

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

**Sprach-fMRT bei Kindern vor epilepsie-chirurgischen
Eingriffen: eine Validierungsstudie**

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

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

**vorgelegt von
Meinhold, Theresa Felicia Christina**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1.Berichterstatter: Professor Dr. M. Staudt

2.Berichterstatter: Privatdozent Dr. B Bender

Tag der Disputation: 20.06.2023

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| 1 EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 Medikamentöse Epilepsitherapie und Therapieresistenz | 1 |
| 1.2 Chirurgische Epilepsitherapie..... | 1 |
| 1.3 Prächirurgische Diagnostik | 2 |
| 1.4 Der BOLD Effekt | 3 |
| 1.5 Sprachlateralisation..... | 5 |
| 1.5.1 Der Wada-Test..... | 5 |
| 1.5.2 Das Sprach-fMRT | 7 |
| 1.6 Fragestellung | 10 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN..... | 12 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 12 |
| 2.2 Ethik-Kommission | 13 |
| 2.3 Sprachlateralisation mittels Wada-Test..... | 13 |
| 2.3.1 Hemisphärischer Spracherhaltungsindex | 14 |
| 2.4 Sprachlateralisation mittels Hemisphärotomie | 17 |
| 2.5 Technische Details zur Durchführung der Sprachaufgaben | 17 |
| 2.6 FMRT-Sprachaufgaben..... | 19 |
| 2.7 Datengewinnung und –analyse | 22 |
| 2.8 Definitionen der “regions of interest” (ROIs)..... | 23 |
| 2.9 Validitätskriterien der regions of interest | 25 |
| 3 ERGEBNISSE..... | 26 |
| 3.1 Patientenkollektiv und Ergebnisse der Sprachlateralisation | 26 |
| 3.2 Aufgaben-spezifische Analyse der regions of interest..... | 29 |
| 3.2.1 Valide regions of interest | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.2 Nicht-valide regions of interest..... | 31 |
| 3.2.3 Cerebelläre Aktivierungen..... | 31 |
| 3.3 Unterschiede und Analyse der einzelnen Tasks | 33 |
| 4 DISKUSSION | 36 |
| 4.1 Diskussion der Ergebnisse..... | 36 |
| 4.1.1 Diskussion der validen ROIs unter Berücksichtigung aktueller Literatur | 36 |
| 4.1.1.1 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Gyrus frontalis inferior und frontalem Operculum | 37 |
| 4.1.1.2 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Gyrus frontalis medius | 40 |
| 4.1.1.3 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Temporalen Sprachareal | 41 |
| 4.1.1.4 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Sulcus intraparietalis | 42 |
| 4.1.1.5 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Cerebellum..... | 42 |
| 4.1.2 Zusammenfassende Evaluation der einzelnen Tasks der Studie | 43 |
| 4.2 Patientenbeispiele zur Übertragung klinischer Daten für wissenschaftliche Zwecke..... | 45 |
| 4.3 Limitationen der Studie | 47 |
| 4.4 Fazit und Ausblick..... | 49 |
| 5 ZUSAMMENFASSUNG | 51 |
| 6 LITERATURVERZEICHNIS | 53 |
| 7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT | 66 |
| 8 VERÖFFENTLICHUNGEN | 68 |
| 9 DANKSAGUNG | 69 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------|--|
| A1 | primäre Hörrinde |
| BA | Brodman Areal |
| BL | bilateral/Bilateralität |
| BOLD | Blood Oxygenation Level Dependent |
| BST | Beep-Story Aufgabe |
| CBM | Cerebellum/Kleinhirn |
| DNT | Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EPI | Echo-Planar-Imaging |
| FCD | fokale kortikale Dysplasie |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FOP | Frontales Operculum |
| GA | Gyrus angularis |
| GFI | Gyrus frontalis inferior |
| GFM | Gyrus frontalis medius |
| HHE | Hemiconvulsion-Hemiplegie-Epilepsy Syndrom |
| HRO | Hemisphärotomie |
| IAP | intracarotid amobarbital procedure |
| IQ | Intelligenzquotient |
| L | links |
| LI | Lateralitätsindex |
| M | Männlich |
| MM | Millimeter |
| MS | Millisekunden |
| MEG | Magnetoenzephalographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Occ. | occipital |
| Par. | parietal |
| R | rechts |
| ROI | region of interest |

| | |
|-------|-----------------------------|
| S1M1 | Zentralregion |
| SIP | Sulcus intraparietalis |
| SYT | Synonymaufgabe |
| T2* | T2*- Wichtung/Sequenz |
| Temp. | temporal |
| TSA | Temporales Sprachareal |
| U | unilateral |
| VIT | Vokalidentifikationsaufgabe |
| W | weiblich |
| WKT | Wörterkettenaufgabe |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Hämodynamische Antwortfunktion..... | 5 |
| Abbildung 2: Flowchart zur Bestimmung der Sprachlateralisation durch den Wada-Test..... | 16 |
| Abbildung 3: Beispiel für VIT Aufgabe | 21 |
| Abbildung 4: Beispiel für SYT Aufgabe | 21 |
| Abbildung 5: Übersicht „regions of interest“ | 24 |
| Abbildung 6: Hemisphärischer Spracherhaltungsindex | 29 |
| Abbildung 7: Übersicht über valide ROIs..... | 30 |
| Abbildung 8: 4x6 Matrix..... | 32 |
| Abbildung 9: Sessions mit lateralisierenden Aktivierungen in validen ROIs... | 34 |
| Abbildung 10: Anzahl an korrekt lateralisierten fMRT Untersuchungen | 35 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Patienten Kohorten | 27 |
| Tabelle 2: Patienten Eigenschaften | 28 |

1 EINLEITUNG

1.1 Medikamentöse Epilepsitherapie und Therapieresistenz

Die medikamentöse Therapie ist der Grundpfeiler der Epilepsitherapie. Bei mehr als 70% der Patienten mit Epilepsie kann mit einer adäquaten antikonvulsiven Therapie eine Anfallskontrolle erzielt werden (Kwan et al. 2011). Wird mit einer adäquaten medikamentösen Behandlung bestehend aus zwei Antiepileptika als Mono- oder Kombinationstherapie keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht, spricht man von einer therapieresistenten Epilepsie (Kwan et al. 2010). Adäquate Therapie bedeutet Medikamentengabe in richtiger Dosierung, für eine ausreichend lange Zeit sowie Einsatz eines passenden Medikaments für den jeweiligen Epilepsietyp. Die Chance, bei solchen Patienten mit zusätzlicher antiepileptischer, medikamentöser Therapie Anfallsfreiheit zu erreichen, ist gering. Um bei einem Patienten von „Anfallsfreiheit“ zu sprechen, dürfen keine Anfälle innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten sein oder seit einer Zeitspanne, länger als dreimal so lang, wie das längste Intervall zwischen zwei Anfällen innerhalb der letzten 12 Monate vor der Therapie, je nachdem welche Zeit länger ist (Kwan et al. 2010). Patienten mit häufigen Anfällen vor Behandlungsbeginn, schlechtem Ansprechen auf die initiale medikamentöse Therapie, positiver Familienanamnese und Patienten mit strukturellen Anomalien haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Therapieresistenz zu entwickeln (Kwan und Brodie 2000; Hitiris et al. 2007). Die sichere Identifizierung von therapieresistenten Patienten ist besonders wichtig, um eine frühzeitige Anbindung an ein Epilepsiezentrum mit der Möglichkeit einer umfassenden Abklärung auch chirurgischer Optionen zu gewährleisten.

1.2 Chirurgische Epilepsitherapie

Eine chirurgische Epilepsitherapie stellt nur für eine verhältnismäßig kleine, sorgfältig selektierte Gruppe an Patienten eine Therapieoption dar. Indikationen

für eine Überweisung an ein spezialisiertes Epilepsiezentrum zur weiteren Abklärung sind das Vorliegen einer pharmakorefraktären Epilepsie, stark beeinträchtigende Anfälle, Kinder mit bestimmten strukturellen Hirnläsionen oder nicht eindeutig definierten Epilepsiesyndromen (Cross et al. 2006). Zu den häufigsten Ätiologien in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie zählen die fokale kortikale Dysplasie, Tuberoöse Sklerose, glioneurale Tumore, perinatale ischämische Läsionen, Polymikrogyrie, Hemimegalenzephalie und das Sturge-Weber-Syndrom (Cross et al. 2006). Eine frühzeitige operative Therapie ist besonders im Hinblick auf Entwicklungsstagnation und –rückschritte bei katastrophaler Epilepsie im Kindesalter wichtig (Cross et al. 2006; Holthausen et al. 2013). Die Zeitspanne zwischen Diagnose einer Epilepsie und Abklärung chirurgischer Therapiemöglichkeiten ist jedoch immer noch sehr lange (Cross et al. 2006; Ryvlin et al. 2014; Berg et al. 2014; Bajer et al. 2020).

1.3 Prächirurgische Diagnostik

Um einen epilepsiechirurgischen Eingriff möglich zu machen, muss das epileptogene Areal genau definierbar sein, ebenso müssen mögliche neurologische und psychologische Folgen durch den Eingriff abgewogen werden. Die prächirurgische Diagnostik dient daher der Identifizierung der epileptogenen Zone und der Abklärung neurologischer und kognitiver Funktionen in diesem Areal, die durch den operativen Eingriff beeinträchtigt werden können. Zur Evaluation möglicher chirurgischer Kandidaten kommen konventionelle, interiktale EEG-Untersuchungen, Schlaf-EEG, sowie Langzeit EEG-Video-Monitoring zur gleichzeitigen Aufzeichnung epileptischer Anfälle mit deren Anfallssemiologie und EEG-Anfallsmuster zum Einsatz. Ist die epileptogene Zone mittels Oberflächen-EEG schwer zu identifizieren, kann ein invasives EEG-Monitoring mittels Tiefenelektroden bzw. Gitter- und Streifenelektroden indiziert sein. Zudem bekommen alle Kandidaten eine MRT Untersuchung zur Abklärung morphologischer Pathologien. Hierbei gibt es keine streng festgelegten MRT Protokolle, nur Übereinkünfte über die bevorzugten, hochauflösenden Sequenzen. Eine Beurteilung der Bilder durch Ärzte mit entsprechender

Erfahrung und in Zusammenschau der klinischen Symptome ist wünschenswert (Gaillard et al. 2009). Ebenfalls Teil der prächirurgischen Abklärung ist eine neuropsychologische Evaluation.

Epilepsiechirurgie befindet sich immer in einem Spannungsfeld zwischen größtmöglichem Ausmaß der Resektion zur vollständigen Entfernung der anfallsgenerierenden Zone und kleinstmöglichem Ausmaß der Resektion zur Schonung eloquenter Areale. Eloquente Areale umfassen alle funktionell relevanten Areale, wie motorischen und sensorischen Kortex, Sehrinde und Sprachareale. Operationen in diesen Bereichen gehen möglicherweise mit neurologischen Defiziten einher. Zur genauen Abgrenzung dieser Areale kommen verschiedene funktionelle Verfahren, u.a. die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Magnetoenzephalographie (MEG) zum Einsatz. Auch mittels invasiver Diagnostik (subdurale Elektroden) können eloquente Areale identifiziert werden.

1.4 Der BOLD Effekt

Die Grundlage des fMRT ist der BOLD (blood oxygen level dependent) -Effekt, welcher erstmals von Ogawa beschrieben wurde (Ogawa et al. 1990). Er beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin. Hämoglobin ist im oxygenierten Zustand diamagnetisch und im desoxygenierten Zustand paramagnetisch. Desoxyhämoglobin führt zu lokalen Inhomogenitäten im Magnetfeld (schnellere Relaxation der Protonen in T2*) und vermindert damit das MR Signal (Buxton et al. 2004). Damit wirkt Hämoglobin als endogenes Kontrastmittel und die Oxygenierung des Blutes bestimmt die Signalgebung. Neuronale Aktivität im Gehirn geht mit hämodynamischen und metabolischen Veränderungen einher: Veränderungen des cerebralen Blutflusses, des cerebralen Blutvolumens und der Blutsauerstoffsättigung. Lokale Veränderungen der neuronalen Aktivität führen zur Anpassung des regionalen cerebralen Blutflusses (Fox und Raichle 1986). Dies wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Da bei neuronaler Aktivität die regionale cerebrale Durchblutung den gesteigerten Sauerstoffverbrauch um

ein Vielfaches übersteigt, kommt es zu einer im Vergleich zur Desoxyhämoglobin-Konzentration erhöhten regionalen Oxyhämoglobin-Konzentration und damit zu einem erhöhten BOLD Signal (lokale Vergrößerung von $T2^*$) (Kwong et al. 1992). Das heißt, dass die lokale Sauerstoffausschöpfung nicht in dem Maße gesteigert wird wie die regionale cerebrale Durchblutung. Diese Veränderungen der Oxygenierung können in $T2^*$ -gewichteten Sequenzen im BOLD-fMRT dargestellt werden und stellen somit eine indirekte Messung der synaptischen Aktivität dar (Logothetis et al. 2001). In fMRT Untersuchungen werden neuronale Antworten auf einen Stimulus analysiert. Je nachdem, welche funktionellen Hirnareale untersucht werden sollen, gibt es unterschiedliche Stimuli; beispielsweise Sprachaufgaben, motorische Aufgaben, akustische, visuelle oder sensorische Reize. Der Zeitverlauf der auf den Stimulus durch den BOLD-Effekt hervorgerufenen MR-Signaländerung wird auch hämodynamische Antwortfunktion genannt (siehe Abbildung 1). Sie zeigt eine charakteristische Form und einen konstanten zeitlichen Verlauf. Die BOLD-Antwort tritt verzögert, ca. 1-2 Sekunden nach dem Stimulus, auf. Initial kommt es zu einem Abfall des MR-Signals (initial dip), was durch einen zunächst erhöhten Sauerstoffbedarf und damit vermehrt anfallendem Desoxyhämoglobin erklärt wird, welches das regionale Signal vermindert. Daraufhin steigt das BOLD-Signal durch die nun stark gesteigerte regionale Durchblutung (oxygeniertes Hämoglobin) rasch an und nach circa 5-6 Sekunden ist das Intensitätsmaximum erreicht, woraufhin sich, ggf. nach einer kurzen Deaktivierungsphase (post stimulus undershoot), wieder das Ausgangsniveau einstellt (Buxton et al. 2004).

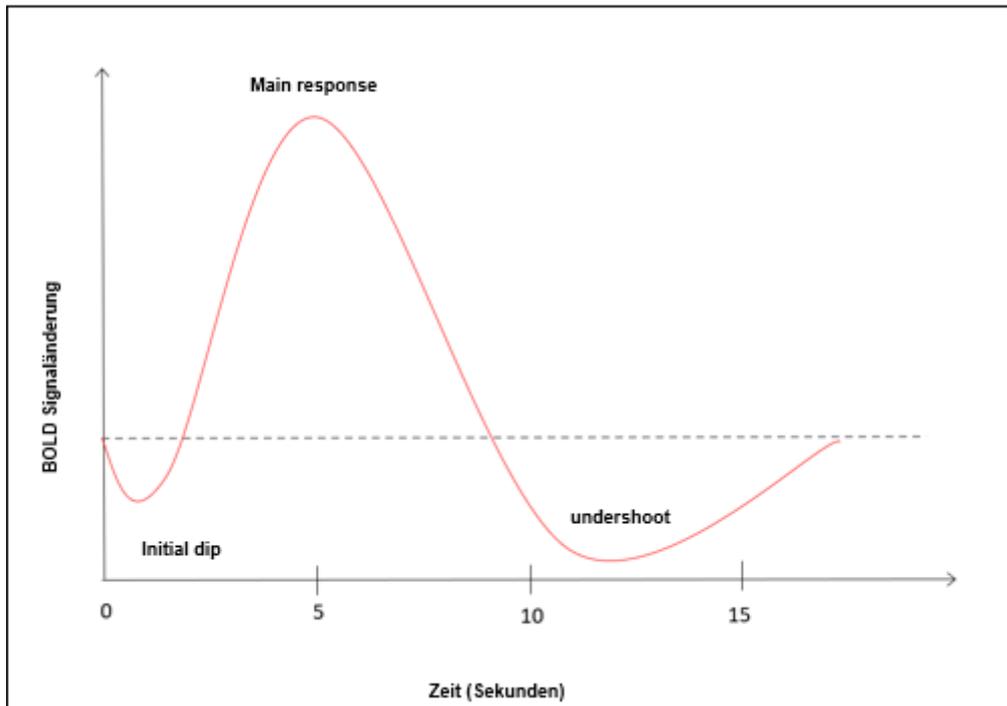


Abbildung 1: Hämodynamische Antwortfunktion:

Darstellung der zeitlichen MR-Signalländerung als Reaktion auf einen Stimulus. Nach ca. 5-6 Sekunden ist das Maximum der Antwort aufgrund einer stark gesteigerten regionalen Hirndurchblutung und damit gesteigerten Angebot an Oxyhämoglobin erreicht.

1.5 Sprachlateralisation

1.5.1 Der Wada-Test

Betreffen Operationen potentiell sprachrelevante Kortexareale, so ist die Identifizierung der hemisphärischen Sprachlateralisation elementar. Seit über 50 Jahren wird hierfür die Sprachtestung während selektiver Anästhesie einer Hemisphäre, der sogenannte Wada-Test (auch intracarotid amobarbital procedure) angewendet (Wada und Rasmussen 2007). Der erste Wada-Test zur Sprachlateralisation wurde 1949 von Dr. Juhn Wada an der Hokkaido University School of Medicine in Japan durchgeführt. Später wurde diese Methode auch zur Lateralisation von Gedächtnisfunktionen weiterentwickelt (Milner 1962), wobei die Ergebnisse im Vergleich zur Sprachlateralisation weniger verlässlich sind

(Szabó und Wyllie 1993). Das herkömmliche, für den Wada-Test verwendete, Amobarbital ist heute kaum noch verfügbar, sodass nun mehr andere Anästhetika zum Einsatz kommen. Hier hat sich Propofol als am besten untersuchte und verträgliche Alternative etabliert (Patel et al. 2011; Gröppel et al. 2021; McCleary et al. 2018). Der Wada-Test wird immer noch als aktueller Goldstandard in der Lateralisation von Sprachfunktionen angesehen; er birgt jedoch einige Risiken und Nachteile: Die Angiographie und Katheterisierung der Karotisarterien als Teil der Wada-Prozedur beinhaltet das Risiko von ischämischen und hämorrhagischen Komplikationen der Katheterangiographie, sowie die Exposition mit ionisierender Strahlung (Ammerman et al. 2005; Dion et al. 1987; Loddenkemper et al. 2008). Weiterhin besteht das Risiko des Scheiterns des Wada-Tests aufgrund nicht ausreichender Anästhesie oder weil Patienten aufgrund von Subvigilanz nicht mehr kooperieren (Malmgren et al. 1992; Meador 2004; Meador und Loring 1999). Außerdem ist die Zeit, welche für die Sprachtestung zur Verfügung steht, aufgrund des kurzen effektiven Wirkzeitraums des Amobarbital, begrenzt. Der Wada-Test stellt für Patienten, insbesondere für Kinder, eine nicht zu unterschätzende emotionale Belastung dar (Hamer et al. 2000b; Masia et al. 2000). Ein weiterer Nachteil ist, dass die Ergebnisse verschiedener Zentren und verschiedener Patienten, aufgrund unterschiedlicher Auswertungsprotokolle und dem Fehlen einer standardisierten Durchführung, schwierig zu vergleichen sind (Trenerry und Loring 1995).

Folgende Aspekte sind für die Beurteilung und Auswertung des Wada-Test Ergebnisses wichtig:

Der Wada-Test stellt – im Gegensatz zum fMRT- einen Inaktivierungstest dar. Er simuliert daher bei Anästhesie einer Hemisphäre eine mögliche post-operative Situation. Eloquenten Areale, die in dieser Hemisphäre liegen, werden durch das Amobarbital kurzzeitig ausgeschaltet. Somit kann der Wada-Test eine Aussage über die Sprachfunktionen der anästhesierten Hemisphäre geben. Gleichzeitig können daraus indirekt Schlüsse über die noch funktionstüchtigen Sprachareale der kontralateralen Hemisphäre und deren sprachliche Kompensationsmöglichkeiten gezogen werden. Der Wada-Test trifft eine

Aussage über die sprachdominante Hemisphäre eines Patienten. Er kann sprachliche Funktionen innerhalb der Hemisphäre nicht lokalisieren.

1.5.2 Das Sprach-fMRT

Aufgrund der genannten Nachteile wurden erhebliche Bemühungen unternommen, alternative, nicht-invasive Verfahren zur Sprachlateralisation zu entwickeln. Das fMRT wird zu diesem Zweck bei Erwachsenen und Kindern seit mehr als 20 Jahren eingesetzt (Reviews: (Bauer et al. 2014; Collinge et al. 2017; Dym et al. 2011; Szaflarski et al. 2017)) und ist heute ein etabliertes, nicht-invasives Routineverfahren zur Bestimmung der hemisphärischen Sprachlateralisation.

Bei erwachsenen Patienten wurde dieses Verfahren schon in vielzähligen Studien mit dem Wada-Test als Goldstandard validiert (Baciu et al. 2001; Baciu et al. 2005; Bahn et al. 1997; Benke et al. 2006; Benson et al. 1999; Binder et al. 1996; Carpentier et al. 2001; Chlebus et al. 2007; Deblaere et al. 2004; Desmond et al. 1995; Gutbrod et al. 2012; Lehericy et al. 2000; Rutten et al. 2002a; Springer et al. 1999; Woermann et al. 2003; Yetkin et al. 1998; Janecek et al. 2013; Szaflarski et al. 2008). Derartige Daten zu pädiatrischen Patienten sind seltener (Adcock et al. 2003; Arora et al. 2009; Hertz-Pannier et al. 1997; Jones et al. 2011; Kesavadas et al. 2007; Liégeois et al. 2002; Rodin et al. 2013; Sabbah et al. 2003; Spreer et al. 2002; Suarez et al. 2014; Szaflarski et al. 2008) und umfassen relative kleine pädiatrische Kohorten [n = 13 (Suarez et al. 2014), n = 9 (Jones et al. 2011), n = 7 (Arora et al. 2009; Hertz-Pannier et al. 1997; Rodin et al. 2013), n = 5 (Kesavadas et al. 2007), n = 4 (Liégeois et al. 2002; Sabbah et al. 2003; Spreer et al. 2002), and n = 1 (Adcock et al. 2003; Szaflarski et al. 2008)]. Ein kürzlich erschienener Review (Collinge et al. 2017) fasst die meisten dieser Studien zusammen und fand eine Gesamtkonkordanz mit dem Wada-Test von nur 75,5%. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass mehr Studien an rein pädiatrischen Kohorten nötig sind, da es hier zu wenig Daten gibt. Weiterhin sei es wichtig, sich auf verlässliche statistische Auswertestrategien und Testparadigmen festzulegen. Das war auch das Ziel unserer Studie (siehe auch

Fragestellung), nämlich Wada-Test und fMRT Ergebnisse in einer größeren, überwiegend pädiatrischen Kohorte zu vergleichen.

In früheren Studien wurde eine große Anzahl unterschiedlicher fMRT Sprachaufgaben verwendet: Viele Autoren benutzten **stille Wortgenerierungsaufgaben**, wie Finden von Wörtern zu einem vorgegebenen Buchstaben (Adcock et al. 2003; Arora et al. 2009; Hertz-Pannier et al. 1997; Jones et al. 2011; Rodin et al. 2013; Sabbah et al. 2003; Rutten et al. 2002a), Finden von Nomen, die in eine vorgegebene Kategorie passen (Arora et al. 2009; Hertz-Pannier et al. 1997; Kesavadas et al. 2007; Sabbah et al. 2003; Korman et al. 2010), Finden von Verben, die mit einem Nomen in Verbindung stehen (Szaflarski et al. 2008; Kesavadas et al. 2007; Liégeois et al. 2002; Rodin et al. 2013; Korman et al. 2010; Norrelgen et al. 2015; Shurtleff et al. 2010), Finden eines gegensätzlichen Begriffs zu einem vorgegebenen Adjektiv (Suarez et al. 2014), Benennung visuell präsentierter Objekte (Rodin et al. 2013) oder die Wiederholung eines akustisch präsentierten Wortes (Rodin et al. 2013). Eine Validierung mit dem Wada-Test wurde bei folgenden Wortgenerierungsaufgaben durchgeführt: Wortgenerierung zu einem vorgegebenen Buchstaben (Rutten et al. 2002a; Adcock et al. 2003; Arora et al. 2009; Hertz-Pannier et al. 1997; Jones et al. 2011; Rodin et al. 2013; Sabbah et al. 2003), Wortgenerierung zu einer vorgegebenen Kategorie (Arora et al. 2009; Hertz-Pannier et al. 1997; Kesavadas et al. 2007; Sabbah et al. 2003), Verbgenerierungsaufgabe (Kesavadas et al. 2007; Szaflarski et al. 2008; Liégeois et al. 2002; Rodin et al. 2013), Objekt-Benennungsaufgabe (Rodin et al. 2013) und der Wortwiederholungsaufgabe (Rodin et al. 2013). Durch diese stillen Wortgenerierungsaufgaben können bei kooperativen Probanden konstante und kräftige kortikale Aktivierungen im fMRT hervorgerufen werden. Ein großer Nachteil dieses Aufgabentyps ist jedoch, dass es nicht möglich ist, direkt zu überprüfen, was der Patient tatsächlich während der Aufgabe macht. Theoretisch könnte dieser Nachteil dadurch behoben werden, dass die Patienten die Aufgabe laut ausführen, d.h., dass die Patienten die Wörter nicht still generieren, sondern tatsächlich laut sprechen, und es damit möglich wäre, die Antworten

aufzunehmen. Sprechen im fMRT-Scanner produziert jedoch oft schwere Bewegungsartefakte, sodass „laute“ Taskdesigns meist eine geringe Erfolgsrate haben. Einige Autoren berichteten aber von kleinen Patientenzahlen, bei denen die Sprachlateralisation mit laut gesprochenen Aufgaben zu einer erfolgreichen Sprachlateralisation geführt hat (Hertz-Pannier et al. 1997; Barch et al. 1999; Huang et al. 2002).

Eine andere Möglichkeit, die Aufgabenausführung während der fMRT Untersuchung zu kontrollieren, ist die Verwendung von **Entscheidungsaufgaben**. Bei diesen Aufgaben wird den Patienten eine linguistische Aufgabe präsentiert, welche eine Ja/Nein Entscheidung und die Antwortgabe durch Drücken eines Knopfes erfordert (Arora et al. 2009; Jones et al. 2011; Rodin et al. 2013; Spreer et al. 2002; Szaflarski et al. 2008; Sepeta et al. 2016). Eine Validierung mit dem Wada-Test für derartige Entscheidungsaufgaben gibt es für eine Beschreibungs-Entscheidungsaufgabe (Hören von kurzen Sätzen, welche entweder Sinn ergeben oder nicht) (47), eine Kategorie-Entscheidungsaufgabe (Hören eines Wortes und Entscheidung, ob dieses Wort in eine vorgegebene Kategorie gehört) (Rodin et al. 2013), eine Reim-Entscheidungsaufgabe (Jones et al. 2011), eine Synonym-Entscheidungsaufgabe (Spreer et al. 2002), eine semantische Entscheidungsaufgabe (Entscheidung, ob ein Tier sowohl heimisch in den USA ist als auch von Menschen genutzt wird) (Szaflarski et al. 2008) und eine Satzverständnisaufgabe (Entscheidung, ob akustisch oder visuell präsentierte Sätze grammatisch und inhaltlich korrekt sind) (Arora et al. 2009).

Für die jüngsten oder kognitiv beeinträchtigten Patienten wurden **Höraufgaben**, d.h. passives Hören einer Geschichte, verwendet (Jones et al. 2011; Suarez et al. 2014; Korman et al. 2010; Norrelgen et al. 2015) und mit dem Wada-Test validiert (Suarez et al. 2014; Jones et al. 2011). Hier kann ebenfalls die Taskdurchführung während der Untersuchung nicht überprüft werden. Zudem erzeugen diese Aufgabentypen typischerweise eher bilaterale temporale Aktivierungen; wenn jedoch lateralisierende Aktivierungen auftraten, konnte eine Übereinstimmung dieser Aktivierungen mit dem Wada-Test gezeigt werden (Jones et al. 2011; Suarez et al. 2014).

In unserer Gruppe wurden einige fMRT Sprachaufgaben entwickelt, welche nicht die Nachteile der oben genannten Ansätze aufweisen: Anstatt der simplen Höraufgabe wurde die **Beep-Story Aufgabe (BST)** (Wilke et al. 2005) eingeführt. Weiterhin wurde eine kinderfreundliche Entscheidungsaufgabe entwickelt: Die **Vokalidentifikationsaufgabe (VIT)** (Wilke et al. 2006). Für ältere Kinder wurde die **Synonymaufgabe (SYT)** (Wilke et al. 2006) verwendet. Schlussendlich wurde als stille Wortgenerierungsaufgabe die **Wörterkettenaufgabe (WKT)** (Staudt et al. 2002) eingeführt. (Für eine genaue Beschreibung der Aufgaben siehe Methoden).

Im pädiatrischen Epilepsiezentrum in Vogtareuth wurden seit 2009 so viele Aufgaben wie möglich aus diesem Aufgabenpool zur klinischen Sprachlateralisation angewendet.

Die Verwendung einer Reihe unterschiedlicher Aufgaben ist hilfreich, um verschiedene kortikale Sprachareale mit ihren unterschiedlichen linguistischen Komponenten darzustellen (Lehéricy et al. 2000; Ramsey et al. 2001; Gaillard et al. 2004; Rutten et al. 2002b); zudem ist die Zuordnung einer hemisphärischen Sprachdominanz verlässlicher, wenn sie auf dem Ergebnis mehrerer verschiedener Aufgaben basiert, vor allem bei Patienten mit bilateraler Sprachlateralisation (Rutten et al. 2002a). Dies wurde auch durch Wada-Test Validierungsstudien bestätigt (Lehéricy et al. 2000; Rutten et al. 2002a; Arora et al. 2009; Gaillard et al. 2004). Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit, essentielle Sprachareale zu identifizieren und die Interpretation von Lateralität wird erleichtert, da fast alle fMRT Scans einen gewissen Anteil an bilateralen Aktivierungen aufweisen (Binder et al. 1996; Hertz-Pannier et al. 1997; Gaillard et al. 2000).

1.6 Fragestellung

Bis auf die Wörterkettenaufgabe wurde bisher keine der vier fMRT Sprachaufgaben mit Goldstandards in einer vorwiegend pädiatrischen Kohorte validiert (Deblaere et al. 2004). Diese Validierung der Taskreihe war das

Hauptziel meiner Doktorarbeit. Ein weiteres Ziel meiner Doktorarbeit war, Aufgaben-spezifische Strategien zu finden, um das klinische fMRT zu beurteilen. Dies war motiviert durch die Tatsache, dass frühere Studien unterschiedliche Lateralisierungspotentiale bei Verwendung unterschiedlicher Aufgaben und Regionen zeigten: Hertz-Pannier et al. (Hertz-Pannier et al. 1997) beschrieben, dass in ihrer Wortgenerierungsaufgabe die frontalen Aktivierungen am stärksten ausgeprägt waren und bei allen Kindern beobachtet wurden, im Gegensatz zu temporalen Aktivierungen, welche inkonstant aktiviert waren. Liégeois et al. (Liégeois et al. 2002) nutzen eine stille Verbgenerierungsaufgabe und konzentrierten sich auf den Gyrus frontalis inferior als region of interest; sie fanden hier exzellente Konkordanz mit dem Wada-Test. Suarez et al. (Suarez et al. 2014) beschrieben eine stärkere Lateralisierung im Gyrus frontalis inferior in ihrer aktiven Sprachaufgabe (Generierung von Wörtern mit gegensätzlicher Bedeutung), wohingegen die passive Sprachaufgabe (Geschichts-Höraufgabe) eine stärkere Lateralisierung in temporoparietalen Arealen zeigte. Spreer et al. (Spreer et al. 2002) verwendete eine semantische Entscheidungsaufgabe und fand übereinstimmende Ergebnisse für frontale Lateralitätsindices (LI) und zwei nicht konkordante Ergebnisse für temporoparietale LIs.

Aus diesem Grund betrachtete ich in meiner Doktorarbeit frontale und temporale Areale separat und analysierte zusätzlich auch parietale Regionen und das Cerebellum für jeden Task.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Alle Patientendaten wurden retrospektiv aus den Datenbanken und digitalen Bildarchiven der Schön Klinik Vogtareuth erhoben.

Es konnten insgesamt 36 Patienten gefunden werden, welche im Rekrutierungszeitraum zwischen Januar 2008 und April 2018 im Rahmen der prächirurgischen Abklärung eine fMRT Untersuchung zur Sprachlateralisationsdiagnostik und jeweils zusätzlich entweder einen Wada-Test (28 Patienten) oder eine Hemisphärotomie mit unveränderten sprachlichen Fähigkeiten nach Operation (8 Patienten) erhalten hatten. Von den 28 Patienten, die einen Wada-Test erhalten hatten, mussten 5 Patienten aufgrund eines nicht aussagekräftigen Wada-Testergebnisses ausgeschlossen werden. Ein weiterer Patient musste aufgrund einer ergebnislosen fMRT Untersuchung ebenfalls ausgeschlossen werden. Zwei der 8 Patienten, die eine Hemisphärotomie erhalten hatten, mussten aufgrund einer ergebnislosen fMRT Untersuchung ausgeschlossen werden. Somit blieben 6 Patienten in der Hemisphärotomie Subgruppe und 22 Patienten in der Wada-Test Subgruppe. Insgesamt konnten demnach 28 Patienten in die Studie eingeschlossen werden; davon waren 17 Patienten weiblich und 11 männlich. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der fMRT Untersuchung lag zwischen 8,92 und 23,00 Jahren (medianes Alter $14,5 \pm 3,53$). Patienten wurden auch über das Alter von 18 Jahren in die Studie eingeschlossen, wenn für sie, aufgrund ihrer kognitiven Fähigkeiten, ebenfalls die kindgerechten fMRT Aufgaben verwendet wurden. Erwachsene Patienten ohne Entwicklungsverzögerung bzw. Verhaltensauffälligkeiten wurden ausgeschlossen. Das Alter bei Beginn der Epilepsie lag zwischen 4 Monaten und 13 Jahren. Das Patientenkollektiv beinhaltete eine heterogene Gruppe an Patienten mit Epilepsie Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Als häufigste Ätiologie fand sich die fokale kortikale Dysplasie (FCD). Detaillierte Informationen zu den einzelnen Studienpatienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

2.2 Ethik-Kommission

Die im Rahmen der Studie erfolgte retrospektive Datenauswertung an der Schön Klinik Vogtareuth wurde von der Ethik-Kommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt (Aktenzeichen Projekt-Nummer 638/2015BO2).

2.3 Sprachlateralisation mittels Wada-Test

Der Wada-Test wurde entsprechend klinischer Standards der Schön Klinik Vogtareuth durchgeführt. Bei jedem Patienten wurde am Tag vor dem eigentlichen Wada-Test ein sogenannter Prä-Wada-Test durchgeführt. Der Prä-Wada-Test ermöglichte es den Patienten, sich in einem (nicht invasiven) Probelauf auf die invasive und stressreiche Testung vorzubereiten, und erlaubte dem Untersucher, die Mitarbeit des Patienten während der Untersuchung und dessen individuellen, kognitiven Fähigkeiten einzuschätzen. In dem Prä-Wada-Test beantworteten die Patienten Fragen aus einem alternativen, standardisierten Sprach- und Gedächtnisprotokoll, sodass ihre jeweiligen, individuellen maximalen Bestleistungen, ohne Narkose einer Gehirnhälfte, als Punktwert korrekter Antworten dokumentiert werden konnten. Der individuelle Prä-Wada Punktwert wurde dann im Verhältnis zur möglichen Maximalpunktzahl (alle Aufgaben korrekt beantwortet) gesetzt. In unserem Patientenkollektiv lag dieser Quotient aus Prä-Wada Punktwert und Maximalpunktwert zwischen 91,34% und 100%. Dieser ermittelte individuelle Prä-Wada Punktwert galt nun als individueller Maximalpunktwert dieses Patienten.

Die Wahl der zu anästhesierenden Hemisphäre wurde anhand der klinischen Situation getroffen. Da der Wada-Test ein Inaktivierungstest ist, eignet er sich ideal, um die postoperative Situation zu simulieren. Daher erfolgte die Anästhesie immer zunächst in der Hemisphäre mit der strukturellen Läsion, welche einem möglichen epilepsiechirurgischen Eingriff zugänglich wäre, um die Möglichkeit einer ausgedehnteren Resektion in potentiell eloquente Areale abzuwägen. In

Fällen mit aussagekräftigem Ergebnis unter guten Testbedingungen wurde dann meist auf die Injektion der kontralateralen Hemisphäre verzichtet.

In unserem Studienkollektiv erhielten 14 der 22 Patienten eine bilaterale Injektion, d.h. eine serielle Anästhesie beider Hemisphären. Allerdings zeigte sich nur bei 10/14 Patienten ein aussagekräftiges Ergebnis nach Sprachtestung für beide Hemisphären. Bei 4 Patienten konnte trotz bilateraler Injektion nur eine Hemisphäre ausreichend beurteilt werden. Die übrigen 8 Patienten erhielten nur eine unilaterale Injektion (und danach Beendigung der Untersuchung). Somit lagen für meine Studie für 10 Patienten Wada Informationen über zwei Hemisphären vor, für 12 Patienten über nur eine Hemisphäre (8 mit unilateraler Injektion + 4 mit nur unilateraler Aussage trotz bilateraler Injektion).

Bei Patienten mit unilateralem Wada-Test kann nur dann eine eindeutige Zuordnung der hemisphärischen Sprachdominanz erfolgen, wenn die Anästhesie der Gehirnhälfte **nicht** zu einer Aphasie führt. In diesem Falle ist die nicht-injizierte Gehirnhälfte sprachdominant. Im anderen Falle, wenn die Anästhesie der Gehirnhälfte zu einer Aphasie führt, ist es nicht möglich, zu unterscheiden, ob eine einseitige Sprachdominanz auf der injizierten Seite vorliegt oder eine bilateral organisierte Sprache. Um dies abzuklären, müsste die Untersuchung um die Anästhesie und Testung der Gegenseite erweitert werden. 5 / 22 Patienten konnte aus diesem Grund keine eindeutige Sprachdominanz zugeordnet werden. Sie mussten daher aus der Studie ausgeschlossen werden.

2.3.1 Hemisphärischer Spracherhaltungsindex

Für die Patienten der Wada Subgruppe lagen mir die klinischen Protokollbögen der Wada-Test Auswertungen, sowie die abschließende deskriptive Beurteilung der Neuropsychologin vor. Vor dem Hintergrund, dass die vorliegenden Wada-Test Auswertungen vor allem der klinischen Fragestellung bezüglich möglicher Operabilität Rechnung trugen, sollten mit der Einführung eines Spracherhaltungsindex die Ergebnisse der Wada-Testungen wissenschaftlich objektiviert und kategorisiert werden, um eine möglichst standardisierte Zuordnung der Sprachlateralisation unserer Patienten mit erfolgreichen Wada-

Testungen vornehmen zu können. Der jeweilige absolute Punktwert nach unilateral durchgeführtem Wada-Test bzw. die jeweiligen absoluten Punktwerte nach bilateral durchgeführtem Wada-Test setzten wir ins Verhältnis zum individuellen maximalen, absoluten Prä-Wada Punktwert (individueller Maximalwert bei Prä-Wada). Damit erhielten wir von jedem Patienten ein (bei unilateralem Wada-Test) oder zwei (bei bilateralem Wada-Test) Prozentwerte. Um die unilateralen Wada-Test Ergebnisse als „Aphasie“ bzw. „keine Aphasie“ zu kategorisieren, wurde der „hemisphärische Spracherhaltungsindex“ entwickelt (Meinhold et al. 2020), mit dem eine Aussage bezüglich Sprachdominanz auch bei unilateralem Wada-Test möglich ist, da hier der in der Literatur üblicherweise verwendete Lateralitätsquotient nicht berechnet werden konnte.

$$\text{Spracherhaltungsindex} = \frac{\text{Punktwert nach Injektion rechts bzw. links}}{\text{Punktwert Prä-Wada}}$$

Erzielte Werte im Spracherhaltungsindex können von 0% (keine richtigen Antworten im Wada-Test) bis 100% (selbe Anzahl an richtigen Antworten wie im Prä-Wada-Test) reichen. Theoretisch wäre auch ein Wert >100% möglich, wenn der individuelle Bestwert im Prä-Wada bei der eigentlichen Wada-Testung überboten wird. Dies war in unserem Kollektiv nie der Fall.

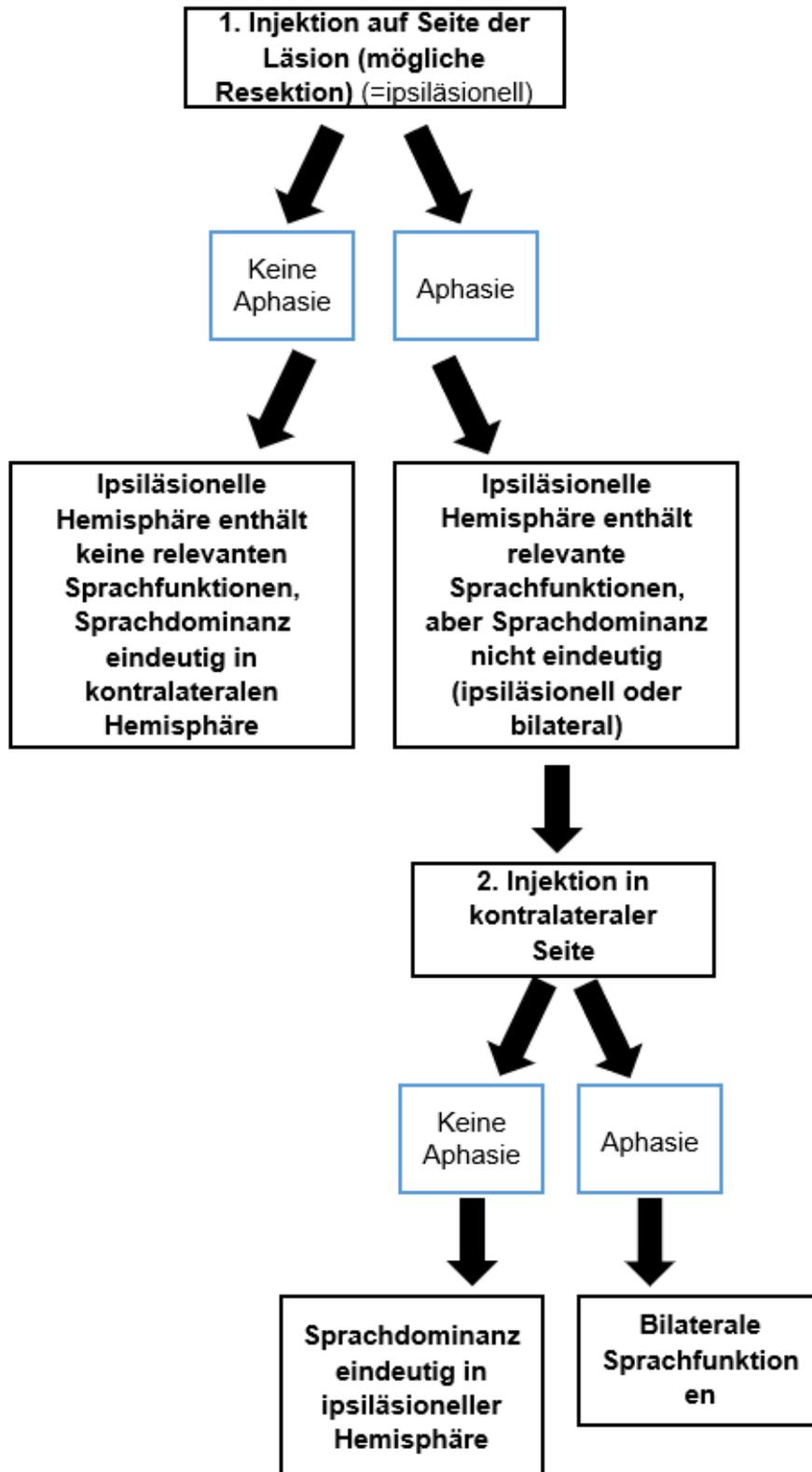


Abbildung 2

Flowchart zur Illustration des Vorgehens bei der Bestimmung der hemisphärischen Sprachlateralisation durch den Wada-Test. *Modifiziert nach (Meinhold et al. 2020).*

Der hemisphärische Spracherhaltungsindex meiner Doktorarbeit ist an die „hemispheric language capacity“ für unilaterale Wada-Tests von Wellmer et al. (Wellmer et al. 2005) angelehnt. Die Autoren setzten dort die erzielten Punktwerte nach Injektion jedoch in Relation zu den maximalen Testpunktwerten und nicht dem jeweiligen individuellen Bestwert eines Patienten. Diese Modifikation wurde hier eingeführt, um die individuellen kognitiven Fähigkeiten der Kinder besser berücksichtigen zu können.

2.4 Sprachlateralisation mittels Hemisphärotomie

Die Hemisphärotomien aller sechs Patienten wurden in vertikaler sagittaler Technik durchgeführt, so wie in der Schön Klinik Vogtareuth seit dem Jahr 2007 üblich. In den neuropsychologischen Sprachtestungen 6 Monate nach der Operation zeigten alle Patienten unveränderte sprachliche Fähigkeiten. Dies bestätigte bei allen Patienten die präoperative Lokalisierung der Sprachfunktionen in der kontraläsionellen Hemisphäre.

2.5 Technische Details zur Durchführung der Sprachaufgaben

Von jedem Patienten stand mindestens eine fMRT Untersuchung zur Verfügung. Insgesamt standen von den 23 Patienten 35 erfolgreiche fMRT-Untersuchungen und deren klinische Auswertung durch einen Spezialisten zur Verfügung.

Daraus erschließt sich, dass einige Patienten mehr als eine erfolgreiche fMRT Untersuchung erhalten hatten. Die Anzahl an fMRT Untersuchungen pro Patient lag zwischen einer Untersuchung und fünf Untersuchungen, wobei die meisten Patienten nur eine einzige fMRT Untersuchung erhalten hatten (n=15), 8 Patienten absolvierten jedoch mehr als eine fMRT Untersuchung (n=2: 6 Patienten, n=3: 1 Patient, n=5: 1 Patient). Um keine Verzerrung durch mehrere abhängige Untersuchungen desselben Patienten zu generieren, wurde von allen Patienten die mehr als eine fMRT Untersuchungen erhalten hatten, nur die jeweils zuletzt durchgeführte Untersuchung verwendet. Demnach wurden 23

erfolgreiche fMRT Untersuchungen analysiert. Während einer fMRT Untersuchung wurden unterschiedliche Kombinationen und Reihenfolgen unserer vier Aufgaben je nach Alter und kognitivem Vermögen der Patienten verwendet. Mindestens ein Task unserer Taskreihe wurde angewendet. Wenn möglich wurden die Aufgaben bei den meisten Patienten mehrmals, für gewöhnlich zweimal, gemessen (2 Sessions) um Aktivierungen auf Reproduzierbarkeit zu messen. Jede einzelne Session wurde unabhängig für jeden Patienten analysiert.

Vier verschiedene, bereits etablierte Sprachaufgaben standen für die fMRT Untersuchungen zur Verfügung (Wilke et al. 2005; Staudt et al. 2002; Wilke et al. 2006): Die Beep-Story Aufgabe, die Wörterkettenaufgabe, die Vokalidentifikationsaufgabe und die Synonymaufgabe.

Alle Tasks wurden in identischen Block Designs durchgeführt. Dabei wechselten sich Blöcke von jeweils 30 Sekunden mit aktiver Aufgabe (linguistisch) und Kontrollbedingung (nicht linguistisch) ab. Bei allen Patienten, die vor Juli 2013 getestet wurden, waren die Abstände zwischen zwei Stimuli fix (ein Stimulus alle 5 Sekunden) (Lidzba et al. 2011; Wilke et al. 2006). Nach Juli 2013 wurde dieses Aufgabendesign leicht abgewandelt, indem für die Synonymaufgabe (SYT) und die Vokalidentifikationsaufgabe (VIT) eine „self-paced“ Komponente eingeführt wurde. Durch diese Modifikation kann der Patient die Geschwindigkeit der Slide-Show selber bestimmen, d.h. der nächste Stimulus wird dann präsentiert, wenn der Patient den Antwortknopf drückt. Dadurch konnte die Rate an erfolgreichen fMRT Durchläufen erhöht werden (Máté et al. 2016). Dies galt vor allem für Patienten mit hohem Intelligenzquotienten (IQ) (für welche 5 Sekunden pro Stimulus zu langsam war) und gleichermaßen für Patienten mit niedrigem IQ (welche länger als 5 Sekunden zur Bearbeitung eines Stimulus benötigen). Das Aktivierungsmuster im Gehirn bei Anwendung dieser beiden Aufgabendesigns ist jedoch dasselbe (Máté et al. 2016), sodass die jeweiligen Untersuchungen auch bei leicht unterschiedlichen Taskdesigns kombiniert und gemeinsam analysiert werden konnten. Für die Wörterkettenaufgabe und die Beep-Story Aufgabe wurde immer dasselbe Aufgabendesign verwendet.

Zur Präsentation der Stimuli wurde die Presentation Software verwendet (version 0,76: Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA). Jeder Patient wurde mit einer MR kompatiblen Video-Brille (Resonance Technology, Los Angeles, United States) zur Darstellung visueller Stimuli und MR kompatiblen Kopfhörern (Resonance Technology, Los Angeles, United States) für Instruktionen und zur Geräuschkämpfung ausgestattet. Außerdem erhielt jeder Patient ein oder zwei Controller (mit je zwei Knöpfen pro Controller). Patienten, welche beide Hände ausreichend einsetzen konnten, verwendeten beide Hände zum Drücken der Antwortknöpfe (ja=links, nein=rechts), wohingegen Patienten mit schwerer Hemiparese nur die nicht-paretische Hand zum Drücken der Antwortknöpfe verwendeten.

2.6 FMRT-Sprachaufgaben

Aktivierungen in sprachrelevanten Regionen wurden durch die Anwendung vier verschiedener fMRT Paradigmen erzeugt. Alle vier Sprach-Tasks waren bereits etabliert und wurden erfolgreich an pädiatrischen Patienten angewendet (Wilke et al. 2005; Wilke et al. 2006; Staudt et al. 2002). Die Patienten wurden auf jede fMRT Untersuchung vorbereitet, indem ihnen das Prozedere und die Aufgaben erklärt und die einzelnen Aufgaben geübt wurden, um das Verständnis der Aufgaben zu gewährleisten. Die Patienten absolvierten alle Tasks in ihrer Muttersprache (Deutsch oder Russisch (2 Patienten)). In Russisch wird das Phonem /i/ als "и" geschrieben; die visuellen Stimuli für VIT wurden entsprechend angepasst.

Im Folgenden erfolgt die Beschreibung der vier angewendeten Sprachaufgaben:

Beep-Story Aufgabe (BST) (Wilke et al. 2005)

In dieser Sprachaufgabe hörten die Patienten über Kopfhörer fünf 30 Sekunden lange, kindgerechte Geschichten. Darin waren jeweils Schlüsselwörter durch einen Sinuston ersetzt (200 Hz, 750 ms Länge). Die fehlenden Wörter waren alle leicht vom Kontext der Geschichte ableitbar und veranlassten die Patienten dazu, die Lücken durch passende Wörter zu schließen. Damit wurde eine aktive

Sprachverarbeitung (kognitiv, kein lautes Sprechen der Wörter) in einer überwiegend passiven Sprachaufgabe induziert. In der Kontrollbedingung hörten die Probanden eine Reihe von Sinustönen. Die korrekte Ausführung dieser Aufgabe konnte nicht direkt kontrolliert werden. Eine grobe Einschätzung, wie die Patienten die Aufgabe erfüllt hatten, konnte durch nachträgliches Befragen der Kinder erreicht werden. Diese Aufgabe ist tendenziell gut für jüngere Patienten geeignet, welche bei aktiven Sprachaufgaben mehr Schwierigkeiten haben (Wilke et al. 2005; Wilke et al. 2011).

Wörterkettenaufgabe (WKT) (Staudt et al. 2002)

Zu Beginn jedes Blocks erhielten die Patienten ein Startwort über die Kopfhörer. Von diesem Wort ausgehend sollten die Patienten dann neue Wörter (Nomen, Verben) bilden, welche immer mit dem letzten Buchstaben des vorherigen Wortes anfangen sollten (Wörterketten). Zum Beispiel: **FlusS-SpieL-LamM-MäheN**-etc.... Die Patienten wurden gebeten, wenn möglich, immer neue Wörter zu finden und Wiederholungen zu vermeiden, um konstante Aufmerksamkeit und konstantes Generieren neuer Wörter zu gewährleisten. Dies ist oft bei den einfachen, hier nicht verwendeten, Wortgenerierungsaufgaben zu einem gleichbleibenden Anfangsbuchstaben nicht möglich. Im Kontrollblock pausierten die Kinder. Der Task wurde ebenfalls im Blockdesign durchgeführt, mit vier Blöcken „Generieren von Wörterketten“ und vier Blöcken „Pause“. Wie in BST ist es hier ebenfalls nicht direkt möglich zu überprüfen, was die Probanden tatsächlich während der Aufgaben gedacht haben. Diese Aufgabe erzeugt robuste und eindeutig lateralisierende Aktivierungen auch bei kognitiv uneingeschränkten Patienten, für die SYT oder VIT womöglich zu einfach wäre, um eine konstante Aktivierung hervorzurufen.

Vokalidentifikationsaufgabe (VIT) (Wilke et al. 2006)

In der VIT Aufgabe sollten die Patienten zunächst eine Zeichnung eines einfach zu identifizierbaren Objekts still benennen (z.B. Schiff, Ball, etc.). Danach sollten sie entscheiden, ob das Wort das Phonem /i/ enthält (im Deutschen immer „i“ geschrieben). Die Patienten sollten das Wort nicht buchstabieren, sondern nur

nach dem Wortlaut suchen. Aus diesem Grund können theoretisch auch noch jüngere Kinder, circa ab 5 Jahren, diese Aufgabe meistern, da sich die Fähigkeit, einen Laut in einem Wort zu erkennen, schon im Vorschulalter entwickelt (Mannhaupt und Jansen 1989). In der Kontrollaufgabe sollten die Probanden analysieren, ob ein abstraktes Puzzlestück in ein größeres Puzzle (Fraktal) passt oder nicht. VIT produziert extrem spezifische Aktivierungen in essenziellen frontalen Sprachregionen (Wilke et al. 2006).

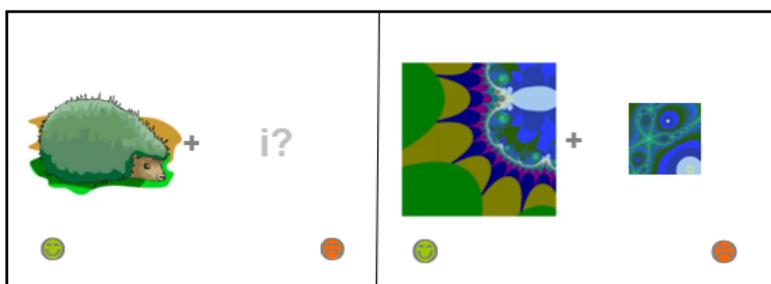


Abbildung 3: Beispiel für VIT Aufgabe (links) und Kontrollaufgabe (rechts). *Bildquelle mit freundlicher Genehmigung von Herrn Apl. Prof. M. Staudt, Fachzentrum für Neuropädiatrie, Schön Klinik Vogtareuth.*

Synonymaufgabe (SYT) (Wilke et al. 2006)

Bei dieser Aufgabe wurden den Patienten zwei Wörter präsentiert. Sie sollten daraufhin entscheiden, ob diese Wörter Synonyme sind oder nicht. In der Kontrollbedingung sahen die Patienten zwei sinnlose, nicht aussprechbare Buchstabenabfolgen, welche sie vergleichen und entscheiden sollten, ob diese identisch oder abweichend von einander sind. Die Aufgabe ist für ältere Kinder geeignet, die flüssig lesen können.



Abbildung 4: Beispiel für SYT Aufgabe (links) und Kontrollaufgabe (rechts). *Bildquelle mit freundlicher Genehmigung von Herrn Apl. Prof. M. Staudt, Fachzentrum für Neuropädiatrie, Schön Klinik Vogtareuth.*

2.7 Datengewinnung und –analyse

Alle fMRT Studien wurden in der Schön Klinik Vogtareuth an einem 1,5 Tesla Ganzkörper Magnetresonanztomographen (Siemens Symphony, Erlangen, Germany) mit einer Sende- und Empfangsspule durchgeführt. Eine T2* gewichtete Echo-Planar Imaging (EPI) Sequenz wurde für die funktionelle Bildgebung verwendet, die das komplette Gehirn inklusive Cerebellum abdeckte.

Folgende Messparameter wurden dabei verwendet:

Repetitionszeit: 3000 ms

Echozeit: 40 ms

Anzahl der Schichten: 40

Schichtdicke: 3 mm

Schichtabstand: 0,5 mm

Matrix 64 x 64

Voxel Größe: 3x3x3 mm³

Die Datenanalyse wurde durch die scannereigene statistische Software Siemens BOLD (syngo® fMRI (neuro suite), Siemens Inline BOLD Imaging) in Echtzeit durchgeführt. Die Analyse beinhaltete eine automatische statistische Analyse (T-Test) zur Generierung der BOLD Bilder. Um die endgültigen fMRT Bilder zu erhalten, wurden die BOLD Aktivierungsbilder über die gemittelten EPI Bilder als anatomische Referenz gelegt. Die Software beinhaltete ebenfalls eine rückwirkende Bewegungskorrektur und Glättung.

Die akquirierten funktionellen Scans wurden nach der Messung an der „Leonardo Workstation“ (Siemens) in der BOLD-Karte analysiert. Die Standard T-Wert-Schwelle war bei 4,00 voreingestellt, die Cluster Schwelle bei 5 Voxels. Falls notwendig, d.h. um variablen Ausprägungen an fMRT Aktivierungen bei verschiedenen Patienten gerecht zu werden, wurden diese beiden Parameter individuell angepasst. Die niedrigste T-Wert Schwelle, die verwendet wurde, war $T \geq 3$. Es konnte gezeigt werden (Seghier 2008), dass der Grad der Lateralisierung eine Funktion der T-Wert Schwelle ist (Lateralitätskurven). Variable Schwellen,

die individuell angepasst werden oder schwellenunabhängige Methoden stimmten besser mit validen Lateralisierungsmethoden überein. Insgesamt ist es das Ziel, eine Balance zwischen Verfälschung durch Artefakte (falsch Positive) und dem Verlust von relevanten Aktivierungen (falsch Negative) aufgrund zu hoher Schwellen zu finden. T-Wert-Schwellen wurden daher für jede Session in Schritten von 0,5 justiert bis diese Balance gefunden wurde.

2.8 Definitionen der “regions of interest” (ROIs)

Basierend auf den typischen Aktivierungsmustern der vier Tasks wurden regions of interest (ROIs) definiert. Jede ROI beinhaltete die entsprechende homotope Region in beiden Hemisphären. Im Frontallappen wurden definiert: Gyrus frontalis medius (GFM), Gyrus frontalis inferior (ohne Operculum –GFI), frontales Operculum (FOP) und Zentralregion (von Sulcus präzentralis bis Sulcus postzentralis) (S1M1). Der Temporallappen beinhaltete die Regionen primäre Hörrinde (A1) (Heschl’sche Querwindungen) und das Temporale Sprachareal (TSA) (Aktivierung in axialer Ebene posterior der Heschl’schen Querwindung, das Planum temporale, den posterioren Teil des Gyrus temporalis superior und medius beinhaltend). Parietale Regionen umfassten den Sulcus intraparietalis (SIP) und den Gyrus angularis (GA). Außerdem wurde das Cerebellum (CBM) analysiert. Somit ergaben sich insgesamt 9 regions of interest (Meinhold et al. 2020) (siehe Abbildung 5).

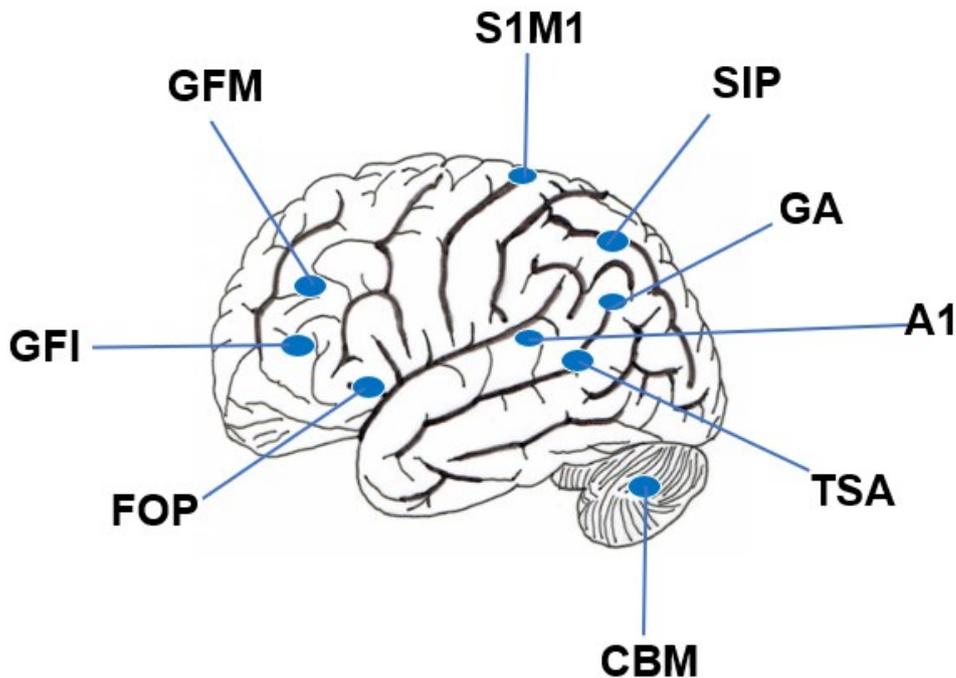


Abbildung 5: Übersicht „regions of interest“

Abkürzungen: GFM: Gyrus frontalis medius, GFI: Gyrus frontalis inferior, FOP: frontales Operculum, S1M1: Zentralregion, A1: primäre Hörrinde, TSA: Temporales Sprachareal, SIP: Sulcus intraparietalis, GA: Gyrus angularis, CBM: Cerebellum

In jeder fMRT Session wurden diese ROIs auf ihre Aktivierung untersucht. Dabei konnte eine ROI entweder eine Aktivierung aufweisen oder nicht. Eine Aktivierung konnte entweder (annähernd) symmetrisch, d.h. bilateral sein, oder lateralisiert, d.h. vorwiegend oder ausschließlich links- oder rechtshemisphärische Aktivierung. Die lateralisierten Aktivierungen wurden weiter unterteilt in entweder diskordante Aktivierungen, d.h. nicht übereinstimmend mit dem Wada-Test bzw. Hemisphärotomie Ergebnis, oder mit dem Goldstandard konkordante, lateralisierte Aktivierungen.

Lateralisierte Aktivierungen im Cerebellum wurden als gekreuzt konkordant gewertet, d.h. eine links-cerebelläre Aktivierung wurde als konkordant mit rechts-lateralisierter Sprache gewertet und umgekehrt.

Damit die Auswertung mit der klinischen Routine vergleichbar war, verwendeten wir keine quantitative Methode, um zwischen lateralisierter und bilateraler Aktivierung zu unterscheiden, sondern nutzten die qualitative, visuelle Evaluation, welche zugegebenermaßen subjektiv ist.

Eine Session einer Sprachtestung wurde dann als nicht erfolgreich klassifiziert, wenn keine dieser neun ROIs eine Aktivierung in einem biologisch plausiblen Areal zeigte, oder wenn eine Interpretation aufgrund Artefaktüberlagerung nicht möglich war. Dies war der Fall in 32 von allen 149 Sessions (BST n=4, WCT n=9, VIT n=13, SYT n=6). Waren alle Durchläufe einer fMRT Untersuchung nicht erfolgreich, so wurde die gesamte fMRT Untersuchung als nicht erfolgreich klassifiziert. Dies war der Fall in 6 von 41 fMRT Untersuchungen.

Insgesamt ergab sich eine Gesamtanzahl von 35 erfolgreichen fMRT Untersuchungen mit insgesamt 117 erfolgreichen fMRT Sessions (BST n=38; WKT n=28; VIT n=24; SYT n=27).

2.9 Validitätskriterien der regions of interest

Die fMRT Ergebnisse wurden für jede der vier Aufgaben und jede der neun ROIs analysiert. Daraus ergaben sich Ergebnisse für $9 \cdot 4 = 36$ Aufgaben-spezifische ROIs. Von diesen 36 Aufgaben-spezifischen ROIs klassifizierten wir diejenigen ROIs als valide, welche:

1. Eine Aktivierung in mehr als 25% aller Sessions in der jeweiligen Aufgabe zeigten.
2. Keine diskordante lateralisierende Aktivierung zeigten. Bilaterale Aktivierungen wurden nicht als diskordant gewertet (Meinhold et al. 2020).

3 ERGEBNISSE

Wesentliche Ergebnisse und Abbildungen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der Publikation Meinhold, Theresa/Hofer, Wiebke/Pieper, Tom/Kudernatsch, Manfred/Staudt, Martin (2020). Presurgical Language fMRI in Children, Adolescents and Young Adults: A Validation Study. *Clinical neuroradiology* 30 (4), 691–704. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00852-7>. in der Fachzeitschrift *Clinical Neuroradiology* 2020 veröffentlicht und in der vorliegenden Arbeit zitiert als: Meinhold et al. 2020. Reproduced with permission from Springer Nature.

3.1 Patientenkollektiv und Ergebnisse der Sprachlateralisation

Von den zehn Patienten, welche einen bilateral aussagefähigen **Wada-Test** erhalten hatten, wurden im Rahmen der klinischen Einschätzung durch die Neuropsychologen bei neun Patienten links-dominante und bei einem Patienten rechts-dominante Sprachfunktionen diagnostiziert. Die Spracherhaltungsindices nach Anästhesie der nicht dominanten Hemisphäre lagen zwischen 81% und 100%, die nach Anästhesie der dominanten Hemisphäre zwischen 5% und 71% (siehe auch Abbildung 6). Demnach definierten wir, dass ein hemisphärischer Spracherhaltungsindex von $< 80\%$ einen signifikanten Abfall der linguistischen Fähigkeiten nach Injektion („Aphasie“) anzeigt und geringere Abfälle des hemisphärischen Spracherhaltungsindex in einen Bereich $> 80\%$ als nicht spezifisch zu werten sind, d.h. nicht auf eine spezifische Unterdrückung von sprachlichen Funktionen zurückzuführen sind („keine Aphasie“). Bei keinem Patienten unserer Kohorte wurde klinisch eine bilaterale Sprachdominanz diagnostiziert. Demzufolge gab es auch keinen Patienten mit Spracherhaltungsindices von beidseits $< 80\%$.

Von den zwölf Patienten, welche nur einen unilateralen Wada-Test erhalten hatten, hatten sieben Patienten Spracherhaltungsindices von $> 80\%$ (zwischen

82% und 100%). Somit konnte diesen Patienten eine klare Sprachdominanz zugeordnet werden. Zwei Patienten waren links-dominant für Sprache und fünf Patienten rechts-dominant. Die verbleibenden fünf Patienten mit hemisphärischen Spracherhaltungsindices von < 80% mussten von weiteren Analysen ausgeschlossen werden, da aufgrund dieses Ergebnisses, bei nur unilateralem Wada-Test, nicht eindeutig diagnostiziert werden kann, ob bei diesen Patienten eine unilaterale oder bilaterale Sprachdominanz vorliegt.

Alle sechs Patienten in unserer **Hemisphärotomie** Kohorte hatten linksseitige Operationen und post-operativ unveränderte sprachliche Kompetenzen im Vergleich zum prä-operativen Befund. Aus diesem Grund konnte allen sechs Patienten eindeutig eine rechtsseitige Sprachdominanz zugeordnet werden. Zusammenfassend wurden die Daten von 23 Patienten mit unihemisphärischer Sprachdominanz, entweder bestätigt durch den Wada-Test (n = 17) oder durch eine Hemisphärotomie (n = 6), für diese Studie verwendet.

In Tabelle 1 wird die Zusammensetzung unseres Patientenkollektives dargestellt. Tabelle 2 gibt einen detaillierten Überblick über die Eigenschaften der einzelnen Patienten.

Tabelle 1: Patienten Kohorten

Zusammensetzung des Gesamtpatientenkollektivs (n=23). Unterteilung in Patienten, welche als Goldstandard zur Sprachlateralisation einen Wada-Test (IAP; n=17) oder eine Hemisphärotomie (n=6) erhalten hatten. Die IAP Kohorte kann weiter unterteilt werden in Patienten mit bilateralen (n=17) oder unilateralen, eindeutigen (n=7) IAP. Man bemerke, dass die Gesamtzahl an unilateralen IAPs n=12 war, d.h. 5 IAPs ergaben kein eindeutiges Ergebnis, daher mussten diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Abkürzung: IAP: intracarotid amobarbital procedure

| | Anzahl an Patienten | Art der validen Sprachlateralisation | medianes Alter (Jahre) | Altersspanne |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------------|---------------|
| Gesamtanzahl | 23 | | 14,5 ± 3,15 | 10,0 – 23,0 |
| IAP Kohorte | 17 | IAP | 14,5 ± 3,09 | 11,58 – 23,0 |
| Subgruppe 1 | 10 | Bilateral IAP | 16,83 ± 3,19 | 12,25 – 23,0 |
| Subgruppe 2 | 7 | Unilateral IAP | 13,92 ± 2,31 | 11,58 - 18,58 |
| Hemisphärotomie Kohorte | 6 | Hemisphärotomie | 15,33 ± 3,61 | 10,0 – 19,42 |

Tabelle 2: Patienten Eigenschaften:

Abkürzungen: U IAP/ B IAP = unilaterale/bilaterale intracarotid amobarbital procedure, HRO= Hemisphärotomie, FCD = fokale kortikale Dysplasie, DNT = Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor, HHE = Hemiconvulsion-Hemiplegie-Epilepsy Syndrom, M männlich, W = weiblich, L = links, R = rechts, BL = bilateral. Modifiziert nach (Meinhold et al. 2020).

| Pt # | Ge- schlecht | Alter zu Beginn der Epilepsie (Jahre) | Alter bei letztem fMRT (Jahre) | Alter bei IAP/HRO (Jahre) | Lokalisation der Epilepsie | Ätiologie | Händig- keit | Sprach- dominanz |
|------|-----------------|--|---|---------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------|---------------------|
| 1 | W | 9 | 17,33 | B IAP: 17,42 | Kryptogen | Ringchromosom 20 | R | L |
| 2 | W | 6 | 16,33 | B IAP: 17,25 | L temporo- mesial | Hippocampus scl. + kortikale Malformation | R | L |
| 3 | M | 7 | 20,5 | B IAP: 22,17 | L temporal | FCD | R | L |
| 4 | W | 9,42 | 12,25 | B IAP: 13,67 | R frontal, L temporal | Tuberöse Sklerose | R | L |
| 5 | W | 3,5 | 14,17 | B IAP: 13,33 | L temporo- occipital | FCD | R | L |
| 6 | M | 8,42 | 14,5 | B IAP: 15,17 | L temporal | FCD | R | L |
| 7 | W | 3,75 | 23 | B IAP: 23 | L temporal | FCD | R | L |
| 8 | M | 7 | 17,5 | B IAP: 17,5 | L temporo- occipital | Tuberöse Sklerose | R/L | L |
| 9 | M | 13 | 17,33 | B IAP: 17,42 | R frontal | FCD | R | L |
| 10 | M | 10 | 13,75 | U IAP: 14,67 | L temporal | Gangliogliom | R | L |
| 11 | M | 10,67 | 11,58 | U IAP: 11,75 | R frontal | Infarkt im Alter von 10 Jahren | R | L |
| 12 | W | 0,67 | 14,5 | B IAP: 14,5 | L temporal | FCD | L | R |
| 13 | M | 5 | 18,58 | U IAP: 18,58 | L temporal | Periventriculäre Läsion | L | R |
| 14 | W | 0,5 | 14,5 | U IAP: 13,42 | L temporal | FCD | L | R |
| 15 | W | 0,58 | 14,5 | U IAP: 14,42 | L temp.-occ., R temp.-parietal | FCD | R | R |
| 16 | W | 0,33 | 13,92 | U IAP: 16,58 | L Hemisphäre | FCD | L | R |
| 17 | M | 9 | 11,83 | U IAP: 12,83 | L temporal | Gangliogliom | L | R |
| 18 | W | 5 | 12,67 | HRO: 12,83 | L Hemisphäre | Periventriculäre Läsion | L | R |
| 19 | W | 0,83 | 10 | HRO: 13,08 | L Hemisphäre | Pränataler Infarkt | L | R |
| 20 | W | 2 | 13,92 | HRO: 14,67 | L Hemisphäre | HHE | L | R |
| 21 | W | 5 | 16,75 | HRO: 17 | L Hemisphäre | FCD | L | R |
| 22 | W | 3 | 18,33 | HRO: 19,08 | L Hemisphäre | Periventriculäre Läsion | L | R |
| 23 | W | 0,5 | 19,42 | HRO: 19,5 | L Hemisphäre | Sturge-Weber- Syndrome | L | R |
| 24 | W | 9 | 11,92 | U IAP: 10,5 | L front.-par.- temporal | Kavernöses Hämangiom | R | L/BL |
| 25 | M | 2 | 11,08 | U IAP: 11,58 | L temporal | Gangliogliom | R | L/BL |
| 26 | M | 4,5 | 8,92 | U IAP: 9,25 | L temporal | FCD | R | L/BL |
| 27 | W | 7 | 11,33 | U IAP: 12,75 | L temp.-par.- occipital | FCD | R | L/BL |
| 28 | M | 2 | 21 | U IAP: 23,08 | L frontal | FCD | R | L/BL |

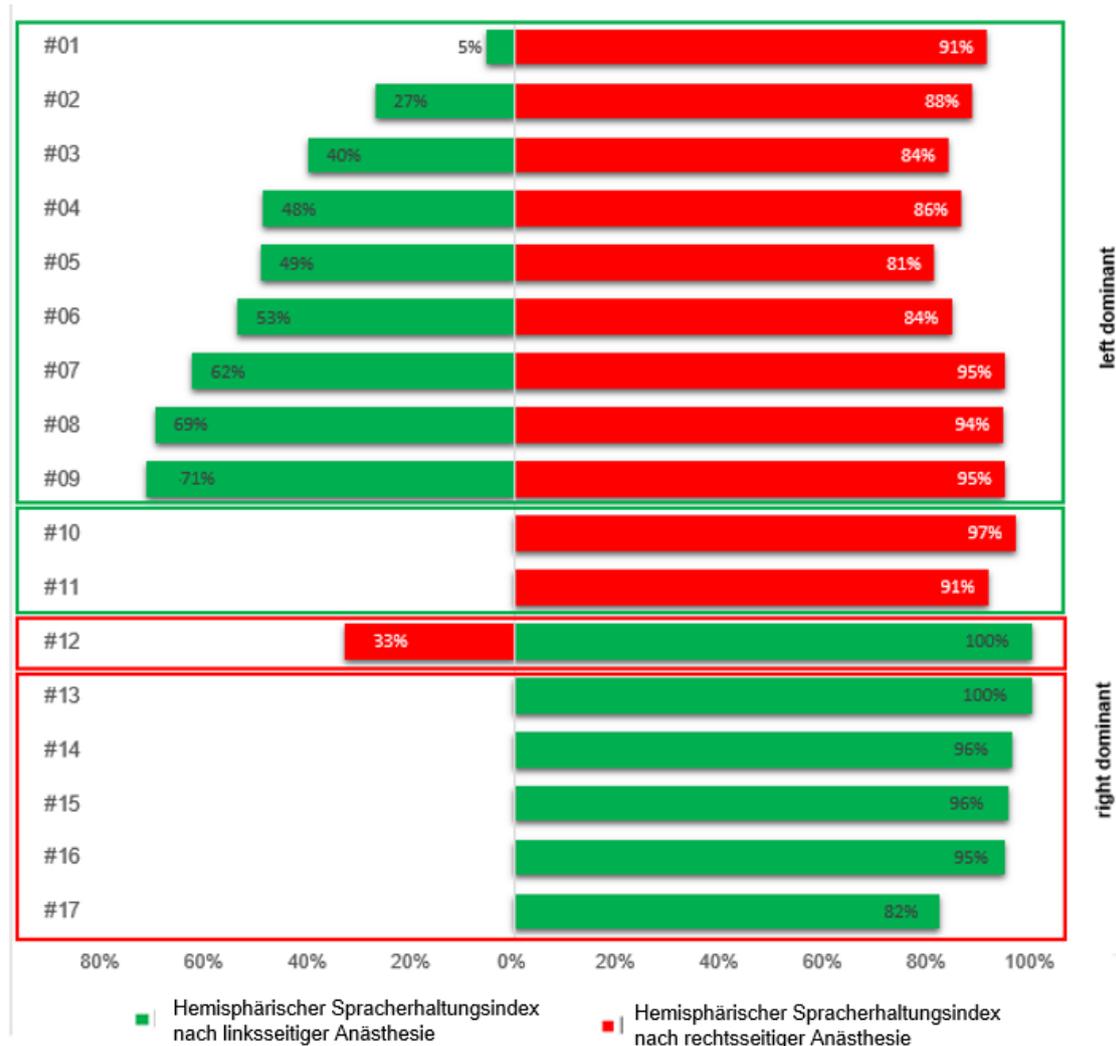


Abbildung 6: Hemisphärischer Spracherhaltungsindex

Hemisphärischer Spracherhaltungsindex für bilaterale und unilaterale Wada-Tests. Ein Hemisphärischer Spracherhaltungsindex < 80% zeigt eine Unterdrückung sprachlicher Funktionen nach Injektion an („Aphasie“). Ein Hemisphärischer Spracherhaltungsindex > 80% zeigt nicht spezifische Effekte und keinen Verlust an sprachlichen Funktionen an („keine Aphasie“). *Modifiziert nach (Meinhold et al. 2020).*

3.2 Aufgaben-spezifische Analyse der regions of interest

3.2.1 Valide regions of interest

Gemäß unserer Kriterien für Validität verfahren wir weiter nach Ausschlussverfahren, um für jede Aufgabe valide ROIs zu identifizieren.

Aufgrund Aktivierung in weniger als 25% aller Sessions in der jeweiligen Aufgabe mussten 3 ROIs in WKT, 6 ROIs in VIT, 5 ROIs in SYT und 5 ROIs in BST ausgeschlossen werden.

Weiterhin erfolgte der Ausschluss von 2 ROIs in WKT, 1 ROI in VIT, 2 ROIs in SYT und 3 ROIs in BST aufgrund diskordanter, lateralisierender Aktivierungen. Daraufhin konnten wir fünf valide ROIs für die Wörterkettenaufgabe (Operculum frontale, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius, Sulcus intraparietalis, Cerebellum), drei valide ROIs für die Vokalidentifikationsaufgabe (Operculum frontale, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius), drei valide ROIs für die Synonymaufgabe (Operculum frontale, Gyrus frontalis inferior, Temporales Sprachareal) und zwei valide ROIs für die Beep-Story Aufgabe (Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius) identifizierten (Meinhold et al. 2020) (siehe Abbildung 7 und 8).

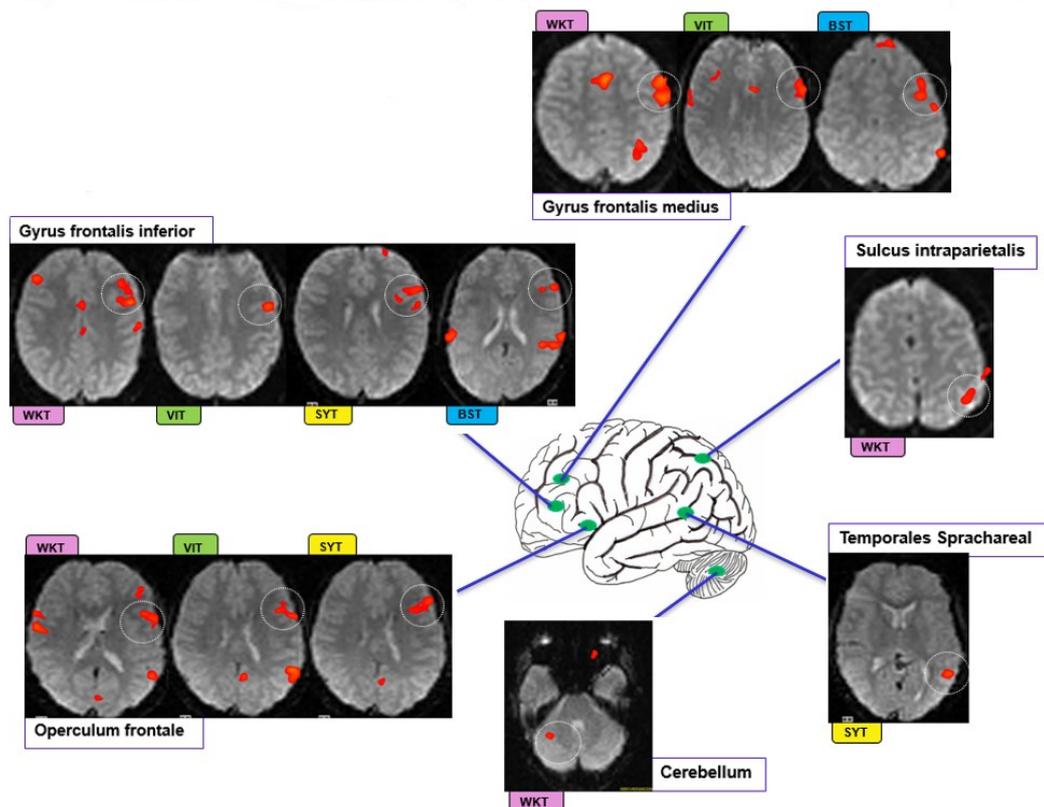


Abbildung 7:

Übersicht über die validen regions of interest in den vier verschiedenen fMRT Sprachaufgaben. Als valide ROIs konnten der Gyrus frontalis inferior und medius, das frontale Operculum, das Temporale Sprachareal, der Sulcus intraparietalis und das Cerebellum identifiziert werden. Die weißen Kreise zeigen die jeweilige ROI in den fMRT Bildern an. Es sind jeweils Beispiel fMRT Bilder aus den jeweiligen fMRT Aufgaben abgebildet, in welcher sich die ROI als valide qualifiziert hat.

3.2.2 Nicht-valide regions of interest

Drei ROIs erfüllten in keinem der vier Aufgaben die Kriterien für eine valide ROI: Die primäre Hörrinde (A1), die Zentralregion (S1M1) und der Gyrus angularis (GA).

A1 zeigte zwar in jeder der 38 BST Durchgänge eine Aktivierung (bilateral oder lateralisiert), davon war jedoch in 3 Durchgängen die Aktivierung diskordant, was zum Ausschluss dieser ROI führte. In den anderen Aufgaben zeigte A1 keine oder nur eine sehr geringe Aktivierung: WKT 0/28 Sessions (0%), VIT 2/24 Sessions (8%) und SYT 0/27 Sessions (0%). Aus diesem Grund musste A1 auch für diese Aufgaben ausgeschlossen werden.

S1M1 war in WKT in 9/28 Sessions (32%) aktiviert, zeigte jedoch in einer Session eine diskordante lateralisierende Aktivierung. In den anderen drei Aufgaben zeigte S1M1 zu wenig Aktivierung: VIT 5/24 (21%), SYT 1/27 (4%) und BST 2/38 (5%).

Für SYT zeigte GA nur in 6/27 Sessions eine Aktivierung (22%); weiterhin war die Aktivierung in 2 Sessions diskordant. Die Aktivierung für GA war in den anderen Aufgaben <25%: 0/28 (0%) in WKT, 3/24 (13%) in VIT (ebenfalls in 2 Sessions diskordant) und 2/38 (5%) in BST. Demnach wurde GA ebenfalls in allen vier Aufgaben ausgeschlossen.

3.2.3 Cerebelläre Aktivierungen

Es fanden sich in jeder unserer vier Sprachaufgaben Patienten welche eine Aktivierung im Cerebellum aufwiesen. Diese cerebellären Aktivierungen zeigten sich stets entgegengesetzt zu der hemisphärischen Sprachlateralisation wie durch klinische Goldstandards als links- oder rechtsdominante Sprachfunktionen identifiziert. In WKT zeigten sich 5 linksseitige cerebelläre Aktivierungen bei rechtsdominanter Sprache und 8 rechtsseitige Aktivierungen bei linksdominanter Sprache. In VIT fanden sich 3 rechtsseitige Aktivierungen bei linksdominanter Sprache und in SYT 2 rechtsseitige Aktivierungen bei linksdominanter Sprache. In BST gab es 4 rechtsseitige Aktivierungen bei linksseitiger Sprachdominanz

und 2 linksseitige Aktivierungen bei rechtsseitiger Sprachdominanz. Nur in WKT erfüllte das Cerebellum die Kriterien für eine valide ROI. In den anderen 3 Sprachaufgaben war die Aktivierung <25% der Sessions.

| | ROI | IPS | MFG | IFG | FOP | TSA | CBM |
|------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| WKT | Gesamtaktivierung | 21/28 | 16/28 | 11/28 | 10/28 | 6/28 | 13/28 |
| | Diskordant | 0/28 | 0/28 | 0/28 | 0/28 | 2/28 | 0/28 |
| | Bilateral | 0/28 | 2/28 | 0/28 | 2/28 | 0/28 | 0/28 |
| | Konkordant L | 13/18 | 10/18 | 3/18 | 4/18 | 2/18 | 8/18 |
| | Konkordant R | 8/10 | 4/10 | 8/10 | 4/10 | 2/10 | 5/10 |
| VIT | Gesamtaktivierung | 2/24 | 12/24 | 10/24 | 12/24 | 6/24 | 3/24 |
| | Diskordant | 0/24 | 0/24 | 0/24 | 0/24 | 0/24 | 0/24 |
| | Bilateral | 0/24 | 0/24 | 1/24 | 0/24 | 0/24 | 0/24 |
| | Konkordant L | 2/16 | 9/16 | 6/16 | 9/16 | 5/16 | 3/16 |
| | Konkordant R | 0/8 | 3/8 | 3/8 | 3/8 | 1/8 | 0/8 |
| SYT | Gesamtaktivierung | 0/27 | 16/27 | 14/27 | 11/27 | 7/27 | 2/27 |
| | Diskordant | 0/27 | 4/27 | 0/27 | 0/27 | 0/27 | 0/27 |
| | Bilateral | 0/27 | 0/27 | 0/27 | 0/27 | 0/27 | 0/27 |
| | Konkordant L | 0/17 | 8/17 | 11/17 | 6/17 | 5/17 | 2/17 |
| | Konkordant R | 0/10 | 4/10 | 3/10 | 5/10 | 2/10 | 0/10 |
| BST | Gesamtaktivierung | 0/38 | 16/38 | 16/38 | 9/38 | 15/38 | 6/38 |
| | Diskordant | 0/38 | 0/38 | 0/38 | 1/38 | 3/38 | 0/38 |
| | Bilateral | 0/38 | 2/38 | 0/38 | 2/38 | 0/38 | 0/38 |
| | Konkordant L | 0/17 | 6/17 | 10/17 | 4/17 | 8/17 | 4/17 |
| | Konkordant R | 0/21 | 8/21 | 6/21 | 2/21 | 4/21 | 2/21 |

Abbildung 8: 4x6 Matrix

Analyse der erfolgreichen fMRT Sessions für jede Aufgabe. Anmerkung: Für „Gesamtaktivierung“, „Diskordant“ und „Bilateral“ gibt der Nenner jeweils die Gesamtanzahl an erfolgreichen Sessions der jeweiligen Aufgabe an. Für „Konkordant L“ und „Konkordant R“ gibt der Nenner jeweils die Anzahl an erfolgreichen Sessions für die linkslateralisierte und die rechtslateralisierte Patientengruppe an. Valide, aufgaben-spezifische ROIs sind mit einem typischen fMRT Bild (Überlagert auf die gemittelten EPI Bilder) abgebildet; die weißen Kreise zeigen die jeweiligen ROIs an. Kriterien für valide ROIs: Aktivierung in mehr als 25% aller Sessions UND keine diskordanten lateralisierenden Aktivierungen.

Rote Schrift zeigen den Grund des Ausschlusses dieser ROI an, entweder aufgrund zu seltener Aktivierung (<25%) oder aufgrund diskordanter lateralisierender Aktivierung.

Die ROIs A1, GA und S1M1 erfüllten in keinem der vier Aufgaben die Kriterien für eine valide ROI und sind aus diesem Grund hier nicht abgebildet.

Modifiziert nach (Meinhold et al. 2020).

3.3 Unterschiede und Analyse der einzelnen Tasks

Wären die lateralisierenden Aktivierungen der identifizierten, validen ROIs im Patientenkollektiv genutzt worden, hätte bei 20/23 Patienten (Abbildung 9,10) eine korrekte Sprachdominanz mittel fMRT diagnostiziert werden können.

Die 3 Patienten, welchen mittels unserer fMRT Taskreihe keine Sprachlateralisation zugeordnet werden konnte, hatten alle fMRT Untersuchungen mit sehr wenig Aktivierungen und definitionsgemäß keinerlei Aktivierungen in unseren validen ROIs: 2 Patienten hatten rechtsseitige Aktivierungen in A1, sowie ein Patient zusätzlich im GA und ein Patient wies bilaterale Aktivierungen in A1 auf. 2 der 3 Patienten hatten aus diesem Grund wiederholte fMRT Untersuchungen (2 bzw. 3 Untersuchungen), jedoch ebenfalls mit keinen bzw. sehr wenigen Aktivierungen. Diese fMRT Untersuchungen waren, wie erwähnt, aufgrund geringer Aktivierung, bzw. Verzerrung aufgrund wiederholter fMRT Untersuchungen, aus der Analyse ausgeschlossen worden, hätten aber auch keine weiteren Ergebnisse geliefert.

Es gab deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Aufgaben: Keine der vier Aufgaben konnte in allen durchgeführten Sessions Sprache erfolgreich lateralisieren. Der Anteil von nicht erfolgreich lateralisierenden Sessions lag zwischen 14% (WKT) und 53% (BST) (schwarz in Abbildung 9).

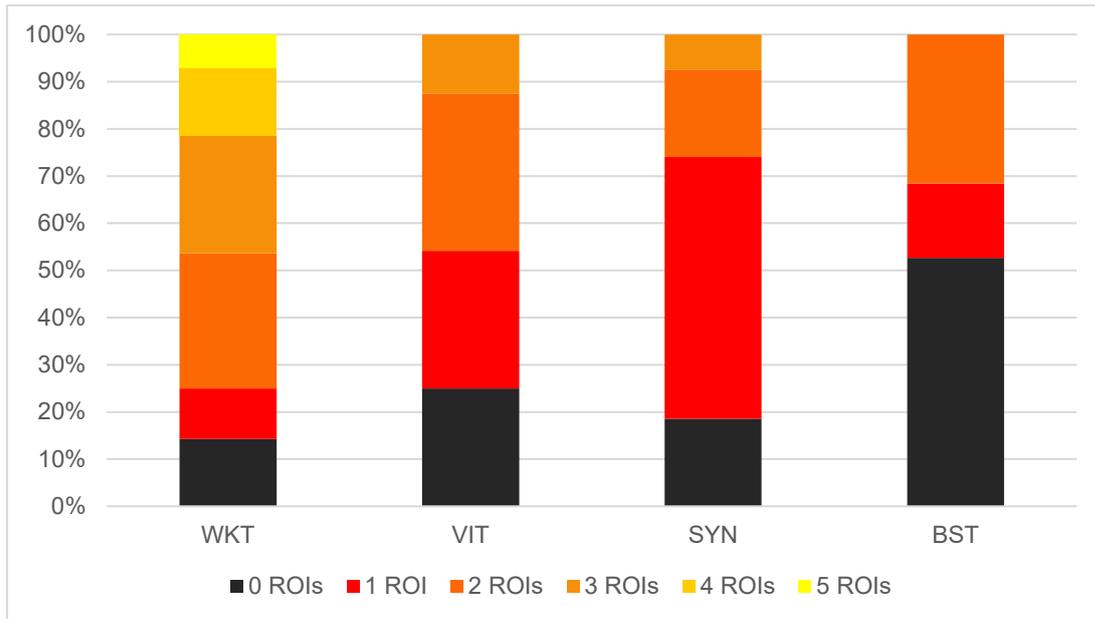


Abbildung 9

Anteil der Sessions mit lateralisierenden Aktivierungen in validen ROIs für jede Aufgabe. Schwarze Balken zeigen Sessions ohne lateralisierende Aktivierungen an, farbige Balken zeigen Sessions mit lateralisierenden Aktivierungen an, die unterschiedlichen Farben zeigen die Anzahl an validen ROIs mit lateralisierenden Aktivierungen an. Anmerkung: Die vier Aufgaben hatten jeweils eine unterschiedliche Gesamtanzahl an validen ROIs: 5 für WKT, 3 für VIT und SYT, 2 für BST. *Modifiziert nach (Meinhold et al. 2020).*

Bei Betrachtung der verschiedenen Beiträge der vier Aufgaben zu einer fMRT Untersuchung (jede Untersuchung bestand aus 1-4 Aufgaben) zeigte sich, dass SYT die größte Anzahl (14/23) und BST die kleinste Anzahl an fMRT Untersuchungen (9/23) lateralisierte (siehe Abbildung 10).

5 fMRT Untersuchungen konnten durch alle 4 Aufgaben korrekt lateralisiert werden. Bei den übrigen fMRT Untersuchungen erfolgte die Lateralisierung durch 1-3 Aufgaben. Die häufigste Kombination aus drei fMRT Aufgaben, die Sprache korrekt lateralisierte war WKT + VIT + SYT. Die häufigste Kombination aus zwei erfolgreichen fMRT Aufgaben, war WKT + SYT (Meinhold et al. 2020).

Versagte eine Sprachaufgabe in der Lateralisierung einer Untersuchung, konnte dies jedoch oft durch die anderen Aufgaben kompensiert werden (Abbildung 10). Deswegen können alle fMRT-Aufgaben als nützlich erachtet werden, da sie jeweils fMRT Untersuchungen lateralisieren konnten, welche ansonsten nicht hätten eingeordnet werden können, wenn diese Aufgabe nicht verwendet worden wäre. Hier zeigte sich BST am nützlichsten, da drei fMRT Untersuchungen nur

mithilfe von BST als einzige erfolgreiche fMRT Aufgabe lateralisiert werden konnten. In diesen drei Untersuchungen hatte keine andere Sprachaufgabe aussagekräftige Aktivierungen hervorgebracht.

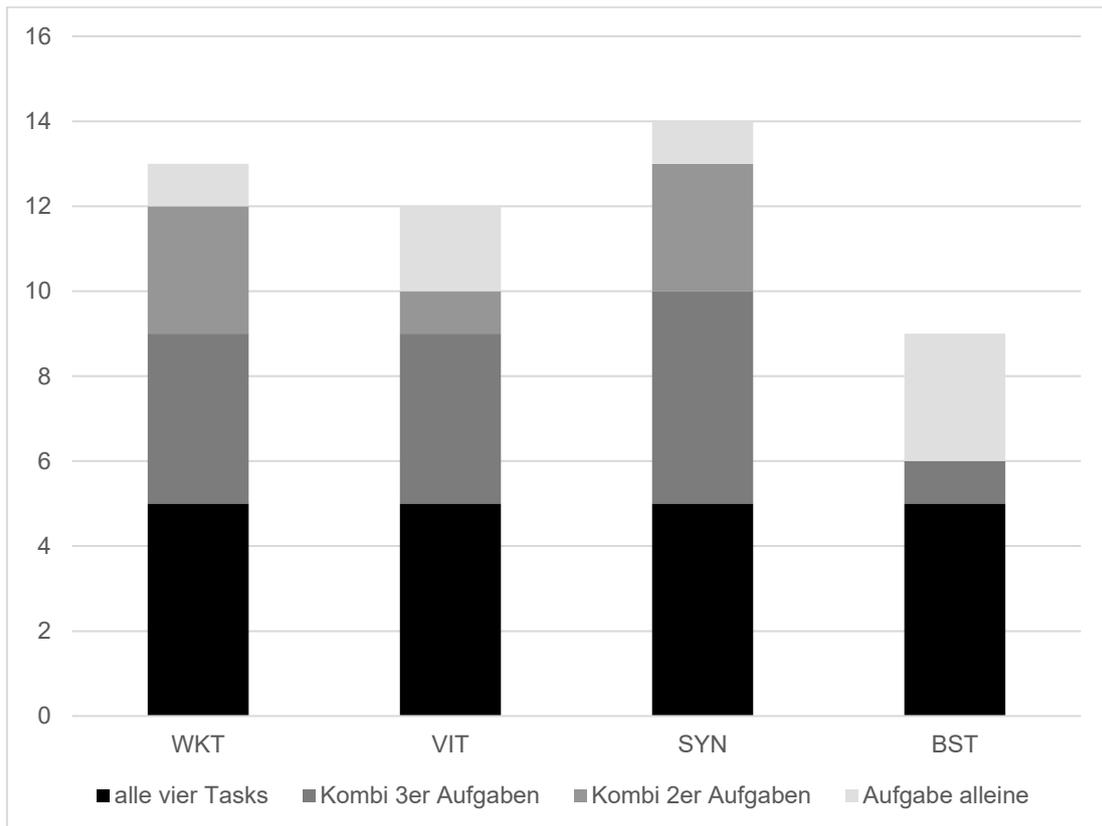


Abbildung 10

Anzahl an fMRT Untersuchungen ($n=23$, jede Untersuchung bestehend aus 1-4 Aufgaben) welche durch unsere vier Aufgaben korrekt lateralisiert werden konnte. 5 fMRT Untersuchungen konnten durch alle 4 Aufgaben lateralisiert werden (schwarze Balken). Balken in dunkleren Grautönen zeigen fMRT Untersuchungen an, welche durch 2 oder 3 Aufgaben lateralisiert werden konnten, Balken in helleren Grautönen zeigen fMRT Untersuchungen an, welche nur durch eine Aufgabe lateralisiert wurden. SYN lateralisierte die größte Anzahl an fMRT Untersuchungen ($n=14$), BST die niedrigste Anzahl ($n=9$). Anmerkung: fMRT Sessions wurden dann als korrekt lateralisiert gewertet, wenn eine der validen ROIs in dieser Aufgabe eine lateralisierte Aktivierung zeigte. *Modifiziert nach (Meinhold et al. 2020).*

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Diskussion der validen ROIs unter Berücksichtigung aktueller Literatur

Die wichtigste Feststellung der Studie ist, dass alle vier Aufgaben unserer Taskreihe valide Ergebnisse bezüglich der Lateralisation sprachlicher Funktionen erbrachten.

Die fMRT Sprachaufgaben wurden Aufgabe für Aufgabe validiert, und nicht als komplette Taskreihe (im Gegensatz zu (Rodin et al. 2013)). Weiterhin verwendeten wir eine Region-spezifische Evaluation, (detaillierter als die meisten Studien, welche nur zwischen frontalen und temporalen „regions of interest“ unterscheiden (Spreer et al. 2002; Szaflarski et al. 2008; Suarez et al. 2014)), um die validesten Aktivierungsregionen jeder fMRT Sprachaufgabe zu finden.

Erwartungsgemäß unterschieden sich die vier Aufgaben bezüglich der Hirnregionen, welche valide Lateralisierungen zeigten: Nur der Gyrus frontalis inferior (ohne Operculum) zeigte in allen vier Tasks valide Aktivierungen. Im frontalen Operculum und im Gyrus frontalis medius erzeugten drei der vier Aufgaben valide Aktivierungen (FOP nicht in BST und GFM nicht in SYT). Neben dem Frontallappen zeigten sich weiterhin das Temporale Sprachareal in SYT sowie der Sulcus intraparietalis und das Cerebellum in WKT als valide Sprachregionen.

Hohes Aktivierungsniveau zeigte auch der primäre auditorische Kortex (A1) in BST (100%), die Zentralregion (S1M1) in WKT (32%) und der Gyrus angularis (GA) in SYT (22%); diese Aktivierungen waren jedoch zum Teil falsch lateralisiert (diskordant) (WKT und SYT) oder bilateral (BST); unsere Kohorte beinhaltete jedoch keine Patienten mit bilateral verteilter Sprache. Diese ROIs können demnach nicht für eine valide hemisphärische Sprachlateralisation verwendet werden.

Andere Hirnregionen waren zu selten aktiviert, um über Lateralisierung eine Aussage treffen zu können.

4.1.1.1 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Gyrus frontalis inferior und frontalem Operculum

Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior und/oder dem frontalen Operculum (inklusive des klassischen „Broca Areal“) wurden mit semantischer, syntaktischer und phonologischer Verarbeitung assoziiert (Friederici et al. 2003; Bookheimer 2002; Klein et al. 1995). In vielen Studien wurde eine funktionelle Unterteilung des Gyrus frontalis inferior vorgeschlagen und diskutiert mit zum Teil leicht unterschiedlichen Ergebnissen: Der anteriore Anteil des GFI (Brodmann-Areal (BA) 45/47) scheint vor allem in semantische Prozesse involviert zu sein (Gold et al. 2005), während der posteriore GFI (inklusive des frontalen Operculums; BA44) sowohl mit semantischen als auch phonologischen Prozessen in Verbindung gebracht wurde und der hinterste Teil des GFI, nahe dem Gyrus praecentralis (BA6) stärker bei Prozessen, die phonologische Verarbeitung bedürfen, aktiviert wurde (Gold et al. 2005; Binder et al. 2008). BA 44 wurde zudem eine Rolle in syntaktischer Analyse und syntaktischem Arbeitsgedächtnis (Friederici 2012; Fiebach et al. 2005; Friederici 2015) zugeschrieben. Andere Studien brachten BA 45 auch mit phonologischer Verarbeitung (Bookheimer 2002; Burton et al. 2000; Fiez 1997) und syntaktischer Verarbeitung mit semantischem Bezug (Amunts et al. 2010) in Verbindung. BA 44 und BA 45, welche dem Broca Areal entsprechen, partizipieren demnach an verschiedenen sprachlichen Prozessen, welche im Detail noch diskutiert werden. Somit können sie als Multi-Domain Regionen beschrieben werden (Friederici et al. 2003; Gold et al. 2005; Amunts et al. 2010; Indefrey P 2000; Vigneau et al. 2006). Aus diesem Grund konnten erwartungsgemäß in allen vier fMRT Aufgaben valide Aktivierungen in diesen Regionen gesehen werden:

Unsere **Wörterkettenaufgabe**, eine klassische Wortgenerierungsaufgabe, rief robuste und verlässliche inferior frontale Aktivierungen (inklusive des frontalen

Operculums) hervor. Bei Sprachproduktion tragen posteriore Regionen des GFI, mit Anteilen des Broca Areal, zur phonologisch- artikulatorischen Übersetzung bei (Papoutsi et al. 2009). Es wurde sowohl eine Rolle in der phonologischen Kodierung (sublexikalische Ebene) und in der phonetischen Kodierung (mentales Syllabar oder Sprache-zu-Laut Karte) beschrieben (Papoutsi et al. 2009; Indefrey P 2000; Indefrey und Levelt 2004; Hickok und Poeppel 2007). Die WKT Aufgabe kann man als phonologische Wortgenerierungsaufgabe auffassen. Sublexikalische Prozesse sind für WKT wichtig, um ein Wort zu analysieren und ein neues Wort zu finden, welches mit dem letzten Buchstaben des vorherigen Wortes beginnt.

Unsere **Vokalidentifikationsaufgabe** besteht aus zwei Anteilen: Erstens, einer Wortgenerierungsaufgabe in Form von Bilderbenennung und zweitens, einer Aufgabe, welche phonologische Prozesse involviert, genauer gesagt Phonem-Identifikation. Interessanterweise riefen einfache Bilderbenennungsaufgaben keine konstanten Aktivierungen im GFI hervor (Etard et al. 2000). Dies wurde damit begründet, dass Bilderbenennung Teil der frühesten Phase von Sprachentwicklung bei Kindern ist und auf frühe Entwicklungsnetzwerke sowie automatische Prozesse zurückgreift, ohne die Notwendigkeit einer semantischen Wahl zwischen mehreren alternativen, konkurrierenden Wörtern (Etard et al. 2000). Anspruchsvollere Bilderbenennungsaufgaben rufen jedoch sehr wahrscheinlich auch eine GFI Aktivierung hervor (Indefrey P 2000). In unserem Fall kann die Aktivierung in GFI/Broca Areal in der VIT Aufgabe hauptsächlich dem zweiten Teil der Aufgabe zugeschrieben werden. Dieser Teil beinhaltet die phonologische Differenzierung und ein phonologisches Bewusstsein für die Segmentierung des gewählten Wortes auf der Suche nach dem Vokal „i“ (van Ermingen-Marbach et al. 2013). Das ist vereinbar mit Studien, welche eine GFI Aktivierung für andere fMRT Aufgaben gezeigt haben, die phonologische Vorgänge benötigen, zum Beispiel phonetisches Monitoring, Reim-Beurteilung und Reim-Generierung (Démonet et al. 1992; Poldrack et al. 1999; Zatorre et al. 1996). Interessanterweise aktivieren phonologische Prozesse üblicherweise temporale Regionen; frontale Regionen werden nicht generell aktiviert. Zatorre et al. und Burton et al. schlugen vor, dass frontale Areale für detailliertere

phonologische Prozesse rekrutiert werden, für welche artikulatorische Repräsentierung notwendig ist (Burton et al. 2000; Papoutsis et al. 2009; Démonet et al. 1992; Zatorre et al. 1992; Zatorre et al. 1996). Vor allem detaillierte sublexikalische Vorgänge wie Segmentation, d.h. Zerteilung und Unterscheidung von einzelnen Lauten aus dem ganzen „Wortklang“, erbrachten inferior frontale Aktivierungen.

Unsere **Synonymaufgabe** ist primär eine semantische Entscheidungsaufgabe, die nicht nur semantisches Wissen über das präsentierte Wort benötigt, sondern vor allem auch Auswahl und Kontroll-Strategien, um das korrekte Wort mit derselben Bedeutung zu finden. Die Rolle von GFI bei semantischen Vorgängen wurde als semantischer Arbeitsspeicher und semantisches Ausführungsorgan beschrieben, welches einem kontrollierten semantischen Abruf dient, d.h. die Selektion semantischen Wissens (Poldrack et al. 1999; Wagner et al. 2001; Thompson-Schill et al. 1997; Roskies et al. 2001). Sowohl semantische Entscheidungsaufgaben als auch semantische Wortgenerierungsaufgaben zeigen GFI Aktivierungen (Klein et al. 1995; Papoutsis et al. 2009). Thompson-Schill et al. demonstrierten, dass in semantischen Aufgabendesigns eine GFI Aktivierung nicht nur den Abruf von semantischem Wissen anzeigt, sondern das Produkt von spezifischen Auswahlprozessen ist, welche benötigt werden, um die geeigneten Informationen abzurufen (Thompson-Schill et al. 1997). Wagner et al. beschrieben frontale Regionen, welche in semantischen Aufgaben aktiviert wurden, als Kontrollstationen, die in Top-Down Prozessen mit anderen Gehirnregionen, insbesondere den temporo-parietalen Regionen, interagieren und auf semantische Speicher zugreifen, um die korrekten und notwendigen Informationen auszuwählen (Wagner et al. 2001). Fernandez et al. (Fernández et al. 2001; Fernández et al. 2003), die die Synonymaufgabe als erstes anwendeten, konnten eine höhere Reproduzierbarkeit für frontale als für temporo-parietale Regionen zeigen, ähnlich unseren Ergebnissen.

Unsere **Beep-Story-Aufgabe** ist in erster Linie eine rezeptive Sprachaufgabe, mit welcher Sprachverständnisfunktionen beurteilt werden können. Ebenso involviert sie aber besonders auch Sprachproduktionsprozesse mit einer „entdecken und reparieren“ Strategie, da die Wortlücken in den Geschichten eine

Störung der Satzstruktur darstellen (Wilke et al. 2005; Ni et al. 2000). Das erklärt die Aktivierung von GFI und frontalem Operculum, von denen gezeigt werden konnte, dass sie bei Sprachverständnisaufgaben bei der phonologischen Kodierung aktiviert werden und zudem auf Satzebene zu syntaktischen Prozessen beitragen (Fiebach et al. 2005; Indefrey P 2000; Démonet et al. 1992). Im Gegensatz dazu aktiviert reines Zuhören bei einer Geschichte typischerweise nicht die inferior frontalen Sprachareale (Burton et al. 2000; Zatorre et al. 1992; Wilke et al. 2003).

4.1.1.2 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Gyrus frontalis medius

Aktivierungen im **Gyrus frontalis medius** werden oft zusammen mit inferior frontalen Aktivierungen beobachtet (Lehéricy et al. 2000; Gaillard et al. 2000; Dong et al. 2016). Die genaue Rolle von GFM bei sprachlichen Vorgängen ist weniger gut untersucht. Aktivierungen wurden beschrieben bei kontrolliertem semantischen Wortabruf, lexikalischer Selektion, verbalem Arbeitsspeicher und phonologischen Vorgängen. Obwohl der GFM nicht als klassisches Sprachareal gilt, wird angenommen, dass er eine Vermittlerrolle bei Kontroll-, Aufmerksamkeits- und Selektionsvorgängen spielt (Binder et al. 2008; Burton et al. 2000; Cabeza und Nyberg 2000; Price 2010; Binder et al. 2009; Buckner et al. 1995; Gernsbacher und Kaschak 2003).

Daher kann die GFM Aktivierung, die wir in WKT beobachtet haben, sowohl phonologischen Prozessen, als auch Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis zugeschrieben werden (Wagner et al. 2001; Cabeza und Nyberg 2000; Crottaz-Herbette et al. 2004; Baddeley 2000). Das Gleiche gilt für VIT, bei welchem ebenfalls das verbale Arbeitsgedächtnis zu einem gewissen Grad involviert ist, wenn die phonologische Wortform für eine kurze Zeit abgespeichert werden muss, bis die Entscheidung getroffen ist, ob dieses Wort den Vokal „i“ enthält. In WKT war GFM meist eine gut lateralisierende ROI, zeigte jedoch häufiger bilaterale Aktivierungen als die anderen ROIs (6/39 Durchgänge). Lidzba et al. (Lidzba et al. 2008; Lidzba et al. 2006) fanden ebenfalls vermehrt bilaterale Aktivierungen in GFM. Daher kann wohl in WKT mit dem Auftreten von einigen

bilateralen Aktivierungen in GFM gerechnet werden. In BST ist die GFM Aktivierung, laut einem kürzlich erschienenem Review zur Sprachanatomie im fMRT, vermutlich auf Wortabruf Vorgänge und nicht Sprachverständnis Vorgänge zurückzuführen (Price 2010).

4.1.1.3 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Temporalen Sprachareal

Aktivierungen in temporalen Spracharealen, v.a. im Gyrus temporalis medius (BA 21) und in angrenzenden Anteilen des inferioren Temporallappens und des superioren temporalen Sulcus wurden mit semantischen Prozessen in Verbindung gebracht, insbesondere mit dem mentalen Lexikon und lexikalischen Zugang. Dies erklärt gut, warum TSA eine valide ROI in SYT ist.

In Wortproduktionsaufgaben sind temporale Regionen üblicherweise seltener aktiviert und zeigen weniger verlässliche Ergebnisse als frontale Aktivierungen (Dym et al. 2011; Lehéricy et al. 2000; Rutten et al. 2002a). FMRT Aufgaben, welche semantische Analysen involvieren, zeigten sich jedoch als geeignet, um lateralisierende temporale Aktivierungen zu generieren (Dym et al. 2011; Baciú et al. 2005; Binder et al. 1996; Price 2010; Pugh et al. 1996; Démonet et al. 1992).

In VIT würde man, aufgrund phonologischer Vorgänge, auch Aktivierungen in posterioren temporalen Regionen erwarten. Temporale Aktivierungen waren in unserer Studie in VIT jedoch selten, wobei andere fMRT Studien, welche auch die VIT Aufgabe verwendeten, in der Tat von mehr temporalen Aktivierungen berichten (Máté et al. 2016; Ebner et al. 2011; Everts et al. 2009). Über den Grund, warum in unserer Studie temporale Aktivierungen in VIT nur so selten vorkamen, kann nur spekuliert werden.

Im Gegensatz dazu waren temporale Aktivierungen in BST häufig, aber meist bilateral und daher ohne Wert für die Sprachlateralisation. Die Heschl'schen Querwindungen, welche der primären Hörrinde entsprechen (A1), waren, wie für eine auditive Sprachaufgabe erwartet, in fast jedem Probanden bilateral aktiviert.

4.1.1.4 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Sulcus intraparietalis

Aktivierungen im Sulcus intraparietalis wurden dem Kurzzeitgedächtnis (verbal und räumlich-visuell) und phonologischen Wortverarbeitungsprozessen zugeordnet (Majerus 2013; Jonides et al. 1998; Simon et al. 2002). Dies erklärt die stabile und robuste Aktivierung, die wir in WKT sahen, wo ein besonders hoher Anspruch an das verbale Arbeitsgedächtnis gestellt wird.

4.1.1.5 Linguistische Bedeutung der Aktivierung im Cerebellum

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Rolle des Cerebellums in der Sprachverarbeitung. Neben der traditionellen Rolle des Cerebellums in der Artikulation und motorischen Kontrolle scheinen diverse, an der Kognition beteiligten Komponenten höherer Ordnung dem Cerebellum inne zu wohnen. Jedoch kam es noch zu keiner abschließenden Einigung, wie genau diese Rolle in der Sprachverarbeitung aussieht (O'Halloran et al. 2012). Das anatomische Äquivalent dieser Zweiteilung des Cerebellums wurde ebenfalls untersucht; kognitive Funktionen bezüglich der Sprache, welche das Cerebellum übernimmt, scheinen sich in dessen lateralen posterioren Anteilen zu befinden (Mariën et al. 2014; Schmahmann 2004).

FMRT Studien zeigten cerebelläre Aktivierungen unter anderen bei Wortflüssigkeitsaufgaben, Wortgenerierungsaufgaben, Aufgaben, welche semantische und phonologische Prozesse und das phonologische Kurzzeitgedächtnis involvieren, sowie bei akustischer Signaldiskriminierung (Ackermann et al. 2007). Es ist bekannt, dass sprachliche Funktionen in einem gekreuzten cerebro-cerebellären Netzwerk organisiert sind (Hubrich-Ungureanu et al. 2002; Jansen et al. 2005; Méndez Orellana et al. 2015; Schlösser et al. 1998). In diesem Zusammenhang wurde dem Cerebellum ebenfalls die Eigenschaft zugeschrieben, sprachliche Funktionen zu lateralisieren, und zwar kontralateral zu den supratentoriellen Sprachzentren ("lateralized linguistic cerebellum", Marien et al.) (Jansen et al. 2005; Marien et al. 2001). Das gekreuzte cerebro-cerebelläre Sprachnetzwerk zeigte sich als stabile Verbindung zwischen

frontalen und (für gewöhnlich rechts hemisphärischen) posterioren cerebellären Regionen (Lidzba et al. 2008). Lidzba et al. (Lidzba et al. 2008) und Hubrich-Ungureanu et al. (Hubrich-Ungureanu et al. 2002) schlugen vor, dass die cerebelläre Sprachlateralisation eng mit der cerebralen Sprachlateralisation verbunden ist. Gesunde Kontrollprobanden zeigten rechtsseitige cerebelläre Aktivierungen in einer Wortgenerierungsaufgabe, während Patienten mit früher Hirnschädigung der linken Gehirnhälfte und Reorganisation der Sprachdominanz auf die rechte Hemisphäre vorwiegend Aktivierungen in der linken cerebellären Hemisphäre zeigten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Sprachreorganisationen zur kontralateralen Hemisphäre auch die Reorganisation von sprachlichen Funktionen im Kleinhirn betreffen, um die gekreuzt organisierten Sprachfunktionen von cerebralem Kortex und Kleinhirn beizubehalten, selbst wenn das Kleinhirn selber nicht geschädigt ist. Die vorangegangenen Studien bekräftigen die Ergebnisse meiner Arbeit. In WKT erfüllte das Cerebellum das Kriterium für eine „valide“ ROI. Kleinhirnaktivierungen könnten besonders dann nützlich werden, wenn Aktivierungen im cerebralen Kortex aufgrund von Läsionen oder Tumormassenwirkung schwierig zu interpretieren sind (Méndez Orellana et al. 2015).

4.1.2 Zusammenfassende Evaluation der einzelnen Tasks der Studie

Die vier Aufgaben unserer Aufgabenserie tragen in unterschiedlicher Weise zur Lateralisierung von Sprache in einer fMRT Untersuchung bei. Auf Aufgabenebene lateralisierte WKT die meisten Sessions erfolgreich und BST die wenigsten (Meinhold et al. 2020) (Abbildung 9). Dieses „schlechtere Abschneiden“ von BST ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass BST in unserer Kohorte die am häufigsten angewendete Aufgabe (n=38) war. Da BST die einfachste Aufgabe war, wurde sie bei fast jedem Patienten wenigstens versucht und vor allem dann verwendet, wenn die Patienten wenig „compliant“ und noch jünger waren. Weiterhin standen in BST die wenigsten validen ROIs zur Sprachlateralisation zur Verfügung. Und schlussendlich fanden sich oft

bilaterale Aktivierungen in dieser Aufgabe. WKT hingegen war die Aufgabe, welche die meisten Sessions korrekt lateralisierte, was nicht verwunderlich war, da WKT die meisten validen ROIs besitzt und demnach die größte Chance besteht, dass eine dieser ROIs eine Lateralisierung zeigt.

Es zeigte sich, dass die Synonymaufgabe die meisten (n=14) und die Beep-Story-Aufgabe die wenigsten (n=9) (Gesamt-) fMRT Untersuchungen lateralisieren konnte. BST war jedoch die Aufgabe, welche die meisten fMRT Untersuchungen als einzige erfolgreiche Sprachaufgabe lateralisierte (n=3). Wäre nur SYT als alleinige Sprachaufgabe bei unseren Patienten verwendet worden, hätten durch diese Aufgabe knapp 70% unserer fMRT Untersuchungen eine korrekte Lateralisierung erhalten. Mithilfe aller 4 fMRT Aufgaben konnten knapp 87% der fMRT Untersuchungen erfolgreich diagnostiziert werden. Dies verdeutlicht den Vorteil bei Anwendung mehrerer Sprachaufgaben.

Wie erwähnt war die häufigste erfolgreiche Kombination aus drei fMRT Aufgaben WKT + VIT + SYT. Die häufigste erfolgreiche Kombination aus zwei erfolgreichen fMRT Aufgaben war WKT + SYT (Meinhold et al. 2020). Dies zeigt wieder, dass, wenn Kinder in der Lage waren, anspruchsvollere Aufgaben zu absolvieren, sie meistens in der Lage waren, alle Aufgaben gut anzuwenden. Bei diesen Kindern erbrachte BST keine zusätzlichen wertvollen Informationen. Das heißt, dass bei Kindern, welche die anspruchsvolleren Aufgaben ausführen können, BST nicht noch zusätzlich verwendet werden muss. Auf der anderen Seite ist BST jedoch eine wertvolle Aufgabe zur Sprachlateralisation bei jüngeren und kognitiv stärker eingeschränkten Kindern, welche keine der anderen drei Aufgaben erfolgreich absolvieren können. Dies war der Fall bei drei Patienten in unserem Kollektiv (siehe oben). Bei diesen Patienten kann durch Anwendung der BST Aufgabe immer noch eine korrekte und erfolgreiche Sprachlateralisation erfolgen. Insgesamt lateralisierte jede der Aufgaben einzeln einige fMRT Untersuchungen korrekt, bei welchen die anderen Aufgaben versagt hatten oder nicht durchgeführt wurden. Dies unterstreicht die Nützlichkeit jeder einzelnen fMRT Aufgabe unserer fMRT Sprachaufgabenreihe und bestätigt, dass die Anwendung verschiedener fMRT Aufgaben die Wahrscheinlichkeit der Diagnose von

Sprachdominanz mittels fMRT bei prächirurgischen Kandidaten erhöht (Rutten et al. 2002a; Ramsey et al. 2001; Gaillard et al. 2004).

4.2 Patientenbeispiele zur Übertragung klinischer Daten für wissenschaftliche Zwecke

Im Folgenden werden zwei Patientenbeispiele beschrieben, welche die Übertragung klinischer Daten bezüglich der Sprachlateralisation in wissenschaftliche Strukturen verdeutlichen sollen.

Die erste Patientin #14 (siehe auch Tabelle 2) erkrankte bereits im Alter von 6 Monaten an einer fokalen Epilepsie links temporal aufgrund einer fokalen kortikalen Dysplasie Typ I links temporal. Sie erhielt einen Wada-Test mit primär linksseitiger Injektion. Die Interpretationsgrundlage war gut (ausgeprägte Hemiparese und Delta-Verlangsamungen im EEG, gute Vigilanz). Die sprachlichen Funktionen zeigten sich nach Anästhesie der linken Hemisphäre unbeeinträchtigt (keine Aphasie, siehe auch Abbildung 2). Daher konnten die sprachlichen Funktionen eindeutig der rechten Hemisphäre zugeordnet werden. Auf eine Injektion der kontralateralen Seite wurde bei guten Testbedingungen und eindeutigen Ergebnis verzichtet. Bei uns ergab sich in der Auswertung ein Spracherhaltungsindex von 96% nach linksseitiger Injektion (siehe Abbildung 6) und damit ebenfalls eine eindeutige Lateralisation sprachlicher Funktionen zur rechten Hemisphäre. Dies ermöglichte bei der Patientin eine ausgedehnte Temporallappenresektion links ohne Gefährdung sprachlicher Funktionen. Die Patientin hatte bereits vor dem Wada-Test eine funktionelle transkranielle Dopplersonographie mit H.a. rechtshemisphärische Sprache erhalten. Weiterhin erhielt die Patientin 3 fMRT Untersuchungen. Das erste fMRT vor dem Wada-Test war aufgrund Artefaktüberlagerung und schlechter Kooperation des Kindes nicht beurteilbar. Die beiden fMRT Untersuchungen nach dem Wada-Test, wovon die zuletzt durchgeführte Untersuchung in unsere Studie aufgenommen wurde, zeigten ebenfalls Hinweise auf rechts lateralisierte Sprache.

Bei dem zweiten Patientenbeispiel ist die Auswertung der klinischen Daten für wissenschaftliche Zwecke schwieriger: Bei Patient #08 fand der Wada-Test zur Sprachlateralisation im Alter von 17 1/2 Jahren statt. Bei dem Patienten besteht eine molekulargenetisch gesicherte Tuberöse Sklerose. Als epileptogener Herd wurde ein Areal temporal-occipital links identifiziert. Strukturelles Äquivalent dieser epileptogenen Aktivität ist hier am wahrscheinlichsten eine fokale kortikale Dysplasie. Zudem bestehen bei dem Patienten bihemiphrische Tubera, welche zum Teil auch als epileptogene Foci in Frage kommen. Beginn der Epilepsie war im Alter von sieben Jahren. Der späte Epilepsiebeginn zusammen mit iktaler sprachlicher Beeinträchtigung sprechen für eine linkshemisphärisch dominante Sprache. Der Patient gibt an Rechtshänder zu sein, wobei wohl früher eine Linkshändigkeit bestand. Hinweis auf eine möglicherweise rechtshemisphärisch angesiedelte Sprache sind die unbeeinträchtigten Sprachkompetenzen und sprachliche Entwicklung des Patienten interiktal seit Beginn der Epilepsie. Zur Sprachlateralisation wurde auch eine fMRT Untersuchung durchgeführt, welche Hinweise auf eine bihemisphärisch organisierte Sprache ergab. Der Wada-Test fand unter eingeschränkten Interpretationsgrundlagen statt. Die Vigilanz war nach Injektion links und rechts gut. Jedoch war die Hemiparese jeweils nur mäßig ausgeprägt. Nach Injektion links (1. Injektion) erhielt der Patient einen Punktwert von 69,32% und zeigte eine deutliche Aphasie, jedoch mit H.a. basal noch vorhandenem Sprachverständnis rechtshemisphärisch. Dies könnte auf den eingeschränkten Wirkzeitraum oder eine mögliche Bilateralität von Sprachfunktionen zurück zu führen sein. Zur eindeutigen Aussage über Sprachdominanz wurde daher die Injektion der Gegenseite auch noch durchgeführt. Mit einem Punktwert von 94,32% nach Injektion rechts (2. Injektion) hat der Patient nach unserem Cut-off Wert und der neuropsychiatrischen Einschätzung eine klare linkshemisphärische Sprachdominanz. Bei dem Patienten wurde letztendlich, bei eingeschränkter Chance auf post-operative Anfallsfreiheit aufgrund morphologischer und elektrophysiologischer Anhalte auf bilaterale, epileptogene Foci, auf eine Operation verzichtet. Eine ausgedehnte Resektion in sprachrelevante Areale linkshemisphärisch wäre ebenfalls nicht möglich gewesen. Eine geplante

invasive Diagnostik mittels subduraler Platten- und Streifenelektroden um das Ausmaß einer Resektion besser bestimmen zu können, wurde von dem Patienten nicht in Anspruch genommen.

Die Fallbeispiele verdeutlichen, dass die Grundlage für unseren Validitätsvergleich von fMRT und Wada-Test die Sprachdominanz eines Patienten ist. Außerdem konnten auch Limitationen des Wada-Tests und Unterschiede zwischen klinischer und wissenschaftlicher Auswertung gezeigt werden.

Unilateral durchgeführte Wada-Tests können eine eindeutige Aussage bezüglich Sprachdominanz eines Patienten geben, wenn der Spracherhaltungsindex des Patienten über 80% liegt und damit ein ausreichendes Ergebnis für unsere wissenschaftliche Zwecke liefert. Für die Klinik ist ein Ergebnis schon dann ausreichend, wenn Sprachfunktionen in der potentiell zu operierenden Hemisphäre lokalisiert werden, unabhängig davon, ob es auch kontralateral eloquente Areale gibt, bzw. ob die zu operierende Hemisphäre sprachdominant ist. Sobald relevante Sprachfunktion-tragende Areale identifiziert werden konnten, muss dies in die Überlegungen zur Operationsplanung einbezogen werden. Andererseits muss für die klinische Evaluation bei zunächst vermeintlich nicht eloquenter Hemisphäre, die einer Operation zugänglich wäre eine zweite Injektion erfolgen. Hier ergaben sich dann wie im Fall #08 auch Hinweise auf bilateral vorhandene Sprachanteile, welche gegebenenfalls berücksichtigt werden müssen. Eine klare Sprachdominanz konnte dennoch identifiziert werden.

4.3 Limitationen der Studie

Zugegebenermaßen hat die Studie einige Mängel.

Da fMRT als eine Aktivierungsmethode und der Wada-Test als eine Deaktivierungsmethode unterschiedliche Methodiken zur Bestimmung hemisphärischer Sprachdominanz verwenden, sind abweichende Ergebnisse beider Prozeduren nicht verwunderlich. Es wurde daher im Vorfeld entschieden,

9 „regions of interest“ zu definieren, von denen eine Involvierung in sprachliche Funktionen bekannt ist, um die Aufmerksamkeit bei der Beurteilung von fMRT Aktivierungen auf diese Regionen zu fokussieren und das Feld einzugrenzen.

Weiterhin wurde eine qualitative visuelle Analyse und individuelle Schwellensetzung angewendet, um die fMRT Ergebnisse zu analysieren, anstelle komplexerer automatisierter Instrumente (z.B. die Berechnung eines Lateralitätsindexes). Dieser Ansatz wurde gewählt, um nahe an der klinischen Routine zu bleiben. Dieses Vorgehen ist im Einklang mit Studien welche zeigten, dass eine visuelle Analyse von fMRT Bildern durch einen Spezialisten eine verlässliche Methode zur Sprachlateralisation bei prächirurgischen Epilepsiepatienten ist und eine wertvolle Herangehensweise, um das fMRT nahe an der klinischen Routine zu validieren und zu interpretieren (Benke et al. 2006; Gutbrod et al. 2012; Woermann et al. 2003; Kesavadas et al. 2007; Rodin et al. 2013; Gaillard et al. 2004; Fernández et al. 2001; Méndez Orellana et al. 2015; Jones et al. 2011; Gaillard et al. 2002). Gaillard et al. (Gaillard et al. 2002) verglichen die Ergebnisse der visuellen Auswertung von fMRTs durch drei Spezialisten mit quantitativen Methoden (Lateralitätsindex) und fanden heraus, dass die Ergebnisse vergleichbar waren. Komplett widersprüchliche Aussagen, d.h. links-rechts Diskordanz gab es weder zwischen den einzelnen Ratern, noch beim Vergleich der visuellen Analyse mit dem Lateralitätsindex oder bei Vergleich mit dem Wada-Test Ergebnis. Rodin et al. (Rodin et al. 2013) validierten ebenfalls die qualitative fMRT Auswertung mit dem Lateralitätsindex. Sie fanden bei Anwendung von visueller Inspektion sogar höhere Konkordanzraten.

Es ist unbestritten, dass eine visuelle Auswertung direkt von der Erfahrung des Beurteilers abhängt und die Ergebnisse nicht so leicht auf andere Studien übertragen bzw. mit anderen Studien verglichen werden können. Detailliertere und standardisierte Instruktionen für die visuelle fMRT Interpretation könnten hier Abhilfe schaffen und müssten in weiteren Studien analysiert und ausgearbeitet werden.

Bezüglich des Wada-Tests muss einschränkend gesagt werden, dass 7/17 Patienten nur durch eine unilaterale Injektion lateralisiert wurden. Dadurch wurde die extrem unwahrscheinliche Konstellation einer „positiven Bilateralität“ (d.h.

nach beidseitiger Injektion kommt es jeweils nicht zu einer Aphasie), so wie sie von Kurthen et al. (Kurthen et al. 1994) beschrieben wurde, ignoriert. Da ich nur eine obere Schwelle (als Cut-off für den Hemisphärischen Spracherhaltungsindex) setzte (und keine untere Schwelle), wurde nur positive Bilateralität missachtet; negative Bilateralität wurde korrekt beachtet und nicht eindeutige Patienten wurden entsprechend ausgeschlossen (siehe Ergebnisteil). In der Wada-Subgruppe mit bilateraler Injektion gab es jedoch auch keinen Fall mit dieser Konstellation.

Schlussendlich beinhaltete die Kohorte der Studie generell keine Patienten mit bilateral organisierten sprachlichen Funktionen (durch den Wada-Test diagnostiziert). Somit kann mittels dieser Studie auch keine Schlussfolgerung und Aussage über die Validität des fMRTs bei Patienten mit bilateralen Sprachfunktionen getroffen werden.

4.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend erwies sich der Aufgabenpool bestehend aus vier diagnostischen fMRT Sprachaufgaben als ein valides Instrument zur Bestimmung von Sprachlateralisation im Rahmen der prächirurgischen Abklärung. Es gelang jede der vier fMRT Tasks an einer relativ großen, überwiegend pädiatrischen Kohorte zu validieren und deren jeweiligen Beitrag zur Lateralisation sprachlicher Funktionen darzustellen. Insbesondere konnten Aufgaben-spezifische Regionen identifiziert werden, welche valide Aussagen über die hemisphärische Sprachdominanz treffen können und die als wertvolle Instrumente in der klinischen Auswertung von Sprach-fMRTs in der prächirurgischen Diagnostik dienen. Die Anwendung dieser vier fMRT Sprachaufgaben soll letztendlich die Anwendungshäufigkeit des invasiven WADA-Tests reduzieren. Diese Arbeit trägt dazu bei das fMRT in der prächirurgischen Diagnostik weiter zu stärken. Das fMRT stellt als nicht invasive Untersuchung eine ungefährliche, potentiell beliebig häufig wiederholbare Untersuchung dar. Vor allem bei Kindern ist auch ein Versagen des Wada-Tests und eine Wiederholung des Tests nicht selten, insbesondere bei jüngeren

Kindern und Kindern mit niedrigerem IQ (Hamer et al. 2000a). Bei dieser Gruppe an Patienten ist das Scheitern einer durchgeführten fMRT Untersuchung, aufgrund mangelnder Kooperation und eingeschränkterer Aufgabenauswahl, ebenfalls häufiger. Eine Wiederholung einer fMRT Untersuchung ist jedoch weitaus unkomplizierter. Zur Stärkung des klinischen fMRTs als diagnostisches Tool sind aus diesem Grund weitere Arbeiten zur Ausweitung des Aufgabenpools, Vorgehen und Validierung von Untersuchungen bei Patienten mit bilateraler Sprachdominanz und strukturierter Anwendung der fMRT-Aufgaben in der klinischen Routine notwendig.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel unserer Studie war die Validierung von vier etablierten, kindgerechten Sprachaufgaben (Wörterkettenaufgabe (WKT), Vokalidentifikationsaufgabe (VIT), Synonymaufgabe (SYT) und Beep-Story Aufgabe (BST)) in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Hierfür wurden der Wada-Test (selektive Anästhesie einer Hemisphäre) (n=17) und Patienten mit unveränderten sprachlichen Funktionen nach Hemisphärotomie (n=6) als Goldstandards verwendet.

Meine Arbeit schloss 23 fMRT Untersuchungen (insgesamt 117 fMRT Aufgabensessions) von 23, vorwiegend pädiatrischen Patienten mit therapieresistenten Epilepsien ein. Die fMRT Aktivierungen von 9 regions of interest (ROIs) im Frontal-, Temporal- und Parietallappen, sowie dem Cerebellum wurden visuell evaluiert. In jeder fMRT Session wurde die Aktivierung einer ROI klassifiziert als (a) keine Aktivierung, (b) lateralisierende Aktivierung (d.h. vorwiegend oder ausschließlich links- oder rechtshemisphärische Aktivierung) diskordant mit Wada-Test Ergebnis bzw. Hemisphärotomie, (c) (annähernd) symmetrische, bilaterale Aktivierung, (d) links-dominante Aktivierung konkordant mit Wada-Test bzw. Hemisphärotomie, (e) rechts-dominante Aktivierung konkordant mit Wada-Test bzw. Hemisphärotomie.

ROIs wurden dann als valide gewertet, wenn sie eine Aktivierung in mehr als 25% aller Sessions einer Aufgabe zeigten und keine diskordanten Aktivierungen aufwiesen.

Daraus ergaben sich 13 valide, aufgaben-spezifische ROIs (Meinhold et al. 2020): 5 valide ROIs für die Wörterkettenaufgabe (Operculum frontale, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius, Sulcus intraparietalis, Cerebellum), 3 valide ROIs für die Vokalidentifikationsaufgabe (Operculum frontale, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius), 3 valide ROIs für die Synonymaufgabe (Operculum frontale, Gyrus frontalis inferior, Temporales Sprachareal) und 2 valide ROIs für die Beep-Story Aufgabe (Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius). Jede einzelne Aufgabe erwies sich als wertvoll in der Lateralisation sprachlicher Funktionen, da die einzelnen Aufgaben jeweils z.T. als alleinige

Aufgabe fMRT Untersuchungen lateralisieren konnten. Bei 20 von unseren 23 Patienten hätte mithilfe unserer identifizierten, validen ROIs eine korrekte Sprachdominanz diagnostiziert werden können.

Das klinische fMRT mit unseren vier diagnostischen Sprachaufgaben erwies sich als valides Instrument zur Sprachlateralisation bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Rahmen der prächirurgischen Abklärung.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Ackermann, Hermann/Mathiak, Klaus/Riecker, Axel (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum* (London, England) 6 (3), 202–213. <https://doi.org/10.1080/14734220701266742>.
- Adcock, J.E/Wise, R.G/Oxbury, J.M/Oxbury, S.M/Matthews, P.M (2003). Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *NeuroImage* 18 (2), 423–438. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(02\)00013-7](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(02)00013-7).
- Ammerman, J. M./Caputy, A. J./Poticchio, S. J. (2005). Endovascular ablation of a temporal lobe epileptogenic focus - a complication of Wada testing. *Acta neurologica Scandinavica* 112 (3), 189–191. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00459.x>.
- Amunts, Katrin/Lenzen, Marianne/Friederici, Angela D./Schleicher, Axel/Morosan, Patricia/Palomero-Gallagher, Nicola/Zilles, Karl (2010). Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS biology* 8 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000489>.
- Arora, Jagriti/Pugh, Kenneth/Westerveld, Michael/Spencer, Susan/Spencer, Dennis D./Todd Constable, R. (2009). Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. *Epilepsia* 50 (10), 2225–2241. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02136.x>.
- Baciu, M. V./Watson, J. M./Maccotta, L./McDermott, K. B./Buckner, R. L./Gilliam, F. G./Ojemann, J. G. (2005). Evaluating functional MRI procedures for assessing hemispheric language dominance in neurosurgical patients. *Neuroradiology* 47 (11), 835–844. <https://doi.org/10.1007/s00234-005-1431-3>.
- Baciu, M./Kahane, P./Minotti, L./Charnallet, A./David, D./Le Bas, J. F./Segebarth, C. (2001). Functional MRI assessment of the hemispheric predominance for language in epileptic patients using a simple rhyme detection task. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 3 (3), 117–124.
- Baddeley, Alan (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences* 4 (11), 417–423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2).
- Bahn, M. M./Lin, W./Silbergeld, D. L./Miller, J. W./Kuppusamy, K./Cook, R. J./Hammer, G./Wetzel, R./Cross, D. (1997). Localization of language cortices by functional MR imaging compared with intracarotid amobarbital hemispheric sedation. *AJR. American journal of roentgenology* 169 (2), 575–579. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.2.9242780>.
- Bajer, Christina/Hofer, Wiebke/Pieper, Tom/Kudernatsch, Manfred/Holthausen, Hans/Staudt, Martin (2020). Correlates of intellectual development before and after hemispherotomy: an analysis of 75 children and adolescents. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 22 (5), 571–581. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1193>.
- Barch, D. M./Sabb, F. W./Carter, C. S./Braver, T. S./Noll, D. C./Cohen, J. D. (1999). Overt verbal responding during fMRI scanning: empirical

- investigations of problems and potential solutions. *NeuroImage* 10 (6), 642–657. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0500>.
- Bauer, Prisca R./Reitsma, Johannes B./Houweling, Bernard M./Ferrier, Cyrille H./Ramsey, Nick F. (2014). Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85 (5), 581–588. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305659>.
- Benke, Thomas/Köylü, Bülent/Visani, Pamela/Karner, Elfriede/Brenneis, Christian/Bartha, Lisa/Trinka, Eugen/Trieb, Thomas/Felber, Stephan/Bauer, Gerhard/Chemelli, Andreas/Willmes, Klaus (2006). Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia* 47 (8), 1308–1319. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00549.x>.
- Benson, R. R./FitzGerald, D. B./LeSueur, L. L./Kennedy, D. N./Kwong, K. K./Buchbinder, B. R./Davis, T. L./Weisskoff, R. M./Talavage, T. M./Logan, W. J./Cosgrove, G. R./Belliveau, J. W./Rosen, B. R. (1999). Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 52 (4), 798–809. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.4.798>.
- Berg, Anne T./Loddenkemper, Tobias/Baca, Christine B. (2014). Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia* 55 (1), 123–132. <https://doi.org/10.1111/epi.12479>.
- Binder, J. R./Swanson, S. J./Hammeke, T. A./Morris, G. L./Mueller, W. M./Fischer, M./Benbadis, S./Frost, J. A./Rao, S. M./Haughton, V. M. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 46 (4), 978–984. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.978>.
- Binder, Jeffrey R./Desai, Rutvik H./Graves, William W./Conant, Lisa L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 19 (12), 2767–2796. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>.
- Binder, Jeffrey R./Swanson, Sara J./Hammeke, Thomas A./Sabsevitz, David S. (2008). A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia* 49 (12), 1980–1997. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01683.x>.
- Bookheimer, Susan (2002). Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual review of neuroscience* 25, 151–188. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142946>.
- Buckner, R. L./Raichle, M. E./Petersen, S. E. (1995). Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *Journal of neurophysiology* 74 (5), 2163–2173. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.5.2163>.
- Burton, M. W./Small, S. L./Blumstein, S. E. (2000). The role of segmentation in phonological processing: an fMRI investigation. *Journal of cognitive neuroscience* 12 (4), 679–690. <https://doi.org/10.1162/089892900562309>.

- Buxton, Richard B./Uludağ, Kâmil/Dubowitz, David J./Liu, Thomas T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 23 Suppl 1, S220-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013>.
- Cabeza, R./Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience* 12 (1), 1–47. <https://doi.org/10.1162/08989290051137585>.
- Carpentier, A./Pugh, K. R./Westerveld, M./Studholme, C./Skrinjar, O./Thompson, J. L./Spencer, D. D./Constable, R. T. (2001). Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42 (10), 1241–1254. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35500.x>.
- Chlebus, Pavel/Mikl, Michal/Brázdil, Milan/Pazourková, Marta/Krupa, Petr/Rektor, Ivan (2007). fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Experimental brain research* 179 (3), 365–374. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0794-y>.
- Collinge, Sarah/Prendergast, Garreth/Mayers, Steven T./Marshall, David/Siddell, Poppy/Neilly, Elizabeth/Ferrie, Colin D./Vadlamani, Gayatri/Macmullen-Price, Jeremy/Warren, Daniel J./Zaman, Arshad/Chumas, Paul/Goodden, John/Morrall, Matthew C. H. J. (2017). Pre-surgical mapping of eloquent cortex for paediatric epilepsy surgery candidates: Evidence from a review of advanced functional neuroimaging. *Seizure* 52, 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.024>.
- Cross, J. Helen/Jayakar, Prasanna/Nordli, Doug/Delalande, Olivier/Duchowny, Michael/Wieser, Heinz G./Guerrini, Renzo/Mathern, Gary W. (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47 (6), 952–959. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x>.
- Crottaz-Herbette, S./Anagnoson, R. T./Menon, V. (2004). Modality effects in verbal working memory: differential prefrontal and parietal responses to auditory and visual stimuli. *NeuroImage* 21 (1), 340–351. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.019>.
- Deblaere, K./Boon, P. A./Vandemaele, P./Tieleman, A./Vonck, K./Vingerhoets, G./Backes, W./Defreyne, L./Achten, E. (2004). MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amyntal testing. *Neuroradiology* 46 (6), 413–420. <https://doi.org/10.1007/s00234-004-1196-0>.
- Démonet, J. F./Chollet, F./Ramsay, S./Cardebat, D./Nespoulous, J. L./Wise, R./Rascoll, A./Frackowiak, R. (1992). The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain : a journal of neurology* 115 (Pt 6), 1753–1768. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1753>.
- Desmond, J. E./Sum, J. M./Wagner, A. D./Demb, J. B./Shear, P. K./Glover, G. H./Gabrieli, J. D./Morrell, M. J. (1995). Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain : a journal of neurology* 118 (Pt 6), 1411–1419. <https://doi.org/10.1093/brain/118.6.1411>.

- Dion, J. E./Gates, P. C./Fox, A. J./Barnett, H. J./Blom, R. J. (1987). Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 18 (6), 997–1004. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.6.997>.
- Dong, Jian W./Brennan, Nicole M. Petrovich/Izzo, Giana/Peck, Kyung K./Holodny, Andrei I. (2016). fMRI activation in the middle frontal gyrus as an indicator of hemispheric dominance for language in brain tumor patients: a comparison with Broca's area. *Neuroradiology* 58 (5), 513–520. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1655-4>.
- Dym, R. Joshua/Burns, Judah/Freeman, Katherine/Lipton, Michael L. (2011). Is functional MR imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the Wada test?: a meta-analysis. *Radiology* 261 (2), 446–455. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101344>.
- Ebner, Kathina/Lidzba, Karen/Hauser, Till-Karsten/Wilke, Marko (2011). Assessing language and visuospatial functions with one task: a "dual use" approach to performing fMRI in children. *NeuroImage* 58 (3), 923–929. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.048>.
- Etard, O./Mellet, E./Papathanassiou, D./Benali, K./Houdé, O./Mazoyer, B./Tzourio-Mazoyer, N. (2000). Picture naming without Broca's and Wernicke's area. *Neuroreport* 11 (3), 617–622. <https://doi.org/10.1097/00001756-200002280-00036>.
- Everts, Regula/Lidzba, Karen/Wilke, Marko/Kiefer, Claus/Mordasini, Michela/Schroth, Gerhard/Perrig, Walter/Steinlin, Maja (2009). Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Human brain mapping* 30 (2), 473–483. <https://doi.org/10.1002/hbm.20523>.
- Fernández, G./Greiff, A. de/Oertzen, J. von/Reuber, M./Lun, S./Klaver, P./Ruhmann, J./Reul, J./Elger, C. E. (2001). Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation. *NeuroImage* 14 (3), 585–594. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0854>.
- Fernández, G./Specht, K./Weis, S./Tendolkar, I./Reuber, M./Fell, J./Klaver, P./Ruhmann, J./Reul, J./Elger, C. E. (2003). Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology* 60 (6), 969–975. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000049934.34209.2e>.
- Fiebach, C. J./Schlesewsky, M./Lohmann, G./Cramon, D. Y. von/Friederici, A. D. (2005). Revisiting the role of Broca's area in sentence processing: syntactic integration versus syntactic working memory. *Human brain mapping* 24 (2), 79–91. <https://doi.org/10.1002/hbm.20070>.
- Fiez, J. A. (1997). Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Human brain mapping* 5 (2), 79–83.
- Fox, P. T./Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83 (4), 1140–1144. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.4.1140>.

- Friederici, Angela D. (2012). The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends in cognitive sciences* 16 (5), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.001>.
- Friederici, Angela D. (2015). White-matter pathways for speech and language processing. *Handbook of clinical neurology* 129, 177–186. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62630-1.00010-x>.
- Friederici, Angela D./Rüschemeyer, Shirley-Ann/Hahne, Anja/Fiebach, Christian J. (2003). The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 13 (2), 170–177. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.2.170>.
- Gaillard, W. D./Balsamo, L./Xu, B./Grandin, C. B./Braniecki, S. H./Papero, P. H./Weinstein, S./Conry, J./Pearl, P. L./Sachs, B./Sato, S./Jabbari, B./Vezina, L. G./Fratalli, C./Theodore, W. H. (2002). Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 59 (2), 256–265. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.2.256>.
- Gaillard, W. D./Balsamo, L./Xu, B./McKinney, C./Papero, P. H./Weinstein, S./Conry, J./Pearl, P. L./Sachs, B./Sato, S./Vezina, L. G./Fratalli, C./Theodore, W. H. (2004). fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 63 (8), 1403–1408. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000141852.65175.a7>.
- Gaillard, W. D./Hertz-Pannier, L./Mott, S. H./Barnett, A. S./LeBihan, D./Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology* 54 (1), 180–185. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.1.180>.
- Gaillard, William D./Chiron, Catherine/Cross, J. Helen/Harvey, A. Simon/Kuzniecky, Ruben/Hertz-Pannier, Lucie/Vezina, L. Gilbert (2009). Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 50 (9), 2147–2153. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x>.
- Gernsbacher, Morton Ann/Kaschak, Michael P. (2003). Neuroimaging studies of language production and comprehension. *Annual review of psychology* 54, 91–114. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.54.101601.145128>.
- Gold, Brian T./Balota, Dave A./Kirchhoff, Brenda A./Buckner, Randy L. (2005). Common and dissociable activation patterns associated with controlled semantic and phonological processing: evidence from FMRI adaptation. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 15 (9), 1438–1450. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi024>.
- Gröppel, G./Nußbaumer, K./Kneidinger, M./Oertzen, T. J. von (2021). Intracarotid propofol injection for WADA testing in a paediatric patient-A case report. *Seizure* 89, 10–11. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.04.014>.
- Gutbrod, Klemens/Spring, Dominik/Degonda, Nadia/Heinemann, Dörthe/Nirkko, Arto/Hauf, Martinus/Ozdoba, Christoph/Schnider, Armin/Schroth, Gerhard/Wiest, Roland (2012). Determination of language dominance: Wada test and fMRI compared using a novel sentence task. *Journal of*

neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging 22 (3), 266–274. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00646.x>.

- Hamer, H. M./Wyllie, E./Stanford, L./Mascha, E./Kotagal, P./Wolgamuth, B. (2000b). Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia* 41 (5), 554–563. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00209.x>.
- Hertz-Pannier, L./Gaillard, W. D./Mott, S. H./Cuenod, C. A./Bookheimer, S. Y./Weinstein, S./Conry, J./Papero, P. H./Schiff, S. J./Le Bihan, D./Theodore, W. H. (1997). Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology* 48 (4), 1003–1012. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.1003>.
- Hickok, Gregory/Poeppel, David (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature reviews. Neuroscience* 8 (5), 393–402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>.
- Hitiris, Nikolas/Mohanraj, Rajiv/Norrie, John/Sills, Graeme J./Brodie, Martin J. (2007). Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy research* 75 (2-3), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.003>.
- Holthausen, Hans/Pieper, Tom/Kudernatsch, Manfred (2013). Towards early diagnosis and treatment to save children from catastrophic epilepsy -- focus on epilepsy surgery. *Brain & development* 35 (8), 730–741. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.05.003>.
- Huang, Jie/Carr, Thomas H./Cao, Yue (2002). Comparing cortical activations for silent and overt speech using event-related fMRI. *Human brain mapping* 15 (1), 39–53. <https://doi.org/10.1002/hbm.1060>.
- Hubrich-Ungureanu, Petra/Kaemmerer, Nina/Henn, Fritz A./Braus, Dieter F. (2002). Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters* 319 (2), 91–94. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02566-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02566-6).
- Indefrey P, Levelt W. J. (2000). The neural correlates of language production. *The new cognitive neurosciences*. 2. Aufl. Cambridge, MA: MIT Press. pp. 845–65.
- Indefrey, P./Levelt, W. J. M. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 92 (1-2), 101–144. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001>.
- Janecek, Julie K./Swanson, Sara J./Sabsevitz, David S./Hammeke, Thomas A./Raghavan, Manoj/E Rozman, Megan/Binder, Jeffrey R. (2013). Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: rates and predictors of discordance. *Epilepsia* 54 (2), 314–322. <https://doi.org/10.1111/epi.12068>.
- Jansen, Andreas/Flöel, Agnes/van Randenborgh, Jutta/Konrad, Carsten/Rotte, Michael/Förster, Ann-Freya/Deppe, Michael/Knecht, Stefan (2005). Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Human brain mapping* 24 (3), 165–172. <https://doi.org/10.1002/hbm.20077>.
- Jones, Stephen E./Mahmoud, Shamseldeen Y./Phillips, Micheal D. (2011). A practical clinical method to quantify language lateralization in fMRI using

whole-brain analysis. *NeuroImage* 54 (4), 2937–2949. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.052>.

- Jonides, John/Schumacher, Eric H./Smith, Edward E./Koeppel, Robert A./Awh, Edward/Reuter-Lorenz, Patricia A./Marshuetz, Christy/Willis, Christopher R. (1998). The Role of Parietal Cortex in Verbal Working Memory. *The Journal of Neuroscience* 18 (13), 5026–5034. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-13-05026.1998>.
- Kesavadas, Chandrasekharan/Thomas, Bejoy/Sujesh, Sreedharan/Ashalata, Radhakrishnan/Abraham, Mathew/Gupta, Arun Kumar/Radhakrishnan, Kurupath (2007). Real-time functional MR imaging (fMRI) for presurgical evaluation of paediatric epilepsy. *Pediatric radiology* 37 (10), 964–974. <https://doi.org/10.1007/s00247-007-0556-4>.
- Klein, D./Milner, B./Zatorre, R. J./Meyer, E./Evans, A. C. (1995). The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (7), 2899–2903. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.2899>.
- Korman, Brandon/Bernal, Byron/Duchowny, Michael/Jayakar, Prasanna/Altman, Nolan/Garaycoa, Genoveva/Resnick, Trevor/Rey, Gustavo (2010). Atypical propositional language organization in prenatal and early-acquired temporal lobe lesions. *Journal of child neurology* 25 (8), 985–993. <https://doi.org/10.1177/0883073809357242>.
- Kurthen, M./Helmstaedter, C./Linke, D. B./Hufnagel, A./Elger, C. E./Schramm, J. (1994). Quantitative and qualitative evaluation of patterns of cerebral language dominance. An amobarbital study. *Brain and language* 46 (4), 536–564. <https://doi.org/10.1006/brln.1994.1030>.
- Kwan, P./Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine* 342 (5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>.
- Kwan, Patrick/Arzimanoglou, Alexis/Berg, Anne T./Brodie, Martin J./Allen Hauser, W./Mathern, Gary/Moshé, Solomon L./Perucca, Emilio/Wiebe, Samuel/French, Jacqueline (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51 (6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- Kwan, Patrick/Schachter, Steven C./Brodie, Martin J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *The New England journal of medicine* 365 (10), 919–926. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>.
- Kwong, K. K./Belliveau, J. W./Chesler, D. A./Goldberg, I. E./Weisskoff, R. M./Poncelet, B. P./Kennedy, D. N./Hoppel, B. E./Cohen, M. S./Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (12), 5675–5679. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5675>.
- Lehéricy, S./Cohen, L./Bazin, B./Samson, S./Giacomini, E./Rougetet, R./Hertz-Pannier, L./Le Bihan, D./Marsault, C./Baulac, M. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the

Wada test. *Neurology* 54 (8), 1625–1633.
<https://doi.org/10.1212/wnl.54.8.1625>.

- Lidzba, K./Wilke, M./Staudt, M./Krägeloh-Mann, I./Grodd, W. (2008). Reorganization of the cerebro-cerebellar network of language production in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. *Brain and language* 106 (3), 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2007.11.003>.
- Lidzba, Karen/Schwilling, Eleonore/Grodd, Wolfgang/Krägeloh-Mann, Inge/Wilke, Marko (2011). Language comprehension vs. language production: age effects on fMRI activation. *Brain and language* 119 (1), 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.02.003>.
- Lidzba, Karen/Staudt, Martin/Wilke, Marko/Grodd, Wolfgang/Krägeloh-Mann, Inge (2006). Lesion-induced right-hemispheric language and organization of nonverbal functions. *Neuroreport* 17 (9), 929–933. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000221841.12632.d6>.
- Liégeois, F./Connelly, A./Salmond, C. H./Gadian, D. G./Vargha-Khadem, F./Baldeweg, T. (2002). A direct test for lateralization of language activation using fMRI: comparison with invasive assessments in children with epilepsy. *NeuroImage* 17 (4), 1861–1867. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1327>.
- Loddenkemper, Tobias/Morris, Harold H./Möddel, Gabriel (2008). Complications during the Wada test. *Epilepsy & behavior : E&B* 13 (3), 551–553. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.05.014>.
- Logothetis, N. K./Pauls, J./Augath, M./Trinath, T./Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412 (6843), 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>.
- Majerus, Steve (2013). Language repetition and short-term memory: an integrative framework. *Frontiers in human neuroscience* 7, 357. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00357>.
- Malmgren, K./Bilting, M./Hagberg, I./Hedström, A./Silfvenius, H./Starmark, I.E (1992). A compound score for estimating the influence of inattention and somnolence during the intracarotid amobarbital test. *Epilepsy research* 12 (3), 253–259. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90079-9](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90079-9).
- Mannhaupt, G./Jansen, H. (1989). Phonologische Bewusstheit: Aufgabenentwicklung und Leistungen im Vorschulalter. *Heilpädagogische Forschung* 15, 50 - 56.
- Marien, P./Engelborghs, S./Fabbro, F./Deyn, P. P. de (2001). The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain and language* 79 (3), 580–600. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2569>.
- Mariën, Peter/Ackermann, Herman/Adamaszek, Michael/Barwood, Caroline H. S./Beaton, Alan/Desmond, John/Witte, Elke de/Fawcett, Angela J./Hertrich, Ingo/Küper, Michael/Leggio, Maria/Marvel, Cherie/Molinari, Marco/Murdoch, Bruce E./Nicolson, Roderick I./Schmahmann, Jeremy D./Stoodley, Catherine J./Thürling, Markus/Timmann, Dagmar/Wouters, Ellen/Ziegler, Wolfram (2014). Consensus paper: Language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum* (London, England) 13 (3), 386–410. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0540-5>.

- Masia, S. L./Perrine, K./Westbrook, L./Alper, K./Devinsky, O. (2000). Emotional outbursts and post-traumatic stress disorder during intracarotid amobarbital procedure. *Neurology* 54 (8), 1691–1693. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.8.1691>.
- Máté, Adrienn/Lidzba, Karen/Hauser, Till-Karsten/Staudt, Martin/Wilke, Marko (2016). A "one size fits all" approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. *Experimental brain research* 234 (3), 673–684. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4473-8>.
- McCleary, Kaci/Barrash, Joseph/Granner, Mark/Manzel, Kenneth/Greider, Audrey/Jones, Robert (2018). The safety and efficacy of propofol as a replacement for amobarbital in intracarotid Wada testing of presurgical patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 78, 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.037>.
- Meador, K. J./Loring, D. W. (1999). The Wada test: controversies, concerns, and insights. *Neurology* 52 (8), 1535–1536. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.8.1535>.
- Meador, Kimford J. (2004). Ambiguous language in Wada evaluations. *Epilepsia* 45 Suppl 4, 24–25. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.04005.x>.
- Meinhold, Theresa/Hofer, Wiebke/Pieper, Tom/Kudernatsch, Manfred/Staudt, Martin (2020). Presurgical Language fMRI in Children, Adolescents and Young Adults : A Validation Study. *Clinical neuroradiology* 30 (4), 691–704. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00852-7>.
- Méndez Orellana, C./Visch-Brink, E./Vernooij, M./Kalloe, S./Satoer, D./Vincent, A./van der Lugt, A./Smits, M. (2015). Crossed cerebrocerebellar language lateralization: an additional diagnostic feature for assessing atypical language representation in presurgical functional MR imaging. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 36 (3), 518–524. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4147>.
- Milner, B. (1962). Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 87, 224–226.
- Ni, W./Constable, R. T./Mencl, W. E./Pugh, K. R./Fulbright, R. K./Shaywitz, S. E./Shaywitz, B. A./Gore, J. C./Shankweiler, D. (2000). An event-related neuroimaging study distinguishing form and content in sentence processing. *Journal of cognitive neuroscience* 12 (1), 120–133. <https://doi.org/10.1162/08989290051137648>.
- Norrelgen, Fritjof/Lilja, Anders/Ingvar, Martin/Åmark, Per/Fransson, Peter (2015). Presurgical language lateralization assessment by fMRI and dichotic listening of pediatric patients with intractable epilepsy. *NeuroImage. Clinical* 7, 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.12.011>.
- Ogawa, S./Lee, T. M./Kay, A. R./Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>.
- O'Halloran, Christopher J./Kinsella, Glynda J./Storey, Elsdon (2012). The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review. *Journal of*

clinical and experimental neuropsychology 34 (1), 35–56.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2011.614599>.

- Papoutsis, Marina/Zwart, Jacco A. de/Jansma, J. Martijn/Pickering, Martin J./Bednar, James A./Horwitz, Barry (2009). From phonemes to articulatory codes: an fMRI study of the role of Broca's area in speech production. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 19 (9), 2156–2165. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn239>.
- Patel, Akta/Wordell, Cindy/Szarlej, Dorota (2011). Alternatives to sodium amobarbital in the Wada test. *The Annals of pharmacotherapy* 45 (3), 395–401. <https://doi.org/10.1345/aph.1p476>.
- Poldrack, R. A./Wagner, A. D./Prull, M. W./Desmond, J. E./Glover, G. H./Gabrieli, J. D. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage* 10 (1), 15–35. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0441>.
- Price, Cathy J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191, 62–88. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x>.
- Pugh, K. R./Shaywitz, B. A./Shaywitz, S. E./Constable, R. T./Skudlarski, P./Fulbright, R. K./Bronen, R. A./Shankweiler, D. P./Katz, L./Fletcher, J. M./Gore, J. C. (1996). Cerebral organization of component processes in reading. *Brain : a journal of neurology* 119 (Pt 4), 1221–1238. <https://doi.org/10.1093/brain/119.4.1221>.
- Ramsey, N. F./Sommer, I. E./Rutten, G. J./Kahn, R. S. (2001). Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *NeuroImage* 13 (4), 719–733. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0722>.
- Rodin, Danielle/Bar-Yosef, Omer/Smith, Mary Lou/Kerr, Elizabeth/Morris, Drew/Donner, Elizabeth J. (2013). Language dominance in children with epilepsy: concordance of fMRI with intracarotid amytal testing and cortical stimulation. *Epilepsy & behavior : E&B* 29 (1), 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.005>.
- Roskies, A. L./Fiez, J. A./Balota, D. A./Raichle, M. E./Petersen, S. E. (2001). Task-dependent modulation of regions in the left inferior frontal cortex during semantic processing. *Journal of cognitive neuroscience* 13 (6), 829–843. <https://doi.org/10.1162/08989290152541485>.
- Rutten, G. J. M./Ramsey, N. F./van Rijen, P. C./Alpherts, W. C./van Veelen, C. W. M. (2002a). fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *NeuroImage* 17 (1), 447–460. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1196>.
- Rutten, G. J. M./Ramsey, N. F./van Rijen, P. C./van Veelen, C. W. M. (2002b). Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain and language* 80 (3), 421–437. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2600>.
- Ryvlin, Philippe/Cross, J. Helen/Rheims, Sylvain (2014). Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology* 13 (11), 1114–1126. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70156-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70156-5).

- Sabbah, P./Chassoux, F./Leveque, C./Landre, E./Baudoin-Chial, S./Devaux, B./Mann, M./Godon-Hardy, S./Nioche, C./Aït-Ameur, A./Sarrazin, J.L./Chodkiewicz, J.P./Cordoliani, Y.S (2003). Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *NeuroImage* 18 (2), 460–467. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00025-9](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00025-9).
- Schlösser, R./Hutchinson, M./Joseffer, S./Rusinek, H./Saarimaki, A./Stevenson, J./Dewey, S. L./Brodie, J. D. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 64 (4), 492–498. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.4.492>.
- Schmahmann, Jeremy D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 16 (3), 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>.
- Seghier, Mohamed L. (2008). Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magnetic resonance imaging* 26 (5), 594–601. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.10.010>.
- Sepeta, Leigh N./Berl, Madison M./Wilke, Marko/You, Xiaozhen/Mehta, Meera/Xu, Benjamin/Inati, Sara/Dustin, Irene/Khan, Omar/Austermuehle, Alison/Theodore, William H./Gaillard, William D. (2016). Age-dependent mesial temporal lobe lateralization in language fMRI. *Epilepsia* 57 (1), 122–130. <https://doi.org/10.1111/epi.13258>.
- Shurtleff, Hillary/Warner, Molly/Poliakov, Andrew/Bournival, Brian/Shaw, Dennis W./Ishak, Gisele/Yang, Tong/Karandikar, Mahesh/Saneto, Russell P./Browd, Samuel R./Ojemann, Jeffrey G. (2010). Functional magnetic resonance imaging for presurgical evaluation of very young pediatric patients with epilepsy. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 5 (5), 500–506. <https://doi.org/10.3171/2009.11.peds09248>.
- Simon, Olivier/Mangin, Jean-François/Cohen, Laurent/Le Bihan, Denis/Dehaene, Stanislas (2002). Topographical Layout of Hand, Eye, Calculation, and Language-Related Areas in the Human Parietal Lobe. *Neuron* 33 (3), 475–487. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00575-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00575-5).
- Spreer, J./Arnold, S./Quiske, A./Wohlfarth, R./Ziyeh, S./Altenmüller, D./Herpers, M./Kassubek, J./Klisch, J./Steinhoff, B. J./Honegger, J./Schulze-Bonhage, A./Schumacher, M. (2002). Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 44 (6), 467–474. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0782-2>.
- Springer, J. A./Binder, J. R./Hammeke, T. A./Swanson, S. J./Frost, J. A./Bellgowan, P. S./Brewer, C. C./Perry, H. M./Morris, G. L./Mueller, W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 11), 2033–2046. <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2033>.
- Staudt, Martin/Lidzba, Karen/Grodd, Wolfgang/Wildgruber, Dirk/Erb, Michael/Krägeloh-Mann, Ingeborg (2002). Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI

topography. *NeuroImage* 16 (4), 954–967.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1108>.

Suarez, Ralph O./Taimouri, Vahid/Boyer, Katrina/Vega, Clemente/Rotenberg, Alexander/Madsen, Joseph R./Loddenkemper, Tobias/Duffy, Frank H./Prabhu, Sanjay P./Warfield, Simon K. (2014). Passive fMRI mapping of language function for pediatric epilepsy surgical planning: validation using Wada, ECS, and FMAER. *Epilepsy research* 108 (10), 1874–1888.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.016>.

Szabó, C.Akos/Wyllie, Elaine (1993). Intracarotid amobarbital testing for language and memory dominance in children. *Epilepsy research* 15 (3), 239–246. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(93\)90061-b](https://doi.org/10.1016/0920-1211(93)90061-b).

Szaflarski, Jerzy P./Gloss, David/Binder, Jeffrey R./Gaillard, William D./Golby, Alexandra J./Holland, Scott K./Ojemann, Jeffrey/Spencer, David C./Swanson, Sara J./French, Jacqueline A./Theodore, William H. (2017). 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* 88 (4), 395–402.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003532>.

Szaflarski, Jerzy P./Holland, Scott K./Jacola, Lisa M./Lindsell, Christopher/Privitera, Michael D./Szaflarski, Magdalena (2008). Comprehensive presurgical functional MRI language evaluation in adult patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 12 (1), 74–83.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.07.015>.

Thompson-Schill, S. L./D'Esposito, M./Aguirre, G. K./Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (26), 14792–14797.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14792>.

Trener, M. R./Loring, D. W. (1995). Intracarotid amobarbital procedure. The Wada test. *Neuroimaging clinics of North America* 5 (4), 721–728.

van Ermingen-Marbach, Muna/Grande, Marion/Pape-Neumann, Julia/Sass, Katharina/Heim, Stefan (2013). Distinct neural signatures of cognitive subtypes of dyslexia with and without phonological deficits. *NeuroImage. Clinical* 2, 477–490. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.010>.

Vigneau, M./Beaucousin, V./Hervé, P. Y./Duffau, H./Crivello, F./Houdé, O./Mazoyer, B./Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage* 30 (4), 1414–1432.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002>.

Wada, Juhn/Rasmussen, Theodore (2007). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *Journal of neurosurgery* 106 (6), 1117–1133.
<https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.6.1117>.

- Wagner, Anthony D./Paré-Blagoev, E.Juliana/Clark, Jill/Poldrack, Russell A. (2001). Recovering Meaning. *Neuron* 31 (2), 329–338. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00359-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00359-2).
- Wellmer, Jörg/Fernández, Guillen/Linke, Detlef B./Urbach, Horst/Elger, Christian E./Kurthen, Martin (2005). Unilateral intracarotid amobarbital procedure for language lateralization. *Epilepsia* 46 (11), 1764–1772. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00296.x>.
- Wilke, Marko/Holland, Scott K./Ball, William S. (2003). Language Processing during Natural Sleep in a 6-Year-Old Boy, as Assessed with Functional MR Imaging. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 24 (1), 42–44.
- Wilke, Marko/Lidzba, Karen/Staudt, Martin/Buchenau, Karin/Grodd, Wolfgang/Kräßeloh-Mann, Ingeborg (2005). Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts. *Neuroreport* 16 (9), 915–919. <https://doi.org/10.1097/00001756-200506210-00008>.
- Wilke, Marko/Lidzba, Karen/Staudt, Martin/Buchenau, Karin/Grodd, Wolfgang/Kräßeloh-Mann, Ingeborg (2006). An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. *NeuroImage* 32 (1), 400–410. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.012>.
- Wilke, Marko/Pieper, Tom/Lindner, Katja/Dushe, Thekla/Staudt, Martin/Grodd, Wolfgang/Holthausen, Hans/Kräßeloh-Mann, Ingeborg (2011). Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy. *Human brain mapping* 32 (11), 1882–1893. <https://doi.org/10.1002/hbm.21156>.
- Woermann, F. G./Jokeit, H./Luerding, R./Freitag, H./Schulz, R./Guertler, S./Okujava, M./Wolf, P./Tuxhorn, I./Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 61 (5), 699–701. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078815.03224.57>.
- Yetkin, F. Z./Swanson, S./Fischer, M./Akansel, G./Morris, G./Mueller, W./Haughton, V. (1998). Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 19 (6), 1095–1098.
- Zatorre, R. J./Evans, A. C./Meyer, E./Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science (New York, N.Y.)* 256 (5058), 846–849. <https://doi.org/10.1126/science.1589767>.
- Zatorre, R. J./Meyer, E./Gjedde, A./Evans, A. C. (1996). PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 6 (1), 21–30. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.1.21>.

7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung für Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Entwicklungsneurologie, unter Betreuung von Herrn Apl. Professor Dr. med. Martin Staudt durchgeführt. Die Daten wurden an der Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für Neuropädiatrie, Neurorehabilitation und Epileptologie, bereitgestellt und retrospektiv erhoben. Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgten unter Supervision meines Betreuers. Die Auswahl und Erhebung der Patientendaten, sowie die Datenaufarbeitung, -auswertung und -interpretation erfolgte eigenständig durch mich, auf Basis der vorliegenden, von Herrn Apl. Professor Staudt klinisch ausgewerteten, fMRT Befunde und den neuropsychologisch-klinischen Wada-Test Auswertungen von Frau Anja Karlmeier. Die Rohdaten der existierenden fMRT Befunde wurden allesamt erneut durch mich gesichtet und mit Unterstützung von Herrn Apl. Prof. Staudt nach Studiengesichtspunkten differenzierter statistisch ausgewertet. Auf Basis der Wada-Test Protokollbögen und deskriptiven Beurteilung der Neuropsychologin erstellte ich einen wissenschaftlich objektivierbaren Spracherhaltungsindex (Meinhold et al. 2020). Weitere Daten wurden durch Frau Wiebke Hofer (neuropsychologische Follow-ups nach Hemisphäremotomie), Herrn Dipl. med. Tom Pieper (Fallkonferenzen, klinisches Prozedere nach Sprachtestungen) und Herrn Dr. med. Manfred Kudernatsch (Operationsberichte) zur Verfügung gestellt und mit deren Unterstützung interpretiert.

Wesentliche Ergebnisse und Abbildungen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der Publikation Meinhold, Theresa/Hofer, Wiebke/Pieper, Tom/Kudernatsch, Manfred/Staudt, Martin (2020). Presurgical Language fMRI in Children, Adolescents and Young Adults: A Validation Study. *Clinical neuroradiology* 30 (4), 691–704. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00852-7>. in der Fachzeitschrift *Clinical Neuroradiology* 2020 veröffentlicht und in der vorliegenden Arbeit zitiert als: Meinhold et al. 2020. Reproduced with permission from Springer Nature.

Entsprechend der beiliegenden Erklärung meines Doktorvaters, Betreuers 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

Theresa Meinhold

8 VERÖFFENTLICHUNGEN

1. Publikation

Meinhold, Theresa/Hofer, Wiebke/Pieper, Tom/Kudernatsch, Manfred/Staudt, Martin (2020).

Presurgical Language fMRI in Children, Adolescents and Young Adults: A Validation Study. *Clinical neuroradiology* 30 (4), 691–704.

<https://doi.org/10.1007/s00062-019-00852-7>. *zitiert als*: Meinhold et al. 2020.

2. Kongresspräsentation

Meinhold, Theresa

Pediatric presurgical language fMRI: a validation study

Freier Vortrag auf dem Kongress für Kinder und Jugendmedizin 2019

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt für die Überlassung des Themas und Ermöglichung dieser Dissertation und vor allem für die ausgezeichnete und enthusiastische Betreuung und fortwährend verlässliche Unterstützung während der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich beim ganzen Team der Neuropädiatrie der Schönklinik Vogtareuth bedanken, die mich dort herzlichst aufgenommen und eine ausgesprochen angenehme Arbeitsatmosphäre geschaffen und mir organisatorisch und fachlich jederzeit weitergeholfen haben. Vielen herzlichen Dank an Herrn Dipl. med. Tom Pieper, Herrn Dr. Manfred Kudernatsch, Frau Wiebke Hofer, Herrn Dr. Till Hartlieb, Frau Dr. Andrea Zsoter, Frau Dr. Svetlana Moiseeva, Herrn Andreas Kirsch, Frau Monika Mannherz, Frau Dr. Jun Nitanda, Frau Imke Arbinger, Frau Manuela Berwanger und Frau Andrea Gottbrath für die wunderbare Zusammenarbeit. Ein großer Dank geht zum Schluss an meine Familie und Freunde, die mir immer zur Seite gestanden und an mich geglaubt haben.