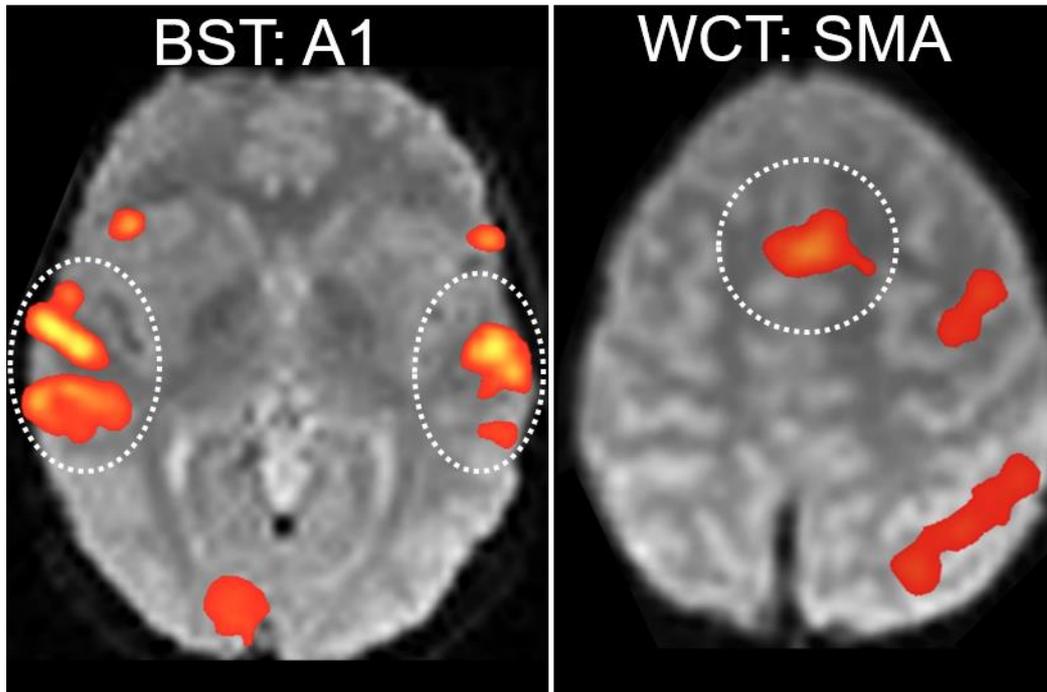


Abbildung 14: Indikator-ROIs (Krafft und Staudt, 2021): Häufig aktivierte ROIs, die nicht valide lateralisieren, können als „Indikator-ROIs“ fungieren. Dies gilt für die Aktivierung der Heschl'schen Querwindungen (A1), aktiviert in 183/184 (99%) BST-Sessions mit ROI-Aktivierung, und des supplementär motorischen Areals (SMA), aktiviert in 116/135 (86%) WCT-Sessions mit ROI-Aktivierung (siehe Abb. 6). Diese ROIs sind durch ein typisches fMRT-Bild auf den EPI-Bildern visualisiert (gepunktete Kreise markieren das entsprechende Areal). *BST* Beep-Stories, *WCT* Wörterketten.

Diese Indikator ROIs bieten somit für BST und WCT eine Möglichkeit der Erfolgskontrolle und Überprüfung der Mitarbeit. Fehlende Aktivierung kann auf potentielle „Compliance“-Probleme oder technische Störungen hindeuten, sodass der entsprechende Task-Durchgang direkt wiederholt werden kann. Die korrekte Erfüllung der Aufgaben ließe sich zudem post-prozedural durch Nacherzählen der in BST gehörten Geschichte und Aufzählen der gesammelten Wörterketten überprüfen. Eine Vorankündigung dieser Abfrage könnte die Mitarbeit zusätzlich steigern (Wilke et al., 2005, Fiori et al., 2018). Zur Erfolgskontrolle der Task-„Compliance“ bei den Sprachentscheidungsaufgaben VIT und SYT kann die Mitarbeit über die Antwortknöpfe überwacht (Ebner et al., 2011, Wilke et al., 2006) und durch Verwendung des „self-paced“-Modus (Maté et al., 2016) gesteigert werden. Anhand der selbstgewählten Geschwindigkeit lassen sich zudem Rückschlüsse auf die erfolgreiche Aufgabenerfüllung treffen, da Kinder, denen die Aufgaben mehr Mühe bereiten, erwartungsgemäß, wenn

sie die Aufgaben korrekt erfüllen, langsamer zum nächsten Bild wechseln und sich mehr Zeit bei der Entscheidung lassen (Weber et al., 2006). Diese Methoden der Erfolgskontrolle unterstützen die standardisierte Durchführung des fMRT-Sprachaufgabenprotokolls und ermöglichen eine optimierte fMRT-Messung.

4.5 Bestimmung der Sprachdominanz mittels eines VLR_{neu}-basierten LI

Mit dem Ziel einer in der klinischen Routine praktikableren fMRT-Auswertung wurde für die vorliegende Arbeit eine visuelle Auswertung zur Sprachdominanzbestimmung herangezogen, da sich für die Umsetzung „klinischer fMRT“ (Thulborn et al., 1996) mit teils technisch- oder kooperationsbedingt eingeschränkterer Datenqualität visuelle Auswertestrategien mehr eignen als die traditionelle komplexere Voxel-basierte LI-Berechnung (wie z.B. nach Wilke und Lidzba, 2007).

Hinzu kommt, dass diese traditionelle Voxel-basierte statistische LI-Berechnung vor allem bei atypischer Sprachlateralisation anfällig gegenüber statistischen Ausreißern ist und von den gesetzten Schwellenwerten abhängt (Chlebus et al., 2007, Wellmer, 2013). So reduzieren höhere Schwellenwerte die Anzahl übriggebliebener Voxel-Aktivierungen, während niedrigere Schwellenwerte mehr Artefakte zulassen, wodurch der berechnete LI symmetrisch-bilateral wird. Schwellenwert-unabhängige LI-Berechnungsansätze zur Bestimmung der Sprachdominanz (Suarez et al., 2009, Abbott et al., 2010) sollen die patientenspezifische Variabilität reduzieren. Abbott et. al. (2010) entwickelten beispielsweise ein Statistik-Programm, das die Wahrscheinlichkeit atypischer Sprachorganisation durch Vergleich mit der typischen Normalverteilung der Voxel-Aktivierungsmuster bei gesunden Kontrollpersonen angibt, ohne auf Schwellenwerte angewiesen zu sein. Problematisch bleibt jedoch die Abhängigkeit berechneter LI-Werte von der Größe und Auswahl der untersuchten Gehirnareale, insbesondere im Falle einer hemisphärischen Sprachdissoziation „crossed dominance“ (Jansen et al., 2013). So ergeben sich in diesem Fall z.B. negative LI-Werte (Rechtsdominanz) in frontalen Gehirnregionen und positive LI-Werte (Linksdominanz) in temporalen Gehirnarealen. Bei Einbeziehung des

Kleinhirns in die LI-Berechnung kann auch die gekreuzte zerebro-zerebelläre Organisation zerebellärer Sprachareale bei rein statistischem Voxel-basierten Vorgehen nur eingeschränkt beachtet werden (Seghier, 2008). Statistische Voxel-basierte-LI-Berechnung auf Basis gesamthemisphärischer Areale könnte zu bilateralen fMRI-LI-Ergebnissen führen, während schmal umschriebene Areale eine mögliche intrahemisphärische Sprachreorganisation übersehen könnten (Wellmer et al., 2009). Visuelle Auswertestrategien können, wenn auch abhängig von der Untersuchererfahrung, besser auf die patientenspezifische Variabilität der hemisphärischen Aktivierungsmuster reagieren (Rodin et al., 2013). Mit dem Ziel, insbesondere atypische bilaterale Sprachdominanz zu identifizieren, erfolgte die Sprachdominanzbestimmung daher visuell unter Verwendung von umschriebenen funktionell-anatomischen und task-spezifischen valide lateralisierenden Spracharealen im Frontal-, Parietal- und Temporallappen und im Cerebellum.

Mit dem Ziel, diese visuelle Auswertung zu standardisieren und ihre Abhängigkeit von Untersuchererfahrung und subjektiver Analyse zu reduzieren, wurde in der vorliegenden Arbeit ein vereinfachter LI eingeführt, der hemisphärische Sprachdominanz bestimmt, indem alle task-spezifischen VLR-Aktivierungen für jede Hemisphäre und über alle Sprachaufgabendurchgänge der fMRT-Untersuchung gezählt wurden.

4.6 Neurobiologische Grundlagen des „VLR-Aktivierungsmaps“

Die vorliegende Arbeit konnte 4 weitere task-spezifische VLR identifizieren. Für VIT wurde das Temporale Sprachareal als valide lateralisierend klassifiziert, für SYT der Gyrus frontalis medius, der Sulcus intraparietalis und das Cerebellum.

Das durch die 4 verwendeten Tasks VIT, WCT, BST und SYT erzeugte VLR-„Aktivierungsmap“ lässt sich durch die task-spezifischen kognitiven Prozesse, die zur Erfüllung der jeweiligen Aufgabe erforderlich sind, erklären. Entsprechend der klassischen Vorstellung des frontalen motorischen Sprachproduktionszentrums (Broca) und des temporalen sensorischen Sprachperzeptionszentrums (Wernicke) umfasst das vorgestellte Set von 17 VLR_{neu} für alle 4 Sprachaufgaben

frontale Sprachareale (Gyri frontales medius und inferior sowie Frontales Operculum) und für VIT und SYT auch Temporale Sprachareale (Meinhold et al., 2020, Krafft und Staudt, 2021). Die verwendeten Tasks aktivieren mit unterschiedlichem Schwerpunkt die verschiedenen Sprachkomponenten nach Smits et al. (2006), nämlich Orthographie, Phonologie, Syntax und Sprachbedeutung, und ermöglichen so eine Lateralisierung und Visualisierung von Sprachfunktionen, die über das traditionelle Modell von Sprachproduktion und Sprachperzeption hinausgehen und für WCT und SYT auch parietale und zerebelläre valide lateralisierende Sprachareale umfassen (Meinhold et al., 2020, Krafft und Staudt, 2021). Die neurobiologischen Grundlagen der in der vorliegenden Arbeit zur Sprachdominanzbestimmung herangezogenen Tasks und der 13 VLR_{alt} wurden in der vorangegangenen Studie (Meinhold et al., 2020) ausführlicher betrachtet.

Alle 4 Sprachaufgaben aktivierten Gyri frontales medius und inferior und – ausgenommen BST – auch das Frontale Operculum einschließlich des klassischen Broca-Areals (Meinhold et al., 2020). Funktionell sind diese frontalen VLR an der Verarbeitung von phonologischen, syntaktischen und Satzbedeutungsprozessen (Demonet et al., 1992, Klein et al., 1995, Poldrack et al., 1999, Friederici et al., 2003, Matthews et al., 2003) sowie an phonologischen Entscheidungsprozessen und an der Sprachplanung beteiligt (Lidzba et al., 2011).

Die Aktivierung der 4 neu eingeführten VLR_{neu} beruht auf den spezifischen durch SYT und VIT aktivierten Sprachverarbeitungsprozessen:

Der Gyrus frontalis medius wurde für SYT als valide lateralisierendes Areal definiert und mit 71 von 128 auswertbaren Sessions in SYT am häufigsten aktiviert (Abb. 12). SYT als semantische Entscheidungsaufgabe erfordert weniger semantisches Wissen über das präsentierte Wort selbst, sondern viel mehr Selektions- und Kontrollprozesse, die das richtige Wort mit der gleichen Bedeutung identifizieren. Die vermittelnde Rolle des Gyrus frontalis medius in semantischen Verarbeitungsprozessen, lexikalischen Selektionsvorgängen und

im verbalen Kurzzeitgedächtnis (Wagner et al., 2001, Price, 2010) erklärt diese häufige Aktivierung des Gyrus frontalis medius in SYT, da die präsentierten Wörter während des semantischen Entscheidungsprozesses für den Bedeutungsvergleich im Kurzzeitgedächtnis abrufbar sein müssen. Die Aktivierung des Gyrus frontalis medius in SYT erfolgt oft gemeinsam mit der Aktivierung des Gyrus frontalis inferior (Gaillard et al., 2000, Lehericy et al., 2000, Price, 2012), der bei semantischen Verarbeitungsprozessen Wortfindung und Auswahl semantischen Wissens kontrolliert und wie der Gyrus frontalis medius als semantisches Kurzzeitgedächtnis fungiert (Wagner et al., 2001, Thompson-Schill et al., 1997).

Die Aktivierung des Sulcus intraparietalis in 26/128 auswertbaren Sessions von SYT, der in der vorliegenden Arbeit für SYT als valide lateralisiert klassifiziert wurde, gründet ebenfalls auf dieser Wortspeicherung im verbalen Kurzzeitgedächtnis und erklärt sich zudem aus der Interaktion frontaler Regionen mit temporoparietalen Gehirnarealen (Wagner et al., 2001) bei semantischen Sprachaufgaben.

Die Aktivierung des Kleinhirns als VLR_{neu} in 15/128 auswertbaren Sessions von SYT lässt sich auf die Beteiligung zerebellärer Sprachregionen an semantischen Entscheidungs- und Selektionsprozessen sowie auf seine Rolle als verbales Kurzzeitgedächtnis zurückführen. Im verbalen Kurzzeitgedächtnis werden die beiden Wörter für den Vergleich gespeichert und die Entscheidung, ob es sich bei diesen beiden Wörtern um Synonyme handelt, erfordert einen semantischen Entscheidungsprozess. Aufgrund der eingangs beschriebenen gekreuzten zerebro-zerebellären Organisation des Sprachnetzwerks (Hubrich-Ungureanu et al., 2002, Jansen et al., 2005, Schlosser et al., 1998) kommt es bei gesunden Rechtshändern mit typisch links-lateralisierten zerebralen Sprachregionen zu rechtsseitiger fMRT-Aktivierung des Cerebellums, während bei Patienten mit Reorganisation der Sprachdominanz auf die rechte Hemisphäre nach frühen linksseitigen Hirnläsionen die linke Kleinhirnhemisphäre aktiviert wird (Lidzba et al., 2008). Als VLR könnte das Kleinhirn insbesondere dann wichtig zur Sprachklassifikation sein, wenn die Beurteilung zerebraler Sprachareale

aufgrund von Läsionen oder Tumormasseneffekt nur eingeschränkt möglich ist (Mendez Orellana et al., 2015).

Das Temporale Sprachareal wurde in der vorliegenden Arbeit für VIT neu als valide lateralisiert identifiziert und in 56/145 auswertbaren VIT-Sessions aktiviert. VIT setzt sich aus 2 verschiedenen Sprachteilaufgaben zusammen: Der erste Teil der Aufgabe besteht aus einer stillen Wortgenerierung, indem das visuell präsentierte Wort benannt wird. Im zweiten Teil der Aufgabe wird das gefundene Wort auf das Vorhandensein des Phonems „i“ hin untersucht, was phonologische und artikulatorische Verarbeitungsprozesse erfordert (Lidzba et al., 2011, van Ermingen-Marbach et al., 2013). Im Gegensatz zu dieser phonologischen Detailanalyse, welche den Gyrus frontalis inferior in der vorliegenden Studie in n=50/145 auswertbaren VIT-Sessions und das Frontale Operculum in n=89/145 auswertbaren VIT-Sessions aktivierte, bewirken gröbere phonologische Verarbeitungsprozesse generell eher eine Aktivierung temporaler Regionen (Demonet et al., 1992, Zatorre et al., 1992, Burton et al., 2000, Papoutsis et al., 2009, Meinhold et al., 2020), was somit die Aktivierung des Temporalen Sprachareals durch VIT erklärt. Der auditorische Kortex ist hierarchisch organisiert. So werden einfache Geräusche und Töne in der primären Hörrinde verarbeitet. Die komplexere Sprachverarbeitung dagegen erfolgt in weiteren temporalen Regionen wie dem Planum temporale sowie den posterioren Anteilen der Gyri temporales superior und medius, welche in Meinhold et al. (2020) als temporales Sprachareal zusammengefasst wurden und im axialen fMRT-Bild-Schnitt das Areal posterior der Heschl'schen Querwindungen aktivieren. Die Aktivierung dieses Temporalen Sprachareals in VIT entspricht der Beobachtung von Price (2012), dass das Planum temporale als auditorischer Assoziationskortex durch seine Beteiligung am auditorischen Arbeitsgedächtnis und „inner speech“ auch bei stiller Sprachproduktion wie dem Wortgenerierungsaufgabenteil von VIT ohne auditorische Stimuli aktiviert wird. Die Aktivierung des Temporalen Sprachareals ist somit assoziiert mit auditorischem Feedback während offener und stiller Sprachproduktion (Price, 2012) und damit funktionell eng mit frontalen Sprachregionen verknüpft. Sprachartikulation produziert Laute, die auch vom Sprecher gehört werden.

Diese auditorischen Feedbackmechanismen unterstützen die Vermeidung und Korrektur von sprachlichen Fehlern, insbesondere wenn die gesprochene Sprache anfälliger für Fehler ist, z.B. beim Sprechen einer Fremdsprache. Sobald die Sprachproduktion erfolgreich beherrscht wird, verlieren diese auditorischen Feedbackmechanismen an Nutzen und der Klang der eigenen Sprache wird nicht mehr aktiv beachtet.

Die primäre Hörrinde, aktiviert in 183/184 auswertbaren BST-Sessions, wurde für BST als „Indikator“-ROI für einen korrekten Untersuchungsablauf eingeführt (Krafft und Staudt, 2021). Das Hören der Geschichte führt erwartungsgemäß zu einer kräftigen, nahezu immer bilateralen Aktivierung der primären Hörrinde (Arora et al., 2009, Binder et al., 2008b, Tie et al., 2015, Meinhold et al., 2020). Die bitemporale Aktivierung nimmt zu, wenn es eine Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem auditorischen Feedback gibt, so z.B. in einem Telefongespräch, das auditorisches Feedback verzögert. Dieses fehlerhafte Signal wird dann dem primären motorischen Kortex zurückgemeldet, der die Sprachproduktion entsprechend anpasst. Demgemäß nimmt die bitemporale Aktivierung auch zu, wenn die Verarbeitung des Gehörten mehr Aufmerksamkeit erfordert, z.B. wenn eine Entscheidung über die akustischen Stimuli getroffen werden muss (Binder et al., 2008b) oder wenn in BST im Sinne der „detect and repair“-Strategie inhaltliche Satzlücken ergänzt werden müssen. Hieraus lässt sich schließen, dass sich die Aktivierung des auditorischen Kortex in Abhängigkeit vom benötigten Aufmerksamkeitslevel verhält (Binder et al., 2008b).

Für WCT wurde eine Aktivierung des supplementärmotorischen Areal als Surrogat für eine korrekte Ausführung von WCT gewertet. Wortfindungsprozesse aktivieren das supplementärmotorische Areal, was die hohe Aktivierungsrate in 116/135 auswertbaren WCT-Sessions erklärt, da zur Wörterkettenbildung ein Wort nach dem anderen gefunden werden muss. Eine Resektion frontaler Tumore ist mit einem höheren Risiko für postoperative motorische Sprachdefizite verbunden, wenn das supplementärmotorische Areal tangiert ist (Moritz und Haughton, 2003).

Die Aktivierung der Gyri frontales medius (n=54/184 Sessions) und inferior (n=36/184 Sessions) in BST beruht auf der stillen Wortgenerierung im Sinne einer „inner speech“ (Price, 2012, Meinhold et al., 2020) beim gedanklichen Füllen der durch „Beep-Töne“ ersetzten inhaltlichen Wortlücken (Ni et al., 2000, Wilke et al., 2005, Lidzba et al., 2011). Überraschenderweise konnte das Frontale Operculum einschließlich des klassischen Broca-Areals in BST nicht als VLR definiert werden (Krafft und Staudt, 2021), da sich in einem einzigen BST-Durchgang diskordante bihemisphärische Aktivierung bei einer links-dominanten Patientin fand. Diese Beobachtung stimmt mit vorangegangenen Studien überein, in denen bei Epilepsiepatienten eine ausgedehnte fMRT-Aktivierung der Gyri frontales medius und inferior ohne gleichzeitige Aktivierung des traditionellen Broca-Areals beschrieben wurde (Hamberger und Cole, 2011).

4.7 Limitationen der Studie

Folgende Limitationen der Studie sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten: Erstens basiert die vorgestellte Auswertestrategie auf visueller Analyse und individuell gesetzten Schwellenwerten. Folglich kann der vorgestellte vereinfachte LI nicht darauf abzielen, dieselbe Genauigkeit wie traditionelle auf Voxel-Berechnung-basierende fMRT-LIs (Wellmer, 2013) zu erreichen, da er bis zu einem gewissen Grad abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und anfällig für subjektive Interpretation bleibt. Der vorgestellte Auswerteansatz zielt vielmehr darauf ab, die visuelle fMRT-Auswertung zu standardisieren, sodass diese weniger abhängig von der Erfahrung des Untersuchers wird, aber weiterhin in der klinischen Routine anwendbar bleibt, auch wenn sie auf individuellen und möglicherweise suboptimalen Patientendaten beruht (Zsoter et al., 2012). Dieses Vorgehen entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass sich visuelle Auswertung durch einen erfahrenen Untersucher als verlässliche und kliniknahe Methode zur prächirurgischen fMRT-Auswertung erweist (Rihs et al., 1995, Fernández et al., 2001, Gaillard et al., 2002, 2004, Woermann et al., 2003, Kesavadas et al., 2007, Jones et al., 2013, Rodin et al., 2013, Mendez Orellana et al., 2015). Gaillard et al. (2002) konnten vergleichbare Ergebnisse mittels

visueller Interpretation und quantitativer Auswertung mittels LI-Berechnung erzielen. Auch Rodin et al. (2013) validierten eine qualitative fMRT-Interpretation gegen automatische LI-berechnungsbasierte Auswertung und konnten sogar zeigen, dass eine visuelle Auswertung eine höhere Übereinstimmung mit dem Wada-Test erzielen konnte als automatisierte Analyseverfahren.

Zweitens bleibt die Definition einer sicheren Sprachklassifikation basierend auf einer Aktivierung von ≥ 3 VLR-Sessions bis zu einem gewissen Grad willkürlich. Die Anzahl 3 erschien dabei als vernünftiger Kompromiss zwischen ausreichender Validität bei ausreichender Sensitivität. Auch die Festlegung auf mindestens 10 aktivierte Sessions ist für die Definition eines VLR_{neu} arbiträr. Diese Anzahl wurde gewählt, um ein möglichst weites Spektrum der VLR abzudecken, von denen aus der klinischen Praxis bekannt ist, dass sie durch das vorgestellte Sprachaufgabenprotokoll (Staudt et al., 2002, Wilke et al., 2005, 2006, Lidzba et al., 2011) lateralisierend aktiviert werden.

Drittens umfasst das zur Sprachlateralisierung vorgestellte Set von 17 VLR_{neu} 11 frontale und nur 2 temporale Sprachregionen, was sich nachteilig auf die Identifikation klassischer interhemisphärischer Sprachdissoziation (Jansen et al., 2013) wie etwa temporal rechts / frontal links (Abb. 15a) oder temporal links / frontal rechts (Abb. 15b) auswirken könnte. Bei solchen Patienten würde man vom Wada-Test bilaterale Sprachverteilung erwarten. Das vorgestellte fMRT-Auswerteprotokoll dagegen könnte aufgrund seiner eingeschränkten Fähigkeit, temporale Sprachperzeptionszentren zu identifizieren, bei potentiell fehlender temporaler Aktivierung und ausschließlicher Aktivierung frontaler VLR eine lateralisierte Sprachdominanz nahelegen. Dieses Problem erscheint jedoch vernachlässigbar, da interhemisphärische Sprachdissoziation insgesamt nur sehr selten ($< 1\%$) (Lee et al., 2008, Risse et al., 1997, Kurthen et al., 1992) und häufiger bei Patienten mit langbestehender Epilepsie oder erst spätem Anfallsbeginn (Lee et al., 2008) vorkommt. Reine gekreuzte Dominanz wie in Abb. 15 a) und b) wurde in der vorliegenden Arbeit dementsprechend in keinem einzigen Fall beobachtet.

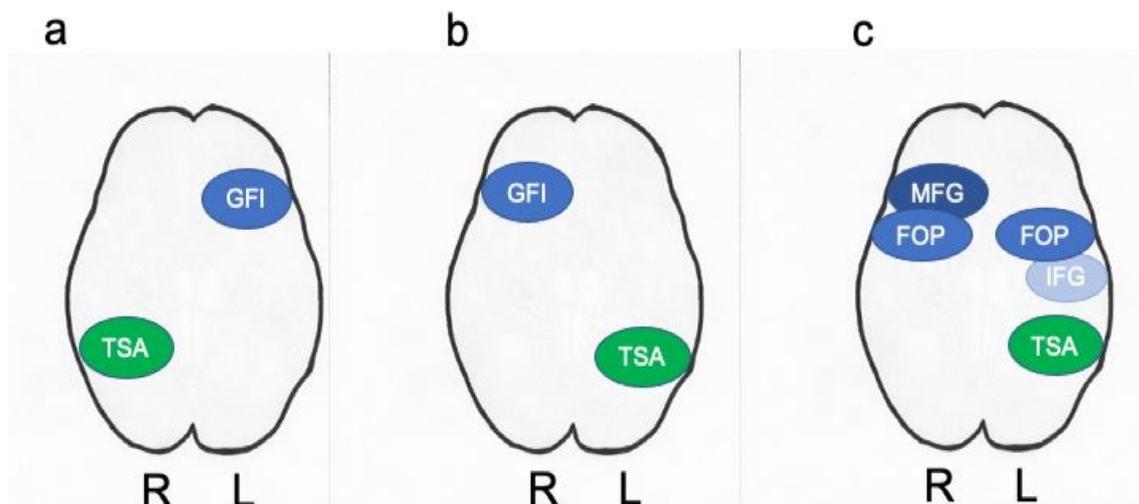


Abbildung 15: Interhemisphärische Sprachdissoziation: a) und b) reine gekreuzte Sprachdominanz, c) bilateral mit interhemisphärischer Sprachdissoziation: veranschaulicht die verschiedenen Möglichkeiten von bilateraler und gekreuzter Sprachdominanz und gibt an, wie diese durch Aktivierung der VLR_{neu} identifiziert werden konnten. Blaue Kreise repräsentieren beispielhaft eine task-spezifische Aktivierung frontaler VLR, dem Broca-Areal entsprechend. Grüne Kreise repräsentieren beispielhaft eine task-spezifische Aktivierung von TSA, dem Wernicke-Areal entsprechend. *R* rechts, *L* links, *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *TSA* Temporales Sprachareal.

Außerdem konnte die Analyse der hemisphärischen VLR-Aktivierungsmuster (Abb. 10) zeigen, dass bei allen 92 Patienten mindestens eine frontale VLR aktiviert wurde, sodass die Sprachklassifikation nie ausschließlich auf Basis temporalen, parietalen oder zerebellären Aktivierung erfolgte, und dass eine Sprachlateralisierung lediglich auf Basis frontaler VLR bilaterale Patienten mit ausreichender Sicherheit identifizieren konnte: So benötigte keiner der 34 bilateralen Patienten zusätzliche extra-frontale VLR-Aktivierungen, um ihn als bilateral zu identifizieren. Bei allen 34 bilateralen Patienten fanden sich VLR-Aktivierungen im Frontallappen beider Hemisphären. Diese Patienten konnten folglich alle bereits allein durch frontale VLR als bilateral identifiziert werden, die übrigen temporalen, parietalen und zerebellären Aktivierungen lieferten lediglich die nötigen VLR für eine „sichere“ (≥ 3 VLR) Klassifikation. Hinweise auf eine mögliche Bilateralität hätten sich somit auch schon bei < 3 VLR ergeben können. Bei den 34 bilateralen Patienten dieses Kollektivs wurde das Temporale Sprachareal entweder bilateral bei bilateralen frontalen VLR oder links-lateralisiert bei bilateralen frontalen VLR aktiviert (Abb. 15c), sodass der Patient

selbst bei Vorliegen einer interhemisphärischen Sprachdissoziation allein auf Basis frontaler VLR auch ohne extra-frontale VLR-Aktivierungen zumindest als bilateral klassifiziert worden wäre. In der vorliegenden Arbeit konnten Cerebellum und Sulcus intraparietalis in SYT als VLR_{neu} identifiziert werden. Diese VLR wurden bei bilateralen Patienten jedoch nie bilateral aktiviert, sondern rechts-lateralisiert oder links-lateralisiert. Auch das Frontale Operculum in SYT wurde bei 10/34 bilateralen Patienten lateralisiert und bei keinem Patienten bilateral aktiviert. Die Fähigkeit dieser Areale einer spezifisch bilateralen Aktivierung bei bilateralen Patienten konnte somit nicht beurteilt werden.

4.8 Fazit: Anwendungsmöglichkeiten der entwickelten optimierten Mess- und Auswertestrategie für pädiatrische fMRT

Zusammenfassend stellt die vorliegende Arbeit einen optimierten Algorithmus zur Messung und Auswertung von pädiatrischen Sprach-fMRT-Untersuchungen vor (Krafft und Staudt, 2021). Die empfohlene Messreihenfolge der Sprachaufgaben VIT-WCT-BST-SYT soll auch dann einen bestmöglichen Informationsgewinn zur Sprachdominanzbestimmung ermöglichen, wenn nicht alle fMRT-Sprachaufgaben durchgeführt werden können.

In der klinischen Routine erfüllt das vorgestellte fMRT-Protokoll primär den diagnostischen Zweck des Sprachdominanzscreenings bzw. der Sprachdominanzbestätigung. Hierbei zielt die vorgestellte fMRT-Mess- und Auswertestrategie darauf ab, Patienten mit atypischer Sprachdominanz zu identifizieren und Bilateralität mit ausreichender Sicherheit ausschließen oder nachweisen zu können, bzw. typische Linksdominanz in Patienten zu bestätigen, bei denen Linksdominanz vom klinischen Gesamtbild bereits erwartet wird, so z.B. bei gesunden Rechtshändern (de Ribaupierre et al., 2012b). Vor dem Hintergrund der Invasivität ist es hilfreich, Patienten mit atypischer Sprachdominanz, die invasive Testverfahren wie Wada-Test und elektrokortikale Stimulation benötigen, vorzuselektieren bzw. typisch links-dominante Patienten zu identifizieren, bei denen Sprachdefizite nach links-seitiger Resektion drohen. Bei in der fMRT sicher links- und sicher rechts-dominanten Patienten könnte

somit auf eine Durchführung des Wada-Tests verzichtet werden, da in diesem Fall unwahrscheinlich ist, dass der Wada-Test ein anderes Ergebnis zeigen würde (Bauer et al., 2014).

Zudem könnte das vorgestellte fMRT-Auswerteprotokoll auch dazu beitragen, die Positionsauswahl der intrakraniellen Elektroden der elektrokortikalen Stimulation zu optimieren (FitzGerald et al., 1997, Carpentier et al., 2001, Giussani et al., 2010, de Ribaupierre et al., 2012a), indem die Elektrodenpositionierung nicht nur gemäß EEGs, Anfallssemiologie und Lokalisation der Läsionen erfolgt, sondern auch unter Beachtung von mittels fMRT identifizierten potentiellen Spracharealen. Eine so effizientere Kombination von Epilepsie- und „Sprachmapping“ wäre insbesondere bei räumlicher Nähe von epileptogenen Zonen und Sprachzentren wichtig (de Ribaupierre et al., 2012a).

Als nicht-invasive, beliebig oft in zeitlichen Intervallen wiederholbare Untersuchungstechnik könnte sich die für die klinische Anwendung optimierte fMRT-Mess- und Auswertestrategie auch dafür eignen, beispielsweise bei Patienten mit Rasmussen-Enzephalitis eine sich im Krankheitsverlauf entwickelnde Sprachreorganisation in die kontralaterale Hemisphäre anzuzeigen und so eine mögliche Hemisphärotomie mit mehr Gewissheit hinsichtlich der postoperativen sprachlichen Ergebnisse durchzuführen (Varadkar und Tisdall, 2016).

Zusammenfassend steht mit Hilfe des erweiterten Sets von VLR und der entwickelten Task-Messreihenfolge nun eine optimierte Mess- und Auswertestrategie für pädiatrische Sprach-fMRT-Untersuchungen im klinischen Kontext zur Verfügung (Abb. 16).

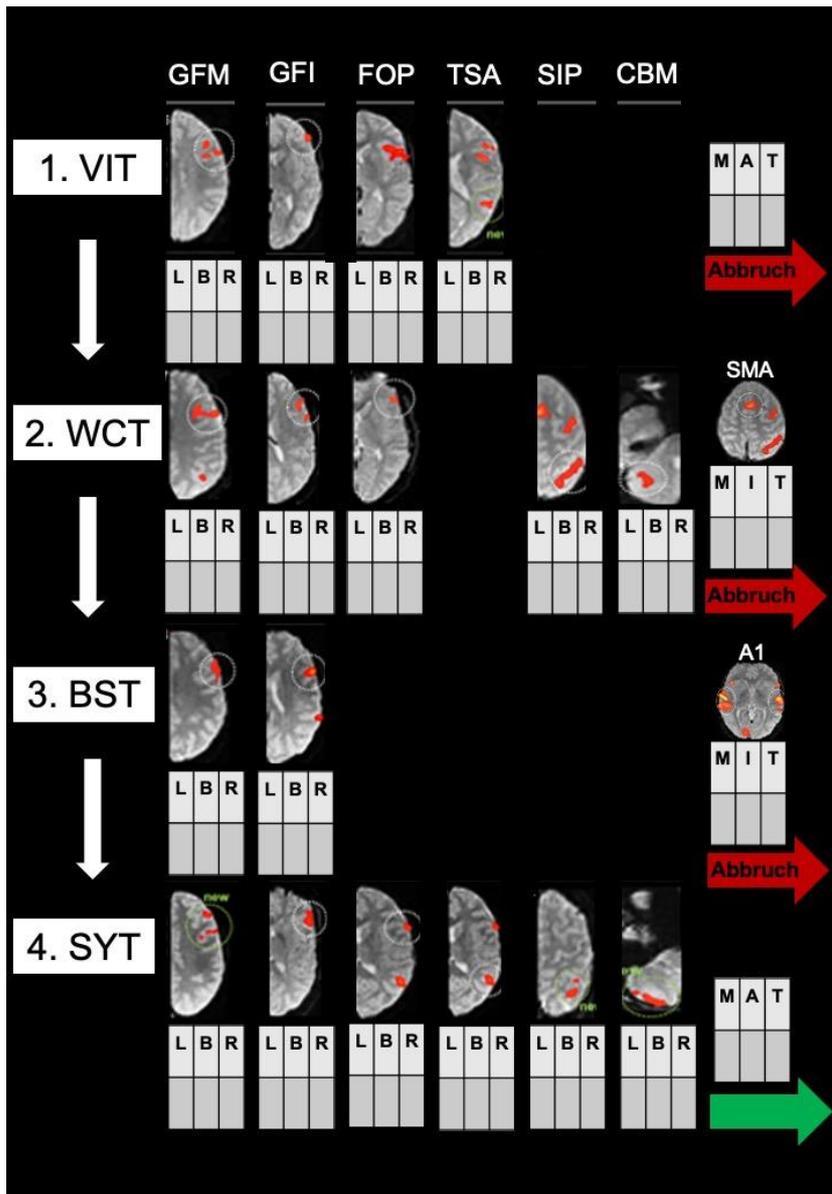


Abbildung 16: Entscheidungsbaum für die klinische Routine zur optimierten fMRT-Messung und -Auswertung: Ablauf einer optimierten fMRT-Messung (grüner Pfeil) nach der Reihenfolge VIT-WCT-BST-SYT. Für jede Task kann eingetragen werden, in wie vielen Sessions die jeweilige task-spezifische VLR links (*L*), bilateral (*B*) oder rechts (*R*) aktiviert wurde. Zudem kann für eine einfache Dokumentation des Untersuchungsablaufs task-spezifisch abgehakt werden, ob das Kind ausreichend mitgearbeitet hat (*M* Mitarbeit) und ob technische Störungen (*T* Technische Störung) auftraten. Für BST und WCT kann dokumentiert werden, ob die Indikator-ROIs (*I*) aktiviert wurden. Für VIT und SYT kann angegeben werden, ob eine Reaktion über die Antwortknöpfe (*A* Antwort) erfolgte. Falls Störfaktoren auftraten, kann, falls möglich, so direkt während der Untersuchung eine erneute Wiederholung der einzelnen Task-Session oder der gesamten Task erfolgen. Lassen sich die Störfaktoren nicht beheben oder muss die fMRT-Untersuchung aufgrund technischer Störungen oder nachlassender Mitarbeit abgebrochen werden (roter Pfeil), bevor alle 4 Tasks durchgeführt werden konnten, ermöglicht die empfohlene Reihenfolge der Tasks trotzdem bestmögliche Auswertungsergebnisse. *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *CBM* Cerebellum, *A1* primäre Hörrinde, *SMA* Supplementärmotorisches Areal, *VIT* Vokalidentifikation, *WCT* Wörterketten, *BST* Beep-Stories, *SYT* Synonyme.

5 Zusammenfassung

Vor epilepsiechirurgischem Eingriff nahe potentiell sprachrelevanten Arealen muss die hemisphärische Sprachdominanz bestimmt werden. Der invasive Wada-Test wird hierfür traditionell eingesetzt. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) bewährte sich als nicht-invasives Alternativverfahren. Unsere Arbeitsgruppe konnte 4 fMRT-Sprachaufgaben (Vokalidentifikation VIT, Wörterketten WCT, Beep-stories BST, Synonyme SYT) für Kinder entwickeln. Ziel der vorliegenden Studie war die Entwicklung einer optimierten Mess- und Auswertestrategie zur Bestimmung der Sprachdominanz mit diesen 4 Sprach-Tasks. Dazu wurden Sprach-fMRTs von 114 neuropädiatrischen Patienten (Alter 5,8-17,8 Jahre) aus dem Zeitraum 01/2008-04/2016 mittels eines „Region-of-interest“ (ROI)-basierten Auswertungsansatzes retrospektiv analysiert. Die Bestimmung der Sprachdominanz erfolgte mittels 13 „valide lateralisierender ROIs“ (VLRs) in Frontal-, Temporal- und Parietallappen und Cerebellum, welche in einer vorangegangenen Studie (Meinhold et al., 2020) für die 4 Sprachaufgaben validiert wurden. Von den 114 Patienten wurden 47 als links-dominant, 34 als bilateral und 6 als rechts-dominant klassifiziert (87/114). 27 Patienten konnten nicht klassifiziert werden. Anhand dieser Klassifikation wurde die Aktivierung weiterer ROIs als „konkordant“ bzw. „diskordant“ klassifiziert. Folgende 4 neue task-spezifische ROIs zeigten stets konkordante Aktivierung und waren in ≥ 10 Sessions aktiviert: Temporales Sprachareal in VIT, sowie Gyrus frontalis medius, Sulcus intraparietalis und Cerebellum in SYT. Unter Verwendung dieser 4 zusätzlichen als „valide lateralisierend“ definierten ROIs hätte die Sprachdominanz in 5 weiteren fMRT-Untersuchungen (92/114) bestimmt werden können. Durch Analyse der Erfolgsraten der einzelnen Sprachaufgaben und ihrer möglichen Kombinationen wurde die Task-Messreihenfolge VIT-WCT-BST-SYT für eine bestmögliche fMRT-Auswertung auch bei Untersuchungsabbruch vor Vollendung der gesamten Aufgabenreihe ermittelt. Mit Hilfe des erweiterten Sets von VLRs und der entwickelten Task-Messreihenfolge steht nun eine optimierte Mess- und Auswertestrategie für pädiatrische Sprach-fMRT-Untersuchungen im klinischen Kontext zur Verfügung.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Abbott DF, Waites AB, Lillywhite LM, Jackson GD. fMRI assessment of language lateralization: an objective approach. *Neuroimage*. 2010 May 1;50(4):1446-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.059. PMID: 20097290.
- (2) Acharya JN, Dinner DS. Use of the intracarotid amobarbital procedure in the evaluation of memory. *J Clin Neurophysiol*. 1997 Jul;14(4):311-25. doi: 10.1097/00004691-199707000-00004. PMID: 9337141.
- (3) Ackermann H, Mathiak K, Riecker A. The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum*. 2007;6(3):202-13. doi: 10.1080/14734220701266742. PMID: 17786816.
- (4) Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2003 Feb;18(2):423-38. doi: 10.1016/s1053-8119(02)00013-7. PMID: 12595196.
- (5) Amunts K, Lenzen M, Friederici AD, Schleicher A, Morosan P, Palomero-Gallagher N, Zilles K. Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biol*. 2010 Sep 21;8(9):e1000489. doi: 10.1371/journal.pbio.1000489. PMID: 20877713; PMCID: PMC2943440.
- (6) Anderson DP, Harvey AS, Saling MM, Anderson V, Kean M, Abbott DF, Wellard RM, Jackson GD. FMRI lateralization of expressive language in children with cerebral lesions. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):998-1008. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00572.x. PMID: 16822246.
- (7) Arora J, Pugh K, Westerveld M, Spencer S, Spencer DD, Todd Constable R. Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. *Epilepsia*. 2009 Oct;50(10):2225-41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02136.x. PMID: 19490042.
- (8) Barch DM, Sabb FW, Carter CS, Braver TS, Noll DC, Cohen JD. Overt verbal responding during fMRI scanning: empirical investigations of problems and potential solutions. *Neuroimage*. 1999 Dec;10(6):642-57. doi: 10.1006/nimg.1999.0500. PMID: 10600410.
- (9) Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):581-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-305659. PMID: 23986313.
- (10) Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi: 10.1159/000503831. PMID: 31852003.
- (11) Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKintstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 1991 Nov 1;254(5032):716-9. doi: 10.1126/science.1948051. PMID: 1948051.
- (12) Benke T, Köylü B, Visani P, Karner E, Brenneis C, Bartha L, Trinka E, Trieb T, Felber S, Bauer G, Chemelli A, Willmes K. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test.

- Epilepsia. 2006 Aug;47(8):1308-19. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00549.x. PMID: 16922875.
- (13) Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*. 1999 Mar 10;52(4):798-809. doi: 10.1212/wnl.52.4.798. PMID: 10078731.
 - (14) Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb;20(2):214-22. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.08.004. PMID: 20850386; PMCID: PMC3008762.
 - (15) Binder JR. Task-induced deactivation and the "resting" state. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):1086-91. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.026. PMID: 21979380; PMCID: PMC3389183.
 - (16) Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Springer JA, Kaufman JN, Possing ET. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb Cortex*. 2000 May;10(5):512-28. doi: 10.1093/cercor/10.5.512. PMID: 10847601.
 - (17) Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 1997 Jan 1;17(1):353-62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00353.1997. PMID: 8987760; PMCID: PMC6793702.
 - (18) Binder JR, Gross WL, Allendorfer JB, Bonilha L, Chapin J, Edwards JC, Grabowski TJ, Langfitt JT, Loring DW, Lowe MJ, Koenig K, Morgan PS, Ojemann JG, Rorden C, Szaflarski JP, Tivarus ME, Weaver KE. Mapping anterior temporal lobe language areas with fMRI: a multicenter normative study. *Neuroimage*. 2011 Jan 15;54(2):1465-75. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.048. PMID: 20884358; PMCID: PMC2997157.
 - (19) Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008a Aug;49(8):1377-94. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01625.x. PMID: 18435753; PMCID: PMC2943848.
 - (20) Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):978-84. doi: 10.1212/wnl.46.4.978. PMID: 8780076.
 - (21) Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Sabsevitz DS. A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia*. 2008b Dec;49(12):1980-97. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01683.x. PMID: 18513352; PMCID: PMC2645716.
 - (22) Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 1986 Sep-Oct;17(5):913-5. doi: 10.1161/01.str.17.5.913. PMID: 3764963.
 - (23) Black DF, Vachha B, Mian A, Faro SH, Maheshwari M, Sair HI, Petrella JR, Pillai JJ, Welker K. American Society of Functional Neuroradiology-

- Recommended fMRI Paradigm Algorithms for Presurgical Language Assessment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Oct;38(10):E65-E73. doi: 10.3174/ajnr.A5345. PMID: 28860215; PMCID: PMC7963630.
- (24) Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:151-88. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142946. PMID: 12052907.
- (25) Brandt C. Epilepsie in Zahlen. 2016, Online: <http://www.dgfe.org/home/showdoc?id,387,aid,217.html> (Zugriff 16.01.2021).
- (26) Burton MW, Small SL, Blumstein SE. The role of segmentation in phonological processing: an fMRI investigation. *J Cogn Neurosci.* 2000 Jul;12(4):679-90. doi: 10.1162/089892900562309. PMID: 10936919.
- (27) Byars AW, Holland SK, Strawsburg RH, Bommer W, Dunn RS, Schmithorst VJ, Plante E. Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children. *J Child Neurol.* 2002 Dec;17(12):885-90. doi: 10.1177/08830738020170122201. PMID: 12593460; PMCID: PMC1351160.
- (28) Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci.* 2000 Jan;12(1):1-47. doi: 10.1162/08989290051137585. PMID: 10769304.
- (29) Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, Studholme C, Skrinjar O, Thompson JL, Spencer DD, Constable RT. Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2001 Oct;42(10):1241-54. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.35500.x. PMID: 11737158.
- (30) Chiron C, Hertz-Pannier L. Imagerie morphologique et fonctionnelle: particularités chez l'enfant [Structural and functional imaging: particularities in children]. *Neurochirurgie.* 2008 May;54(3):212-8. French. doi: 10.1016/j.neuchi.2008.02.029. PMID: 18440570.
- (31) Chlebus P, Mikl M, Brázdil M, Pazourková M, Krupa P, Rektor I. fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Exp Brain Res.* 2007 May;179(3):365-74. doi: 10.1007/s00221-006-0794-y. PMID: 17171338.
- (32) Collinge S, Prendergast G, Mayers ST, Marshall D, Siddell P, Neilly E, Ferrie CD, Vadlamani G, Macmullen-Price J, Warren DJ, Zaman A, Chumas P, Goodden J, Morrall MCHJ. Pre-surgical mapping of eloquent cortex for paediatric epilepsy surgery candidates: Evidence from a review of advanced functional neuroimaging. *Seizure.* 2017 Nov;52:136-146. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.024. PMID: 29055867.
- (33) de Guibert C, Maumet C, Ferré JC, Jannin P, Biraben A, Allaire C, Barillot C, Le Rumeur E. FMRI language mapping in children: a panel of language tasks using visual and auditory stimulation without reading or metalinguistic requirements. *Neuroimage.* 2010 Jun;51(2):897-909. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.054. PMID: 20188187.
- (34) de Ribaupierre S, Fohlen M, Bulteau C, Dorfmueller G, Delalande O, Dulac O, Chiron C, Hertz-Pannier L. Presurgical language mapping in children with epilepsy: clinical usefulness of functional magnetic resonance imaging for the

- planning of cortical stimulation. *Epilepsia*. 2012a Jan;53(1):67-78. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03329.x. PMID: 22126260.
- (35) de Ribaupierre S, Wang A, Hayman-Abello S. Language mapping in temporal lobe epilepsy in children: special considerations. *Epilepsy Res Treat*. 2012b; 2012:837036. doi: 10.1155/2012/837036. PMID: 22957246; PMCID: PMC3420711.
- (36) Démonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, Wise R, Rascol A, Frackowiak R. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*. 1992 Dec;115 (Pt 6):1753-68. doi: 10.1093/brain/115.6.1753. PMID: 1486459.
- (37) Diller H. Die Heilige Krankheit. In: Diller H (ed.): Hippokrates: Schriften. Hamburg, 1962; S. 134, 140.
- (38) Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke*. 1987 Nov-Dec;18(6):997-1004. doi: 10.1161/01.str.18.6.997. PMID: 3686597.
- (39) Dolcos F, Rice HJ, Cabeza R. Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Nov;26(7):819-25. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00068-4. PMID: 12470693.
- (40) Droste DW, Harders AG, Rastogi E. Two transcranial Doppler studies on blood flow velocity in both middle cerebral arteries during rest and the performance of cognitive tasks. *Neuropsychologia*. 1989;27(10):1221-30. doi: 10.1016/0028-3932(89)90034-1. PMID: 2594168.
- (41) Durston S, Davidson MC, Tottenham N, Galvan A, Spicer J, Fossella JA, Casey BJ. A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Dev Sci*. 2006 Jan;9(1):1-8. doi: 10.1111/j.1467-7687.2005.00454.x. PMID: 16445387.
- (42) Dym RJ, Burns J, Freeman K, Lipton ML. Is functional MR imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the Wada test?: a meta-analysis. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):446-55. doi: 10.1148/radiol.11101344. PMID: 21803921.
- (43) Ebner K, Lidzba K, Hauser TK, Wilke M. Assessing language and visuospatial functions with one task: a "dual use" approach to performing fMRI in children. *Neuroimage*. 2011 Oct 1;58(3):923-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.048. PMID: 21726649.
- (44) Elger CE, Berkenfeld R (federführend). S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (ed.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (Zugriff 25.09.2021).
- (45) Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kieburtz K; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):922-30. doi: 10.1001/jama.2012.220. PMID: 22396514; PMCID: PMC4821633.
- (46) Etard O, Mellet E, Papathanassiou D, Benali K, Houdé O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Picture naming without Broca's and Wernicke's area. *Neuroreport*. 2000 Feb 28;11(3):617-22. doi: 10.1097/00001756-200002280-00036. PMID: 10718324.

- (47) Everts R, Lidzba K, Wilke M, Kiefer C, Mordasini M, Schroth G, Perrig W, Steinlin M. Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp.* 2009 Feb;30(2):473-83. doi: 10.1002/hbm.20523. PMID: 18219619; PMCID: PMC6871185.
- (48) Fernandes MA, Smith ML. Comparing the Fused Dichotic Words Test and the Intracarotid Amobarbital Procedure in children with epilepsy. *Neuropsychologia.* 2000;38(9):1216-28. doi: 10.1016/s0028-3932(00)00035-x. PMID: 10865097.
- (49) Fernández G, de Greiff A, von Oertzen J, Reuber M, Lun S, Klaver P, Ruhlmann J, Reul J, Elger CE. Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation. *Neuroimage.* 2001 Sep;14(3):585-94. doi: 10.1006/nimg.2001.0854. PMID: 11506532.
- (50) Fernández G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, Klaver P, Ruhlmann J, Reul J, Elger CE. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology.* 2003 Mar 25;60(6):969-75. doi: 10.1212/01.wnl.0000049934.34209.2e. PMID: 12654961.
- (51) Fiebach CJ, Schlesewsky M, Lohmann G, von Cramon DY, Friederici AD. Revisiting the role of Broca's area in sentence processing: syntactic integration versus syntactic working memory. *Hum Brain Mapp.* 2005 Feb;24(2):79-91. doi: 10.1002/hbm.20070. PMID: 15455462; PMCID: PMC6871727.
- (52) Fiez JA. Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp.* 1997;5(2):79-83. PMID: 10096412.
- (53) Fiori S, Zendler C, Hauser TK, Lidzba K, Wilke M. Assessing motor, visual and language function using a single 5-minute fMRI paradigm: three birds with one stone. *Brain Imaging Behav.* 2018 Dec;12(6):1775-1785. doi: 10.1007/s11682-018-9848-6. PMID: 29480439.
- (54) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:4. doi: 10.1111/epi.12550.
- (55) FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, Rosen BR, Benson RR. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Sep;18(8):1529-39. PMID: 9296196; PMCID: PMC8338146.
- (56) Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Feb;83(4):1140-4. doi: 10.1073/pnas.83.4.1140. PMID: 3485282; PMCID: PMC323027.
- (57) Friederici AD. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends Cogn Sci.* 2012 May;16(5):262-8. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.001. PMID: 22516238.
- (58) Friederici AD, Rüschemeyer SA, Hahne A, Fiebach CJ. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension:

- localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex*. 2003 Feb;13(2):170-7. doi: 10.1093/cercor/13.2.170. PMID: 12507948.
- (59) Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*. 1996 Mar;35(3):346-55. doi: 10.1002/mrm.1910350312. PMID: 8699946.
- (60) Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A. *Die Epilepsien: Grundlagen - Klinik – Behandlung*. Schattauer Verlag Stuttgart, 2004.
- (61) Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Braniecki SH, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Jabbari B, Vezina LG, Frattali C, Theodore WH. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):256-65. doi: 10.1212/wnl.59.2.256. PMID: 12136067.
- (62) Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Vezina LG, Frattali C, Theodore WH. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1403-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000141852.65175.a7. PMID: 15505156.
- (63) Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH. Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):180-5. doi: 10.1212/wnl.54.1.180. PMID: 10636145.
- (64) Garcia C. Supplementär-motorisches Areal (SMA). *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1993; 61(11): 383-89. doi: 10.1055/s-2007-999109.
- (65) Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1):113-20. doi: 10.1227/01.NEU.0000360392.15450.C9. PMID: 19935438.
- (66) Gloss D, Szaflarski JP, Holland SK, Binder JR, Theodore WH. Author response: Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):640-641. doi: 10.1212/WNL.0000000000004203. PMID: 28784637.
- (67) Gold BT, Balota DA, Kirchoff BA, Buckner RL. Common and dissociable activation patterns associated with controlled semantic and phonological processing: evidence from FMRI adaptation. *Cereb Cortex*. 2005 Sep;15(9):1438-50. doi: 10.1093/cercor/bhi024. PMID: 15647526.
- (68) Gulden, J. Temporallappenepilepsie: Eine frühe Operation scheint vorteilhaft zu sein. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(24): A-1238 / B-1063 / C-1054.
- (69) Hacke, W (ed.). *Neurologie*, Springer Verlag Heidelberg, 2016.
- (70) Hamberger MJ, Cole J. Language organization and reorganization in epilepsy. *Neuropsychol Rev*. 2011 Sep;21(3):240-51. doi: 10.1007/s11065-011-9180-z. PMID: 21842185; PMCID: PMC3193181.
- (71) Hamer HM, Wyllie E, Stanford L, Mascha E, Kotagal P, Wolgamuth B. Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure

- in preadolescent children. *Epilepsia*. 2000 May;41(5):554-63. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00209.x. PMID: 10802761.
- (72) Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I, Renaux-Kieffer V, Van de Moortele PF, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, Le Bihan D. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain*. 2002 Feb;125(Pt 2):361-72. doi: 10.1093/brain/awf020. PMID: 11844736.
- (73) Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1003-12. doi: 10.1212/wnl.48.4.1003. PMID: 9109891.
- (74) Hickok G. The Functional Anatomy of Speech Processing: From Auditory Cortex to Speech Recognition and Speech Production. In: Ulmer S, Jansen O. *fMRI – Basics and Clinical Applications*, Springer Verlag Heidelberg, 2013, pp. 111-8.
- (75) Hubrich-Ungureanu P, Kaemmerer N, Henn FA, Braus DF. Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett*. 2002 Feb 15;319(2):91-4. doi: 10.1016/s0304-3940(01)02566-6. PMID: 11825678.
- (76) Jabbour RA, Hempel A, Gates JR, Zhang W, Risse GL. Right hemisphere language mapping in patients with bilateral language. *Epilepsy Behav*. 2005 Jun;6(4):587-92. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.03.008. PMID: 15907753.
- (77) Janecek JK, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Raghavan M, E Rozman M, Binder JR. Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: rates and predictors of discordance. *Epilepsia*. 2013a Feb;54(2):314-22. doi: 10.1111/epi.12068. PMID: 23294162; PMCID: PMC3649863.
- (78) Janecek JK, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller W, Binder JR. Naming outcome prediction in patients with discordant Wada and fMRI language lateralization. *Epilepsy Behav*. 2013b May;27(2):399-403. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.030. PMID: 23541860; PMCID: PMC3644871.
- (79) Jansen A, Flöel A, Van Randenborgh J, Konrad C, Rotte M, Förster AF, Deppe M, Knecht S. Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Hum Brain Mapp*. 2005 Mar;24(3):165-72. doi: 10.1002/hbm.20077. PMID: 15486988; PMCID: PMC6871732.
- (80) Jansen A, Müller S, Bedenbender J, Krach S, Paulus FM, Kircher T, Sommer J. Determination of crossed language dominance: dissociation of language lateralization within the temporoparietal cortex. *Neurocase*. 2013 Aug;19(4):348-50. doi: 10.1080/13554794.2012.667129. PMID: 22512289.
- (81) Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):825-41. doi: 10.1016/s1053-8119(02)91132-8. PMID: 12377157.
- (82) Jones SE, Mahmoud SY, Gonzalez-Martinez J, Lockwood DS, Moon D, Smith AS, Stultz TW, Tievsky AL, Phillips MD. Application of a computerized language lateralization index from FMRI by a group of clinical

- neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar;34(3):564-9. doi: 10.3174/ajnr.A3271. PMID: 22976237; PMCID: PMC7964916.
- (83) Jones SE, Mahmoud SY, Phillips MD. A practical clinical method to quantify language lateralization in fMRI using whole-brain analysis. *Neuroimage*. 2011 Feb 14;54(4):2937-49. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.052. PMID: 20974262.
- (84) Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci*. 1998 Jul 1;18(13):5026-34. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-13-05026.1998. PMID: 9634568; PMCID: PMC6792554.
- (85) Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Lea und Fibiger Philadelphia, 1983.
- (86) Kesavadas C, Thomas B, Sujesh S, Ashalata R, Abraham M, Gupta AK, Radhakrishnan K. Real-time functional MR imaging (fMRI) for presurgical evaluation of paediatric epilepsy. *Pediatr Radiol*. 2007 Oct;37(10):964-74. doi: 10.1007/s00247-007-0556-4. PMID: 17671782.
- (87) Klein D, Milner B, Zatorre RJ, Meyer E, Evans AC. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Mar 28;92(7):2899-903. doi: 10.1073/pnas.92.7.2899. PMID: 7708745; PMCID: PMC42326.
- (88) Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke*. 1998a Jan;29(1):82-6. doi: 10.1161/01.str.29.1.82. PMID: 9445333.
- (89) Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Dräger B, Huber T, Henningsen H. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke*. 1998b Jun;29(6):1155-9. doi: 10.1161/01.str.29.6.1155. PMID: 9626288.
- (90) Krafft H, Staudt M. Clinical Speech fMRI in Children and Adolescents: Development of an Optimal Protocol and Analysis Algorithm. *Clin Neuroradiol*. 2021 Oct 6. doi: 10.1007/s00062-021-01097-z. Epub ahead of print. PMID: 34613421.
- (91) Kurthen M, Helmstaedter C, Linke DB, Solymosi L, Elger CE, Schramm J. Interhemispheric dissociation of expressive and receptive language functions in patients with complex-partial seizures: an amobarbital study. *Brain Lang*. 1992 Nov;43(4):694-712. doi: 10.1016/0093-934x(92)90091-r. PMID: 1483198.
- (92) La Rosa C, Parolisi R, Bonfanti L. Brain Structural Plasticity: From Adult Neurogenesis to Immature Neurons. *Front Neurosci*. 2020 Feb 4;14:75. doi: 10.3389/fnins.2020.00075. PMID: 32116519; PMCID: PMC7010851.
- (93) Leach JL, Holland SK. Functional MRI in children: clinical and research applications. *Pediatr Radiol*. 2010 Jan;40(1):31-49. doi: 10.1007/s00247-009-1452-x. PMID: 19937236.
- (94) Lee D, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Scott Winstanley F, Possing ET, Binder JR. Functional MRI and Wada studies in patients with interhemispheric dissociation of language functions. *Epilepsy Behav*. 2008

- Aug;13(2):350-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.04.010. PMID: 18504162; PMCID: PMC2593837.
- (95) Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1625-33. doi: 10.1212/wnl.54.8.1625. PMID: 10762504.
- (96) Lidzba K, Staudt M. Development and (re)organization of language after early brain lesions: capacities and limitation of early brain plasticity. *Brain Lang*. 2008 Sep;106(3):165-6. doi: 10.1016/j.bandl.2008.05.003. PMID: 18571227.
- (97) Lidzba K, de Haan B, Wilke M, Krägeloh-Mann I, Staudt M. Lesion characteristics driving right-hemispheric language reorganization in congenital left-hemispheric brain damage. *Brain Lang*. 2017 Oct;173:1-9. doi: 10.1016/j.bandl.2017.04.006. PMID: 28549234.
- (98) Lidzba K, Schwilling E, Grodd W, Krägeloh-Mann I, Wilke M. Language comprehension vs. language production: age effects on fMRI activation. *Brain Lang*. 2011 Oct;119(1):6-15. doi: 10.1016/j.bandl.2011.02.003. PMID: 21450336.
- (99) Lidzba K, Staudt M, Wilke M, Krägeloh-Mann I. Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia*. 2006;44(7):1088-94. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.022. PMID: 16313931.
- (100) Lidzba K, Wilke M, Staudt M, Krägeloh-Mann I, Grodd W. Reorganization of the cerebro-cerebellar network of language production in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. *Brain Lang*. 2008 Sep;106(3):204-10. doi: 10.1016/j.bandl.2007.11.003. PMID: 18158178.
- (101) Liégeois F, Connelly A, Cross JH, Boyd SG, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*. 2004 Jun;127(Pt 6):1229-36. doi: 10.1093/brain/awh159. PMID: 15069021.
- (102) Liégeois F, Connelly A, Salmond CH, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. A direct test for lateralization of language activation using fMRI: comparison with invasive assessments in children with epilepsy. *Neuroimage*. 2002 Dec;17(4):1861-7. doi: 10.1006/nimg.2002.1327. PMID: 12498760.
- (103) Lodenkemper T, Morris HH, Möddel G. Complications during the Wada test. *Epilepsy Behav*. 2008 Oct;13(3):551-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.05.014. PMID: 18590981.
- (104) Majerus S. Language repetition and short-term memory: an integrative framework. *Front Hum Neurosci*. 2013 Jul 12;7:357. doi: 10.3389/fnhum.2013.00357. PMID: 23874280; PMCID: PMC3709421.
- (105) Malmgren K, Bilting M, Hagberg I, Hedström A, Silfvenius H, Starmark JE. A compound score for estimating the influence of inattention and somnolence during the intracarotid amobarbital test. *Epilepsy Res*. 1992 Sep;12(3):253-9. doi: 10.1016/0920-1211(92)90079-9. PMID: 1396550.
- (106) Mariën P, Ackermann H, Adamaszek M, Barwood CH, Beaton A, Desmond J, De Witte E, Fawcett AJ, Hertrich I, Küper M, Leggio M, Marvel C,

- Molinari M, Murdoch BE, Nicolson RI, Schmahmann JD, Stoodley CJ, Thürling M, Timmann D, Wouters E, Ziegler W. Consensus paper: Language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum*. 2014 Jun;13(3):386-410. doi: 10.1007/s12311-013-0540-5. PMID: 24318484; PMCID: PMC4090012.
- (107) Marien P, Engelborghs S, Fabbro F, De Deyn PP. The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain Lang*. 2001 Dec;79(3):580-600. doi: 10.1006/brln.2001.2569. PMID: 11781058.
- (108) Máté A, Lidzba K, Hauser TK, Staudt M, Wilke M. A "one size fits all" approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. *Exp Brain Res*. 2016 Mar;234(3):673-84. doi: 10.1007/s00221-015-4473-8. PMID: 26514810.
- (109) Matthews PM, Adcock J, Chen Y, Fu S, Devlin JT, Rushworth MF, Smith S, Beckmann C, Iversen S. Towards understanding language organisation in the brain using fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2003 Mar;18(3):239-47. doi: 10.1002/hbm.10099. PMID: 12599283; PMCID: PMC6871892.
- (110) Meador KJ. Ambiguous language in Wada evaluations. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:24-5. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.04005.x. PMID: 15281953.
- (111) Meador KJ, Loring DW. The Wada test: controversies, concerns, and insights. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1535-6. doi: 10.1212/wnl.52.8.1535. PMID: 10331673.
- (112) Meinhold T, Hofer W, Pieper T, Kudernatsch M, Staudt M. Presurgical Language fMRI in Children, Adolescents and Young Adults: A Validation Study. *Clin Neuroradiol*. 2020 Dec;30(4):691-704. doi: 10.1007/s00062-019-00852-7. PMID: 31960077.
- (113) Méndez Orellana C, Visch-Brink E, Vernooij M, Kalloe S, Satoer D, Vincent A, van der Lugt A, Smits M. Crossed cerebrocerebellar language lateralization: an additional diagnostic feature for assessing atypical language representation in presurgical functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):518-24. doi: 10.3174/ajnr.A4147. PMID: 25355817; PMCID: PMC8013051.
- (114) Moritz C, Haughton V. Functional MR imaging: paradigms for clinical preoperative mapping. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2003 Nov;11(4):529-42, v. doi: 10.1016/s1064-9689(03)00062-x. PMID: 15018109.
- (115) Ni W, Constable RT, Mencl WE, Pugh KR, Fulbright RK, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Gore JC, Shankweiler D. An event-related neuroimaging study distinguishing form and content in sentence processing. *J Cogn Neurosci*. 2000 Jan;12(1):120-33. doi: 10.1162/08989290051137648. PMID: 10769310.
- (116) Norrelgen F, Lilja A, Ingvar M, Åmark P, Fransson P. Presurgical language lateralization assessment by fMRI and dichotic listening of pediatric patients with intractable epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2014 Dec 18;7:230-9. doi: 10.1016/j.nicl.2014.12.011. PMID: 25610785; PMCID: PMC4300009.
- (117) O'Halloran CJ, Kinsella GJ, Storey E. The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(1):35-56. doi: 10.1080/13803395.2011.614599. PMID: 22047489.
- (118) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 1990a Dec;87(24):9868-72. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868. PMID: 2124706; PMCID: PMC55275.
- (119) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med.* 1990b Apr;14(1):68-78. doi: 10.1002/mrm.1910140108. PMID: 2161986.
- (120) 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 U S A.* 1992 Jul 1;89(13):5951-5. doi: 10.1073/pnas.89.13.5951. PMID: 1631079; PMCID: PMC402116.
- (121) Papoutsis M, de Zwart JA, Jansma JM, Pickering MJ, Bednar JA, Horwitz B. From phonemes to articulatory codes: an fMRI study of the role of Broca's area in speech production. *Cereb Cortex.* 2009 Sep;19(9):2156-65. doi: 10.1093/cercor/bhn239. PMID: 19181696; PMCID: PMC2722428.
- (122) Petersen RC, Sharbrough FW, Jack CR. Intracarotid Amobarbital Testing. In: Wyllie E (ed.). *Treatment of Epilepsy. Principles and Practice.* Lea und Febiger Philadelphia, 1993, pp. 1051-1061.
- (123) Pilgramm G. Validierung der lateralisierenden Aktivierung von Wada-Test Paradigmen mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg. 2005.
- (124) Połczyńska M, Japardi K, Curtiss S, Moody T, Benjamin C, Cho A, Vigil C, Kuhn T, Jones M, Bookheimer S. Improving language mapping in clinical fMRI through assessment of grammar. *Neuroimage Clin.* 2017 May 26;15:415-427. doi: 10.1016/j.nicl.2017.05.021. PMID: 28616382; PMCID: PMC5458087.
- (125) Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage.* 1999 Jul;10(1):15-35. doi: 10.1006/nimg.1999.0441. PMID: 10385578.
- (126) Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Mar;1191:62-88. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x. PMID: 20392276.
- (127) Price CJ. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage.* 2012 Aug 15;62(2):816-47. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.062. PMID: 22584224; PMCID: PMC3398395.
- (128) Probst MUG. Die residuale Varianz in der BOLD-fMRT als Surrogatmarker der neurovaskulären Entkopplung bei Hirntumoren – voxelweiser Vergleich von fMRT und Perfusionsdaten. Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation. 2015.
- (129) Pschyrembel. Onlinelexikon. Online: <https://www.pschyrembel.de/Kraftgrad/S02WL>. (Zugriff 25.09.2021).
- (130) Ramsey NF, Sommer IE, Rutten GJ, Kahn RS. Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for

- language functions in individual subjects. *Neuroimage*. 2001 Apr;13(4):719-33. doi: 10.1006/nimg.2000.0722. PMID: 11305899.
- (131) Rihs F, Gutbrod K, Gutbrod B, Steiger HJ, Sturzenegger M, Mattle HP. Determination of cognitive hemispheric dominance by "stereo" transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 1995 Jan;26(1):70-3. doi: 10.1161/01.str.26.1.70. PMID: 7839401.
- (132) Risse GL, Gates JR, Fangman MC. A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn*. 1997 Feb;33(1):118-32. doi: 10.1006/brcg.1997.0887. PMID: 9056279.
- (133) Rodin D, Bar-Yosef O, Smith ML, Kerr E, Morris D, Donner EJ. Language dominance in children with epilepsy: concordance of fMRI with intracarotid amytal testing and cortical stimulation. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):7-12. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.005. PMID: 23911353.
- (134) Rutten GJ. *The Broca-Wernicke Doctrine: A Historical and Clinical Perspective on Localization of Language Fuction*, Springer Verlag Heidelberg, 2017.
- (135) Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW. fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):447-60. doi: 10.1006/nimg.2002.1196. PMID: 12482097.
- (136) Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, Mann M, Godon-Hardy S, Nioche C, Aït-Ameur A, Sarrazin JL, Chodkiewicz JP, Cordoliani YS. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage*. 2003 Feb;18(2):460-7. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00025-9. PMID: 12595199.
- (137) Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Spanaki MV, Possing ET, Morris GL 3rd, Mueller WM, Binder JR. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1788-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000068022.05644.01. PMID: 12796532.
- (138) Saykin AJ, Stafiniak P, Robinson LJ, Flannery KA, Gur RC, O'Connor MJ, Sperling MR. Language before and after temporal lobectomy: specificity of acute changes and relation to early risk factors. *Epilepsia*. 1995 Nov;36(11):1071-7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00464.x. PMID: 7588450.
- (139) Schad LR. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) Teil 1. Grundlagen und Messtechnik. *Radiologie* 2002;42:659-69.
- (140) Schapiro MB, Schmithorst VJ, Wilke M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK. BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. *Neuroreport*. 2004 Dec 3;15(17):2575-8. doi: 10.1097/00001756-200412030-00003. PMID: 15570155; PMCID: PMC1351216.
- (141) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Z Epileptol* 2018;31:296-306.
- (142) Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, Brodie JD. Functional magnetic resonance imaging

- of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Apr;64(4):492-8. doi: 10.1136/jnnp.64.4.492. PMID: 9576541; PMCID: PMC2170033.
- (143) Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):367-78. doi: 10.1176/jnp.16.3.367. PMID: 15377747.
- (144) Schneble H. Epilepsiegeschichte-Die schriftlichen Quellen. *Z Epileptol*. 2003;16:314–21. <https://doi.org/10.1007/s10309-003-0023-7>.
- (145) Schneider-Hohendorf T, Mohan H, Bien CG, Breuer J, Becker A, Görlich D, Kuhlmann T, Widman G, Herich S, Elpers C, Melzer N, Dornmair K, Kurlemann G, Wiendl H, Schwab N. CD8(+) T-cell pathogenicity in Rasmussen encephalitis elucidated by large-scale T-cell receptor sequencing. *Nat Commun*. 2016 Apr 4;7:11153. doi: 10.1038/ncomms11153. PMID: 27040081; PMCID: PMC4822013.
- (146) Schön Klinik medizinisches Fachpersonal. Epilepsie Behandlung bei Kindern und Jugendlichen. Operative Behandlungsmethoden. Online: <https://www.schoen-klinik.de/epilepsie--kinder-und-jugendliche/behandlung> (Zugriff 09.10.2021).
- (147) Schott, H, Medizingeschichte(n): Epilepsie – Heilige Krankheit. *Dtsch Arztebl* 2004;101(1-2):A-43 / B-38 / C-38.
- (148) Schwartz A, Kischka U, Rihs F. Funktionelle bildgebende Verfahren. In: Kischka U (ed.). *Methoden der Hirnforschung*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, 1997, pp. 295-318.
- (149) Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;26(5):594-601. doi: 10.1016/j.mri.2007.10.010. PMID: 18158224; PMCID: PMC2726301.
- (150) Seghier ML, Lazeyras F, Pegna AJ, Annoni JM, Zimine I, Mayer E, Michel CM, Khateb A. Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*. 2004 Nov;23(3):140-55. doi: 10.1002/hbm.20053. PMID: 15449358; PMCID: PMC6871802.
- (151) Silva MA, See AP, Essayed WI, Golby AJ, Tie Y. Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI. *Neuroimage Clin*. 2017 Dec 6;17:794-803. doi: 10.1016/j.nicl.2017.12.008. PMID: 29270359; PMCID: PMC5735325.
- (152) Simon O, Mangin JF, Cohen L, Le Bihan D, Dehaene S. Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron*. 2002 Jan 31;33(3):475-87. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00575-5. PMID: 11832233.
- (153) Smits M, Visch-Brink E, Schraa-Tam CK, Koudstaal PJ, van der Lugt A. Functional MR imaging of language processing: an overview of easy-to-implement paradigms for patient care and clinical research. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S145-58. doi: 10.1148/rg.26si065507. PMID: 17050512.
- (154) Spreer J, Arnold S, Quiske A, Wohlfarth R, Ziyeh S, Altenmüller D, Herpers M, Kassubek J, Klisch J, Steinhoff BJ, Honegger J, Schulze-Bonhage A, Schumacher M. Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal

- testing. *Neuroradiology*. 2002 Jun;44(6):467-74. doi: 10.1007/s00234-002-0782-2. PMID: 12070719.
- (155) Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain*. 1999 Nov;122 (Pt11):2033-46. doi: 10.1093/brain/122.11.2033. PMID: 10545389.
- (156) Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat*. 2010 Oct;217(4):469-74. doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x. PMID: 20649910; PMCID: PMC2992421.
- (157) Staudt M. Multimodal Brain Mapping in Patients with Early Brain Lesions. In: Ulmer S, Jansen O (eds.). *fMRI – Basics and Clinical Applications*, Springer Verlag Heidelberg 2013, pp. 191-6.
- (158) Staudt M, Grodd W, Niemann G, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology*. 2001 Jul 10;57(1):122-5. doi: 10.1212/wnl.57.1.122. PMID: 11445639.
- (159) Staudt M, Lidzba K, Grodd W, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage*. 2002 Aug;16(4):954-67. doi: 10.1006/nimg.2002.1108. PMID: 12202083.
- (160) Staudt M, Ticini LF, Grodd W, Krägeloh-Mann I, Karnath HO. Functional topography of early periventricular brain lesions in relation to cytoarchitectonic probabilistic maps. *Brain Lang*. 2008 Sep;106(3):177-83. doi: 10.1016/j.bandl.2008.01.007. PMID: 18275996.
- (161) Stewart CC, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Rozman ME, Janecek JK, Binder JR. Predictors of language lateralization in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2014 Jul;60:93-102. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.021. PMID: 24905283; PMCID: PMC4104228.
- (162) Suarez RO, Taimouri V, Boyer K, Vega C, Rotenberg A, Madsen JR, Loddenkemper T, Duffy FH, Prabhu SP, Warfield SK. Passive fMRI mapping of language function for pediatric epilepsy surgical planning: validation using Wada, ECS, and FMAER. *Epilepsy Res*. 2014 Dec;108(10):1874-88. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.016. PMID: 25445239; PMCID: PMC4254568.
- (163) Suarez RO, Whalen S, Nelson AP, Tie Y, Meadows ME, Radmanesh A, Golby AJ. Threshold-independent functional MRI determination of language dominance: a validation study against clinical gold standards. *Epilepsy Behav*. 2009 Oct;16(2):288-97. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.034. PMID: 19733509; PMCID: PMC2758322.
- (164) Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Binder JR. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychol Rev*. 2007 Dec;17(4):491-504. doi: 10.1007/s11065-007-9050-x. PMID: 18058239.
- (165) Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):238-44. doi: 10.1212/wnl.59.2.238. PMID: 12136064.

- (166) Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, Ojemann J, Spencer DC, Swanson SJ, French JA, Theodore WH. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017 Jan 24;88(4):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000003532. PMID: 28077494; PMCID: PMC5272968.
- (167) Szaflarski JP, Holland SK, Jacola LM, Lindsell C, Privitera MD, Szaflarski M. Comprehensive presurgical functional MRI language evaluation in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 Jan;12(1):74-83. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.07.015. PMID: 17964221; PMCID: PMC2763527.
- (168) Szaflarski JP, Holland SK, Schmithorst VJ, Byars AW. fMRI study of language lateralization in children and adults. *Hum Brain Mapp*. 2006 Mar;27(3):202-12. doi: 10.1002/hbm.20177. PMID: 16035047; PMCID: PMC1464420.
- (169) Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 23;94(26):14792-7. doi: 10.1073/pnas.94.26.14792. PMID: 9405692; PMCID: PMC251116.
- (170) Thulborn KR, Davis D, Erb P, Strojwas M, Sweeney JA. Clinical fMRI: implementation and experience. *Neuroimage*. 1996 Dec;4(3 Pt 3):S101-7. doi: 10.1006/nimg.1996.0060. PMID: 9345534.
- (171) Tie Y, Rigolo L, Norton IH, Huang RY, Wu W, Orringer D, Mukundan S Jr, Golby AJ. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning--a feasibility study. *Hum Brain Mapp*. 2014 Mar;35(3):1018-30. doi: 10.1002/hbm.22231. PMID: 23288627; PMCID: PMC3683367.
- (172) Tie Y, Rigolo L, Ozdemir Ovalioglu A, Olubiyi O, Doolin KL, Mukundan S Jr, Golby AJ. A New Paradigm for Individual Subject Language Mapping: Movie-Watching fMRI. *J Neuroimaging*. 2015 Sep-Oct;25(5):710-20. doi: 10.1111/jon.12251. PMID: 25962953; PMCID: PMC4537682.
- (173) Tyndall AJ, Reinhardt J, Tronnier V, Mariani L, Stippich C. Presurgical motor, somatosensory and language fMRI: Technical feasibility and limitations in 491 patients over 13 years. *Eur Radiol*. 2017 Jan;27(1):267-278. doi: 10.1007/s00330-016-4369-4. PMID: 27193934.
- (174) Ulmer S. Neuroanatomy and Cortical Landmarks. In: Ulmer S, Jansen O (eds.). *fMRI – Basics and Clinical Applications*, Springer Verlag Heidelberg 2013, pp. 7-16.
- (175) Urbach H, Sassen R, Wellmer J. Epilepsy Syndroms. In: Urbach H (ed.) *MRI in Epilepsy*. In: Reiser MF, Hricak H, Knaut M (Series Editors), *Medical Radiology. Diagnostic imaging*, Springer Verlag Heidelberg, 2013, pp.15-9.
- (176) Urbach H, Wellmer J, The Wada Test. In: Urbach H (ed.). *MRI in Epilepsy*. In: Reiser MF, Hricak H, Knaut M (Series Editors). *Medical Radiology. Diagnostic imaging*, Springer Verlag Heidelberg, 2013, pp.51-6.
- (177) van der Zwan A, Hillen B. Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):1078-84. doi: 10.1161/01.str.22.8.1078. PMID: 1866756.

- (178) van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, Dujovny M, Dragovic L. Variability of the territories of the major cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1992 Dec;77(6):927-40. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0927. PMID: 1432137.
- (179) van Ermingen-Marbach M, Grande M, Pape-Neumann J, Sass K, Heim S. Distinct neural signatures of cognitive subtypes of dyslexia with and without phonological deficits. *Neuroimage Clin.* 2013 Mar 25;2:477-90. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.010. PMID: 24936406; PMCID: PMC4054964.
- (180) Varadkar S, Tisdall M. Language after Hemispherotomy in Rasmussen Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs.* 2016 Feb;30(2):13. doi: 10.15844/pedneurbriefs-30-2-4. PMID: 27053909; PMCID: PMC4821835.
- (181) Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg.* 2007 Jun;106(6):1117-33. doi: 10.3171/jns.2007.106.6.1117. PMID: 17564192.
- (182) Wagner AD, Paré-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA. Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron.* 2001 Aug 2;31(2):329-38. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00359-2. PMID: 11502262.
- (183) Watt A. 3D-Computergrafik - IT. Pearson Studium Hallbergmoos, 2001. 3. Aufl.
- (184) Weber B, Wellmer J, Schür S, Dinkelacker V, Ruhlmann J, Mormann F, Axmacher N, Elger CE, Fernández G. Presurgical language fMRI in patients with drug-resistant epilepsy: effects of task performance. *Epilepsia.* 2006 May;47(5):880-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00515.x. PMID: 16686653.
- (185) Wellmer J. Functional MRI. In: Urbach H (ed.). *MRI in Epilepsy.* In: Reiser MF, Hricak H, Knaut M (Series Editors). *Medical Radiology. Diagnostic imaging,* Springer Verlag Heidelberg, 2013, pp. 43-9.
- (186) Wellmer J, Weber B, Urbach H, Reul J, Fernandez G, Elger CE. Cerebral lesions can impair fMRI-based language lateralization. *Epilepsia.* 2009 Oct;50(10):2213-24. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02102.x. PMID: 19453706.
- (187) Wilke M, Holland SK. Variability of gray and white matter during normal development: a voxel-based MRI analysis. *Neuroreport.* 2003 Oct 27;14(15):1887-90. doi: 10.1097/00001756-200310270-00001. PMID: 14561914; PMCID: PMC2268733.
- (188) Wilke M, Holland SK, Ball WS Jr. Language processing during natural sleep in a 6-year-old boy, as assessed with functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003a Jan;24(1):42-4. PMID: 12533325; PMCID: PMC1351213.
- (189) Wilke M, Lidzba K. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods.* 2007 Jun 15;163(1):128-36. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.01.026. PMID: 17386945.
- (190) Wilke M, Lidzba K, Staudt M, Buchenau K, Grodd W, Krägeloh-Mann I. Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts. *Neuroreport.* 2005 Jun 21;16(9):915-9. doi: 10.1097/00001756-200506210-00008. PMID: 15931061.
- (191) Wilke M, Lidzba K, Staudt M, Buchenau K, Grodd W, Krägeloh-Mann I. An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. *Neuroimage.* 2006 Aug 1;32(1):400-10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.03.012. PMID: 16651012.

- (192) Wilke M, Pieper T, Lindner K, Dushe T, Holthausen H, Krägeloh-Mann I. Why one task is not enough: functional MRI for atypical language organization in two children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Nov;14(6):474-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.05.002. PMID: 20537929.
- (193) Wilke M, Pieper T, Lindner K, Dushe T, Staudt M, Grodd W, Holthausen H, Krägeloh-Mann I. Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy. *Hum Brain Mapp*. 2011 Nov;32(11):1882-93. doi: 10.1002/hbm.21156. PMID: 21181799; PMCID: PMC6869929.
- (194) Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK. Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Hum Brain Mapp*. 2002 Sep;17(1):48-60. doi: 10.1002/hbm.10053. PMID: 12203688; PMCID: PMC6871874.
- (195) Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK. Normative pediatric brain data for spatial normalization and segmentation differs from standard adult data. *Magn Reson Med*. 2003b Oct;50(4):749-57. doi: 10.1002/mrm.10606. PMID: 14523961.
- (196) Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guertler S, Okujava M, Wolf P, Tuxhorn I, Ebner A. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*. 2003 Sep 9;61(5):699-701. doi: 10.1212/01.wnl.0000078815.03224.57. PMID: 12963768.
- (197) Wyllie E, Naugle R, Awad I, Chelune G, Lüders H, Dinner D, Skibinski C, Ahl J. Intracarotid amobarbital procedure: I. Prediction of decreased modality-specific memory scores after temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1991a Nov-Dec;32(6):857-64. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05542.x. PMID: 1743157.
- (198) Wyllie E, Naugle R, Chelune G, Lüders H, Morris H, Skibinski C. Intracarotid amobarbital procedure: II. Lateralizing value in evaluation for temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1991b Nov-Dec;32(6):865-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05543.x. PMID: 1743158.
- (199) Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, McAuliffe TL, Ulmer JL, Cox RW, Daniels DL, Haughton VM. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Aug;18(7):1311-5. PMID: 9282861; PMCID: PMC8338039.
- (200) Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, Akansel G, Morris G, Mueller W, Haughton V. Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Jun-Jul;19(6):1095-8. PMID: 9672017; PMCID: PMC8338662.
- (201) Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*. 1992 May 8;256(5058):846-9. doi: 10.1126/science.1589767. PMID: 1589767.
- (202) Zsoter A, Staudt M, Wilke M. Identification of successful clinical fMRI sessions in children: an objective approach. *Neuropediatrics*. 2012 Oct;43(5):249-57. doi: 10.1055/s-0032-1324731. PMID: 23001620.

7 Anhang

7.1 Patientencharakteristik

Anhang 1: *m* männlich *w* weiblich, *J* Jahre, *L* links, *R* rechts, *T(P)(O)*-zentral (temporo)-(parieto)-(occipito)-zentral, *FKD* Fokal kortikale Dysplasie, *TS* Tuberoöse Sklerose, *MELAS* „Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes“, *AVM* arteriovenöse Malformation, *ANET* angiozentrischer neuroepithelialer Tumor, *DNET* dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor, *mMCD* „mild malformations of cortical development“, *n. a.* nicht verfügbar, *MSp.* Muttersprache, *FSp.* Fremdsprache.

Patient	Geschlecht	Alter (J) bei Epilepsiebeginn	Alter (J) bei fMRT-Untersuchung	Lokalisation der Epilepsie	Ätiologie	Händigkeit	Muttersprache/ fMRT-Sprache
1	m	4,00	11,92	L frontal	FKD	R	Russisch
2	m	10,00	12,17	L frontal	Mediainfarkt	R	Deutsch
3	m	3,00	10,83	L frontal	FKD	R	Deutsch
4	m	11,50	16,92	R frontal	kryptogen	L	Slowenisch
5	m	n. a.	15,33	multifokal	Schädelhirntrauma	L	Deutsch
6	w	n. a.	17,67	L temporo-parietal	FKD	R	Deutsch
7	w	12,00	13,17	L fronto-parieto-temporal	Hirnblutung aus AVM	L	Deutsch
8	m	2,83	12,75	L fronto-zentral	FKD	R	Deutsch
9	m	2,00	11,50	L temporal	Gangliogliom	n. a.	Deutsch
10	m	3,50	16,50	R temporal	FKD	L	Deutsch
11	w	1,42	6,08	L temporo-parieto-occipital	FKD	L	Rumänisch
12	m	3,00	11,67	L fronto-zentral	FKD	L	Deutsch
13	w	10,50	15,67	R zentro-parietal	FKD	R	Deutsch
14	m	3,83	10,42	R temporal	mesiale Temporallappensklerose	L	Deutsch
15	w	10,00	14,83	L zentro-parietal	Schädelhirntrauma	L	Deutsch
16	w	11,00	15,50	L temporal	DNET	R	Deutsch
17	m	4,00	16,75	L frontal	Astrozytom	R	Türkisch/Deutsch (bilingual)
18	w	9,00	10,08	L fronto-temporal	Gangliogliom	L	Deutsch
19	w	3,50	16,42	L fronto-zentral	FKD	R	Deutsch
20	w	3,00	9,17	L hemisphärisch	FKD	n. a.	Deutsch
21	w	15,00	17,75	L fronto-temporal	Amygdala-Tumor	R	Deutsch
22	w	12,00	14,83	keine fokale Läsion	kryptogen	R	Deutsch
23	w	7,00	11,33	L temporo-parieto-occipital	FKD	n. a.	Deutsch
24	w	12,08	15,25	multifokal	Schädelhirntrauma	n. a.	Deutsch
25	w	6,83	11,92	L occipital	FKD	n. a.	Deutsch
26	w	3,00	9,83	L frontal	FKD	R	Slowenisch
27	w	14,50	14,83	R temporal	DNET	L	Deutsch
28	w	2,50	12,50	L temporal	Gangliogliom	R	Russisch
29	w	9,50	12,75	R temporal	mesiale Temporallappensklerose	R	Deutsch
30	m	9,25	9,42	multifokal	Schädelhirntrauma	n. a.	Deutsch
31	w	16,67	17,08	R frontal	DNET	R	Deutsch
32	w	4,00	16,67	L frontal	FKD	R	Deutsch
33	w	4,08	10,08	L occipital	perinataler Schlaganfall	n. a.	Deutsch
34	w	4,00	15,33	L T(P)(O) - zentral	perinataler Schlaganfall	R	Deutsch
35	m	n. a.	14,42	L temporal	Gangliogliom	n. a.	Deutsch
36	m	11,50	17,00	L frontal	Gangliogliom	R	Deutsch
37	w	12,42	15,83	R T(P)(O) - zentral	Sturge-Weber-Syndrom	R	Deutsch
38	m	5,00	14,50	R temporal	TS	L	Deutsch

Patient	Geschlecht	Alter (J) bei Epilepsiebeginn	Alter (J) bei fMRT-Untersuchung	Lokalisation der Epilepsie	Ätiologie	Händigkeit	Muttersprache/ fMRT-Sprache
39	m	4,50	8,33	L parieto-zentral	kryptogen	R	Deutsch
40	w	3,00	12,58	L temporal	kryptogen	n. a.	Arabisch
41	w	4,00	10,67	R zentral	FKD	L	Deutsch
42	w	1,42	10,33	L hemisphärisch	Herpes Enzephalitis	R/L	Deutsch
43	m	10,00	12,00	L frontal	FKD	R	Deutsch
44	w	5,50	10,17	L temporal	mesiale Temporallappensklerose	R	Deutsch
45	m	11,00	17,33	L temporal	Gangliogliom	R	Deutsch
46	m	5,00	17,00	R temporo-parieto-occipital	FKD	R	Deutsch
47	w	6,50	16,58	L occipital	FKD	R	Deutsch
48	m	14,00	17,33	L fronto-temporal	FKD	R	Deutsch
49	m	4,00	12,58	R fronto-temporal	Polymikrogyrie	R	Deutsch
50	w	11,00	12,67	R parieto-temporal	kryptogen	L	Deutsch
51	w	4,00	13,50	L temporal	mesiale Temporallappensklerose	n. a.	Deutsch
52	m	12,00	12,67	R frontal	kryptogen	n. a.	Deutsch
53	w	n. a.	8,08	L hemisphärisch	autoimmune Enzephalitis	L	Deutsch
54	w	5,00	15,00	L frontal	FKD	R	Deutsch
55	w	4,00	10,58	L temporal	mesiale Temporallappensklerose	L	Deutsch
56	w	1,00	15,67	L temporo-zentro-occipital	Gangliogliom	L	Kroatisch
57	m	6,00	10,33	L temporal	mesiale Temporallappensklerose	R	Deutsch
58	m	5,42	12,17	R temporal	DNET	n. a.	Deutsch
59	m	5,50	14,08	R frontal	Polymikrogyrie	R	Deutsch
60	w	9,00	9,83	L temporal	Amygdala-Tumor	R	Deutsch
61	m	15,58	15,67	L fronto-zentral	Gangliogliom	R	Deutsch
62	w	6,92	7,67	R temporal	ANET	R	Deutsch
63	m	12,00	16,58	R frontal	FKD	R	Deutsch
64	m	2,00	14,67	R temporal	mesiale Temporallappensklerose	R	Deutsch
65	w	6,00	10,67	R hemisphärisch	mMCD	R	Deutsch
66	m	5,00	6,42	L fronto-zentro-parietal	Sturge-Weber-Syndrom	R	Deutsch
67	m	9,50	15,58	R temporo-parieto-occipital	FKD	R	Deutsch
68	m	6,50	13,08	L fronto-zentral	DNET	R	Deutsch
69	m	3,00	13,17	R frontal	FKD	R	Deutsch
70	w	2,92	13,58	R temporal anterior und mesial	FKD	L	Deutsch
71	m	6,00	11,92	R fronto-zentro-parietal	FKD	R	Deutsch
72	m	4,50	9,75	L temporo-occipital	DNET	R	Deutsch
73	w	2,00	10,17	R frontal	FKD	R	Deutsch
74	m	15,92	16,58	L fronto-zentral	Gangliogliom	R	Deutsch
75	m	16,08	16,33	L frontal	Mediainfarkt	n. a.	Deutsch
76	m	9,08	9,42	L zentro-parietal	kryptogen	R	Deutsch

Patient	Geschlecht	Alter (J) bei Epilepsiebeginn	Alter (J) bei fMRT-Untersuchung	Lokalisation der Epilepsie	Ätiologie	Händigkeit	Muttersprache/ fMRT-Sprache
77	m	16,42	17,00	L temporo-parieto-occipital	Hirnblutung aus Kavernom	R	Deutsch
78	m	11,17	11,92	R zentro-temporo-parietal	perinataler Schlaganfall	R	Deutsch
79	w	5,00	12,83	R fronto-zentral	FKD	R	Deutsch
80	m	10,50	12,92	R frontal	FKD	L	Deutsch
81	w	6,00	13,08	R temporal- (occipital)	FKD	R	Deutsch
82	m	1,50	9,08	L temporal	mesiale Temporallappensklerose	R	Deutsch
83	w	3,67	13,75	R frontal	FKD	L	Deutsch
84	m	11,25	11,67	L zentral	Hirnblutung aus AVM	R	Deutsch
85	w	n. a.	9,83	L frontal	FKD	n. a.	Deutsch
86	m	0,50	9,00	multifokal	FKD	R	Deutsch
87	w	3,50	7,25	R T(P)(O) -zentral	FKD	R	Deutsch
88	m	2,00	7,58	L parietal	peripartale Hirnblutung	L	Deutsch
89	m	10,00	11,00	subkortikal	Astrozytom	n. a.	Deutsch
90	m	5,25	5,92	L parietal	Developmental Venous Anomaly	n. a.	Deutsch
91	m	2,00	5,83	L temporal	TS	R	Deutsch
92	m	4,00	6,83	R temporal	Gangliogliom	L	Deutsch
93	m	0,08	15,83	L temporo-occipital	FKD	L	Deutsch
94	w	2,50	12,92	multifokal	TS	R	Deutsch
95	w	n. a.	16,25	multifokal	Schlaganfall bei MELAS-Syndrom	n. a.	Deutsch
96	w	n. a.	8,67	L hemisphärisch	Mediainfarkt	n. a.	Deutsch
97	m	6,00	8,08	L temporal	FKD	R	Slowenisch
98	m	12,00	13,17	multifokal	Mediainfarkt	n. a.	Arabisch (MSp.) /Englisch (FSp.)
99	m	2,17	9,58	L fronto-zentro-parietal	Astrozytom	R	Russisch
100	m	4,08	11,67	L zentro-parietal	kryptogen	R	Deutsch
101	w	0,58	8,42	L temporo-parieto-occipital	FKD	L	Deutsch
102	w	n. a.	14,08	L temporal	kryptogen	R	Deutsch
103	w	4,00	14,08	L parieto-occipital	Media/Posteriorinfarkt	L	Deutsch
104	w	9,00	11,50	L fronto-zentro-temporo-parietal	kavernöses Hämangiom	n. a.	Deutsch
105	w	2,50	7,33	L zentro-temporo-parieto-occipital	FKD	R	Albanisch
106	w	11,33	13,92	multifokal	Schädelhirntrauma	n. a.	Deutsch
107	w	13,00	14,42	L temporo-parieto-occipital	Schlaganfall	R	Deutsch
108	w	7,00	11,50	L temporal	mesiale Temporallappensklerose	R	Russisch
109	m	14,00	16,33	R frontal	Gehirnabszess nach Sinusitis	L	Deutsch
110	w	3,00	7,50	L zentro-parietal	perinataler Mediainfarkt	L	Deutsch
111	m	9,00	10,50	L temporo-parietal	perinataler Mediainfarkt	L	Italienisch/Deutsch (bilingual)
112	w	0,58	11,83	L fronto-temporal	kryptogen	R	Deutsch
113	w	13,00	14,58	L frontal	kryptogen	R	Deutsch
114	m	0,50	14,42	L temporal	perinataler Mediainfarkt	L	Deutsch

7.2 Berechnung des LI

Anhang 2: Berechnung des LI (modifiziert nach Krafft und Staudt, 2021). Für beide Hemisphären (L: links, BL: bilateral, R: rechts) werden die VLR-Aktivierungen für alle Sprachaufgabendurchgänge der 4 Tasks (VIT, WCT, BST, SYT) gezählt, wobei L und R die Anzahl aktivierter VLR pro Hemisphäre angeben. Bilaterale VLR-Aktivierungen werden als eine linke und eine rechte VLR-Aktivierung gewertet. Die Formel $LI = (\text{Summe der Aktivierungen links} - \text{Summe der Aktivierungen rechts}) / (\text{Summe der Aktivierungen links} + \text{Summe der Aktivierungen rechts})$ liefert einen Zahlenwert zwischen +1, wenn alle VLR auf der linken Hemisphäre aktiviert wurden, und -1, wenn alle VLR auf der rechten Hemisphäre aktiviert wurden. Es wurden eine Subgruppe (gekennzeichnet durch schwarze viereckige Rahmen) der links- (LI = +1; L) bzw. rechts-dominanten (LI = -1; R) und bilateralen Patienten ($+0.5 < LI < -0.5$; BL) und eine Subgruppe der Patienten mit $+1 < LI \leq +0.5$ („bilateral-links“, BL L) oder $-0.5 \leq LI < -1$ („bilateral-rechts“, BL R) gebildet. Weiße Reihen zeigen Patienten mit < 3 aktivierten VLR, die als nicht klassifizierbar (NK) definiert wurden. Würde man zusätzlich die 4 neu etablierten VLR VIT-TSA, SYT-GFM, SYT-SIP, SYT-CBM (grün markiert) zur Berechnung des LI heranziehen, hätten 5 zusätzliche Patienten ausreichende (≥ 3) VLR-Aktivierungen und ihre Sprachdominanz hätte somit bestimmt werden können (grün markiert). Dies ist beispielsweise bei Patient #40 der Fall: Aktivierungen zeigten sich für FOP in 1 Session der VIT und für FOP in 1 Session von WCT (beide VLR_{alt}). Die Aktivierung des VLR_{neu} TSA in 2 Sessions von VIT würde die fehlenden (gesamt dann 4) VLR-Aktivierungen liefern, sodass die Sprachdominanz bei diesem Patienten bestimmbar wäre, wenn VIT-TSA verwendet werden würde. Kleine Veränderungen im Grad der Bilateralität durch die Simulation mit den VLR_{neu} sind als rote Balken markiert. *VLR* valide lateralisierende ROI, *VIT* Vokalidentifikation, *WCT* Wörterketten, *BST* Beep Stories, *SYT* Synonyme, L_{alt} Summe der linksseitigen Aktivierungen (VLR_{alt}), BL_{alt} Summe der bilateralen Aktivierungen (VLR_{alt}), R_{alt} Summe der rechtsseitigen Aktivierungen (VLR_{alt}), L_{neu} Summe der linksseitigen Aktivierungen (VLR_{neu}), BL_{neu} Summe der bilateralen Aktivierungen (VLR_{neu}), R_{neu} Summe der rechtsseitigen Aktivierungen (VLR_{neu}), LI_{alt} Lateralitätsindex_{alt}, LI_{neu} Lateralitätsindex_{neu}, *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *CBM* Cerebellum.

7.3 Beschreibung der durchgeführten fMRT-Untersuchungen

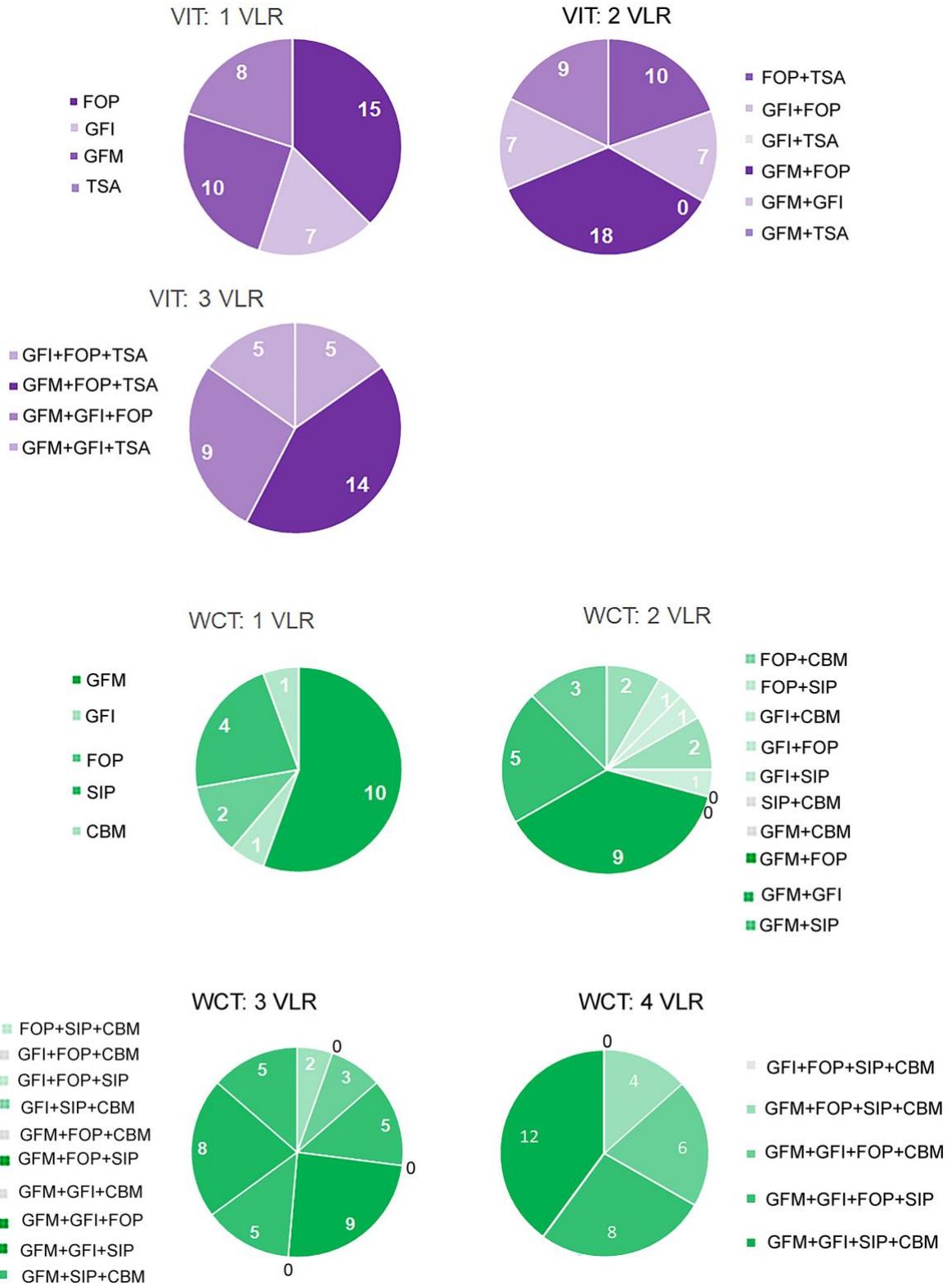
Anhang 3: Beschreibung der durchgeführten fMRT-Untersuchungen. Die Tabelle listet für alle Patienten (sortiert nach bestimmter hemisphärischer Sprachdominanz) die Anzahl (n) der durchgeführten fMRT-Untersuchungen, die Anzahl (n) der pro fMRT-Untersuchung durchgeführten Sprachaufgaben (Tasks), die Anzahl (n) der pro Task durchgeführten Sessions (Sprachaufgabenwiederholungen) und die Anzahl (n) der auswertbaren (auswb.) Sprachaufgaben-sessions. Eine Sprachaufgaben-session wurde als auswertbar klassifiziert, wenn mindestens einer der 10 ROIs *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *S1M1* Zentralregion, *A1* primäre Hörrinde, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *ANG* Gyrus angularis, *CBM* Cerebellum, *SMA* supplementärmotorisches Areal aktiviert wurde. Bei jeder fMRT-Untersuchung wurden 1 bis maximal alle 4 der Sprachaufgaben (VIT, WCT, BST, SYT) durchgeführt. Jede Sprachaufgabe wurde zur Prüfung der Reproduzierbarkeit nach Möglichkeit mindestens einmal wiederholt, sodass idealerweise mindestens 2 Durchgänge pro Task (Task-Sessions) stattfanden. *VIT* Vokalidentifikation, *WCT* Wörterketten, *BST* Beep-Stories, *SYT* Synonyme.

Patient	Anzahl fMRT (n)	Anzahl Task (n)	Anzahl Tasks-Sessions (n)	Anzahl Tasks-Sessions auswb. (n)	VIT-Sessions (n)	VIT-Sessions auswb. (n)	WCT-Sessions (n)	WCT-Sessions auswb. (n)	BST-Sessions (n)	BST-Sessions auswb. (n)	SYT-Sessions (n)	SYT-Sessions auswb. (n)	Sprachdominanz
1	1	3	6	5	2	1	0	0	2	2	2	2	BL
2	1	3	7	6	2	2	3	3	0	0	2	1	BL
3	1	4	6	3	1	0	2	1	2	2	1	0	BL
4	1	3	6	6	2	2	2	2	0	0	2	2	BL
5	1	3	6	6	2	2	2	2	0	0	2	2	BL
6	1	4	9	8	2	2	2	2	2	2	3	2	BL
7	1	2	4	2	2	0	2	2	0	0	0	0	BL
8	1	4	7	6	1	1	2	1	2	2	2	2	BL
9	1	2	4	4	0	0	2	2	2	2	0	0	BL
10	1	4	8	5	2	2	2	0	2	1	2	2	BL
11	1	3	6	2	2	0	2	0	2	2	0	0	BL
12	1	3	6	4	2	2	2	0	2	2	0	0	BL
13	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	BL
14	1	4	8	5	2	2	2	1	2	0	2	2	BL
15	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	BL
16	3	4	8	3	2	1	2	0	2	2	2	0	BL
17	1	3	6	6	0	0	2	2	2	2	2	2	BL
18	1	3	7	5	0	0	3	2	2	2	2	1	BL
19	1	3	6	6	2	2	2	2	2	2	0	0	BL
20	1	2	6	6	4	4	0	0	2	2	0	0	BL
21	1	3	6	5	0	0	2	2	2	2	2	1	BL
22	1	3	6	6	0	0	2	2	2	2	2	2	BL
23	1	2	4	4	0	0	2	2	2	2	0	0	BL
24	3	3	6	6	2	2	2	2	2	2	0	0	BL
25	2	4	7	6	2	2	1	0	2	2	2	2	BL
26	1	4	8	6	2	2	2	1	2	2	2	1	BL
27	1	2	5	3	0	0	3	2	0	0	2	1	BL
28	1	4	9	8	2	2	3	2	2	2	2	2	BL
29	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	BL
30	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	BL
31	1	4	8	4	2	0	2	2	2	2	2	0	BL
32	2	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	BL
33	1	4	8	6	2	2	2	0	2	2	2	2	BL
34	1	4	6	6	1	1	2	2	1	1	2	2	BL
35	1	2	5	5	0	0	2	2	3	3	0	0	L
36	1	4	9	8	2	2	3	2	2	2	2	2	L
37	1	4	8	6	2	2	2	1	2	1	2	2	L
38	1	3	6	6	0	0	2	2	2	2	2	2	L

Patient	Anzahl fMRT (n)	Anzahl Task (n)	Anzahl Tasks-Sessions (n)	Anzahl Tasks-Sessions auswb.(n)	VIT-Sessions (n)	VIT-Sessions auswb.(n)	WCT-Sessions (n)	WCT-Sessions auswb.(n)	BST-Sessions (n)	BST-Sessions auswb.(n)	SYT-Sessions (n)	SYT-Sessions auswb.(n)	Sprach-dominanz
39	1	4	9	6	2	2	3	2	2	2	2	0	L
40	1	3	6	6	2	2	2	2	2	2	0	0	L
41	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
42	3	3	7	6	2	2	0	0	3	2	2	2	L
43	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
44	1	3	6	5	2	2	0	0	2	2	2	1	L
45	2	4	8	4	2	2	2	0	2	0	2	2	L
46	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
47	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
48	1	3	8	4	0	0	3	3	3	0	2	1	L
49	1	4	8	5	2	1	2	1	2	2	2	1	L
50	1	4	8	7	2	2	2	1	2	2	2	2	L
51	1	3	6	6	0	0	2	2	2	2	2	2	L
52	1	3	6	6	0	0	2	2	2	2	2	2	L
53	3	1	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	L
54	2	4	9	8	3	2	2	2	2	2	2	2	L
55	2	2	6	5	4	3	0	0	2	2	0	0	L
56	1	3	6	6	2	2	2	2	2	2	0	0	L
57	1	3	6	6	2	2	2	2	2	2	0	0	L
58	1	3	6	6	0	0	2	2	2	2	2	2	L
59	1	4	9	7	2	2	3	1	2	2	2	2	L
60	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
61	1	3	6	6	2	2	2	2	0	0	2	2	L
62	2	3	6	3	2	1	0	0	2	0	2	2	L
63	1	4	7	7	2	2	2	2	1	1	2	2	L
64	1	4	9	9	2	2	3	3	2	2	2	2	L
65	1	4	8	4	2	0	2	0	2	2	2	2	L
66	2	2	6	4	4	2	0	0	2	2	0	0	L
67	1	4	9	7	2	1	3	2	2	2	2	2	L
68	1	4	8	7	2	2	2	1	2	2	2	2	L
69	1	4	9	8	2	2	2	2	2	2	3	2	L
70	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
71	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
72	1	4	8	3	2	2	2	0	2	0	2	1	L
73	1	3	6	4	2	1	0	0	2	1	2	2	L
74	1	4	9	9	3	3	2	2	2	2	2	2	L
75	1	4	8	3	2	0	2	1	2	2	2	0	L
76	1	3	5	4	2	2	1	0	0	0	2	2	L

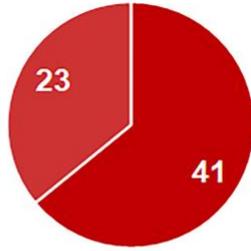
Patient	Anzahl fMRT (n)	Anzahl Task (n)	Anzahl Tasks-Sessions (n)	Anzahl Tasks-Sessions auswb. (n)	VIT-Sessions (n)	VIT-Sessions auswb. (n)	WCT-Sessions (n)	WCT-Sessions auswb. (n)	BST-Sessions (n)	BST-Sessions auswb. (n)	SYT-Sessions (n)	SYT-Sessions auswb. (n)	Sprachdominanz
77	1	4	9	6	2	2	2	2	3	0	2	2	L
78	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	L
79	1	4	8	7	2	2	2	2	1	0	3	3	L
80	1	4	8	7	2	2	2	1	2	2	2	2	L
81	1	4	10	5	2	1	4	1	2	1	2	2	L
82	1	4	7	5	2	2	2	2	1	1	2	0	L
83	1	4	9	8	2	2	2	2	3	2	2	2	L
84	2	2	4	4	2	2	0	0	0	0	2	2	L
85	1	2	5	4	0	0	3	2	2	2	0	0	NC
86	2	1	2	1	0	0	0	0	2	1	0	0	NC
87	1	2	4	2	2	0	0	0	2	2	0	0	NC
88	1	1	3	3	0	0	0	0	3	3	0	0	NC
89	1	3	4	1	0	0	1	0	1	1	2	0	NC
90	1	1	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	NC
91	2	2	4	3	2	1	0	0	2	2	0	0	NC
92	1	3	6	3	2	1	2	0	2	2	0	0	NC
93	1	3	5	4	2	2	1	0	2	2	0	0	NC
94	3	3	7	2	2	1	3	0	2	1	0	0	NC
95	1	1	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	NC
96	1	1	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	NC
97	1	3	6	4	2	2	2	2	2	2	0	0	NC
98	1	1	3	3	0	0	0	0	3	3	0	0	NC
99	1	4	11	2	3	0	3	0	2	2	3	0	NC
100	1	4	8	5	2	1	2	0	2	2	2	2	NC
101	1	4	8	4	2	2	2	0	2	1	2	1	NC
102	1	1	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	NC
103	1	2	4	3	2	1	0	0	2	2	0	0	NC
104	1	3	5	4	2	1	1	1	2	2	0	0	NC
105	1	1	3	3	0	0	0	0	3	3	0	0	NC
106	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	NC
107	1	3	7	4	0	0	3	1	2	2	2	1	R
108	1	2	5	5	0	0	3	3	2	2	0	0	R
109	1	4	8	8	2	2	2	2	2	2	2	2	R
110	4	4	9	5	3	3	2	0	2	2	2	0	R
111	1	2	4	4	0	0	2	0	0	0	2	0	R
112	2	4	9	5	2	1	2	0	2	2	3	2	R
113	1	4	8	7	2	1	2	2	2	2	2	2	R
114	1	2	4	3	2	2	2	1	0	0	0	0	R
114	138	361	748	592	182	145	196	135	208	184	162	128	

7.4 Task-spezifische Kombination der aktivierten VLR



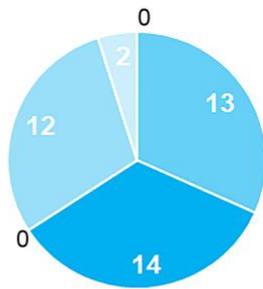
BST: 1 VLR

- GFM
- GFI



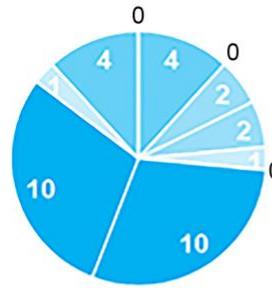
SYT: 1 VLR

- CBM
- FOP
- GFI
- SIP
- GFM
- TSA



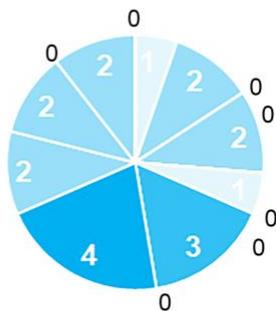
SYT: 2 VLR

- FOP+CBM
- FOP+SIP
- FOP+TSA
- GFI+CBM
- GFI+FOP
- GFI+SIP
- GFI+TSA
- SIP+CBM
- GFM+CBM
- GFM+FOP
- GFM+GFI
- GFM+SIP
- GFM+TSA
- TSA+CBM
- TSA+SIP



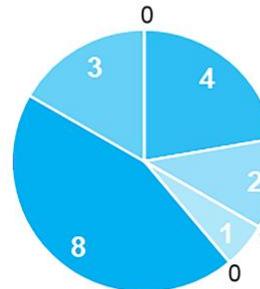
SYT: 3 VLR

- FOP+SIP+CBM
- FOP+TSA+CBM
- GFI+FOP+CBM
- GFI+FOP+SIP
- GFI+FOP+TSA
- GFI+SIP+CBM
- GFM+FOP+CBM
- GFM+FOP+SIP
- GFM+FOP+TSA
- GFM+GFI+CBM
- GFM+GFI+FOP
- GFM+GFI+SIP
- GFM+GFI+TSA
- GFM+SIP+CBM
- GFM+SIP+TSA
- GFM+TSA+CBM



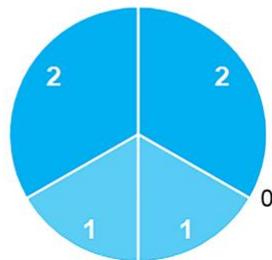
SYT: 4 VLR

- GFI+FOP+SIP+CBM
- GFI+FOP+TSA+CBM
- GFI+FOP+TSA+SIP
- GFM+SIP+TSA+CBM
- GFM+FOP+SIP+CBM
- GFM+FOP+TSA+CBM
- GFM+GFI+FOP+CBM
- GFM+GFI+FOP+SIP
- GFM+GFI+FOP+TSA
- GFM+GFI+SIP+CBM
- GFM+GFI+TSA+CBM



SYT: 5 VLR

- GFM+FOP+SIP+TSA+CBM
- GFM+GFI+FOP+SIP+CBM
- GFM+GFI+FOP+SIP+TSA
- GFM+GFI+FOP+TSA+CBM
- GFM+GFI+TSA+SIP+CBM



Anhang 4: Task-spezifische Kombination der aktivierten VLR für VIT (violett), WCT (grün), BST (rot) und SYT (blau). Kreisdiagramme zeigen die sprachaufgaben-spezifische Kombination der VLR-Aktivierungen für jeden Sprachaufgabendurchgang, in dem nicht alle möglichen VLR der jeweiligen Sprachaufgabe aktiviert wurden. Eine Analyse der task-spezifischen VLR-Aktivierung ergab, dass in VIT am häufigsten die VLR GFM und FOP, alleine oder in Kombination aktiviert wurden. Die häufigsten VLR-Kombinationen in WCT waren GFM alleine oder GFM+GFI+SIP+CBM oder GFM+GFI+FOP+SIP+CBM. Die meisten BST-Sessions aktivierten nur GFM. SYT aktivierte meist nur GFM, und die häufigsten Kombinationen waren GFM+GFI und GFM+FOP. *GFM* Gyrus frontalis medius, *GFI* Gyrus frontalis inferior, *FOP* Frontales Operculum, *TSA* Temporales Sprachareal, *SIP* Sulcus intraparietalis, *CBM* Cerebellum, *VIT* Vokalidentifikation, *WCT* Wörterketten, *BST* Beep-Stories, *SYT* Synonyme.

8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Entwicklungsneurologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt durchgeführt. Die Daten wurden an der Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, retrospektiv erhoben. Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgten unter Supervision meines Betreuers.

Datenerhebung, Interpretation und statistische Auswertung erfolgten eigenständig unter Anleitung von Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt durch mich. Die visuelle Auswertung der aktivierten Sprachareale erfolgte durch mich auf Basis der durch Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt erstellten fMRT-Befunde und aufbauend auf den Ergebnissen der vorangegangenen fMRT-Validierungsstudie aus unserer Klinik (Meinhold et al., 2020). Durch Identifikation von 4 weiteren valide lateralisierenden Spracharealen und Bestimmung einer optimierten Reihenfolge der Sprach-fMRT-Tasks sowie Einführung eines vereinfachten Lateralisierungsindex unter Verwendung von 17 mittels fMRT aktivierten Spracharealen konnte durch die vorliegende Arbeit die Durchführung und Auswertung pädiatrischer fMRT für die klinische Routine verbessert werden.

Wesentliche Ergebnisse und Abbildungen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der Publikation „Krafft H, Staudt M. Clinical speech fMRI in children and adolescents: development of an optimal protocol and analysis algorithm. doi: 10.1007/s00062-021-01097-z“ in der Fachzeitschrift *Clinical Neuroradiology* 2021 vorab publiziert („published online“ 6. Oktober 2021) und in der vorliegenden Arbeit zitiert als: Krafft und Staudt, 2021. Entsprechend der beiliegenden Erklärung meines Doktorvaters, Supervisors und Koautors der gemeinsamen Publikation, Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt können alle Arbeitsschritte dieser Publikation als Eigenanteil meiner Dissertation gewertet werden.

Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch meinen Betreuer Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den

Hannah Krafft

9 Teilveröffentlichungen

9.1 Publikationen

Krafft H, Staudt M.

Krafft H, Staudt M. Clinical Speech fMRI in Children and Adolescents: Development of an Optimal Protocol and Analysis Algorithm. Clin Neuroradiol. 2021 Oct 6. doi: 10.1007/s00062-021-01097-z. Epub ahead of print. PMID: 34613421, *zitiert als: Krafft und Staudt, 2021.*

9.2 Kongresspräsentationen

Krafft H, Staudt M.

Clinical speech fMRI in children and adolescents: development of an optimal protocol and analysis algorithm, 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Salzburg 2021 (*oral presentation accepted*).

Krafft H, Pieper T, Kudernatsch M, Hofer W, Staudt M.

Speech fMRI in Children, Adolescents and Young Adults: Identification and Evaluation of an Optimal Study Design and Analysis Algorithm. Neuropediatrics 2019; 50(S 02): S1-S55 DOI: 10.1055/s-0039-1698243 (*2. Posterpreis der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugend Jahrestagung München 2019*).

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ganz herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt, Chefarzt der Abteilung für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der zur Durchführung dieser Promotion erforderlichen Daten sowie besonders für die ausgezeichnete Betreuung und stets konstruktive Unterstützung bei allen Fragen der Datenerhebung und -auswertung sowie bei der Erstellung der gemeinsamen Publikation und der vorliegenden Dissertationsschrift.

Außerdem danke ich dem gesamten Team der Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth für die freundliche Aufnahme und hilfreiche Unterstützung vor Ort bei allen klinischen, technischen und organisatorischen Fragen. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Till Hartlieb, Frau Dr. Monika Mannherz, Frau Dr. Svetlana Moiseeva, Frau Dr. Jun Nitanda, Herrn Dipl.-Med. Tom Pieper und Frau Dr. Andrea Zsoter für die klinisch-praktische Einführung, die wertvollen inhaltlichen Anregungen und den klinischen Bezug zur komplexen Thematik der Epilepsiechirurgie während einer lehrreichen und spannenden Famulatur sowie bei Frau Imke Arbinger, Frau Manuela Berwanger und Frau Andrea Gottbrath für die stets hilfsbereite organisatorische Unterstützung bei allen Planungs- und Auswertungsfragen.

Zum Schluss bedanke ich mich von Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden für die stets liebevolle Unterstützung.