

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

**Optimierung der Datenqualität von klinisch-indizierten
fMRT-Untersuchungen bei Kindern**

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

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

**vorgelegt von
Mercan, Zeynep**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Bender

Tag der Disputation: 09.07.2024

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
Formelverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Moderne MR-Bildgebung bei Kindern im klinischen Kontext	1
1.1.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	1
1.1.2 MR-Spektroskopie.....	3
1.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie	4
1.2 Indikationen für pädiatrische fMRT-Bildgebung.....	6
1.2.1 Hirntumore	7
1.2.2 Epileptogene Läsionen.....	8
1.3 Bildgebungsartefakte	9
1.3.1 Ursachen von Bildgebungsartefakten.....	9
1.3.2 Möglichkeiten der Artefaktreduktion	11
1.4 Hypothesen	13
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Datenakquisition.....	17
2.3 Paradigma	18
2.4 Datenverarbeitung	20
2.4.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten	21
2.4.2 Statistische Analyse auf Einzelfallebene	24
2.5 Optimized-Censoring-Toolbox.....	25
2.5.1 Detektion der Ausreißer mittels $\Delta\%D\text{-var}$	27
2.5.2 Detektion der Ausreißer mittels STS	28
2.5.3 Detektion der Ausreißer mittels R^2	28
2.5.4 Vermeidung der Überkorrektur mittels AICc.....	29

2.6	Untersuchung der potenziellen Einflussfaktoren auf die Datenqualität	30
2.6.1	Alter.....	30
2.6.2	Geschlecht.....	30
2.6.3	Paradigmenwahl: Bewegungsaffin vs. nicht-bewegungsaffin.....	31
2.7	Einfluss der Toolbox auf Qualitäts- und Lateralisierungsindizes.....	31
2.7.1	Analyse von $\Delta\%D$ -var und STS.....	31
2.7.2	Analyse der erklärten Varianz R^2	32
2.7.3	Analyse der T-Werte.....	32
2.7.4	Analyse der ResMS-Werte.....	32
2.7.5	Analyse des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses.....	33
2.7.6	Analyse der Lateralisierungsindizes.....	33
2.8	Einfluss auf die visuelle Beurteilbarkeit: Einzelfallanalysen.....	35
2.9	Statistische Methodik.....	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Datenqualität.....	37
3.1.1	Alter.....	37
3.1.2	Geschlecht.....	38
3.1.3	Paradigmenwahl: Bewegungsaffin vs. nicht bewegungsaffin.....	39
3.2	Einfluss der Toolbox auf Qualitätsindizes.....	41
3.2.1	Analyse von $\Delta\%D$ -var.....	41
3.2.2	Analyse von STS.....	43
3.2.3	Analyse der erklärten Varianz R^2	45
3.2.4	Analyse des Einflusses auf die T-Werte.....	46
3.2.5	Analyse der Residualen (ResMS-Karten).....	47
3.2.6	Analyse des Signal-zu-Rausch-Verhaltens (tSNR).....	48
3.3	Analyse der Lateralisierungsindizes.....	49
3.3.1	Frontallappen.....	49
3.3.2	Temporallappen.....	57
3.4	Einfluss auf die visuelle Beurteilbarkeit: Einzelfallanalysen.....	65
4	Diskussion.....	68
4.1	Einflussfaktoren auf die Datenqualität.....	68
4.1.1	Alter.....	68

4.1.2	Geschlecht.....	68
4.1.3	Paradigmenwahl: Bewegungsaffin vs. nicht-bewegungsaffin.....	69
4.2	Einfluss der Toolbox auf Qualitäts- und Lateralisierungsindizes.....	69
4.2.1	$\Delta\%D$ -var und STS.....	69
4.2.2	Erklärte Varianz R^2	70
4.2.3	T-Werte.....	70
4.2.4	Residuale (ResMS-Karten).....	71
4.2.5	Signal-zu-Rausch-Verhalten.....	71
4.2.6	Lateralisierungsindizes.....	72
4.3	Visuelle Beurteilbarkeit nach Einsatz der Toolbox.....	73
4.4	Limitationen.....	73
5	Zusammenfassung.....	75
6	Literaturverzeichnis.....	77
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	87
8	Veröffentlichungen.....	88
9	Danksagung.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über die Optimized-Censoring-Toolbox	21
Abbildung 2: Beispielhafte segmentierte MR-Bilder.....	23
Abbildung 3: Beispielhafte Glättung mit verschiedenen Glättungsfiltern.....	24
Abbildung 4: Beispielhafter Toolbox-Report.....	26
Abbildung 5: Prozentualer Anteil von Ausreißern als Funktion des Alters	37
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Ausreißer bei Mädchen und Jungen.....	38
Abbildung 7: Paradigmaabhängige Verteilung des prozentualen Anteils an detektierten Ausreißern	39
Abbildung 8: Anteil der Parameter $\Delta\%D$ -var, STS und R^2 an der Gesamtdetektion von Ausreißern	40
Abbildung 9: Prozentuale Änderung in $\Delta\%D$ -var	41
Abbildung 10: Änderung von $\Delta\%D$ -var abhängig vom Anteil der detektierten Ausreißer	42
Abbildung 11: Prozentuale Änderung in STS.....	43
Abbildung 12: Änderung von STS abhängig vom Anteil der Ausreißer.....	44
Abbildung 13: Prozentuale Änderung von R^2 als Funktion der detektierten Ausreißer	45
Abbildung 14: Anzahl der Voxel bei $T > 3.14$	46
Abbildung 15: Differenz zwischen T-Werten der Toolbox und des originalen Ansatzes	47
Abbildung 16 Histogramm der Residualdifferenzen.....	47
Abbildung 17: Differenzen in tSNR.	48
Abbildung 18: Verteilung der Lateralisierungsindizes vor und nach Einsatz der Toolbox	49
Abbildung 19: Lateralisierungsindizes (Frontallappen).	50
Abbildung 20: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen durch OptCens z.....	52
Abbildung 21: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen durch OptCens l.....	54

Abbildung 22: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen durch OptCens $z + l$.	56
Abbildung 23: Verteilung der Lateralisierungsindizes im Temporallappen im Original-Ansatz und den Ansätzen der Toolbox.	57
Abbildung 24: Lateralisierungsindizes (Temporallappen)	58
Abbildung 25: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen durch OptCens z .	60
Abbildung 26: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen durch OptCens l .	62
Abbildung 27: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen durch OptCens $z + l$.	64
Abbildung 28: Ausgewählte Beispiele zur Beurteilung der visuellen Interpretierbarkeit.	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs.....	16
Tabelle 2: Messparameter der verwendeten MR-Daten	17
Tabelle 3: fMRT-Paradigmen	19
Tabelle 4: Zusammenfassung der Voreinstellungen der Optimized Censoring Toolbox.	30
Tabelle 5: Zusammenfassung der Analyse von Detektionsparametern	40
Tabelle 6: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen nach OptCens z	51
Tabelle 7: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen nach OptCens l	53
Tabelle 8: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen nach OptCens z + l	55
Tabelle 9: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen nach OptCens z	59
Tabelle 10: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen nach OptCens l	61
Tabelle 11: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen nach OptCens z + l).....	63
Tabelle 12: Anzahl präferierter Toolbox-Aktivierungskarten in den untersuchten Parametern	65

Abkürzungsverzeichnis

AIC _c	Akaike information criterion
BOLD	blood-oxygen-level-dependent
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
dMRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
DTI	diffusion tensor imaging, Diffusionstensorbildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	echo planar imaging
EPN	Experimentelle Pädiatrische Neurobildgebung
FA	Fraktionelle Anisotropie
FCD	Fokale kortikale Dysplasie
FD	Framewise-Displacement
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	full width half maximum, Halbwertsbreite
GLM	general linear model
ICD	intrakranieller Druck
ILAE	International League Against Epilepsy
LI	Lateralisierungsindizes
LMGS	voxel-level linear model of the global signal
MRT	Magnetresonanztomographie
OptCens _l	Interpolationsansatz in der Optimized Censoring Toolbox
OptCens _z	Zensorierungsansatz in der Optimized Censoring Toolbox
OptCens _{z+l}	Kombinierter Ansatz in der Optimized Censoring Toolbox
R ²	erklärte Varianz
ResMS	mean squared residuals
RS-fMRT	resting state funktionelle Magnetresonanztomographie
RSN	resting state networks
SEM	Standardabweichung des Fehlers
STS	scan-to-scan displacement
tSNR	temporal signal-to-noise ratio

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung von DVARS	27
Formel 2: Berechnung von $\Delta\%D$ -var	27
Formel 3: Berechnung von STS/ FD	28
Formel 4: Berechnung des AIC_c	29
Formel 5: Berechnung von tSNR	33
Formel 6: Berechnung von LI	34

1 Einleitung

1.1 Moderne MR-Bildgebung bei Kindern im klinischen Kontext

Die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) besitzt eine hohe räumliche Auflösung und einen höheren Kontrast als die Computertomographie und benötigt für die Bilderzeugung keine ionisierende Strahlung. Dadurch ist sie der Goldstandard in der pädiatrischen Neurobildgebung (Ho *et al.*, 2017b). Sie bietet durch den hohen Weichteilkontrast die Möglichkeit, Fragestellungen zu beantworten, die sowohl Läsionen der grauen als auch weißen Substanz betreffen. Mittels moderner MR-Methoden können aber sowohl anatomische und funktionelle Vernetzungen dargestellt als auch Pathologien ermittelt werden, die einen charakteristischen Metabolismus besitzen (Wilke and Holland, 2003; Lanfermann *et al.*, 2004; Wilke *et al.*, 2018). Die häufigsten klinischen Fragestellungen für die modernen MR-Methoden betreffen hierbei vor allem die präneurochirurgische Evaluation von Läsionen, im Sinne der räumlichen Beziehungen von Läsion und alltagsrelevanten neurologischen Funktionen (Lorenzen *et al.*, 2018; Zinkus, 2018).

Moderne MR-Methoden, die in diesem präneurochirurgischen Kontext auch bei Kindern angewandt werden, sollen in den folgenden Kapiteln vorgestellt werden.

1.1.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Mittels diffusionsgewichteter MRT können insbesondere Fragestellungen zur weißen Substanz untersucht werden. Für den prä- und intraoperativen Einsatz bietet sich hierbei die Fasertraktographie an, um die Invasivität einer Resektion in anatomischer Nähe zur weißen Substanz vorab einzuschätzen (Bick, Mayer and Levin, 2012).

Die dieser Methode zugrunde liegende Annahme ist, dass Moleküle frei in alle Richtungen diffundieren, wenn keine einschränkenden Barrieren vorgegeben sind (isotrope Diffusion). Die dreidimensionalen Diffusionsrichtungen können in dem Fall in Form einer Kugel beschrieben werden. In Anwesenheit

richtungslimitierender Strukturen, wie Axonen und ihren myelinhaltigen Umscheidungen, entsteht eine bevorzugte Diffusion (anisotrope Diffusion) entlang der Axonrichtung (Hüppi und Dubois, 2006). Bereits Stejskal und Tanner (1965) zeigten, dass sich diese Diffusion als Spin-Diffusion durch Magnetfeld-Gradienten beobachten lassen.

Die Direktionalität der Diffusion kann in der Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging, DTI*), in einem Voxel mittels der fraktionellen Anisotropie (FA) angegeben werden. Dabei kann FA Werte von 0 – 1 einnehmen, mit FA = 0 für eine isotrope Diffusion (z.B. FA von Liquor = 0) und höheren Werten mit steigender Anisotropie (Hüppi and Dubois, 2006; Tournier, Mori and Leemans, 2011; Tae, 2018) bis hin zu einer theoretisch vollständig anisotropen Diffusion von 1. Die Diffusion in einem Voxel wird in dem Fall durch ein Ellipsoid beschrieben, dessen Längsachse die Hauptdiffusionsrichtung darstellt (Hüppi und Dubois, 2006; Bick, Mayer und Levin, 2012; Ho *et al.*, 2017a). Durch Integration der Orientierung mehrerer benachbarter Ellipsoide in die Datenanalyse, kann in einer Erweiterung der Diffusionsbildgebung, der Fasertraktographie, die dreidimensionale Darstellung von weißer Substanz erfolgen. Allerdings gibt es auch Kritik an den im klinischen Kontext meist einfachen Auswertemethoden, da die hieraus resultierende anatomische Genauigkeit der Fasertraktographie, die vor allem im präoperativen Kontext unabdingbar ist, in Frage gestellt wird (Kinoshita *et al.*, 2005; Farquharson *et al.*, 2013).

Neuere Verfahren ermöglichen dahingegen eine flexiblere Analyse der Diffusionsdaten, die den klassischen Diffusionstensor hinter sich lässt. So lässt sich die Faserorientierung in einem Voxel in der Fasertraktographie auch durch deterministische oder probabilistische Methodik ermitteln. In der deterministischen Fasertraktographie wird angenommen, dass pro Voxel eine Faserrichtung vorkommen kann, während die probabilistische Methode verschiedene Diffusionsrichtungen mit Vorkommenswahrscheinlichkeiten verknüpft (Douglas *et al.*, 2015).

Jeurissen *et al.* (2013) zeigen, dass nahezu 90% der Voxel in DTI-Daten kreuzende Fasern beinhalten, sodass das deterministische Modell der realen Anatomie nicht gerecht wird. Weiterentwickelte Auswertemethoden beschäftigen sich daher insbesondere damit, robuster gegenüber Fehlern zu sein, die durch die Problematik der kreuzenden Fasern entstehen (Chung, Chou und Chen, 2011; Tournier, Calamante und Connelly, 2012; Farquharson *et al.*, 2013).

Die klinischen Fragestellungen, die sich mit dieser Methode bei Kindern untersuchen lassen, sind vielfältig. Sun *et al.* (2020) zeigen, dass die Integration von Traktographie-Daten in die intraoperative Neuronavigation bei der Resektion von Hirnstammgliomen zur Erhöhung des Resektionsanteils und geringeren postoperativen Komplikationen führt. Auch ist ein Einsatz von Traktographie-Daten bei Gliomen der Sehbahn möglich (Pisapia *et al.*, 2020). Barba *et al.* (2020) untersuchten den Fasciculus arcuatus vor und nach neurochirurgischen Eingriffen bei fokaler Epilepsie zur Ermittlung der Lateralisierung der Sprache. Der Einsatz von Traktographie beschränkt sich aber nicht nur auf intrakranielle Pathologien, sondern kann auch zur Darstellung von spinalem Trauma eingesetzt werden (Alizadeh *et al.*, 2017).

1.1.2 MR-Spektroskopie

Das Resonanzsignal eines im Magnetfeld angeregten Protons ist abhängig von seiner atomaren Nachbarschaft und resultiert in einem für diese Nachbarschaft spezifischen Spektrum (chemische Verschiebung). Dieses Spektrum dient als molekulares Abbild des untersuchten Volumens und erlaubt daher Rückschlüsse auf seine chemische Zusammensetzung. In der klinischen MR-Spektroskopie macht man sich diese Eigenschaft von Protonen (¹H-MR-Spektroskopie) zunutze, um die molekulare Zusammensetzung eines gewählten Hirnvolumens nicht-invasiv zu charakterisieren (Lanfermann *et al.*, 2002).

Die MR-Spektroskopie bietet die Möglichkeit, den Membranphospholipidmetabolismus mittels der Quantifizierung von Trimethylaminen (Cholin, Glycerophosphocholin, Phosphocholin; Gesamt-Cholin), den Energiemetabolismus mittels Kreatin und Kreatinphosphat (Gesamt-Kreatin)

sowie N-Acetyl-Aspartat als Marker für den Auf- und Abbau neuronenspezifischer Aminosäurederivaten zu bestimmen (Lanfermann *et al.*, 2004). Die molekulare Zusammensetzung kann in verschiedenen Pathologien variieren. Höhergradige Gliome (WHO III & IV) zeigen beispielsweise eine höhere Proliferationsaktivität, die mit einer höheren Konzentration an Gesamt-Cholin einhergeht (Lanfermann *et al.*, 2004), und bestimmte Erkrankungen des Energiestoffwechsels (Mitochondriopathien) sind mit einem erhöhten Laktat im Hirngewebe assoziiert (Lin, Crawford and Barker, 2003).

Herminghaus *et al.* (2003) konnten durch Vergleiche mit histopathologischen Befunden zeigen, dass die ¹H-MR-Spektroskopie eine zuverlässige Methode darstellt, um eine Graduierung von Gliomen nicht-invasiv zu erreichen. Auch wurde der Einsatz von ¹H-MR-Spektroskopie zur Beurteilung der metabolischen Zusammensetzung von epileptogenen Läsionen untersucht (Li *et al.*, 2000; Zubler *et al.*, 2003). In der Gesamtschau allerdings stellt die MR-Spektroskopie auch weiterhin eine Nischentechnologie dar, mit nur wenigen gesicherten Anwendungen mit klinischer Relevanz.

1.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht-invasive Methode, die Rückschlüsse auf die Lokalisation von neurologischen Funktionen erlaubt. Diese Eigenschaft macht die fMRT zu einem wichtigen Werkzeug in den Neurowissenschaften wie auch in der klinischen Diagnostik (Thulborn *et al.*, 1996).

Zu den grundlegenden Annahmen im Rahmen der funktionellen Bildgebung gehört, dass neuronale Aktivierungen einen erhöhten Stoffwechselbedarf induzieren und dass dieser Bedarf durch einen erhöhten Blutfluss in diese aktivierte Region gedeckt wird (Ogawa *et al.*, 1990). Magistretti und Pellerin (1999) schrieben auf zellulärer und molekularer Ebene Astrozyten und dem Neurotransmitter Glutamat eine zentrale Rolle in der Regulation dieses erhöhten Stoffwechsels zu, und spätere Studien konnten zeigen, dass die synaptische Aktivität der treibende Faktor ist für die beobachtbaren Prozesse (Tehovnik *et al.*,

2006). fMRT-Untersuchungen können die erhöhte synaptische Aktivität nicht direkt detektieren, messen aber Signalalterationen, die durch diesen aktivitätsabhängigen Energieverbrauch bedingt sind (Ogawa *et al.*, 1992). Diese Signalalterationen werden durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin hervorgerufen (*blood oxygen level dependent, BOLD-Effekt*), deren Verhältnis sich regional als Funktion des aktivitätsabhängigen Energieverbrauchs ändert (Ogawa und Lee, 1990).

Es besteht sowohl die Möglichkeit, spontane intrinsische (*resting state fMRT, RS-fMRT*) als auch durch sensorische Stimulation herbeigeführte (*task-based/ aufgabenbasierte fMRT*) Veränderungen im BOLD-Signal zu analysieren. RS-fMRTs bieten die Möglichkeit, Rückschlüsse auf intrinsische funktionale Netzwerke (*resting state networks, RSN*) des Gehirns ziehen zu können, die ohne Präsentation von externen Stimuli ermittelt werden. Die Annahme ist, dass funktionell vernetzte Regionen synchrone Veränderungen im BOLD-Signal aufweisen (Birn, 2012). Korrelationen dieser niedrig-frequenten Signalalterationen zwischen mehreren Hirnregionen werden somit als ein funktionelles Netzwerk verstanden (Lee *et al.*, 2016a). Im präneurochirurgischen Kontext können RS-fMRT-Untersuchungen dann relevant werden, wenn eine Kooperation mit dem Patienten erschwert ist, wodurch eine Untersuchung von u.a. kognitiv oder motorisch beeinträchtigten, sehr jungen, leicht sedierten oder aphasischen Patienten potentiell möglich wird (Lee *et al.*, 2016b). Sie haben sich allerdings noch nicht durchgesetzt für diese Anwendung, da eine hohe individuelle Verlässlichkeit der beobachtbaren Veränderungen gegeben sein muss und die Stärke der RS-fMRT eher in Gruppenanalysen liegt. Im prächirurgischen Kontext wird daher, so wie hier auch, weit überwiegend weiterhin auf die aufgabenbasierte fMRT gesetzt.

Die aufgabenbasierte fMRT bietet durch Auswahl geeigneter Paradigmen die Möglichkeit, neurologische Funktionen anatomisch zu lokalisieren. Sprache, Sensomotorik und das visuelle System sind neurologische Funktionen, die gleichzeitig hoch-relevant sind und verlässlich detektiert werden können (Wilke *et al.*, 2018). Als nicht-invasive Bildgebungsmethode ohne einhergehende

Strahlenbelastung sind fMRT-Untersuchungen im pädiatrischen Arbeitsfeld besonders relevant. Es ist möglich, die erhobenen Daten auf individueller Ebene (*1st level statistics*) wie auch auf der Gruppenebene (*2nd level statistics*) zu analysieren. Die Rationale für den klinischen Einsatz dieser Methode ist es, im individuellen Patienten die Radikalität einer operativen Resektion zu erhöhen und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit von postoperativen neurologischen Ausfällen zu minimieren. Für den hier analysierten prächirurgischen Kontext sind daher ausschließlich die Untersuchungen auf der individuellen Einzelfallebene ausschlaggebend.

Die Akquisition des BOLD-Signals erfolgt durch T2*-Sequenzen und wird, anschließend an eine Vorverarbeitung der Bilddaten, mittels des allgemeinen linearen Modells (*general linear model, GLM*) statistisch analysiert (Friston *et al.*, 1995). Die in der vorliegenden Dissertation verwendeten Verarbeitungsschritte und statistischen Analysen sind in den Kapiteln 0 und 2.4.2 genauer erläutert.

Neben der anatomischen Lokalisation von neurologischen Funktionen wie Sprache, Motorik und dem visuellen System ist die Lateralisierung von Sprache besonders relevant (Anderson *et al.*, 2006; Wilke *et al.*, 2018; Desai *et al.*, 2019). Durch die Bestimmung der Lateralisierungsindizes (LIs, siehe Kapitel 2.7.6) ist es vor allem bei epilepsiechirurgischen Eingriffen möglich, die Invasivität der Resektion an die individuellen funktionellen Begebenheiten anzupassen.

1.2 Indikationen für pädiatrische fMRT-Bildgebung

Die typischen klinischen Indikationen für moderne MR-Bildgebungsmethoden sind resektable Läsionen im Gehirn, die in räumlicher Nähe zu kortikalen oder subkortikalen anatomischen Korrelaten einer oder mehrerer neurologischer Funktionen mit Alltagsrelevanz liegen (Wilke *et al.*, 2018). Die zwei häufigsten Indikationen für die Untersuchungen im hier untersuchten Patientenkollektiv werden im Folgenden näher erläutert.

1.2.1 Hirntumore

Hirntumore bei Kindern sind häufig: im Jahresbericht 2019 des Deutschen Kinderkrebsregisters wird der Anteil an Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumore) an allen Tumoren bei Kindern mit 23.6% aufgeführt. Somit sind ZNS-Tumore die häufigsten soliden Tumore und die zweithäufigste maligne Erkrankung bei Kindern (nach Leukämien mit 29,7%). Die jährliche Inzidenz für die Altersgruppe der 0–15-Jährigen wird auf 1-5/100.000 geschätzt (Johnson *et al.*, 2014).

ZNS-Tumore lassen sich nach ihrer Lokalisation grob in supra-/infratentoriell und intraspinal einteilen. Die häufigsten ZNS-Tumore sind dabei bei Kindern supratentoriell (58.7%) lokalisiert, intraspinale Tumore (9.9%) sind eher selten (Rosemberg und Fujiwara, 2005) und werden in dieser Arbeit nicht näher berücksichtigt. Verglichen mit erwachsenen Patienten, werden Unterschiede in der Tumorentität und -dignität deutlich. Während bei Erwachsenen 91% der hirneigenen Tumore aus Gliomen (darunter hauptsächlich Glioblastome) bestehen, stellen bei Kindern embryonale Tumore mit einem Anteil von 33% die größte histologische Klasse dar. Die Auswirkung des Anteils höhergradiger Gliome bei Erwachsenen spiegelt sich auch in den Überlebensraten wider, da hier ein deutlich geringerer Anteil der Patienten (21%) fünf Jahre nach der Hirntumordiagnose noch lebt, als dies bei Kindern (55%) der Fall ist (Kraywinkel und Spix, 2019).

Für die auftretende Symptomatik sind jedoch weitere Faktoren entscheidend. Ein erhöhter intrakranieller Druck (*intracranial pressure*, ICP) kann zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit oder Wesensveränderung führen. Der erhöhte ICP kann sowohl durch die raumfordernde Eigenschaft der Tumormasse, des perifokalen Ödems oder durch primäre oder sekundäre Liquorzirkulationsstörungen bedingt sein. Lokalisationsspezifische fokale Symptome wie Paresen, fokale Dystonien, Visuseinschränkungen, Sprachstörungen und fokale Anfälle sind bei supratentoriellen Tumoren häufig. Endokrinologische und visuelle Einschränkungen können bei suprasellären und hypothalamischen Tumoren

auftreten, während kaudale Hirnnervenparesen bei Hirnstammtumoren möglich sind (Rutkowski *et al.*, 2016).

Die heutigen Therapieoptionen für Hirntumore bestehen aus der sehr individuellen Kombination von chirurgischer Resektion, Radio- und Chemotherapie. Mathilde *et al.* (2018) zeigen für die Tumore der hinteren Schädelgrube auf, dass insbesondere die Radiotherapie zu einer größeren Bandbreite an Langzeitschäden führt, darunter neurologische Einschränkungen, endokrinologische Funktionsstörungen, negative neuropsychologische Effekte und Bildung von sekundären Neoplasien. Um Langzeitschäden zu minimieren zeigen die Autoren auf, dass neben der fortgeschrittenen histologisch-genetischen Diagnostik zur personalisierten Chemotherapie auch die Anwendung von modernen MR-Methoden und weiterer bildgebender Diagnostik zur optimalen präoperativen Tumorcharakterisierung beitragen kann. Zusätzlich konnte für niedriggradige Gliome gezeigt werden, dass die komplette Resektion zu einem signifikant höheren progressfreien 10-Jahres-Überleben führt als eine inkomplette Resektion (Wisoff *et al.*, 2011).

Die möglichst vollständige initiale Tumorresektion ist somit ein zentral wichtiger Prognosefaktor. Lorenzen *et al.* (2018) konnten für niedriggradige Gliome zeigen, dass fMRT-Untersuchungen hierbei diese Entscheidungsfindung erleichtern können.

1.2.2 Epileptogene Läsionen

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die sowohl Erwachsene als auch Kinder betreffen können. Die Inzidenz von Epilepsie im Kindesalter beträgt 41-187/100.000, dabei ist sie im ersten Lebensjahr am höchsten (Camfield und Camfield, 2015). Eine Epilepsiediagnose kann gestellt werden bei Patienten, die (I.) zwei nicht provozierte Anfälle mit einem zeitlichen Abstand von >24h aufweisen, (II.) einen nicht provozierten Anfall erlitten haben und eine Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle von mindestens 60% anzunehmen ist, oder (III.) wenn ein definiertes Epilepsie-Syndrom vorliegt (Fisher *et al.*, 2014).

In erster Linie werden Patienten mit Epilepsien mit anfallssupprimierenden Medikamenten behandelt, von denen eine breite Palette zur Verfügung steht

(Nevitt *et al.*, 2022). Ein chirurgisches Herangehen im Sinne einer Epilepsiechirurgie wird dann als Therapieoption relevant, wenn bei einer Epilepsie mit einer strukturellen Ursache die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind. Diese Epilepsien werden dann als „therapieschwierige Epilepsie“ eingestuft. Als solche gilt eine Epilepsie, bei der die Versuche, eine Anfallfreiheit durch zwei tolerierte und indizierte antikonvulsive Medikamente (entweder als Mono- oder Kombinationstherapie) zu erreichen, gescheitert sind (Kwan *et al.*, 2010).

Dwivedi *et al.*, (2017) zeigen, dass die chirurgische Behandlung einer therapieschwierigen Epilepsie bei mehr Patienten zur Anfallfreiheit führt als die fortgeführte medikamentöse Therapie. Bei Evaluation der Faktoren, die das Ergebnis eines epilepsiechirurgischen Eingriffes am ehesten beeinflussen, konnte anhand der operativen Versorgung einer fokalen kortikalen Dysplasie (FCD), der häufigsten Ursache einer chirurgisch angehbaren fokalen Epilepsie bei Kindern, gezeigt werden, dass die komplette Resektion des epileptogenen Areals der ausschlaggebende Prädiktor zur Erlangung von Anfallfreiheit ist (Edwards *et al.*, 2000).

Die komplette Resektion des epileptogenen Areals als chirurgisches Therapieziel muss jedoch im Einklang mit der Minimierung des Risikos von postoperativen neurologischen Defiziten stehen. Für diese präoperative Entscheidungsfindung im Einzelfall ist eine multimodale bildgebende Diagnostik zentral wichtig (Zinkus, 2018). Als nicht-invasive Bildgebungsmethode bieten sich hier insbesondere dann fMRT-Untersuchungen zur Darstellung und Abgrenzung von funktionellen Hirnregionen an, wenn das visuelle System, die Motorik und die Sprache betroffen sind (Sabsevitz *et al.*, 2003; De Tiège *et al.*, 2009; Wilke *et al.*, 2018).

1.3 Bildgebungsartefakte

1.3.1 Ursachen von Bildgebungsartefakten

Auch wenn mittels fMRT neurologische Funktionen hervorragend untersucht werden können, so stellen doch Bildartefakte ein erhebliches Problem dar

(Murphy, Birn und Bandettini, 2013; Liu, 2016; Caballero-Gaudes und Reynolds, 2017; Fassbender, Mukherjee und Schweitzer, 2017). Diese Signalveränderungen nicht-neuronalen Ursprungs besitzen Ursachen, die sowohl nicht-physiologisch als auch physiologisch sein können.

Zu den nicht-physiologischen Artefakten gehören thermisches Rauschen in den elektrischen Schaltkreisen, Hardware-Instabilitäten und schleichende Signalveränderungen in den genutzten Instrumenten (sogenannte Drifts) (Caballero-Gaudes und Reynolds, 2017).

Physiologische Artefakte können respiratorisch oder kardial bedingt sein, aber auch auf die Variabilität der CO₂-Konzentration, Veränderungen im Blutdruck und die zerebralen Autoregulationsmechanismen zurückzuführen sein (Murphy, Birn und Bandettini, 2013). Die Variabilität von Atemtiefe und -Frequenz kann beispielsweise zu unterschiedlichen arteriellen CO₂-Konzentrationen führen. Da CO₂ einen Vasodilatator darstellt, führt eine herabgesetzte Atemtiefe und/oder -Frequenz zu einer Erhöhung des Blutflusses und somit zu einem gesteigerten BOLD-Signal (Birn, 2012). Auch tragen Atembewegungen zur Gesamtbewegung bei (Fair *et al.*, 2018).

Gleichzeitig ist das Gehirn mit seinen unterschiedlichen Kompartimenten (Gewebe, Liquorsystem, arterielle und venöse Blutgefäße) ein dynamisches System. Die arterielle Expansion bewirkt eine minimale Verformung des Gehirns unter dem Einfluss der kardialen Ereignisse. Insbesondere Kortexaktivitäten, die somit in anatomischer Nähe zu großen intrakraniellen Gefäßen stattfinden, können durch diese vaskulär bedingten Artefakte maskiert oder in der statistischen Auswertung der fMRT-Daten als nicht signifikant eingestuft werden (Dagli, Ingeholm und Haxby, 1999).

Neben diesen Artefakten spielt jedoch die Datenkorruption durch Bewegungen der untersuchten Person die entscheidende Rolle, denn bereits Friston *et al.* (1996) postulierten, dass über 90% des BOLD-Signals auf bewegungsassoziierte Artefakte zurückzuführen sind. Spätere Untersuchungen konnten zeigen, dass um 60% der Varianz in den Daten durch Bewegungsparameter erklärbar sind (Wilke, 2012). Bewegung kann durch mehrere Mechanismen die Datenqualität

von fMRT-Untersuchungen herabsetzen. Einerseits ändert sich durch Bewegung des Kopfes der Inhalt jedes Voxels und führt damit zu einer Änderung des BOLD-Signals, gleichzeitig wirkt sich die Bewegung auf das Magnetfeld selbst aus (Murphy, Birn and Bandettini, 2013). Besonders bei der Untersuchung von Kindern stellen Bewegungsartefakte die größte Herausforderung dar (Poldrack, Paré-Blagoev und Grant, 2002).

Im Folgenden werden Methoden vorgestellt, die den Umgang mit dieser Patientengruppe und den dazugehörigen fMRT-Daten genauer erläutert.

1.3.2 Möglichkeiten der Artefaktreduktion

Wilke *et al.* (2011) zeigen, dass Paradigmawahl, Vorbereitung des Kindes, tatsächliche Scansession, Datenverarbeitung und -Interpretation und auch die anschließende Entscheidungsfindung auf die Bedürfnisse und Besonderheiten dieser Patientengruppe zugeschnitten sein müssen.

Bereits vor der Untersuchung gibt es zu berücksichtigenden Faktoren, die die Kooperationsfähigkeit des Kindes und, damit verbunden, die Menge an (vor allem Bewegungs-) Artefakten beeinflussen können. Es lässt sich klar zeigen, dass mit steigendem Alter eines Kindes die Kooperationsfähigkeit wächst und somit höhere Erfolgsraten in fMRT-Untersuchungen möglich sind (Yerys *et al.*, 2009). Als Orientierungswert kann hierbei von einer Kooperationsfähigkeit erst ab einem Alter von ca. 5 Jahren ausgegangen werden (Byars *et al.*, 2002). Zur Vorbereitung des Kindes auf die Untersuchungssituation ist es möglich, die Aufgaben bereits zuhause oder unmittelbar vor der Untersuchung außerhalb des Scanners zu üben. Auch besteht die Möglichkeit, das Liegen in einem *Mock-Scanner*, einer Nachbildung des tatsächlichen MR-Scanners ohne Magnet, auszuprobieren (Greene, Black und Schlaggar, 2016). Eine weitere Möglichkeit ist, vorab ein kindgerechtes Instruktionsvideo zu zeigen, das die Untersuchungssituation erklärt (Nemati, 2014), oder vorher eine Messung an einer Puppe durchzuführen (Wilke und Holland, 2008).

Bei der Wahl des Paradigmas sollte darauf geachtet werden, dass das Anforderungsniveau weder zu hoch noch zu niedrig ist, da zu schwierige Aufgaben zur Frustration und zu einfache Aufgaben zu Langeweile und/oder geringer Aktivierung führen können (Wilke *et al.*, 2018). Während eine Vielzahl von Scans in einer Sitzung die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Befunde verringert und somit eine zuverlässige Dateninterpretation gewährleistet (Gaillard *et al.*, 2004), sinkt mit längeren Sitzungen die Konzentrationsfähigkeit und die Compliance der Kinder, welches zu mehr Bewegungsartefakten gegen Ende der Untersuchungen führt (Fassbender, Mukherjee und Schweitzer, 2017). Der Einsatz von Videosequenzen in Kontrollblöcken im Blockdesign und häufige Rückmeldungen seitens der Untersucher führen ebenfalls zu weniger Bewegungen (Greene *et al.*, 2019).

Die bisher genannten Möglichkeiten erlauben es vor allem, Bewegungsartefakte während der Akquisition zu verhindern. In den Fällen, in denen dies jedoch nicht gelingt, können fMRT-Daten auch nach der Akquisition von Artefakten befreit werden (Caballero-Gaudes und Reynolds, 2017). So erlaubt beispielsweise die populäre *ArtRepair*-Toolbox (Mazaika, 2018), artefaktbedingte Ausreißer in den fMRT-Zeitreihen auf Ebene der Rohdaten zu interpolieren, bevor eine statistische Analyse durchgeführt wird. Dabei wird der Ausreißer-Datenpunkt aus einem oder mehreren Datenpunkten vor und nach dem Ausreißer linear interpoliert, sodass der Ausreißer selbst nicht mehr in die statistische Analyse eingeht. Die Ausreißer können aber auch auf dem Niveau der statistischen Auswertung zensuriert werden. Hierbei werden Regressoren (1 = für Ausreißer, 0 = für alle verbleibenden Datenpunkte) in die bestehende Designmatrix eingefügt (Siegel *et al.*, 2014), die dann in der Folge die ausreißer-bedingte Varianz explizit modellieren und damit aus den Daten entfernen sollen.

Aus dem oben ausgeführten ergibt sich, dass die fMRT im prächirurgischen Setting ein wertvolles Instrument auch bei Kindern sein kann. In gerade dieser Konstellation allerdings ist die Artefaktkontamination der Daten ein besonders großes Problem, da es sich einerseits um eine schwierige Population, andererseits aber um eine besonders kritische Entscheidung im Einzelfall handelt. Alle Möglichkeiten, die Datenqualität, und damit ihre Aussagekraft zu

verbessern sind also in diesem Setting extrem wertvoll. Gleichzeitig ist der hierfür am besten geeignete Ansatz immer noch unklar. Dieser Wissenslücke widmet sich die vorliegende Dissertation.

Im folgenden soll an einem großen eigenen Datensatz systematisch untersucht werden, welche Effekte die beiden primär verfügbaren Ansätze auf die Datenqualität haben, und ob sich hieraus konkrete Empfehlung ableiten lassen. Die in dieser Dissertation eingesetzte und im interdisziplinären Arbeitsbereich Experimentelle Pädiatrische Neurobiologie (EPN) der Universitätskinderklinik Tübingen entwickelte *Optimized-Censoring-Toolbox* implementiert diese beiden Ansätze (Interpolation und Zensurierung) und erlaubt zusätzlich, sie auch zu kombinieren. Die Toolbox bewertet anhand von drei unterschiedlichen Qualitätsindizes jeden einzelnen Scan in einer fMRT-Zeitreihe und zielt somit darauf ab, Ausreißer zu identifizieren. Diese Scans, deren Entfernung zu einer erhöhten Datenqualität durch weniger Artefakte führen soll, werden dann als Ausreißer identifiziert und in einem nächsten Schritt auf Rohdatenebene interpoliert, auf der statistischen Ebene zensuriert, oder beides (erst interpoliert, dann zensuriert). In einem Kooperationsprojekt mit dem University College London wurden die methodologischen Grundlagen des Algorithmus bereits entwickelt und publiziert (Wilke und Baldeweg, 2019).

1.4 Hypothesen

Im Rahmen dieser Dissertation wurde der Einsatz der Optimized Censoring Toolbox für klinische fMRT-Untersuchungen bei Kindern in einem großen Kollektiv im neurochirurgischen Kontext evaluiert.

Zunächst wurde anhand vorher festgelegter Variablen (Alter, Geschlecht der Patienten und Paradigmenwahl) untersucht, welchen Einfluss diese Faktoren auf die Anzahl an detektierten Ausreißern haben. Die folgenden Hypothesen wurden auf der Basis der Literaturübersicht aufgestellt und untersucht: Alter und Geschlecht üben einen signifikanten Einfluss auf die Datenqualität aus (ältere

Kinder weniger, Jungen mehr). Außerdem wurde erwartet, dass motorische Paradigmen mit einer schlechteren Datenqualität einhergehen.

Es wurde angenommen, dass der Einsatz der Toolbox zu einer Verringerung der Varianz an Signalintensitäten ($\Delta\%D\text{-var}$), dem Bewegungsparameter (STS) und dem Signal-zu-Rausch-Verhaltens (tSNR) führt. Desweiteren wurde erwartet, dass eine Erhöhung der T-Werte und folglich eine Verringerung von ResMS-Werten der resultierenden Aktivierungskarte vorliegt. Außerdem wurde angenommen, dass der Einsatz der Toolbox eine Veränderung der Lateralisierungsindizes (LIs) von neurologischen Funktionen im Frontal- und Temporallappen bewirkt.

Als unmittelbare klinische Konsequenz wurde erwartet, dass die T-Karten der Toolbox bei der visuellen Beurteilbarkeit im Vergleich zum originalen Ansatz bevorzugt werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei den hier untersuchten Patienten handelt es sich um Kinder und Jugendliche im Alter von 5-20 Jahren (Median 12 ± 3.6 Jahre, 63 Mädchen). Dabei lag bei 92 der 116 untersuchten Kinder zum Aufnahmezeitpunkt eine Epilepsie vor. Die Ursachen der epileptischen Anfälle waren in 88% der Fälle durch strukturelle Korrelate in der MR-Bildgebung nachweisbar (fokale kortikale Dysplasie: n = 29, intrakranielle Raumforderung [Tumor/ Zyste]: n = 21, Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media: n = 6, Enzephalitis: n = 7, tuberöse Hirnsklerose: n = 5, Kavernom: n = 3, Fehlbildung: n = 2, Blutungen: n = 2, Sturge-Weber-Syndrom, arteriovenöse Malformation und Läsionen nach einer Toxoplasma-Infektion jeweils bei einem Patienten).

Bei den Patienten ohne die Diagnose einer Epilepsie lagen in 17 Fällen ein intrazerebraler Tumor und in fünf Fällen Kavernome vor. Eine arteriovenöse Malformation war einmal der Grund, Spiegelbewegungen und andere Bewegungsstörungen kamen in dieser Untergruppe jeweils bei einem Patienten vor.

Die Datensätze wurden von Januar 2004 bis Juni 2018 durch den Arbeitsbereich Experimentelle Pädiatrische Neurobiologie (EPN) der Universitätskinderklinik Tübingen aufgenommen, um eine Beurteilung der anatomischen Lage der untersuchten Hirnfunktionen vor einer möglichen neurochirurgischen Intervention zu ermöglichen. Ein Teil der Datensätze (0075 bis 0116) wurde im Rahmen der *paMRic*-Studie (ID der Studie im *Deutschen Register Klinischer Studien*: DRKS00006738) erhalten, die in Kooperation der Arbeitsgruppe EPN mit der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und dem Bereich Pädiatrische Neurochirurgie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurde. Die Studie untersucht den Einsatz von modernen MR-Methoden bei Kindern im präneurochirurgischen Kontext. Die anderen Datensätze wurden im Rahmen von Studien zur Plastizität nach frühen Hirnläsionen aufgenommen, die im Kontext des Sonderforschungsbereichs 550,

„Erkennen, lokalisieren, handeln: neurokognitive Prozesse und ihre Flexibilität“ durchgeführt wurden.

Initial lagen klinisch indizierte fMRT- und dMRT-Daten von 128 Kindern vor. Von diesen Datensätzen sind 115 in die tatsächliche Analyse eingegangen. Dabei wurde ein Datensatz hinzugefügt, der zuvor nicht in der Patientenliste vorhanden war. Bei einem Patienten der Liste lagen hingegen keine ausreichenden demographischen Daten vor. Aufgrund fehlender Mitarbeit war bei drei Patienten keine Datenaufnahme möglich und bei zehn Patienten lag keine funktionelle, sondern nur eine diffusionsgewichtete MR-Bildgebung vor. Bei drei Patienten fanden Mehrfachuntersuchungen aufgrund rezidivierender Raumforderungen statt. In allen Fällen wurde vor der Untersuchung die Zustimmung der Patienten und die schriftliche Einverständniserklärung mindestens eines Erziehungsberechtigten eingeholt. Die demographische und klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs. Der Anteil am Gesamtkollektiv ist in Klammern angegeben.

Anzahl der Patienten	115
Alter (in Jahren)	12 ± 3.6
Jüngste/ r Patient/ in (in Jahren)	5.3
Älteste/ r Patient/ in (in Jahren)	20.9
Geschlecht	
Männlich	52 (45.3%)
Weiblich	63 (54.7%)
Grunderkrankungen	
Fokale Epilepsie	92 (79.3%)
▪ Fokale kortikale Dysplasie	29 (25.0%)
▪ Kavernom	7 (6.0%)
▪ Kryptogen	11 (9.5%)
▪ Sonstiges	33 (28.4%)
Intrakranielle Raumforderungen (Tumor und Zyste)	37 (31.0%)

2.2 Datenakquisition

Die Bildgebungsdaten lagen bereits vor und wurden mithilfe entweder eines 1.5 T Avanto oder eines 1.5 T Vision Scanners der Firma *Siemens Healthcare* gemessen. Bei den funktionellen Sequenzen handelt es sich um echoplanare (EPI) Sequenzen mit 40 axialen Schichten. EPI-Aufnahmen ermöglichen eine hohe Geschwindigkeit in der Datenakquisition, wodurch die Darstellung von Veränderungen in der BOLD-Intensität in einer hohen zeitlichen Auflösung erfolgen kann.

Zusätzlich wurde bei jedem Patienten zur Ermittlung der Läsion, Visualisierung von ermittelten Aktivierungskarten und der Koregistrierung mit den funktionellen Datensätzen ein T1-gewichteter 3D-Datensatz mit 176 sagittalen Schichten erhalten (Ausnahme: Patient 0042). Bei 107 Patienten wurde eine *Fieldmap* aufgenommen, um Signalverzerrungen, die durch die Bildaufnahmetechnik und die Interaktion zwischen dem untersuchten Volumen und dem Magnetfeld entstehen, korrigieren zu können. Bei den Datensätzen, in denen diese Sequenzen nicht vorlagen, wurde auf diese Korrektur verzichtet und eine separate Verarbeitung der Daten vorgenommen. Die Vorteile der Fieldmap-Sequenz werden in Kapitel 2.4.1.1 genauer erläutert. Die Parameter der genannten Sequenzen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Messparameter der verwendeten MR-Daten

Parameter der funktionellen Sequenz	
Repetitionszeit TR (ms)	3000
Echozeit TE (ms)	40
Anzahl axialer Schichten	40
Matrixgröße	64 x 64
Voxelgröße (mm ³)	3 x 3 x 3
Parameter der strukturellen Sequenz	
Repetitionszeit TR (ms)	1300
Echozeit TE (ms)	2.92
Voxelgröße (mm ³)	1 x 1 x 1

Matrixgröße	256 x 256
Parameter der <i>Fieldmap</i>-Sequenz	
Repetitionszeit TR (ms)	546
Echozeit TE ₁ (ms)	5.19
Echozeit TE ₂ (ms)	9.95

2.3 Paradigma

Abhängig von der gegebenen individuellen Fragestellung wurden mindestens eins, meist aber mehrere Paradigmen durchgeführt, mit denen die gewünschten Funktionen angesprochen wurden.

Die Patienten, deren fMRT-Daten für diese Dissertation herangezogen wurden, führten meist 2-5 Aufgaben pro Sitzung durch (n = 107). Ausnahmen stellten hierbei die Patienten dar, deren einzeln vorliegende fMRT-Untersuchung durch diffusionsgewichtete MR-Bildgebung ergänzt wurde (n = 8).

Im vorliegenden Kollektiv wurde die produktive Sprachdomäne in 199, die perzeptive Sprachdomäne in 105 und die Motorik mittels 45 Aufgaben untersucht. Bei einem Patienten wurde mittels der „visuellen Suchaufgabe“ ein frontoparietales Netzwerk durch zwei Aufgaben erfasst.

Alle Paradigmen sind in einem Blockdesign ausgelegt, in denen sich aktive und inaktive Zustände in Blöcken von jeweils 30 Sekunden abwechseln, womit jeweils fünf aktive Blöcke und Kontrollblöcke vorlagen. In Paradigmen wie der modifizierten Form von „*Piepgeschichten*“ (*Piepgeschichten_{mod}*) ist das Blockdesign dahingehend optimiert, dass durch das Erfassen der Sprachregion in Kondition 1 und sensomotorischem und visuellem Kortex in Kondition 2, keine inaktiven Kontrollzustände vorliegen (Fiori *et al.*, 2018), sondern die eine aktive Bedingung als Kontrolle für die andere aktive Bedingung fungiert.

In Tabelle 3 sind die eingesetzten Paradigmen zusammengefasst.

Tabelle 3: fMRT-Paradigmen

Aktiviertes Areal	Paradigma	Kondition 1	Kondition 2	Referenz
Perzeptive Sprache (n = 105)	Piepgeschichten	Abspielen von Kurzgeschichten in denen	Hören von Pieptönen	Wilke <i>et al.</i> , 2005
	Piepgeschichten _{nmod}	Schlüsselwörter durch einen Ton ersetzt werden	Repetitives Öffnen und Schließen der Hand synchron zu einem passenden Video	Fiori <i>et al.</i> , 2018
	Hörgeschichten	Abspielen von Kurzgeschichten	Ruhe	Gaillard <i>et al.</i> , 2004
Produktive Sprache (n = 199)	Synonyme	Sind die gezeigten Wörter Synonyme?	Sind zwei abgebildete Konsonanteneihen identisch?	Wilke <i>et al.</i> , 2006
	Verbgenerierung	Finde passende Verben zum gesehenen Bild	Synchrones Fingertippen zu Pieptönen	Holland <i>et al.</i> , 2001
	Vokale	Ist in dem Wort ein „l“ zu hören?	Ist das kleine Bild ein Ausschnitt aus dem größeren Bild?	Wilke <i>et al.</i> , 2006
	Einkaufen/ Bildgeschichten	Hörgeschichte mit Pieptönen, synchron hierzu wird ein Bild gezeigt	Nicht-erkennbare Versionen der in Kondition 1 gezeigten Bildern synchron zu Pieptönen	Wilke <i>et al.</i> , 2005
	Tiere	Passt die gehörte Information zum gesehenen Tier?	Enthält das Bild Farben?	Wilke <i>et al.</i> , 2006
Sensomotorik (n = 45)	Aktive Handbewegung	Öffnen und Schließen der Faust	Ruhe	Guzzetta <i>et al.</i> , 2007

	Passive Handbewegung	Öffnen und Schließen der Faust durch eine andere Person	Ruhe	
	Aktive Fußbewegung	Aktive Flexion und Extension im Fußgelenk	Ruhe	
	Passive Fußbewegung	Passive Flexion und Extension im Fußgelenk	Ruhe	
Frontoparietales Netzwerk (n = 2)	Visuelle Suche	Entscheiden, ob eine komplexe Figur vollständig ist	Entscheiden, ob zwei komplexe Figuren die gleiche Orientierung haben	Lidzba <i>et al.</i> , 2006

Bei nahezu allen Paradigmen lagen 110 Aufnahmen vor, die in 5:30 Minuten aufgenommen wurden. Somit wurden alle drei Sekunden ein Datenpunkt der Zeitreihe mit 40 axialen Schichten aufgezeichnet. Hiervon wurden lediglich die Datenpunkte 11-110 an die Verarbeitung und Analyse herangezogen, um eine Stabilität der lateralen Magnetisierung gewährleisten zu können. Eine Ausnahme stellt die Aufgabe „Einkaufen/ Bildgeschichten“ dar, da hierbei 80 Aufnahmen vorlagen und die ersten zwei Datenpunkte (plus drei vorherige Bilder) nicht betrachtet wurden.

2.4 Datenverarbeitung

Der statistischen Analyse auf Einzelfallebene ging eine Vorverarbeitung der Daten voraus. Nach der Datenkonvertierung wurde hierzu anhand mehrerer Schritte eine Bewegungskorrektur, Aufhebung von Verzerrungen und eine Segmentierung der Bilddaten in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor vorgenommen. Außerdem wurde eine räumliche Glättung der Daten durchgeführt.

Die Datenverarbeitung und -Analyse wurde mittels SPM12 (Version r7487, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London,

Großbritannien) im Arbeitsumfeld von MATLAB (*The Mathworks, Natick, USA*), unter Zuhilfenahme von benutzerdefinierten, lokal entwickelten Skripten durchgeführt. Zur Ermittlung der Lateralisierungsindizes wurde die LI-Toolbox (Version 1.2.6. Wilke und Schmithorst, 2006; Wilke und Lidzba, 2007) eingesetzt.

Einen Überblick über die gesamte Datenverarbeitungspipeline inklusive dem Einsatz der Optimized Censoring Toolbox bietet Abbildung 1.

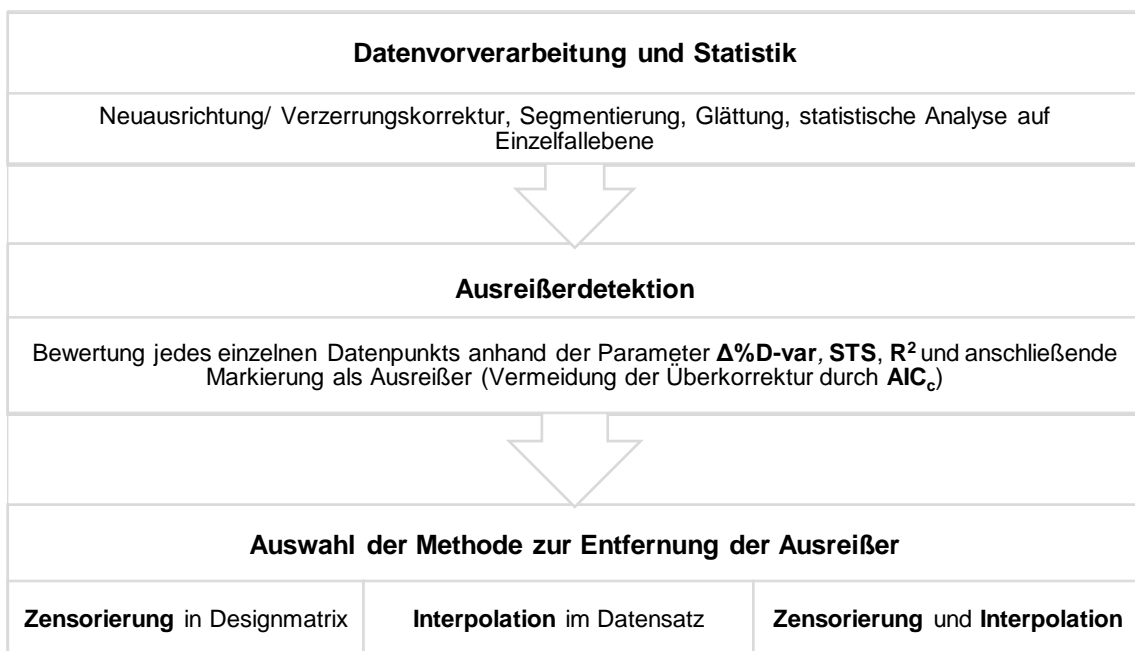


Abbildung 1: Überblick über die Optimized-Censoring-Toolbox

2.4.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

2.4.1.1 Neuorientierung und Verzerrungskorrektur - Realign & Unwarp

Im ersten Schritt der Vorverarbeitung wurden die Datenpunkte an einen Referenzpunkt passend neu orientiert. Der Referenzpunkt stellt dabei nicht zwangsläufig die erste Aufnahme in der Reihe dar und kann frei gewählt werden. Hier wurde als Referenzpunkt eine gemittelte EPI (*mean EPI*) aus allen Datenpunkten genutzt.

Durch die Algorithmen von SPM12 werden sechs Bewegungsparameter ermittelt, womit drei Translationsrichtungen (x, y und z) und die Rotationen um die drei Hauptachsen beschrieben werden (α , β und γ). Diese Parameter wurden für jeden Datenpunkt bestimmt und in einer Textdatei ausgegeben.

Hierbei handelt es sich um eine einfache dreidimensionale Extension des Satzes von Pythagoras, mit dem die tatsächliche, aus den drei Einzelparametern nicht ersichtliche Verschiebung im Raum berechnet werden kann (Wilke, 2014).

Auch nach der Bewegungskorrektur im *Realignment*-Schritt ist von einer verbleibenden bewegungsinduzierten Varianz auszugehen. Andersson *et al.* (2001) zeigen mehrere Ansätze zur Erklärung der residuellen Varianz; von Interpolationsfehlern (Ostuni *et al.*, 1997), über *Spin-History*-Effekte (Friston *et al.*, 1996) bis hin zur Interaktion zwischen Suszeptibilitäts-induzierter Verzerrung und Bewegung. Während Andersson *et al.* (2001) die Methode vorstellen, bei der die Feldinhomogenitäten aus den vorliegenden EPI-Daten und den geschätzten *Realignment*-Parametern berechnet werden, gibt es auch die Möglichkeit, während der fMRT-Aufnahmesitzung neben strukturellen und funktionellen Aufnahmen, eine *Fieldmap* aufzuzeichnen, und damit eine noch genauere Modellierung von bewegungs-induzierten Verzerrungen zu erlauben. Wenn *Fieldmaps* vorlagen, wurden diese in der vorliegenden Arbeit daher in den *Unwarping*-Schritt integriert. Bei den Patienten, die keine *Fieldmap* in den Rohdaten aufwiesen, wurde keine zusätzliche Korrektur dieser Verzerrungen vorgenommen.

2.4.1.2 Segmentierung - Unified segmentation

Mittels der hochaufgelösten anatomischen T1-gewichteten Aufnahmen wurde eine Segmentierung in die unterschiedlichen Gewebeklassen des Gehirns vorgenommen. Dabei wird zunächst die Intensitätsverteilung modelliert und anschließend anhand von Gewebewahrscheinlichkeitskarten eine voxelweise Einteilung in die drei Klassen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor erreicht (Ashburner und Friston, 2005). Dadurch konnten auch die Parameter ermittelt werden, die zur Normalisierung der Aktivierungskarten benötigt wurden

(siehe 2.7.6). In Abbildung 2 ist beispielhaft an den MR-Scans des Patienten 0010 das Ergebnis der Segmentierung dargestellt.

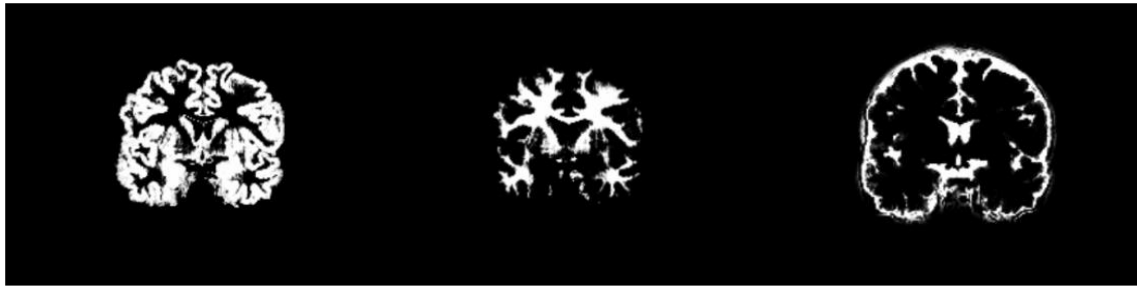


Abbildung 2: Beispielhafte segmentierte MR-Bilder. Dargestellt sind die Segmentierungen in graue Substanz (links), weiße Substanz (Mitte) und Liquor (rechts) des Patienten 0010.

2.4.1.3 Aufhebung globaler Effekte – Detrending

Neben den erwünschten aufgabenkorrelierten Signalveränderungen in fMRT-Untersuchungen treten auch globale, niedrig-frequente Signalveränderungen auf. In dieser Arbeit wurde die von Macey et al. (2003) gezeigte lineare Modellierung des globalen Signals auf Voxel-Ebene (*LMGS: voxel-level linear model of the global signal*) eingesetzt. Im *LMGS-Detrending* werden Signalkomponenten, die einem konstanten Muster folgen und im gesamten Gehirn vorzufinden sind, aus den Daten entfernt. Nach Berechnung des globalen Signals in der gesamten Zeitreihe wird die Signalintensität einer jeden Voxel-Zeitreihe extrahiert und über eine lineare Regression an das globale Signal angepasst. Die somit gefundene globale Komponente der linearen Regression wird also aus den Zeitreihen jedes Voxels entfernt. Nach Aufhebung der globalen Effekte in allen Voxeln werden die erhaltenen Bilder als neue Datei ausgegeben.

2.4.1.4 Räumliche Glättung – Spatial smoothing

Die räumliche Glättung ist der letzte Verarbeitungsschritt, bevor die Daten in die statistische Analyse eingehen. Zur Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (*SNR: signal-to-noise-ratio*) wird ein Bildpunkt mit benachbarten Punkten verknüpft, und somit das lokale Signal in ein regionales Signal umgewandelt. Dafür wird eine Gaussche Filtermaske eingesetzt, deren

Halbwertsbreite (FWHM= *full width half maximum*, [mm]) frei gewählt werden kann. Wichtig ist hierbei, dass die Wahl des Filters immer einen Kompromiss darstellt: eine größere Filterbreite geht mit einem höheren SNR, aber mit einer niedrigeren räumlichen Spezifität einher (Reimold *et al.*, 2006).

In Abbildung 3 ist beispielhaft die Glättung der fMRT-Scans des Patienten 0076 (*Einkaufen*-Aufgabe) mit den gewählten Halbwertsbreiten 6, 9 und 12 mm dargestellt.

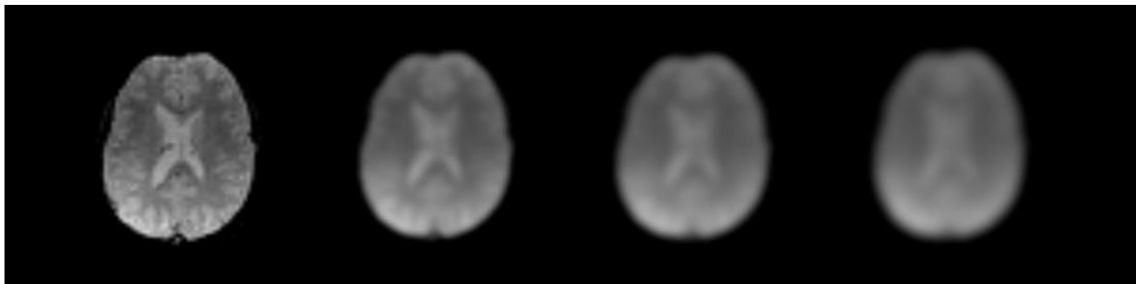


Abbildung 3: Beispielhafte Glättung mit verschiedenen Glättungsfiltren. Dargestellt ist die Glättung des Datenpunktes 3 des Patienten 0076 (links) während der *Einkaufen*-Aufgabe mit Glättungsfiltren der Halbwertsbreiten 6, 9 und 12 mm (v.l.n.r).

2.4.2 Statistische Analyse auf Einzelfallebene

Die statistische Analyse in SPM12 teilt sich in zwei Ebenen auf. Neben einer Analyse auf Einzelfallebene, um individuelle Aktivierungsmuster ermitteln zu können, kann auf der zweiten Ebene eine Gruppenanalyse erfolgen, die den Vergleich von Aktivierungsmustern ermöglicht. In dieser Arbeit wurde aber lediglich die Analyse auf Einzelfallebene durchgeführt, da die Fragestellung im prächirurgischen Setting immer eine individuelle ist.

Die statistische Analyse beinhaltet die Festlegung der Designmatrix, die Berechnung von geschätzten Parametern des allgemeinen linearen Modells (Friston *et al.*, 1995) und die Bestimmung von Kontrastvektoren, die zur Erstellung der statistischen parametrischen Karten benötigt wurden.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse wurden in T-Karten abgespeichert, die den Kontrast zwischen den zwei Konditionen reflektieren.

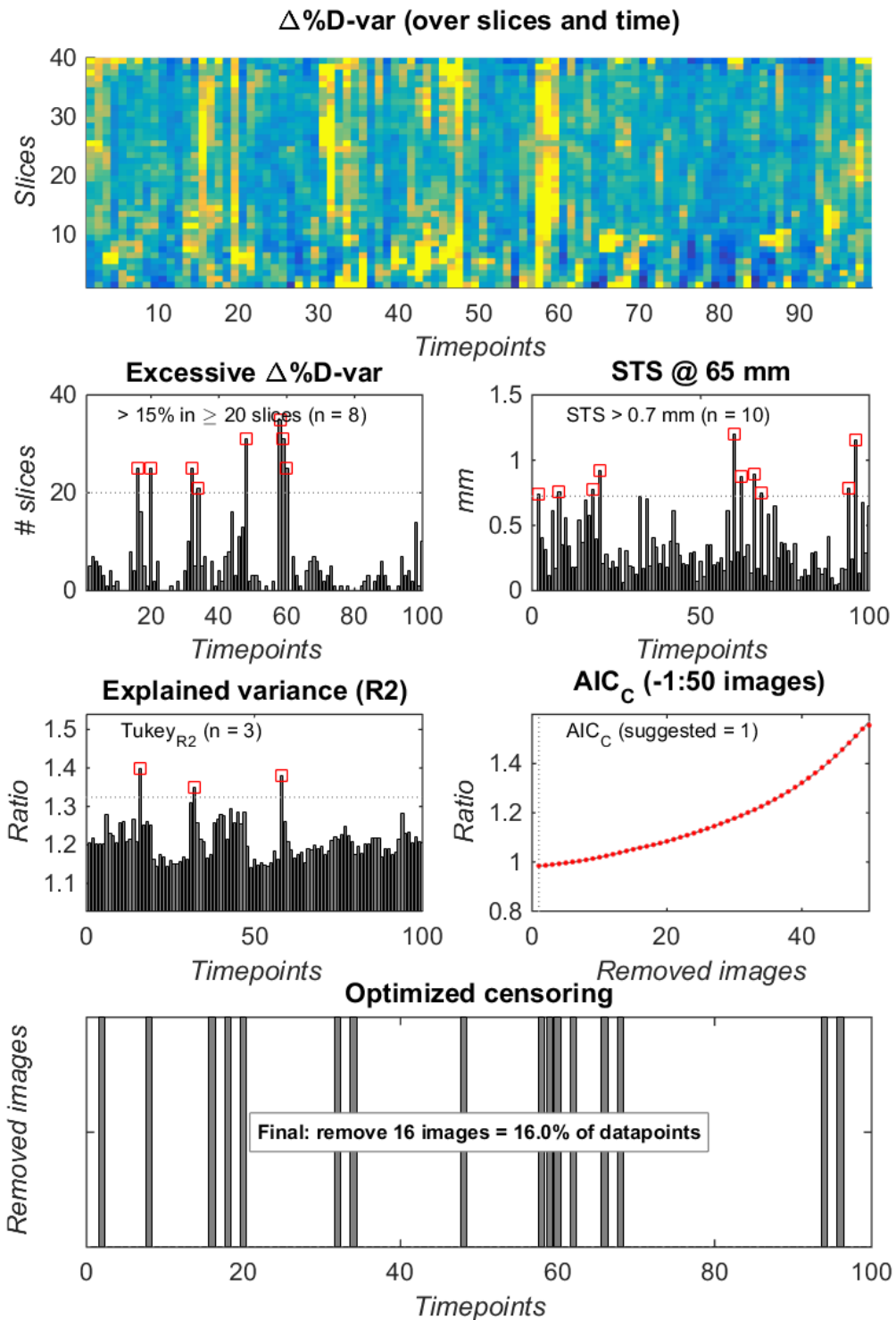
2.5 Optimized-Censoring-Toolbox

Die Optimized Censoring Toolbox (Wilke und Baldeweg, 2019), bewertet anhand der Berechnung der drei Parameter $\Delta\%D-var$ (Kapitel 2.5.1), STS (Kapitel 2.5.2), R^2 (Kapitel 2.5.3) jeden Datenpunkt der Zeitreihe und ermittelt hiermit die Ausreißer in den Datensätzen. Die Spannweite von detektierbaren Ausreißern beträgt hierbei von 0 - 50% der vorhandenen Datenpunkte (letzterer Wert ist als Standard vorgegeben und wurde für diese Arbeit nicht verändert). Durch den Parameter AIC_c (Kapitel 2.5.4), der eine optimale Anzahl an detektierbaren Ausreißern berechnet, wird eine Überkorrektur im Datensatz vermieden.

Eine graphische Übersicht zeigt das Ergebnis der individuellen Ausreißer-Detektion durch die Toolbox: hier ist dargestellt, wie viele Ausreißer von den jeweiligen Parametern detektiert wurden, sowie die etwaige Korrektur durch AIC_c . Eine solche exemplarische Übersicht ist in Abbildung 4 dargestellt.

Bezüglich der Entfernung der detektierten Ausreißer sind in der Toolbox drei Ansätze verfügbar. Die Ausreißer können in der Designmatrix zensuriert (OptCens z) werden. Hierbei werden zusätzliche Regressoren (1 = für Ausreißer, 0 = für alle verbleibenden Datenpunkte) in die bestehende Designmatrix eingefügt. Auch besteht die Möglichkeit, diese Ausreißer im Datensatz linear zu interpolieren (OptCens i). Hier greift die Optimized Censoring Toolbox auf die *art_repair Toolbox* zu, die dann im Datensatz die Ausreißer-Datenpunkte aus benachbarten Nicht-Ausreißern linear interpoliert. Schlussendlich ist auch die Kombination dieser beider Ansätze möglich (OptCens $z+i$).

Die Designmatrix jeder dieser Ansätze durchläuft eine erneute statistische Analyse auf Einzelfallebene, die in einer neuen (ausreißerfreien) statistischen parametrischen Aktivierungskarte resultiert.



Results from ...entendaten\1_alt_0001\spm\results\res_s06\res_1_synonyme, no zeropadding, removing #2, 8, 16, 18, 20, 32, 34, 48, 58, 59, 60, 62, 66, 68, 94, 96.

Abbildung 4: Beispielhafter Toolbox-Report. Dargestellt ist hier das Ergebnis der Analyse der Synonym-Aufgabe des Patienten 0001.

2.5.1 Detektion der Ausreißer mittels $\Delta\%D$ -var

Während der Einsatz von Differenzbeträgen zwischen benachbarten Datenpunkten als ein Qualitätsindikator in der Signalverarbeitung bereits etabliert ist (Afyouni und Nichols, 2018), wurde in der Neurobildgebung durch Power et al. (2012) erstmalig das Konzept des DVARS (Formel 1) vorgestellt, das zur Berechnung der Änderungsrate des BOLD-Signals über das gesamte Gehirn in jedem Datenpunkt dient.

$$DVARS (\Delta I)_i = \sqrt{\langle [\Delta I_i(\vec{x})]^2 \rangle} = \sqrt{\langle [\Delta I_i(\vec{x}) - \Delta I_{i-1}(\vec{x})]^2 \rangle}$$

Formel 1: Berechnung von DVARS. $\Delta I_i(\vec{x})$ bezeichnet die Signalintensität im Datenpunkt i am Ort \vec{x} und die eckigen Klammern weisen auf die Berechnung des räumlichen Durchschnitts über das gesamte Gehirn hin.

Die hier genutzte Toolbox nutzt jedoch den Parameter $\Delta\%D$ -var (Formel 2) eine Variante von DVARS, und gibt dabei die Änderung des prozentualen Anteils des schnellen Rauschens am Gesamtrauschen an (Afyouni and Nichols, 2018). Dadurch können Datenpunkte identifiziert werden, die eine sehr schnelle Änderung der Signalintensität vom Datenpunkt i zu $i+1$ aufweisen, was verdächtig auf eine nicht-physiologische Ursache, und damit ein Artefakt ist.

$$\Delta\%D\text{-var} = \frac{DVARS_t^2 - \mu_0}{4A} * 100$$

Formel 2: Berechnung von $\Delta\%D$ -var. Dabei gilt für μ_0 = erwarteter Wert für $DVARS_t$ und A = mittlere quadratische Gesamtvarianz

Der Algorithmus der Toolbox betrachtet in der Berechnung des $\Delta\%D$ -var Intensitätsveränderung in einem Voxel über die gesamte Zeitreihe. Schnelle Veränderungen in der Signalintensität werden als nicht-neuronalen Ursprungs bewertet, sodass hier von artefaktbedingter Korruption der Daten ausgegangen wird. $\Delta\%D$ -var wird für jede Schicht eines Datenpunktes berechnet, was somit in

40 $\Delta\%D$ -var-Werten pro Scan resultiert. Der Wert wird allerdings nur für Voxel berechnet, von denen alle Datenpunkte vorliegen, die also nicht durch z.B. exzessive Bewegungen das Aufnahmefeld verlassen haben.

2.5.2 Detektion der Ausreißer mittels STS

Während der Datenvorverarbeitung wird im Rahmen der Neuausrichtung der Datenpunkte der Bewegungsparameter STS gemäß Formel 3 (Power *et al.*, 2012) berechnet. International ist der Parameter auch als *framewise displacement* (FD) bekannt.

$$STS_i = FD_i = |\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta \alpha_i| + |\Delta \beta_i| + |\Delta \gamma_i|$$

Formel 3: Berechnung von STS/ FD. Mit $|\Delta d_{ix}| = d_{(i-1)x} - d_{ix}$ und analog für Δd_{iy} , Δd_{iz} , $\Delta \alpha_i$, $\Delta \beta_i$, $\Delta \gamma_i$

Es können sowohl obere als auch untere Schwellenwerte in den Voreinstellungen angegeben werden, anhand derer bewertet wird, ob der vorliegende Datenpunkt als Ausreißer zu bewerten ist. Wenn mit den voreingestellten Werten gearbeitet wird, die für Aufgaben-basierte fMRT-Untersuchungen vorgeschlagen wurden, bewertet die Toolbox einen Datenpunkt mit einem $STS > 1.5$ mm immer als Ausreißer, während Datenpunkte mit einem $STS < 0.3$ mm nie als Ausreißer markiert werden. Diese Werte wurden auch hier genutzt.

2.5.3 Detektion der Ausreißer mittels R^2

Die erklärte Varianz R^2 ist ein Maß dafür, wie gut ein statistisches Modell für die tatsächlich vorliegenden Daten geeignet ist. Da mit den Ausreißern in den Datensätzen die Modelleignung herabgesetzt ist, kann dieser Parameter zur Detektion von Ausreißern genutzt werden (Pernet, 2014). Hierzu berechnet der Algorithmus zunächst die erklärte Varianz im Datensatz mit Ausreißern (R^2_{Original}).

Anschließend wird jeder einzelne Datenpunkt aus dem Datensatz entfernt und die dadurch entstehende neue erklärte Varianz R_i^2 mit R_{Original}^2 in Verhältnis gesetzt. Falls hierbei $\frac{R_i^2}{R_{\text{Original}}^2}$ größer als 1 ist, ist davon auszugehen, dass die Entfernung dieses Datenpunktes zur Erhöhung der erklärten Varianz beiträgt. Die so identifizierten potentiellen Ausreißer (mit einem Wert > 1) wurden danach mithilfe des Ausreißer-Kriteriums nach Tukey (Tukey, 1977) definitiv identifiziert.

2.5.4 Vermeidung der Überkorrektur mittels AICc

Die Identifikation von Ausreißern hat das grundsätzliche Problem, das bei der Definition von Ausreißern und deren Entfernung abgewogen werden muss, wieviele Ausreißer sinnvollerweise entfernt werden können, ohne allzuviel an statistischer Aussagekraft („power“) zu verlieren. Hierfür existieren Ansätze, die eine solche Balance erreichen. Zur Identifikation der geeigneten Anzahl an Ausreißern wird in der Optimized Censoring Toolbox der Parameters *Akaike information criterion AICc* (Formel 4, Akaike, 1974) eingesetzt.

$$AIC_c = 2 \times k + n \times [\log (\text{ResMS} \times \text{DOF} / n)] + [2 \times k \times (k + 1) / (n - k - 1)]$$

Formel 4: Berechnung des AICc. Mit k = Anzahl an Regressoren im Modell, n = Anzahl an Zeitpunkten, ResMS = mittlere quadratische Residuen, DOF = Freiheitsgrade des Modells

Es wird zunächst das $AIC_{c, \text{Original}}$ für den Datensatz mit Ausreißern berechnet. Anschließend wird analog zur Detektion der Ausreißer mittels R^2 jeder einzelne Datenpunkt entfernt und $AIC_{c, i}$ berechnet. Die Ermittlung des globalen Minimums für $\frac{AIC_{c, i}}{AIC_{c, \text{Original}}}$ gibt die Anzahl an maximal zu entfernenden Ausreißern an und vermeidet dadurch eine Überkorrektur durch die Entfernung von zu vielen Datenpunkten.

In Tabelle 4 sind die auch hier genutzten Voreinstellungen der Optimized Censoring Toolbox zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Voreinstellungen der Optimized Censoring Toolbox. Dargestellt sind die Einstellungen zur Anwendung an fMRT-Daten. Während die Werte für STS und $\Delta\%D$ -var verändert werden können, gibt es für den Parameter R^2 nicht die Möglichkeit einer benutzerdefinierten Einstellung.

Parameter	Beschreibung	Wert	Erläuterung
$\Delta\%D$ -var	p -Wert	0.05	Signifikanzniveau
	$\%_{slices}$	50%	Bei mindestens der Hälfte der Schichten eines Datenpunktes muss eine Artefakt-bedingte Korruption vorliegen, damit dieser Datenpunkt als Ausreißer betrachtet wird.
	$\%_{excessive}$	15%	Exzessives $\Delta\%D$ -var (alternativer Ansatz: bei diesem Wert wird automatisch eine Korruption angenommen)
Scan-to-scan displacement	oberer Schwellenwert	1.5 mm	Oberhalb dieses Schwellenwertes wird eine <i>scan-to-scan</i> -Bewegung immer als Ausreißer betrachtet
	unterer Schwellenwert	0.3 mm	Unterhalb dieses Schwellenwertes wird eine <i>scan-to-scan</i> -Bewegung nicht als Ausreißer betrachtet
	d_{avg}	65 mm	Durchschnittliche kortikale Distanz

2.6 Untersuchung der potenziellen Einflussfaktoren auf die Datenqualität

2.6.1 Alter

Mit zunehmendem Alter und damit einhergehender Kooperationsfähigkeit ist anzunehmen, dass fMRT-Untersuchungen weniger Artefakte, insbesondere Bewegungsartefakte, aufweisen. Hierzu wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Anteil detektierter Ausreißer und dem Alter besteht. Die Analyse dient somit zur Überprüfung der Hypothese, dass der Anteil detektierter Ausreißer mit zunehmendem Alter abnimmt.

2.6.2 Geschlecht

Bei der Quantifizierung der Kopfbewegung konnte bereits gezeigt werden, dass ein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen besteht (Yuan *et al.*, 2009). Diese Analyse dient deshalb zur Überprüfung der Hypothese, dass ein Unterschied im Anteil detektierter Ausreißer bei Mädchen und Jungen vorliegt. Hierzu wurde der Anteil an Ausreißern in den Datensätzen beider Geschlechter verglichen.

2.6.3 Paradigmenwahl: Bewegungsaffin vs. nicht-bewegungsaffin

Diese Analyse dient zur Überprüfung der Hypothese, dass eine bewegungsaffine Aufgabe zu einem erhöhten Anteil an Ausreißern im Vergleich zu einer nicht-bewegungsaffinen Aufgabe führt. Auch dient diese Analyse zur Überprüfung der Hypothese, dass die Detektionsparameter in den beiden Aufgabentypen einen unterschiedlichen Einfluss auf die Gesamtdetektion haben.

Hierzu wurde eine Subgruppenanalyse an den Patienten durchgeführt, die sowohl die bewegungsaffine Aufgabe modifizierte „Piepgeschichten“ wie auch die nicht-bewegungsaffine Aufgabe „Einkaufen“ durchgeführt haben (n = 25). Durch diesen intra-individuellen Vergleich konnte sichergestellt werden, dass weitere Einflussfaktoren wie Alter und/oder Geschlecht ausgeschlossen werden.

2.7 Einfluss der Toolbox auf Qualitäts- und Lateralisierungsindizes

Es liegt nahe, dass zur Ermittlung des Toolbox-Effektes, zunächst die Parameter analysiert werden, die auch zur Detektion der Ausreißer genutzt werden. Hier wurde daher analysiert, welchen Effekt die Anzahl an detektierten Ausreißern auf diese Parameter hat.

2.7.1 Analyse von $\Delta\%D$ -var und STS

Diese Analyse dient der Untersuchung der Hypothese, dass durch Entfernung der detektierten Ausreißer auch eine stetige Abnahme in den zugrundeliegenden Qualitätsindikatoren $\Delta\%D$ -var und STS zu beobachten ist. Die Ergebnisse sind als prozentuale Änderung von $\Delta\%D$ -var und STS dargestellt. Diese Analyse ist die Einzige, die unabhängig vom Ansatz durchgeführt werden kann, da hier jeweils für OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l} die gleichen Effekte vorliegen.

2.7.2 Analyse der erklärten Varianz R^2

Die Toolbox berechnet die prozentuale Änderung in der erklärten Varianz R^2 nach Entfernung der Ausreißer. Hier wurde ermittelt, welchen Effekt eine steigende Anzahl an detektierten Ausreißern auf diesen Parameter hat. Die Analyse wurde für OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l} durchgeführt und dient zur Überprüfung der Hypothese, dass die Entfernung der detektierten Ausreißer zu einer stetigen Zunahme der erklärten Varianz führt. Die Ergebnisse sind als prozentuale Änderung von R^2 in Abhängigkeit des prozentualen Anteils an detektierten Ausreißern dargestellt.

2.7.3 Analyse der T-Werte

Der T-Wert eines jeden Voxels wird von SPM berechnet und in Form einer T-Karte gespeichert. Nach Zensorierung, Interpolation oder dem kombinierten Ansatz wird eine neue statistische Analyse und damit auch eine neue T-Karte erzeugt. Diese Analyse dient zur Überprüfung der Hypothese, dass die Entfernung der detektierten Ausreißer zu höheren T-Werten führt. Die Ergebnisse werden als Histogramm der voxelweisen Differenz zwischen den T-Werten vor und nach Einsatz der Toolbox dargestellt.

2.7.4 Analyse der ResMS-Werte

Nach der statistischen Einzelfallanalyse wird - analog zur T-Karte - eine ResMS-Karte ermittelt, die für alle Voxel (64x64x40) die quadrierten Residuen beinhaltet, also die nach einem statistischen Fit verbleibende Varianz. Diese Analyse dient zur Überprüfung der Hypothese, dass die Entfernung der Ausreißer zu einer Abnahme in den ResMS-Beträgen führt. Die Ergebnisse werden als Histogramm der voxelweisen Differenz zwischen den ResMS-Werten vor und nach Einsatz der Toolbox dargestellt.

Sowohl die Analyse der R^2 -Werte als auch die Analyse der ResMS-Werte dient zur Überprüfung der Hypothese, dass nach Einsatz der Toolbox eine bessere Modellanpassung an die vorhandenen fMRT-Daten vorliegt.

2.7.5 Analyse des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR: *signal-to-noise-ratio*) definiert ein Maß, das das gewünschte Signal mit dem Hintergrundrauschen vergleicht. Welvaert und Rosseel (2013) konnten zeigen, dass sich die in der Literatur angegebenen Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (SNR: *signal-to-noise-ratio*) in unterschiedlichen Größenordnungen bewegen und erklären diese Variabilität durch inkonstante Berechnungsmöglichkeiten. Die Autoren unterscheiden zwischen der SNR für ein einzelnes Bild, wie einer MR-Aufnahme, und dem temporalen SNR (tSNR) für eine Zeitreihe, weshalb letzteres zur Anwendung in fMRT-Untersuchungen die geeignete Methode ist. In dieser Dissertation wurde die in Formel 5 angegebene Berechnungsmethode gewählt und zur Ermittlung des Effekts der Entfernung von Ausreißern auf die fMRT-Datensätze herangezogen. Hierbei wurde als Parameter für das Signal der Mittelwert über die Zeit angenommen, während als Parameter für das Rauschen die Standardabweichung über die Zeit angenommen wurde, jeweils für jedes Voxel.

Diese Analyse dient zur Überprüfung der Hypothese, dass die Entfernung der detektierten Ausreißer zur Erhöhung des tSNR führt. Die Ergebnisse werden als Histogramm der Differenz zwischen den tSNR-Werten vor und nach Einsatz der Toolbox dargestellt.

$$tSNR = \frac{\bar{S}}{\sigma_N}$$

Formel 5: Berechnung von tSNR. Mit S = Signal der fMRT-Untersuchung und σ_N = Standardabweichung des Rauschens

2.7.6 Analyse der Lateralisierungsindizes

Die hemisphärische Asymmetrie gehört zu den wichtigsten strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Gehirns (Galaburda, Rosen und Sherman. 1990; Kong et al., 2018). Neben Fragestellungen, die ein besseres Verständnis der neurologischen Funktionen durch Gruppenanalysen erforschen, steht die

individuelle Bestimmung der Lateralisierung im Patienten im klinischen Kontext vor allem im Rahmen der multimodalen prächirurgischen Risikoabschätzung im Vordergrund (Ryvlin, Cross und Rheims, 2014). In der funktionellen Bildgebung wird die Lateralisierung üblicherweise mittels eines Lateralisierungsindizes (LI) angegeben, die gemäß Formel 6 berechnet werden (Wilke und Lidzba, 2007).

$$LI = \frac{\sum \text{Aktivierung}_{LH} - \sum \text{Aktivierung}_{RH}}{\sum \text{Aktivierung}_{LH} + \sum \text{Aktivierung}_{RH}}$$

Formel 6: Berechnung des LI. Mit LH = linke Hemisphäre und RH = rechte Hemisphäre

Dabei gilt für $LI > 0.2$, dass eine Linkslateralisierung und für $LI < 0.2$ eine Rechtslateralisierung vorliegt. In allen anderen Fällen ist von einer bilateral organisierten Hirnfunktion auszugehen.

Die Bestimmung eines LIs für das gesamte Gehirn hat zur Folge, dass eine Beeinflussung durch Aktivierungen in fernab liegenden Regionen vorliegen kann (Wilke und Lidzba, 2007). Um dem entgegenzuwirken, können LIs durch Anwendung von regionalen Masken regionsspezifisch bestimmt werden. Für die in dieser Dissertation verwendeten Paradigmen wurden die Masken, die den Frontal- und Temporallappen repräsentieren, eingesetzt, da die Fragestellung üblicherweise im Kontext der Sprachdomäne aufkommt, und da die beiden Lappen die zentralen sprachverarbeitenden Regionen beinhalten.

Um die Masken anwenden zu können, müssen die T-Karten, die zur Berechnung der LI eingesetzt werden, ebenfalls normalisiert werden. Im Rahmen des Segmentierungsschrittes der Vorverarbeitung in 2.4.1.2 werden Normalisierungsparameter ermittelt, die zu diesem Zweck verwendet werden können.

Aufgrund fehlender anatomischer T1-Aufnahme und nicht möglicher Segmentierung lagen bei zwei Patienten (0042 und 0109) keine

Normalisierungsparameter vor. Diese Patienten wurden in der Berechnung der Lateralisierungsindizes daher nicht berücksichtigt.

Neben einer Bestimmung der LIs im Original-Modell ohne Detektion von Ausreißern in den Datenpunkten, wurde in dieser Dissertation untersucht welchen Einfluss die Ansätze OptCens_Z , OptCens_I und OptCens_{Z+I} auf die resultierenden LIs haben und ob eine Änderung der Lateralisierung nach Entfernung der Ausreißer vorliegt.

2.8 Einfluss auf die visuelle Beurteilbarkeit: Einzelfallanalysen

Das Hauptziel der Toolbox ist, dem Untersucher eine Interpretation von Datensätzen zu ermöglichen, die aufgrund von Artefakten nicht, oder nicht so gut, beurteilbar sind. Somit ist die abschließende Fragestellung, welchen Einfluss die Toolbox auf die visuelle Interpretierbarkeit von fMRT-Untersuchungen hat. Diese Analyse dient zur Überprüfung der Hypothese, dass durch Entfernung der Ausreißer eine bessere visuelle Beurteilbarkeit der Aktivierungskarten vorliegt. Hierzu wurde eine Auswahl an Einzelfällen getroffen, die in den untersuchten Parametern T-Werte, erklärte Varianz R^2 , ResMS, tSNR und LI (Frontal – und Temporallappen) die größte Veränderung nach Einsatz der Toolbox aufwiesen. Die Anzahl an Fällen pro Parameter wurde auf fünf beschränkt, somit resultierten 85 Fälle. Die T-Karten vor und nach Einsatz der Toolbox in diesen Fällen wurden auf eine repräsentative anatomische Darstellung des Gehirns projiziert und verblindet einem erfahrenen Untersucher (MW) vorgestellt. Der Untersucher konnte in einem Bewertungsbogen angeben, welche der beiden Karten visuell besser interpretierbar war, oder ob beide als „nicht beurteilbar“ bewertet wurden. Auch sollte der Untersucher beurteilen, ob die Entscheidungsgrundlage hierfür „weniger Artefakte“ oder „stärkere Aktivierung“ ist.

2.9 Statistik

In der Auswertung wurde zunächst bei jeder Fragestellung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft, ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt. Da dies regelhaft nicht der Fall war, wurden die Ergebnisse durchgehend als Median [Standardfehler, SEM] dargestellt. Es wurden somit auch nur nicht-parametrische Tests - der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, der Wilcoxon-Test bei zwei abhängigen Stichproben und der Friedman-Test bei drei abhängigen Stichproben - verwendet, um auf signifikante Unterschiede zu testen. Korrelationen wurden mittels der ebenfalls nicht-parametrischen Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Signifikanz wurde bei $p < 0.05$ angenommen. Eine Bonferroni-Korrektur wurde vorgenommen, wenn multipel getestet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Datenqualität

Die vorab identifizierten Einflussfaktoren auf die Datenqualität waren Alter, Geschlecht und Paradigmen. Diese Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

3.1.1 Alter

Es fand sich eine signifikante, negative Korrelation zwischen Alter und dem Anteil an detektierten Ausreißern in der Gesamtpopulation ($r = -0.31$, $p < 0.001$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt. In post-hoc Analysen war diese Korrelation in beiden Geschlechtern signifikant ($r = -0.23$ bei Mädchen; $p < 0.05$ und $r = -0.44$ bei Jungen; $p < 0.001$, Spearman-Korrelation).

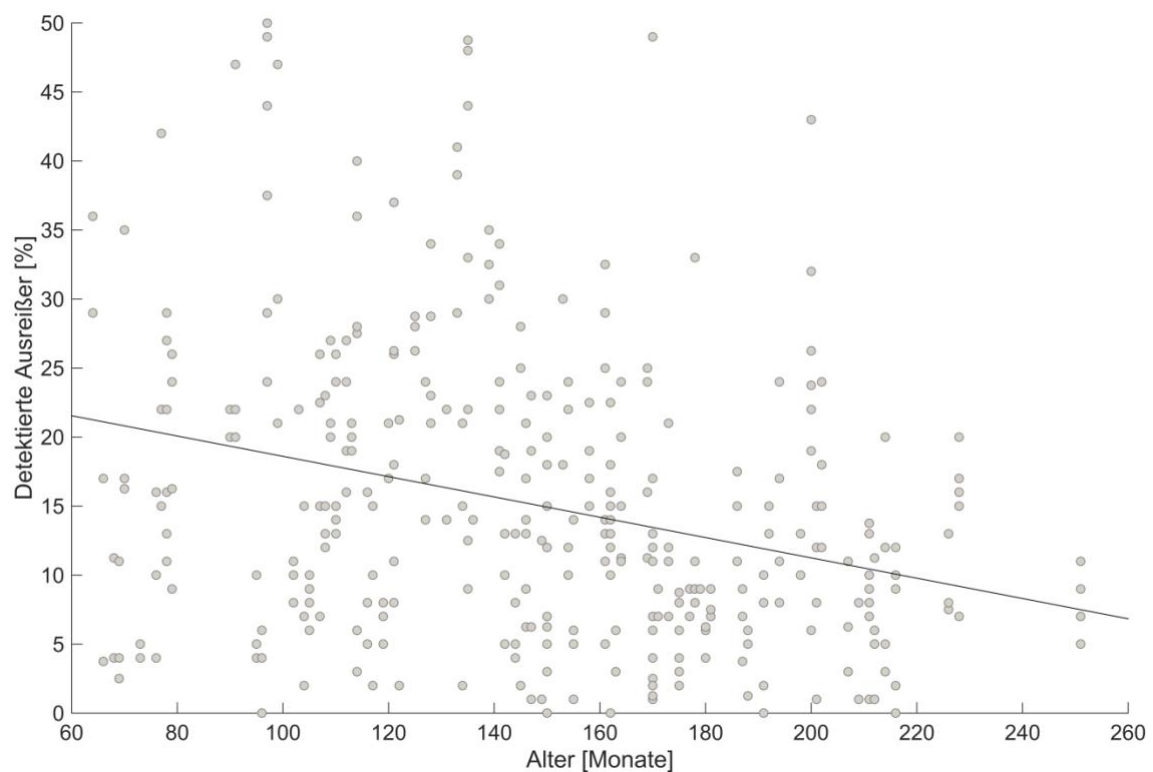


Abbildung 5: Prozentualer Anteil von Ausreißern als Funktion des Alters. Zu beachten ist hier die negative Korrelation des Alters mit dem Anteil an detektierten Ausreißern.

3.1.2 Geschlecht

Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, mit einem geringeren Anteil an Ausreißern bei Mädchen (median 11.3% Ausreißer bei Mädchen, SEM 0.75 und 15.0% Ausreißer bei Jungen SEM 0.84, $p = 0.003$, Mann-Whitney-U-Test). Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt. In post-hoc Analysen fand sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen (medianes Alter der Mädchen: 149.0 Monate, medianes Alter der Jungen: 148.5 Monate, $p = 0.101$, Mann-Whitney-U-Test).

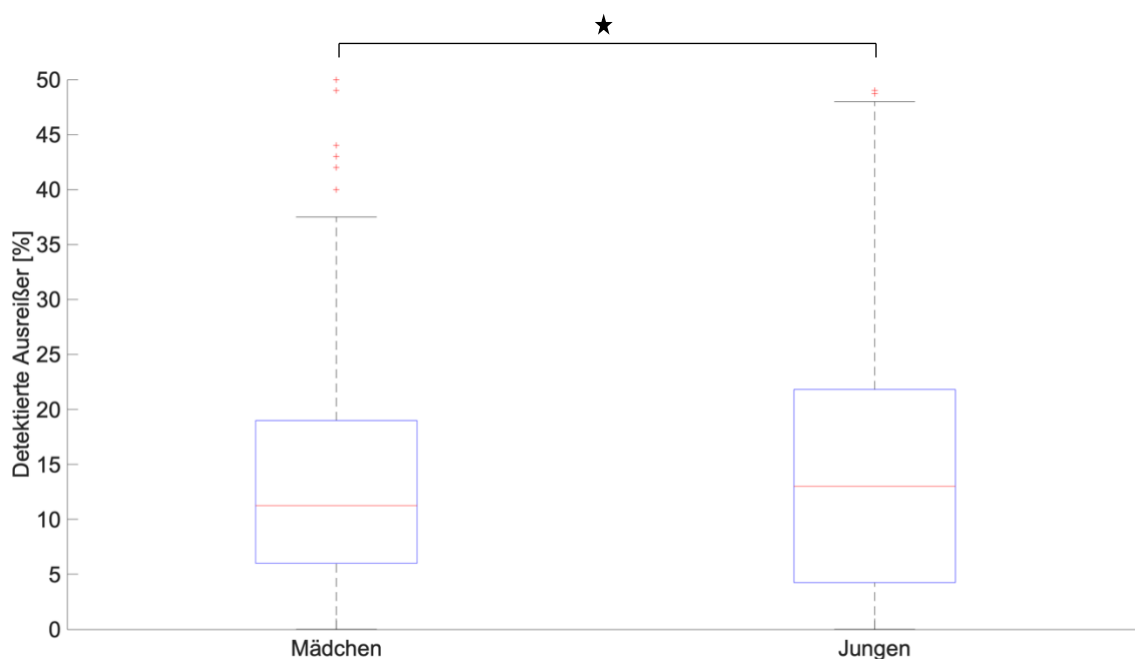


Abbildung 6: Prozentualer Anteil detektierter Ausreißer bei Mädchen und Jungen. Zu beachten ist hier der signifikant höhere Anteil an Ausreißern bei Jungen.

3.1.3 Paradigmenwahl: Bewegungsaffin vs. nicht bewegungsaffin

Um vergleichen zu können, ob bewegungsaffine Paradigmen dazu führen, dass mehr Ausreißer in den Datensätzen detektiert werden, wurde eine Subgruppenanalyse mit den Patienten durchgeführt, die sowohl eine bewegungsaffine Aufgabe (modifizierte Piepgeschichten) als auch eine nicht-bewegungsaffine Aufgabe (Einkaufen) durchgeführt haben. Diese Voraussetzung trifft bei $n = 25$ Patienten zu. Abbildung 7 zeigt die Verteilung des prozentualen Anteils an detektierten Ausreißern für die beiden Aufgaben mit keinem signifikanten Unterschied (median 15.0% in Einkaufen, SEM 1.84; median 9.0% in modifizierte Piepgeschichten, SEM 1.43, $p = 0.76$, Wilcoxon-Test).

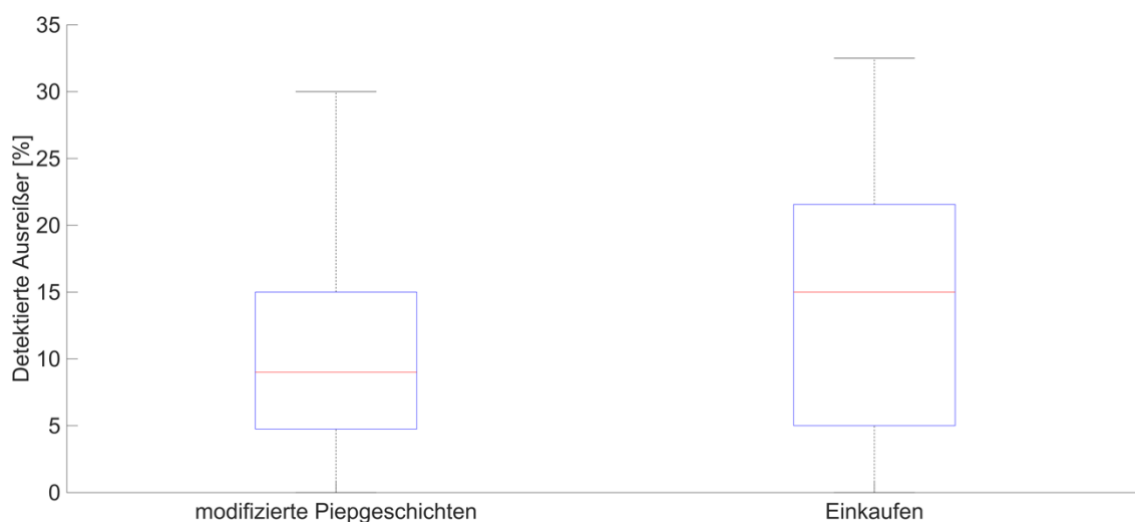


Abbildung 7: Paradigmaabhängige Verteilung des prozentualen Anteils an detektierten Ausreißern. Hier der Vergleich von bewegungsaffinem und nicht-bewegungsaffinem Aufgabentyp.

Auch zeigte sich nach der Bonferroni-Korrektur kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Aufgabentypen im Anteil der Parameter $\Delta\%D\text{-var}$, STS und R^2 an der Gesamtdetektion. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und in Abbildung 8 dargestellt.

In post-hoc Analysen zeigte sich ebenfalls im Vergleich motorische Aufgaben vs. Synonyme und motorische Aufgaben vs. Einkaufen kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Analyse von Detektionsparametern. Hier in der bewegungsaffinen Aufgabe Piepgeschichten_{mod} im Vergleich zur nicht-bewegungsaffinen Sprachaufgabe Einkaufen.

Parameter	Piepgeschichten _{mod} [%]	Einkaufen [%]	p-Werte
$\Delta\%D\text{-var}$	46.2 (SEM 4.82)	35.7 (SEM 6.07)	0.355
STS	9.1 (SEM 2.60)	22.7 (SEM 3.14)	0.024
R^2	39.3 (SEM 4.15)	31.3 (SEM 4.41)	0.039

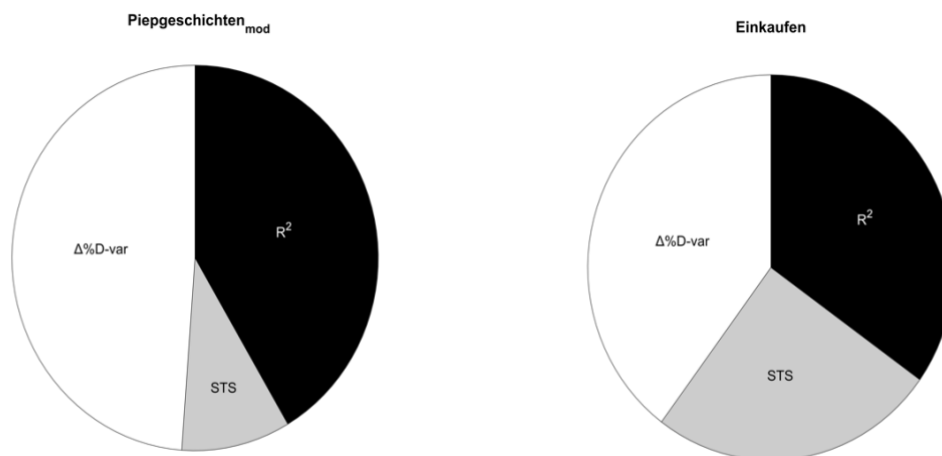


Abbildung 8: Anteil der Parameter $\Delta\%D\text{-var}$, STS und R^2 an der Gesamtdetektion von Ausreißern. Hier dargestellt für die Aufgaben Piepgeschichten_{mod} und Einkaufen.

3.2 Einfluss der Toolbox auf Qualitätsindizes

3.2.1 Analyse von $\Delta\%D\text{-var}$

Der Einsatz des Algorithmus führte, ausgehend von einem Ausgangswert von 100% im Original-Modell, zu einer signifikanten Reduktion von $\Delta\%D\text{-var}$ auf im Median 63.9% [SEM 1.55] ($p < 0.001$, Wilcoxon-Test). Da diese Analyse unabhängig vom Ansatz ist, liegen für OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l} die gleichen Effekte vor. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt.

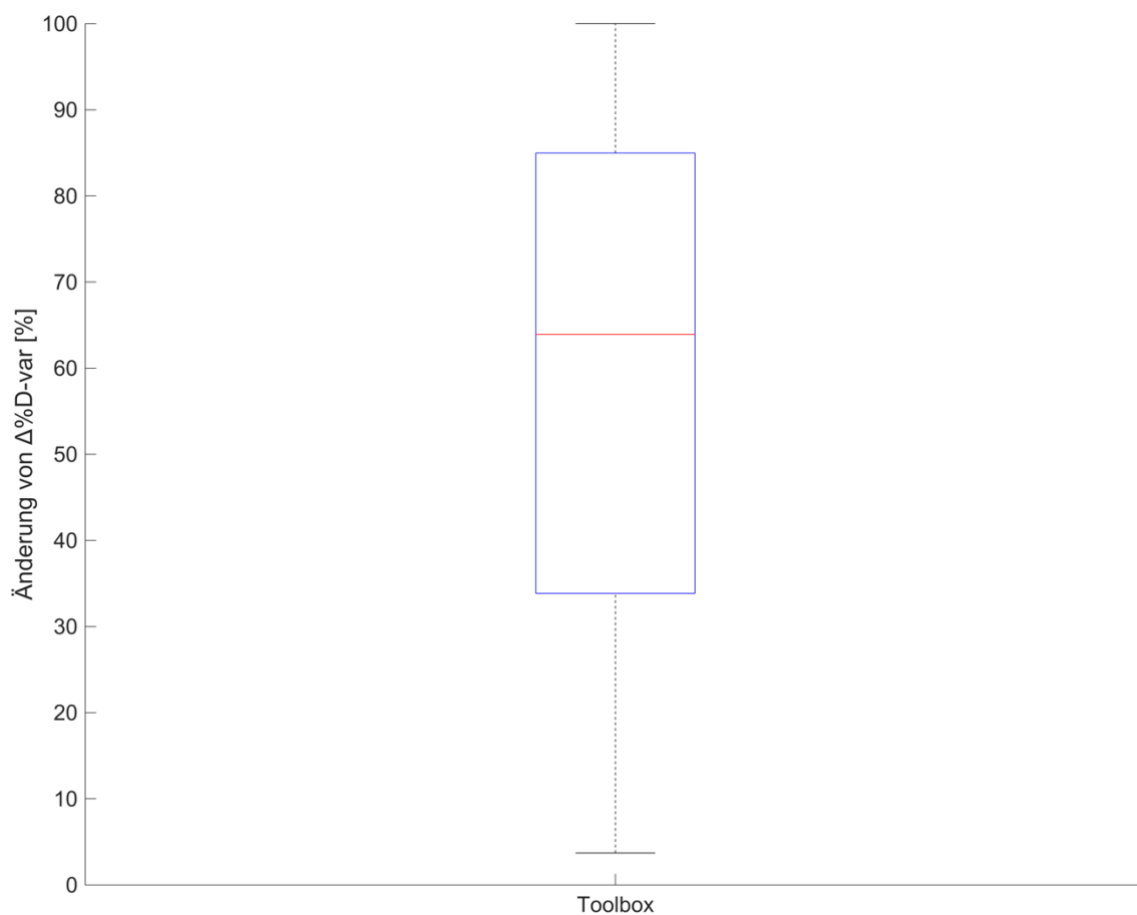


Abbildung 9: Prozentuale Änderung in $\Delta\%D\text{-var}$. Zu beachten ist die signifikante Reduktion von $\Delta\%D\text{-var}$; hier eine prozentuale Normierung auf die $\Delta\%D\text{-var}$ des originalen Ansatzes.

Es zeigte sich auch, dass mit steigendem Anteil an detektierten Ausreißern eine zunächst stetige Abnahme von $\Delta\%D\text{-var}$ vorliegt. Bei einem höheren Ausmaß an Datenkorruption (detektierter Anteil an Ausreißern bei ca. $>25\%$) scheint für $\Delta\%D\text{-var}$ dieser Effekt nicht mehr konsistent vorzuliegen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

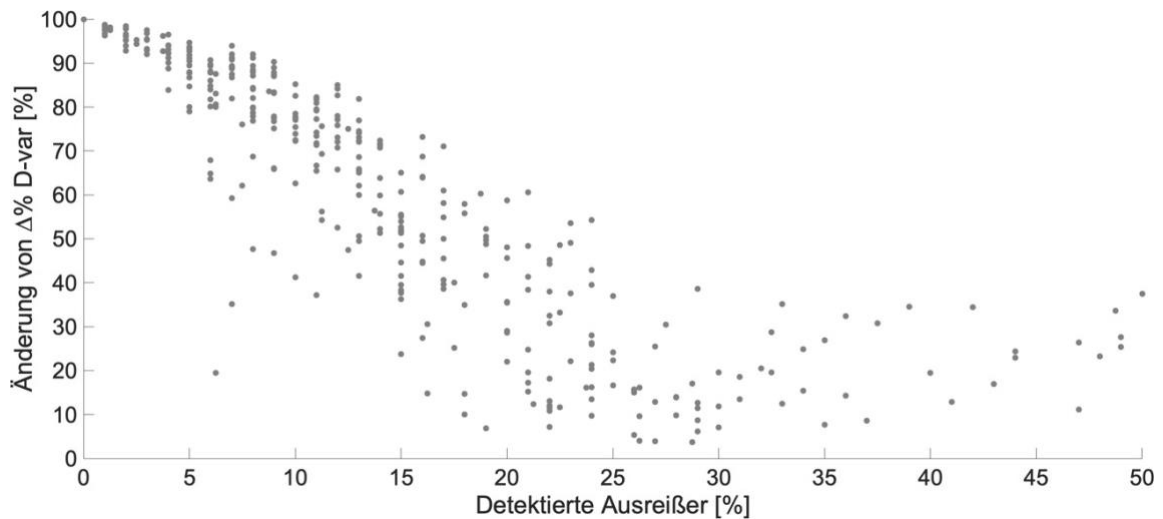


Abbildung 10: Änderung von $\Delta\%D\text{-var}$ abhängig vom Anteil der detektierten Ausreißer: Zu beachten ist die stetige Abnahme von $\Delta\%D\text{-var}$. In Datensätzen, die einen Anteil an $\geq 25\%$ Ausreißer besitzen, ist dieser Effekt nicht mehr konsistent beobachtbar.

3.2.2 Analyse von STS

Ebenfalls ist auch für den Parameter STS eine signifikante Reduktion auf im Median 69.5% [SEM 1.33] zu beobachten ($p < 0.001$, Wilcoxon-Test). Da auch diese Analyse unabhängig vom Ansatz ist, liegen für OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l} die gleichen Effekte vor. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

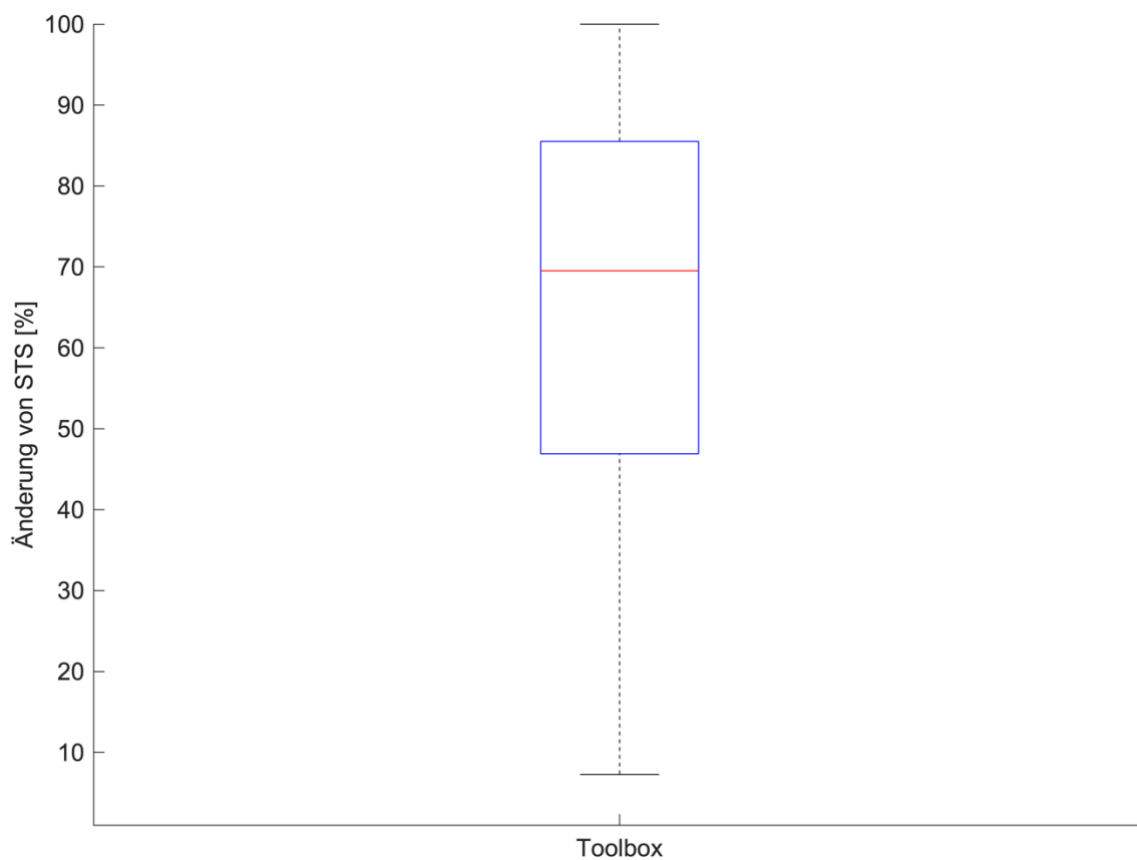


Abbildung 11: Prozentuale Änderung in STS. Zu beachten ist die signifikante Reduktion von STS; hier eine prozentuale Normierung auf STS des originalen Ansatzes.

Auch hier zeigt sich, dass mit steigendem Anteil an detektierten Ausreißern eine zunächst stetige Abnahme von STS vorliegt. Bei einem höheren Ausmaß an Datenkorruption (detektierter Anteil an Ausreißern bei ca. >25%) scheint auch für diesen Parameter dieser Effekt nicht mehr konsistent vorzuliegen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt

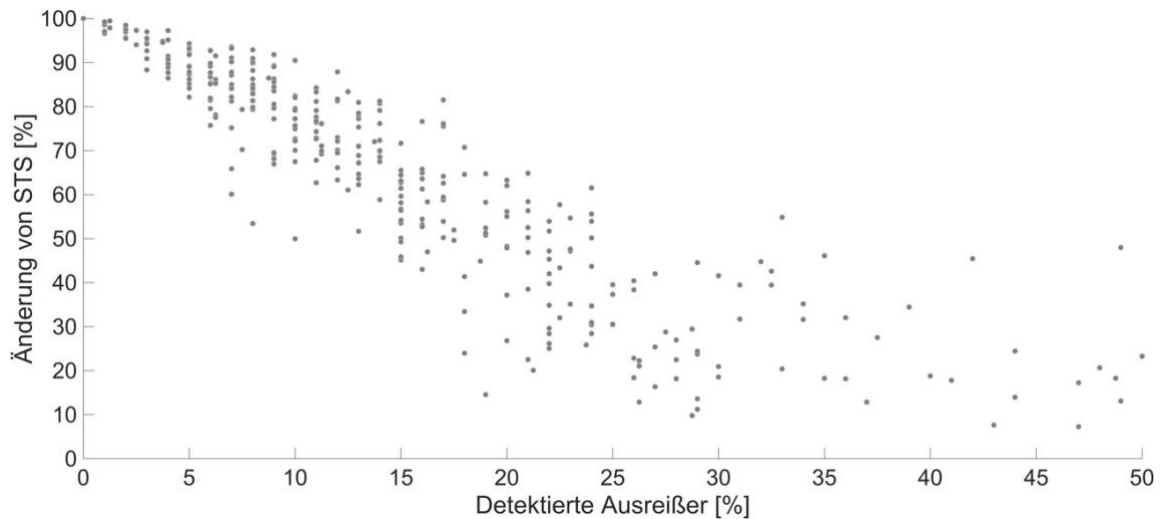


Abbildung 12: Änderung von STS abhängig vom Anteil detektierter Ausreißer: Zu beachten ist die stetige Abnahme von STS; in Datensätzen, die einen Anteil an $\geq 25\%$ Ausreißer besitzen, ist dieser Effekt nicht mehr konsistent beobachtbar.

3.2.3 Analyse der erklärten Varianz R^2

Für die Ansätze OptCens z und OptCens $z + 1$ konnte eine signifikante Erhöhung der erklärten Varianz R^2 beobachtet werden (median 306.4% [SEM 27.5] bei OptCens z ; median 193.3% [SEM 12.3] bei OptCens $z + 1$; $p < 0.001$ für beide Ansätze, Wilcoxon-Test). Wie erwartet führte OptCens 1 zu einer weniger starken, aber dennoch signifikanten Erhöhung der erklärten Varianz R^2 (median 107.8% [SEM 1.69], $p < 0.001$, Wilcoxon-Test). Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.

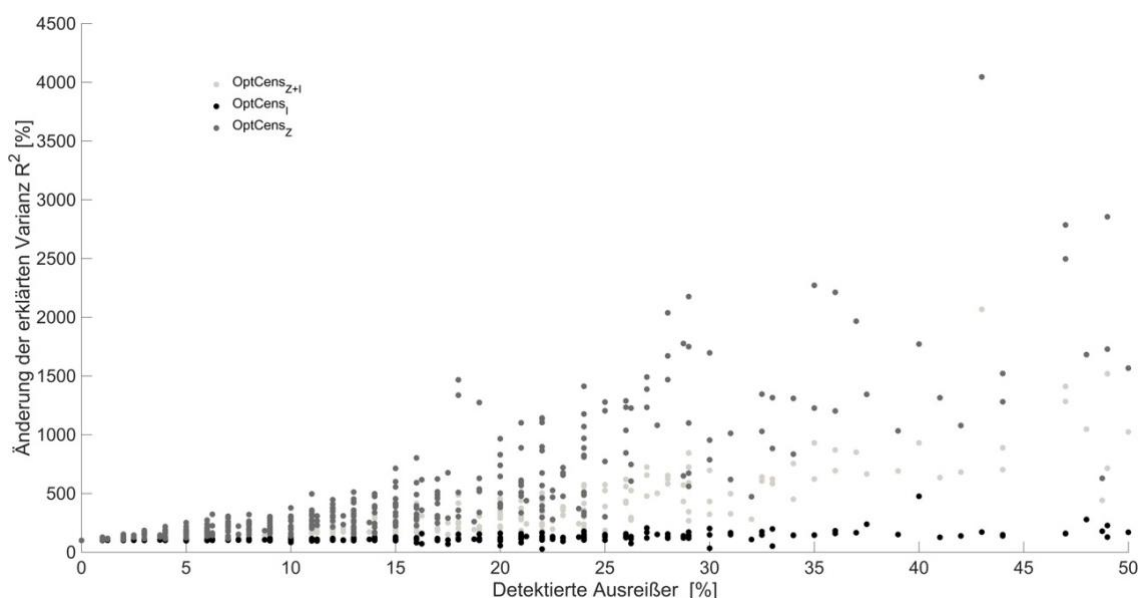


Abbildung 13: Prozentuale Änderung von R^2 als Funktion der detektierten Ausreißer. Zu erkennen ist der deutlich stärkere Effekt bei OptCens z und OptCens $z + 1$ (dunkelgraue und hellgraue Marker) gegenüber OptCens 1 (schwarze Marker).

3.2.4 Analyse des Einflusses auf die T-Werte

Die Entfernung der Ausreißer führte in dem Gesamtdatensatz zu einer signifikanten Erhöhung der Voxelanzahl über dem Schwellenwert $T = 3.14$ (entsprechend einem unkorrigierten Signifikanzniveau von $p = 0.001$).

Abbildung 14 zeigt hierbei die Zahl der Voxel über dem Schwellenwert vor (median 707 Voxel [SEM 72.9]) und nach Einsatz der Toolbox (median 903 Voxel [SEM 81.6] bei OptCens_z; median 1015 Voxel [SEM 79.2] bei OptCens_l; median 908 Voxel [SEM 81.7] bei OptCens_{z+l}; jeweils $p < 0.05$, Wilcoxon-Test). Der Einsatz der Toolbox führte in jedem der Ansätze zu einer signifikanten Erhöhung. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 dargestellt.

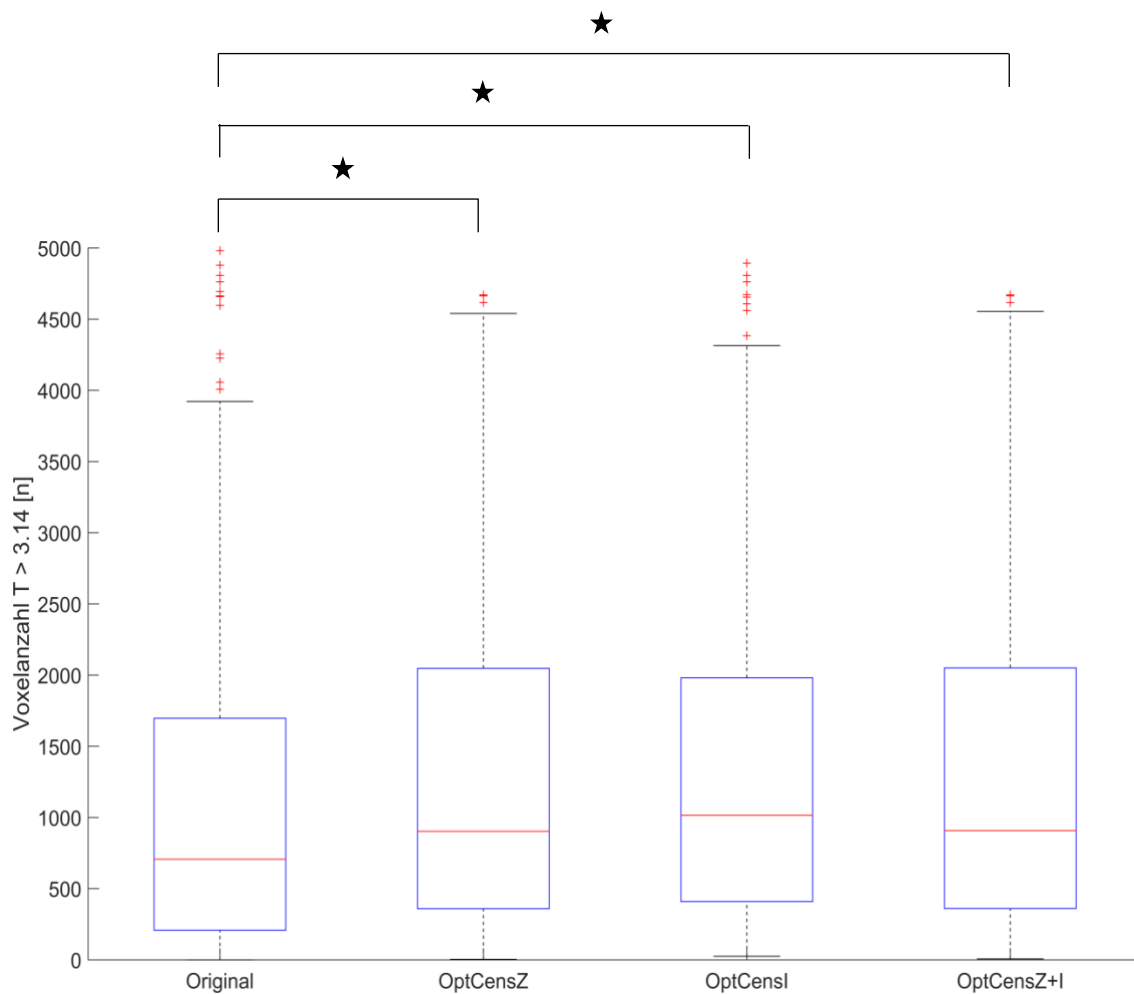


Abbildung 14: Anzahl der Voxel bei $T > 3.14$. Dargestellt ist hier die Anzahl im Original-Datensatz, in OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l}.

Die Differenz zwischen den T-Werten in OptCens z , OptCens l und OptCens $z+l$ und dem originalen Ansatz zeigt eine Verschiebung zu höheren (absoluten) T-Werten nach der Entfernung der Ausreißer. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 dargestellt.

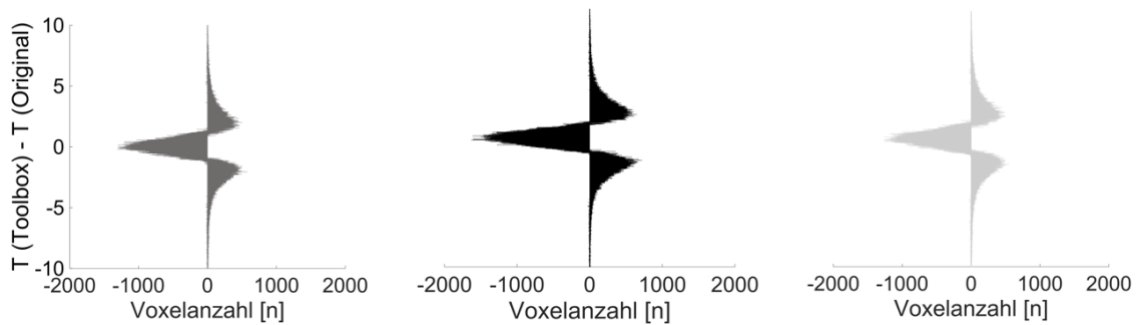


Abbildung 15: Differenz zwischen T-Werten der Toolbox und des originalen Ansatzes. Zu beachten ist hier die Verschiebung der T-Werte zu (absoluten) höheren Beträgen nach Entfernung der Ausreißer mit kaum Unterschieden in den drei Ansätzen (von links nach rechts OptCens z , OptCens l und OptCens $z+l$).

3.2.5 Analyse der Residualen (ResMS-Karten)

Die Differenz zwischen den ResMS-Beträgen in OptCens z , OptCens l und OptCens $z+l$ und dem originalen Ansatz zeigt eine Verschiebung zu niedrigen ResMS-Beträgen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 dargestellt.

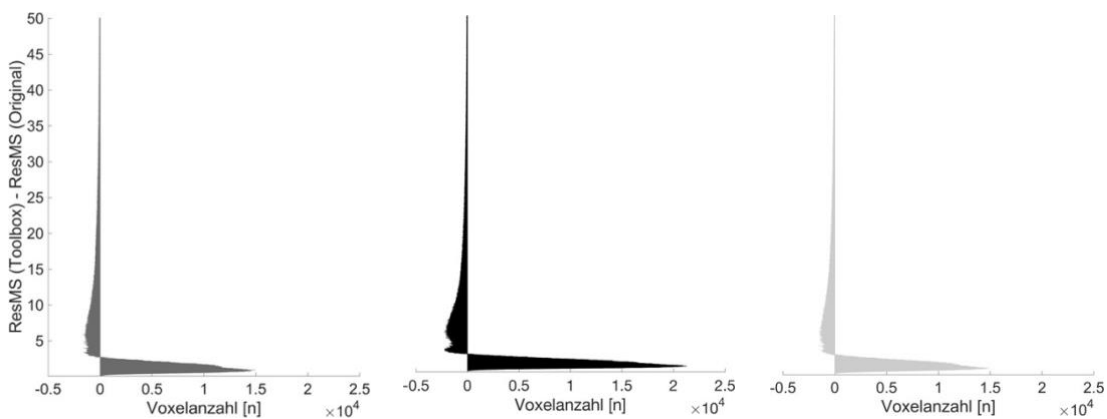


Abbildung 16 Histogramm der Residualdifferenzen. Zu beachten ist hier die Verschiebung von hohen zu niedrigen Residualen nach Einsatz der Toolbox (von links nach rechts OptCens z , OptCens l und OptCens $z+l$).

3.2.6 Analyse des Signal-zu-Rausch-Verhaltens (tSNR)

Sowohl in OptCens_z als auch in OptCens_l konnte eine signifikante Erhöhung des tSNR beobachtet werden (median 135.8 [SEM 0.02] in Original; median 148.6 [SEM 0.02] in OptCens_z, $p = 0$, Mann-Whitney-U-Test; median 145.6 [SEM 0.02], in OptCens_l, $p = 0$, Mann-Whitney-U-Test). Diese Analyse kann nur mit den Ansätzen OptCens_z und OptCens_l durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 dargestellt.

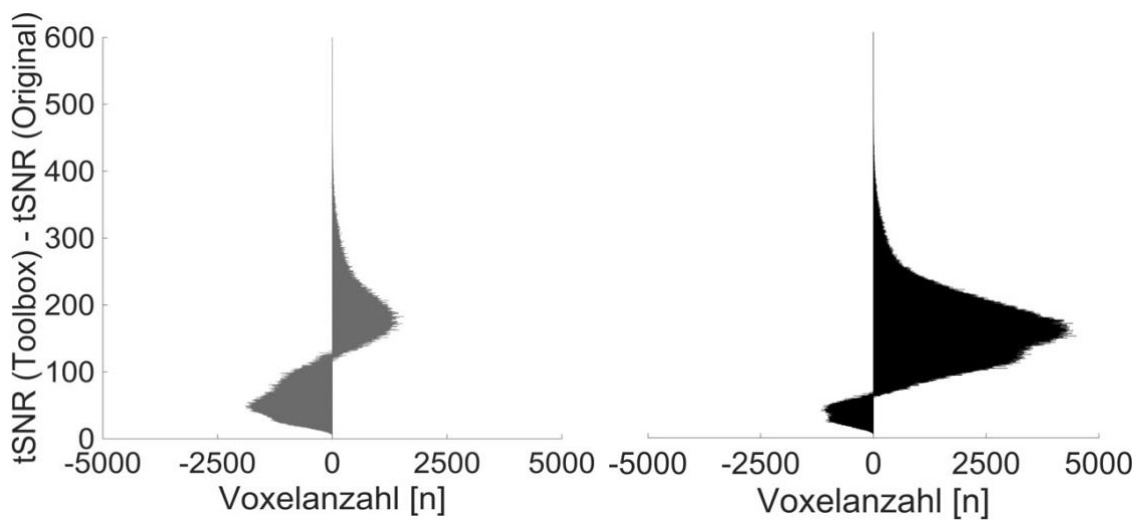


Abbildung 17: Differenzen in tSNR. Zu beachten ist hier die Verschiebung von niedrigen tSNR-Beträgen im Original-Ansatz zu höheren tSNR-Beträgen in OptCens_z (dunkelgrau) und OptCens_l (schwarz).

3.3 Analyse der Lateralisierungsindizes

3.3.1 Frontallappen

Zwischen den Lateralisierungsindizes (LI) des Original-Modells und den Ergebnissen der Toolbox bestand in der Gesamtgruppe kein signifikanter Unterschied (medianer LI von 0.48 [SEM 0.04] im Original-Ansatz, 0.48 [SEM 0.04] in OptCens z, $p = 0.491$; 0.48 [SEM 0.04] in OptCens l, $p = 0.892$ und 0.48 [SEM 0.04] in dem Ansatz OptCens z + l, $p = 0.503$, Wilcoxon-Test). Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt.

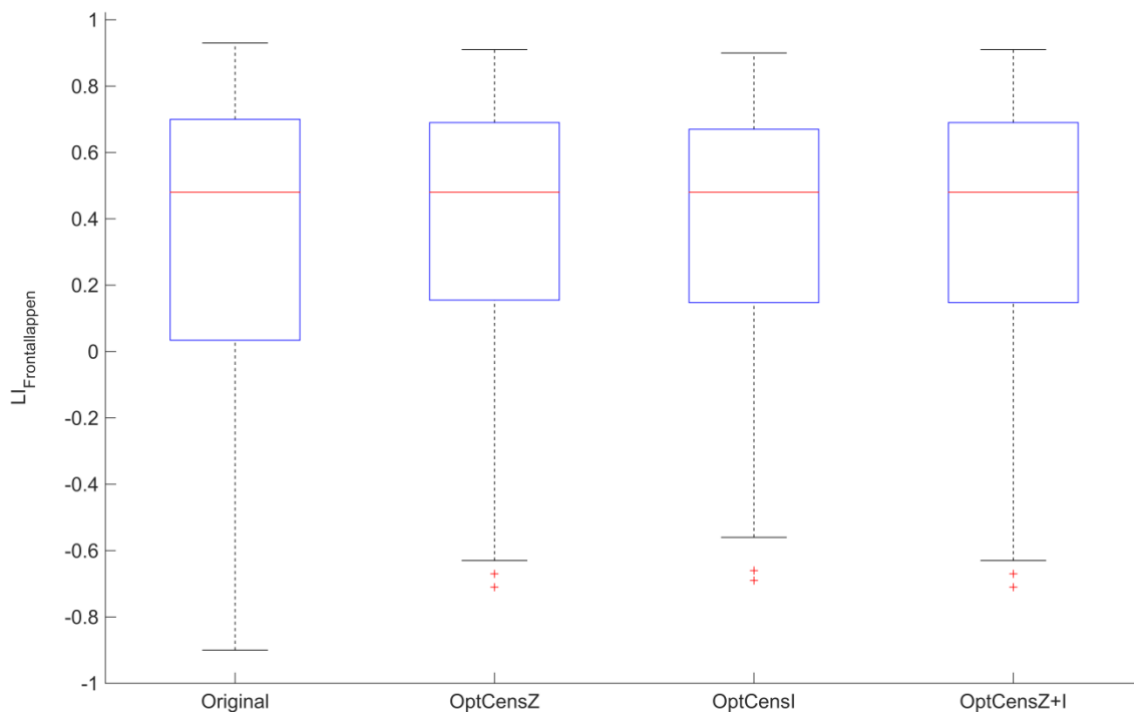


Abbildung 18: Verteilung der Lateralisierungsindizes vor und nach Einsatz der Toolbox. Hier ohne signifikanten Unterschied in den Ansätzen der Toolbox im Vergleich zum Original-Modell.

Die LI in allen drei Ansätzen korrelieren signifikant mit dem originalen Ansatz (mit $r = 0.93$ und $p < 0.001$ für OptCens_z, mit $r = 0.94$ und $p < 0.001$ für OptCens_l und $r = 0.93$ und $p < 0.001$ für OptCens_{z+l}). Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt.

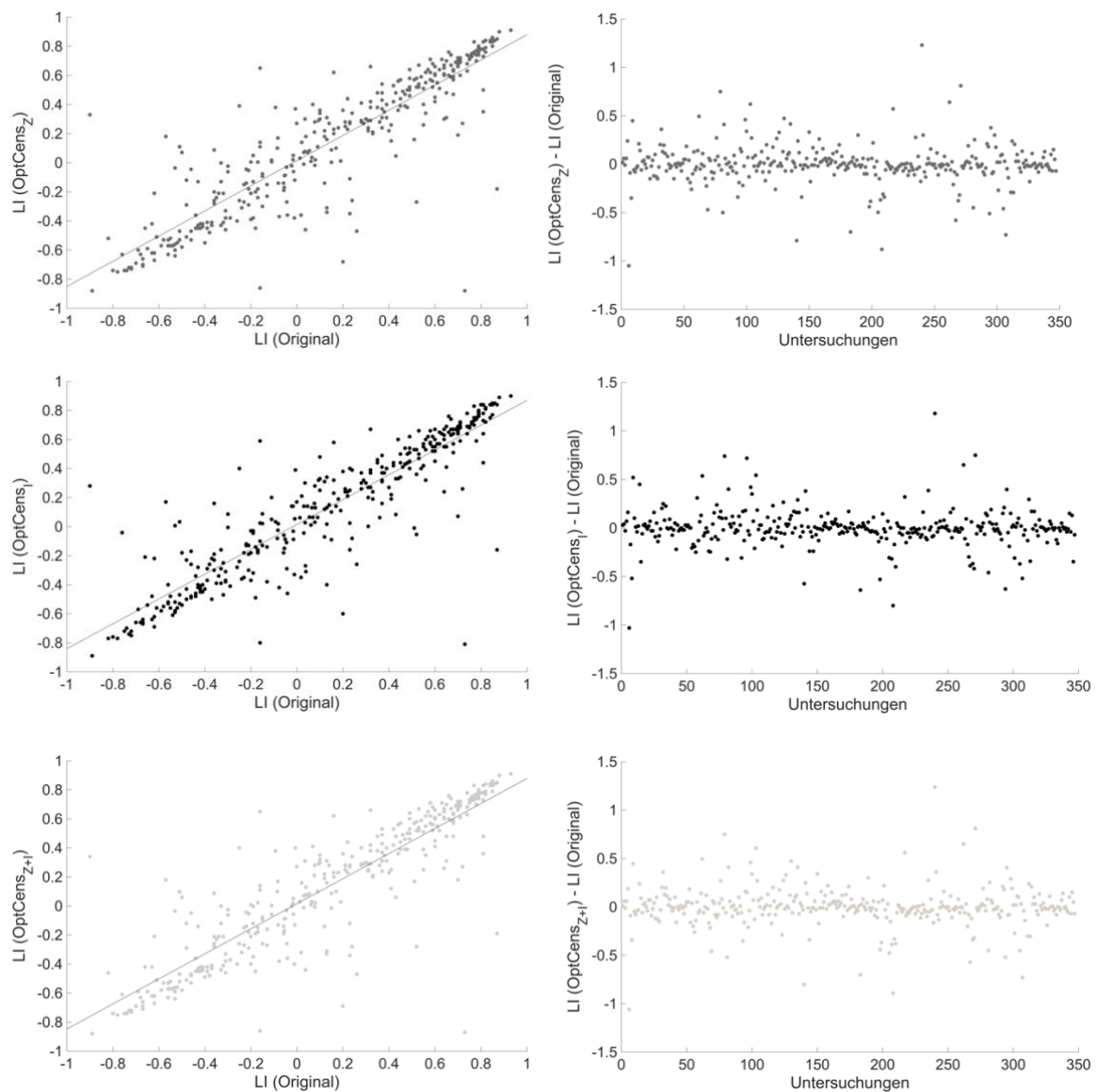


Abbildung 19: Lateralisierungsindizes (Frontallappen). Vergleich zwischen LIs in den T-Karten nach Einsatz der Toolbox (OptCens_z oben, OptCens_l Mitte, OptCens_{z+l} unten) und jeweils den Originaldaten, mit Darstellung der Differenzen in den LIs als Bland-Altman-Plot (jeweils rechte Abbildung).

Bei direktem Vergleich der LI vor und nach Einsatz der Toolbox wurde dennoch festgestellt, dass durch OptCens_z in 15 (14.6%), durch OptCens_l in 13 (12.6%) und durch OptCens_{z+l} in 15 (14.6%) Untersuchungen eine Änderung in der Lateralisierungskategorie vorliegt.

OptCens_z führte in zwei Untersuchungen zu einer Änderung der Lateralisierungskategorie von bilateral nach rechts, in fünf Fällen von rechts/links nach bilateral und in sieben Fällen von bilateral nach links. In einem Fall lag eine Änderung von rechts nach links vor (Tabelle 6, Abbildung 20).

Tabelle 6: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen nach OptCens_z

Kategorieänderung	Patienten-ID	Paradigma	LI (Original)	LI (Toolbox)	LI-Differenz
von bilateral nach rechts	0072	Synonyme	-0.01	-0.38	-0.37
	0103	Vokale	-0.08	-0.37	-0.29
von rechts/links nach bilateral	0006	Synonyme	0.43	0.05	-0.38
	0030	Vokale	-0.57	0.18	0.75
	0008	Vokale	-0.50	0.07	0.57
	0041	Vokale	0.41	0.15	-0.26
	0098	Vokale	-0.43	-0.13	0.30
von bilateral nach links	0003	Synonyme	0.10	0.30	0.20
	0002	Synonyme	0.00	0.27	0.27
	0035	Vokale	0.20	0.36	0.16
	0001	Vokale	0.09	0.29	0.20
	0036	Vokale	0.16	0.62	0.46
	0049	Vokale	0.10	0.34	0.24
	0098	Vokale	-0.01	0.37	0.38
von rechts nach links	0080	Synonyme	-0.90	0.33	1.23
Anzahl der Kategorieänderungen			n = 15		
Median der absoluten Differenzen [SEM]			0.24 [SEM 0.11]		

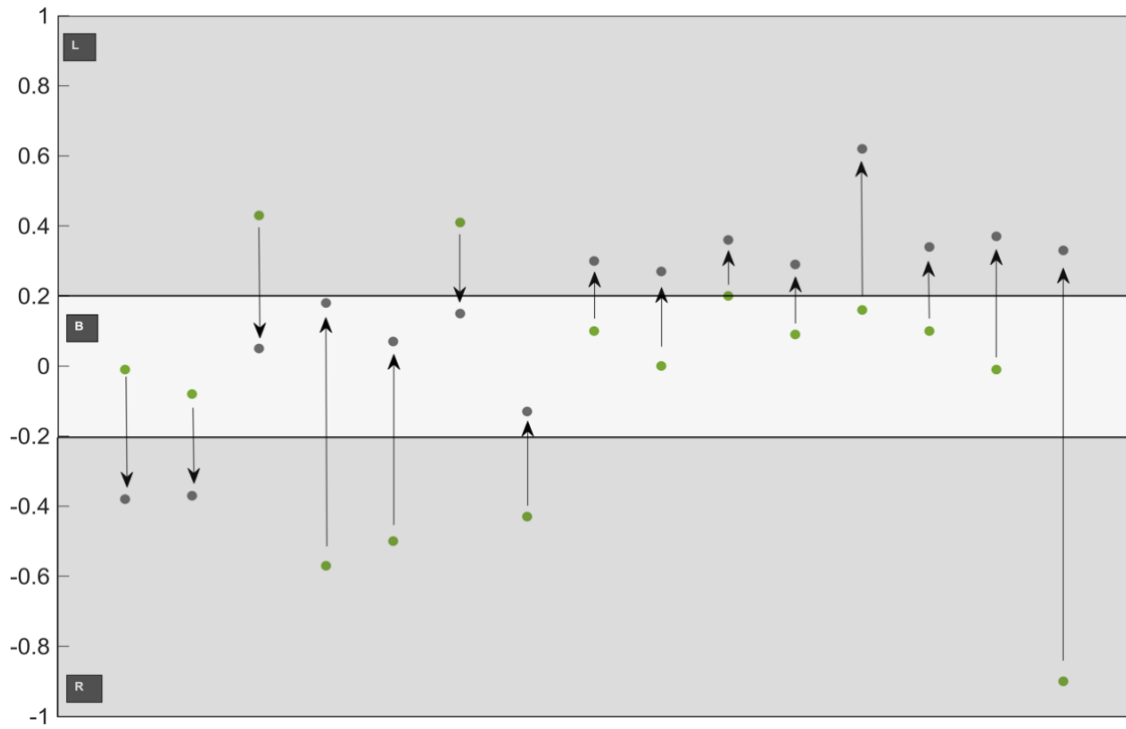


Abbildung 20: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen durch OptCens z. (Lateralisierungskategorie in Original grüne Marker, Lateralisierungskategorie in OptCens z dunkelgraue Marker)

OptCens₁ führte in zwei Untersuchungen zu einer Änderung der Lateralisierungskategorie von bilateral nach rechts, in vier Fällen von rechts/links nach bilateral und in sechs Fällen von unilateral nach links. Auch hier lag in der gleichen Untersuchung wie in OptCens₂ einmal eine Änderung von rechts nach links vor (Tabelle 7, Abbildung 21).

Tabelle 7: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen nach OptCens₁

Kategorieänderung	Patienten-ID	Paradigma	LI (Original)	LI (Toolbox)	LI-Differenz
von bilateral nach rechts	0072	Synonyme	-0.01	-0.33	-0.32
	0103	Vokale	-0.08	-0.42	-0.34
von rechts/links nach bilateral	0021	Vokale	0.41	0.19	-0.22
	0030	Vokale	-0.57	0.17	0.74
	0008	Vokale	-0.50	-0.18	0.32
	0034	Vokale	0.31	0.00	-0.31
von bilateral nach links	0003	Synonyme	0.10	0.33	0.23
	0035	Vokale	0.20	0.38	0.18
	0001	Vokale	0.09	0.32	0.23
	0036	Vokale	0.16	0.58	0.42
	0049	Vokale	0.10	0.48	0.38
	0099	Vokale	-0.01	0.39	0.40
von rechts nach links	0080	Synonyme	-0.90	0.28	1.18
Anzahl der Kategorieänderungen			n = 13		
Median der absoluten Differenzen [SEM]			0.23 [SEM 0.12]		

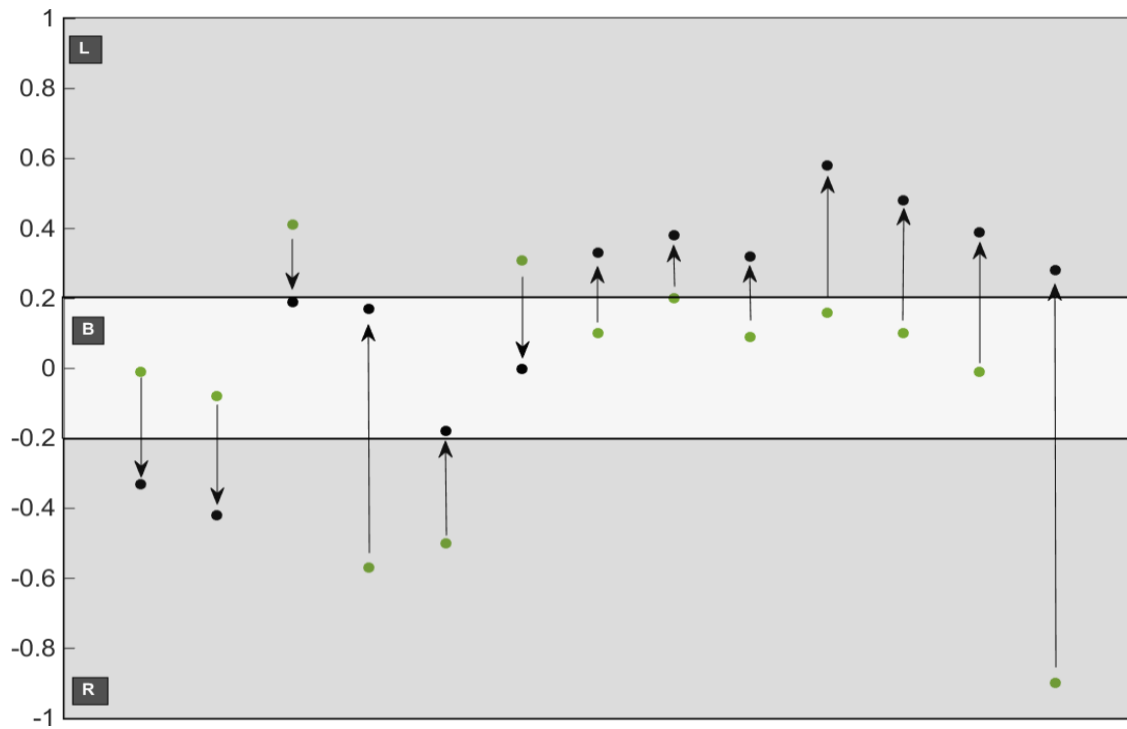


Abbildung 21: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen durch OptCens₁. (Lateralisierungskategorie in Original grüne Marker, Lateralisierungskategorie in OptCens₁ schwarze Marker)

OptCens_{z+1} führte zu einer Änderung der Lateralisierungskategorie von bilateral nach rechts in zwei Fällen, in fünf Fällen von rechts/links nach bilateral und in sieben Fällen von bilateral nach links. Auch hier lag wieder analog zu OptCens_z und OptCens_l einmal eine Änderung von rechts nach links vor (Tabelle 8, Abbildung 22)

Tabelle 8: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen nach OptCens_{z+1}.

Kategorieänderung	Patienten-ID	Paradigma	LI (Original)	LI (Toolbox)	LI- Differenz
von bilateral nach rechts	0072	Synonyme	-0.01	-0.40	-0.39
	0103	Vokale	-0.08	-0.38	-0.30
von rechts/links nach bilateral	0006	Synonyme	0.43	0.06	-0.37
	0030	Vokale	-0.57	0.18	0.75
	0008	Vokale	-0.50	0.06	0.56
	0041	Vokale	0.41	0.12	-0.29
von bilateral nach links	0098	Vokale	-0.43	-0.14	0.29
	0003	Synonyme	0.10	0.30	0.20
	0002	Synonyme	0.00	0.27	0.27
	0035	Vokale	0.20	0.36	0.16
	0001	Vokale	0.09	0.29	0.20
	0036	Vokale	0.16	0.62	0.46
	0049	Vokale	0.10	0.35	0.25
	0099	Vokale	-0.01	0.40	0.41
von rechts nach links	0080	Synonyme	-0.90	0.34	1.24
Anzahl der Kategorieänderungen			n = 15		
Median der absoluten Differenzen			0.25 [SEM 0.11]		

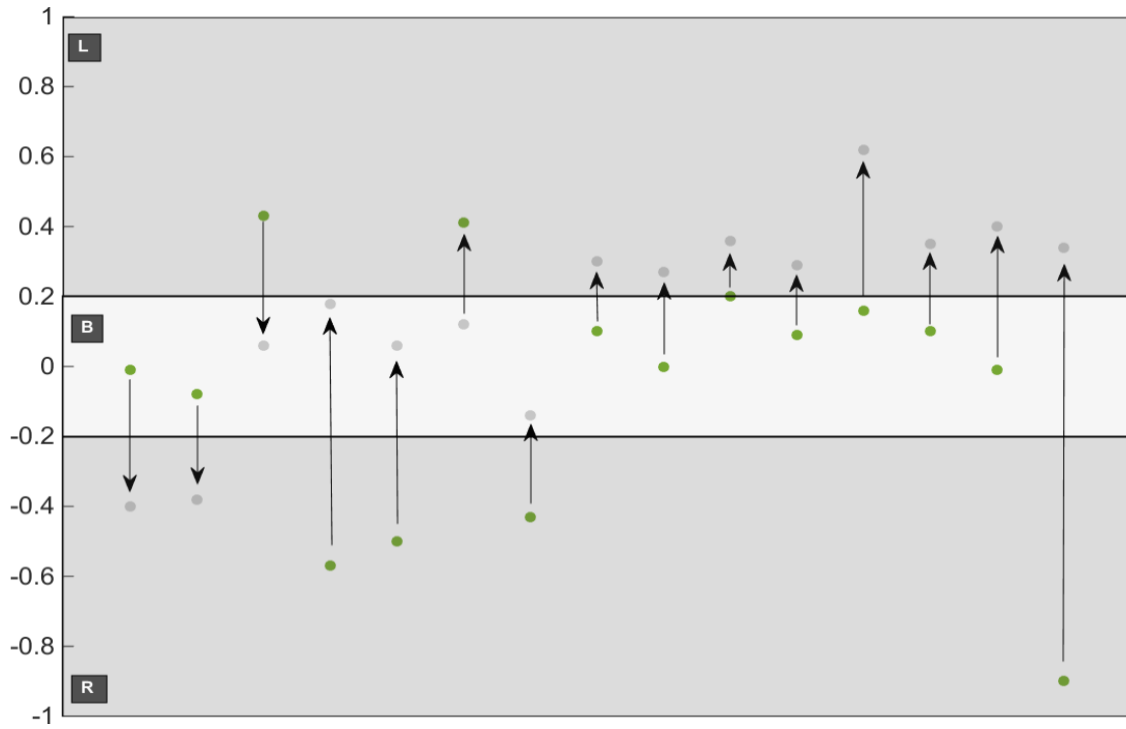


Abbildung 22: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Frontallappen durch OptCens $z + 1$. (Lateralisierungskategorie in Original grüne Marker, Lateralisierungskategorie in OptCens $z + 1$ hellgraue Marker)

3.3.2 Temporallappen

Es lag kein signifikanter Unterschied in den Lateralisierungsindizes des Original-Modells (medianer LI -0.06 [SEM 0.04]) und der drei Toolbox-Ansätze vor (medianer LI -0.06 [SEM 0.04] für OptCens_z, $p = 0.596$; -0.04 [SEM -0.04] für OptCens_l, $p = 0.459$ und -0.06 [SEM 0.04] für OptCens_{z+l}, $p = 0.638$, Wilcoxon-Test). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 23 dargestellt.

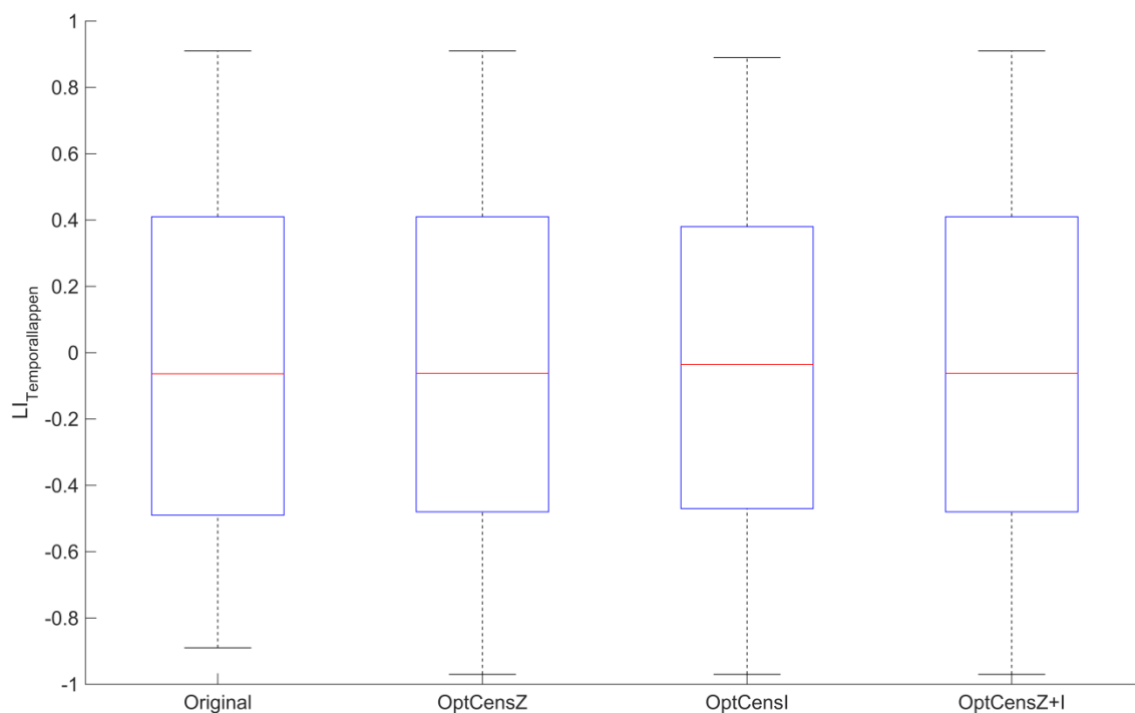


Abbildung 23: Verteilung der Lateralisierungsindizes im Temporallappen im Original-Ansatz und den Ansätzen der Toolbox.

Die LI in allen drei Ansätzen korrelieren signifikant mit dem originalen Ansatz $r = 0.94$ und $p < 0.001$ für OptCens_z, $r = 0.93$ und $p < 0.001$ für OptCens_l und $r = 0.94$ und $p < 0.001$ für OptCens_{z+l}. Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 dargestellt.

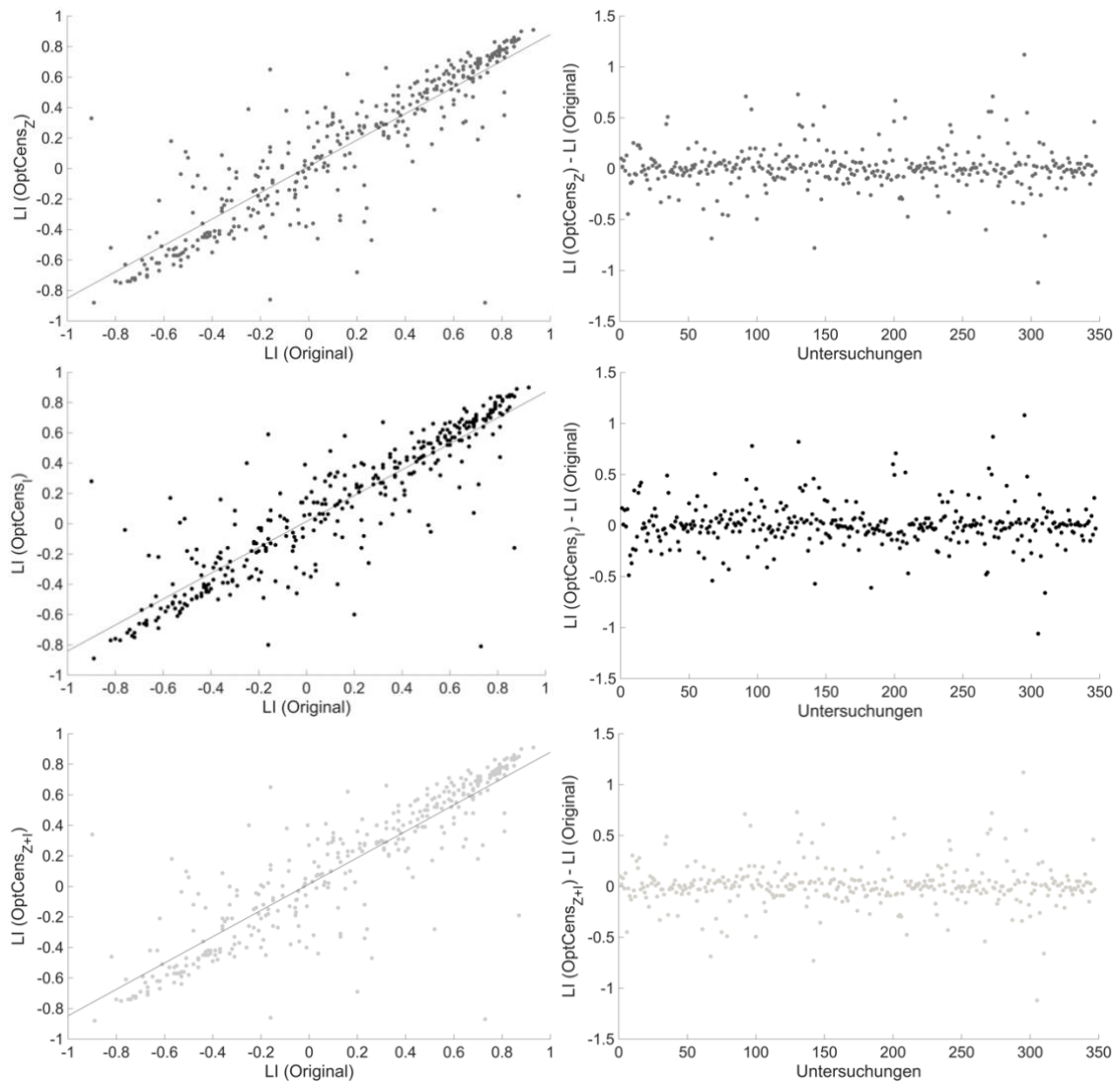


Abbildung 24: Lateralisierungsindizes (Temporallappen) Vergleich zwischen LIs in den T-Karten der Toolbox (OptCens_z oben, OptCens_l Mitte, OptCens_{z+l} unten) und jeweils Originalmodell, mit Darstellung der Differenzen in den LIs in einem Bland-Altman-Plot (jeweils rechte Abbildung).

Bei direktem Vergleich der LI vor und nach Einsatz der Toolbox zeigte sich, dass durch OptCens_z in 26 (15.3%), durch OptCens_l 27 (15.9%) und durch OptCens_{z+l} 25 (14.7%) Untersuchungen eine Änderung in der Lateralisierungskategorie zeigen.

OptCens_z führte in drei Untersuchungen zu einer Änderung von bilateral nach rechts, in 15 von rechts/links nach bilateral und in sieben Fällen von bilateral nach links. Dabei lag einmal eine Änderung von rechts nach links vor (Tabelle 9, Abbildung 25)

Tabelle 9: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen nach OptCens z

Kategorieänderung	Patienten-ID	Paradigma	LI (Original)	LI (Toolbox)	LI- Differenz
von bilateral nach rechts	0012	Einkaufen	-0.20	-0.33	-0.13
	0055	Einkaufen	-0.12	-0.22	-0.10
	0078	Einkaufen	-0.13	-0.40	-0.27
von rechts/links nach bilateral	0010	Piepgeschichten	-0.27	-0.19	0.08
	0012	Piepgeschichten	0.53	0.08	-0.45
	0017	Piepgeschichten	-0.23	-0.17	0.06
	0028	Piepgeschichten	0.74	0.05	-0.69
	0035	Piepgeschichten	-0.66	-0.08	0.58
	0090	Piepgeschichten _{mod}	0.75	0.15	-0.60
	0106	Piepgeschichten _{mod}	0.33	0.14	-0.19
	0115	Piepgeschichten _{mod}	0.34	0.19	-0.15
	0017	Einkaufen	-0.22	-0.14	0.08
	0061	Einkaufen	0.37	0.13	-0.24
	0074	Einkaufen	-0.40	0.10	0.50
	0082	Einkaufen	0.25	0.13	-0.12
	0096	Einkaufen	0.21	0.17	-0.04
	0074	Einkaufen	0.54	0.07	-0.47
	0049	Einkaufen	0.62	-0.16	-0.78
von bilateral nach links	0013	Piepgeschichten	0.08	0.33	0.25
	0025	Piepgeschichten	0.04	0.30	0.26
	0054	Piepgeschichten	0.18	0.24	0.06
	0076	Piepgeschichten _{mod}	0.17	0.28	0.11
	0006	Einkaufen	-0.05	0.42	0.47
	0088	Einkaufen	0.10	0.41	0.31
	0116	Einkaufen	0.04	0.50	0.46
von rechts nach links	0090	Piepgeschichten _{mod}	-0.30	0.26	0.56
Anzahl der Kategorieänderungen			n = 26		
Median der absoluten Differenzen [SEM]			0.01 [SEM 0.07]		

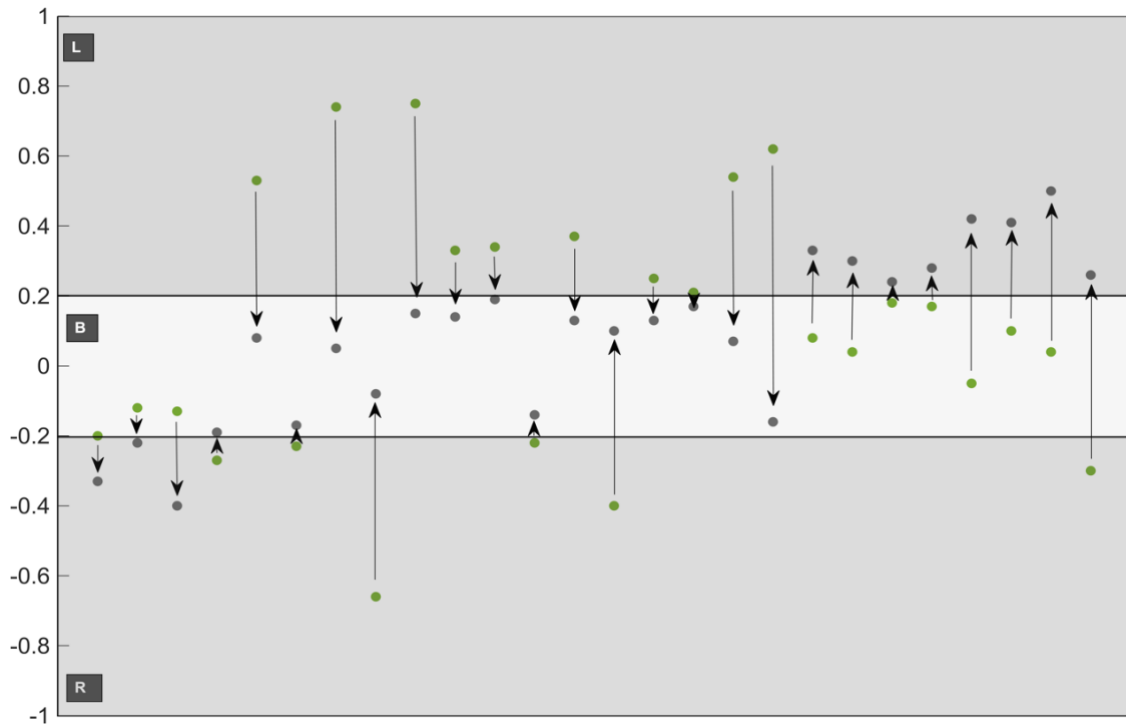


Abbildung 25: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen durch OptCens z

Nach OptCens_l lag in drei Fällen eine Änderung von bilateral nach rechts, in 16 Fällen von rechts/links nach bilateral und in sieben Fällen von bilateral nach links vor. Auch hier fand sich analog zu OptCens_z eine Änderung der Lateralisierungskategorie von rechts nach links in der gleichen Untersuchung (Tabelle 10, Abbildung 26).

Tabelle 10: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen nach OptCens

Kategorieänderung	Patienten-ID	Paradigma	LI (Original)	LI (Toolbox)	LI- Differenz
von bilateral nach rechts	0012	Einkaufen	-0.20	-0.43	-0.23
	0025	Einkaufen	-0.02	-0.28	-0.26
	0097	Einkaufen	-0.13	-0.39	-0.26
von rechts/links nach bilateral	0010	Piepgeschichten	-0.27	-0.12	0.15
	0012	Piepgeschichten	0.53	0.04	-0.49
	0017	Piepgeschichten	-0.23	-0.14	0.09
	0028	Piepgeschichten	0.74	0.20	-0.54
	0035	Piepgeschichten	-0.66	0.12	0.78
	0061	Piepgeschichten	0.26	0.20	-0.06
	0069	Piepgeschichten	0.28	0.19	-0.09
	0106	Piepgeschichten _{mod}	0.33	0.14	-0.19
	0115	Piepgeschichten _{mod}	0.34	0.19	-0.15
	0017	Einkaufen	-0.22	-0.05	0.17
	0028	Einkaufen	-0.47	0.04	0.51
	0061	Einkaufen	0.37	0.13	-0.24
	0074	Einkaufen	-0.40	0.12	0.52
	0082	Einkaufen	0.25	0.08	-0.17
	0074	Einkaufen	0.54	0.07	-0.47
	0049	Einkaufen	0.62	0.05	-0.57
von bilateral nach links	0013	Piepgeschichten	0.08	0.42	0.34
	0025	Piepgeschichten	0.04	0.33	0.29
	0054	Piepgeschichten	0.18	0.23	0.05
	0076	Piepgeschichten _{mod}	0.17	0.24	0.07
	0006	Einkaufen	-0.05	0.45	0.50
	0088	Einkaufen	0.10	0.37	0.27
	0116	Einkaufen	0.04	0.31	0.27
von rechts nach links	0090	Piepgeschichten _{mod}	-0.30	0.26	0.56
Anzahl der Kategorieänderungen			n = 27		
Median der absoluten Differenzen [SEM]			0.05 [SEM 0.07]		

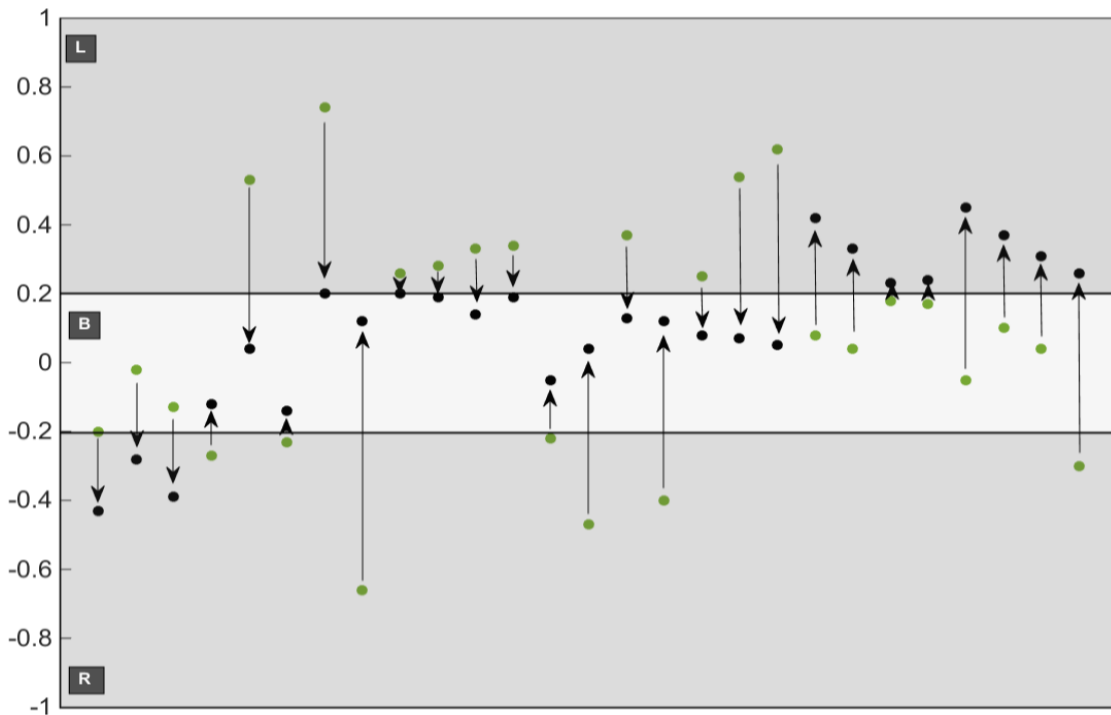


Abbildung 26: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen durch OptCens₁. (Lateralisierungskategorie in Original grüne Marker, Lateralisierungskategorie in OptCens I schwarze Marker)

OptCens_{z+1} führte zu einer Änderung der Lateralisierungskategorie von bilateral nach rechts in drei Fällen, von rechts/links nach bilateral in 14 Fällen und in von bilateral nach links in sieben Fällen. Analog zur Zensorierung und Interpolation der detektierten Ausreißer lag hier ebenfalls in der gleichen Untersuchung eine Änderung der Lateralisierungskategorie von rechts nach links vor (Tabelle 11, Abbildung 27).

Tabelle 11: Änderungen in der Lateralisierungskategorie im Temporallapen nach OptCens_{z+1} (Piepgeschichten_{mod}: modifizierte Form mit visueller und motorischer Aufgabe in Kondition 2)

Kategorieänderung	Patienten-ID	Paradigma	LI (Original)	LI (Toolbox)	LI- Differenz
von bilateral nach rechts	0012	Einkaufen	-0.20	-0.33	-0.13
	0055	Einkaufen	-0.12	-0.24	-0.12
	0078	Einkaufen	-0.13	-0.41	-0.28
von rechts/links nach bilateral	0010	Piepgeschichten	-0.27	-0.19	0.08
	0012	Piepgeschichten	0.53	0.08	-0.45
	0017	Piepgeschichten	-0.23	-0.17	0.06
	0028	Piepgeschichten	0.74	0.05	-0.69
	0035	Piepgeschichten	-0.66	-0.06	0.60
	0106	Piepgeschichten _{mod}	0.33	0.14	-0.19
	0115	Piepgeschichten _{mod}	0.34	0.19	-0.15
	0017	Einkaufen	-0.22	-0.14	0.08
	0061	Einkaufen	0.37	0.13	-0.24
	0074	Einkaufen	-0.40	0.11	0.51
	0082	Einkaufen	0.25	0.12	-0.13
	0096	Einkaufen	0.21	0.17	-0.04
	0074	Einkaufen	0.54	0.07	-0.48
	0049	Einkaufen	0.62	-0.11	-0.73
von bilateral nach links	0013	Piepgeschichten	0.08	0.38	0.30
	0025	Piepgeschichten	0.04	0.29	0.25
	0054	Piepgeschichten	0.18	0.24	0.06
	0076	Piepgeschichten _{mod}	0.17	0.28	0.11
	0006	Einkaufen	-0.05	0.43	0.52
	0088	Einkaufen	0.10	0.41	0.48
	0116	Einkaufen	0.04	0.50	0.31
von rechts nach links	0090	Piepgeschichten _{mod}	-0.30	0.22	0.46
Anzahl der Kategorieänderungen			n = 25		
Median der absoluten Differenzen [SEM]			0.06 [SEM 0.07]		

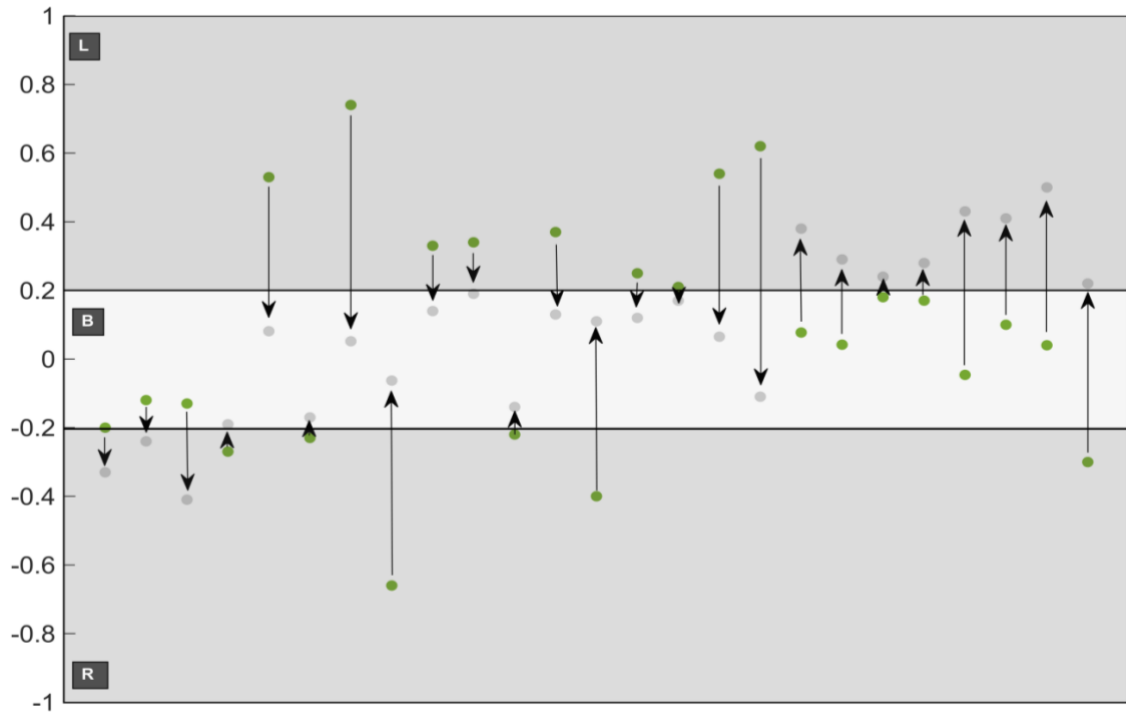


Abbildung 27: Änderung in der Lateralisierungskategorie im Temporallappen durch OptCens $z+1$. (Lateralisierungskategorie in Original grüne Marker, Lateralisierungskategorie in OptCens $z+1$ hellgraue Marker)

3.4 Einfluss auf die visuelle Beurteilbarkeit: Einzelfallanalysen

Es wurden jeweils die fünf Untersuchungen ermittelt, die in den zuvor analysierten Parametern T-Werte, erklärte Varianz R^2 , ResMS, tSNR und LI (Frontal- und Temporallappen) die größten Änderungen gezeigt hatten. Diese 85 Fälle wurden auf die visuelle Interpretierbarkeit vor und nach Entfernung der detektierten Ausreißer hin untersucht. Dabei war eine anatomisch glaubhafte Aktivierung in 60 Fällen zu erkennen. Hiervon wurde in 47 Fällen (78.3%) die Aktivierungskarte der Toolbox aufgrund stärkerer Aktivierung ($n = 44$, 93.6%) oder weniger Artefakten ($n = 3$, 6.4%) präferiert. In 13 Fällen wurden die Aktivierungskarten der Toolbox aufgrund schwächerer Aktivierung ($n = 4$) und mehr erkennbaren Artefakten ($n = 9$) nicht bevorzugt.

In Tabelle 12 ist die Anzahl und der Anteil der Toolbox-Aktivierungskarten, die innerhalb der jeweiligen Parameter präferiert wurden, dargestellt.

Abbildung 28 zeigt beispielhaft vergleichende Fälle, die für diese Analyse herangezogen wurden.

Tabelle 12: Anzahl präferierter Toolbox-Aktivierungskarten in den untersuchten Parametern. Jeweils 15 Aktivierungskarten pro Parameter, Ausnahme tSNR: hier nur 10, da dieser Parameter nur für die Ansätze OptCens z und OptCens l analysiert werden kann

Parameter	Visuelle Analyse präferiert	
	Original	Toolbox
T-Werte	3	12
erklärte Varianz R^2	7	8
tSNR	6	4
ResMS	7	8
LI (Frontallappen)	7	8
LI (Temporallappen)	8	7

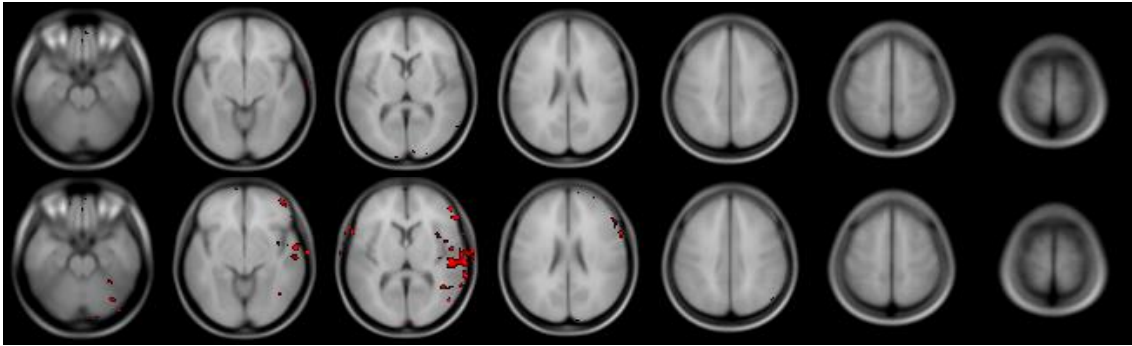


Abbildung 28a: Untersuchung mit größter Veränderung in den T-Werten vor (oben) und nach (unten) Zensorierung der Ausreißer; Patient 0103 bei der Einkaufen-Aufgabe: Zu beachten ist die deutlich stärkere Aktivierung im Temporallappen nach Zensorierung der Ausreißer, weshalb hier die Aktivierungskarte der Toolbox präferiert wurde.

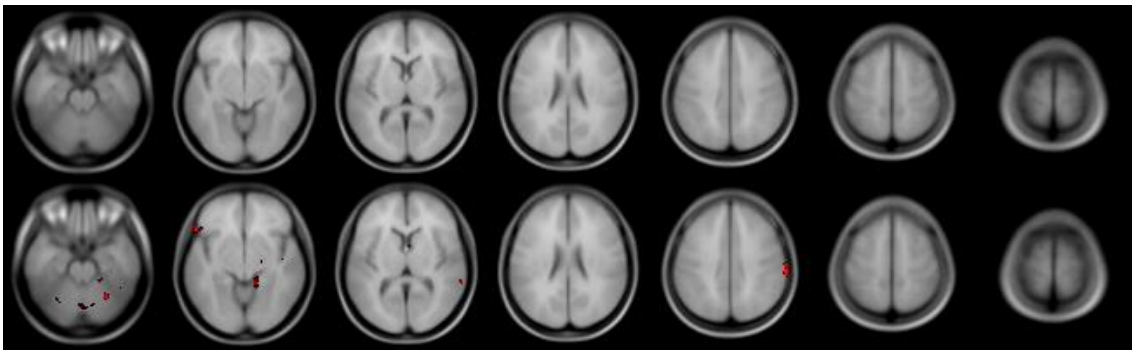


Abbildung 28b: Untersuchung mit deutlicher Änderung in erklärter Varianz vor (oben) und nach (unten) Zensorierung+Interpolation der detektierten Ausreißer; Patient 0080 bei der Synonyme-Aufgabe: Zu beachten ist die erst durch Zensorierung+Interpolation sichtbare Aktivierung im Frontallappen, weshalb hier die Aktivierungskarte der Toolbox präferiert wurde.

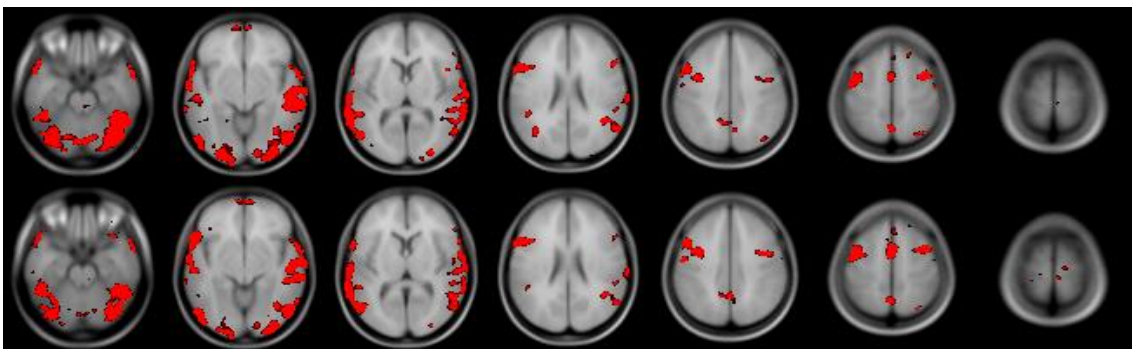


Abbildung 28c: Untersuchung mit deutlicher Änderung in tSNR vor (oben) und nach (unten) Zensorierung der detektierten Ausreißer; Patient 0105 bei der Einkaufen-Aufgabe: Zu beachten ist hier die stärkere Aktivierung insbesondere im Temporallappen vor Entfernung der Ausreißer, weshalb hier die Toolbox nicht präferiert wurde.

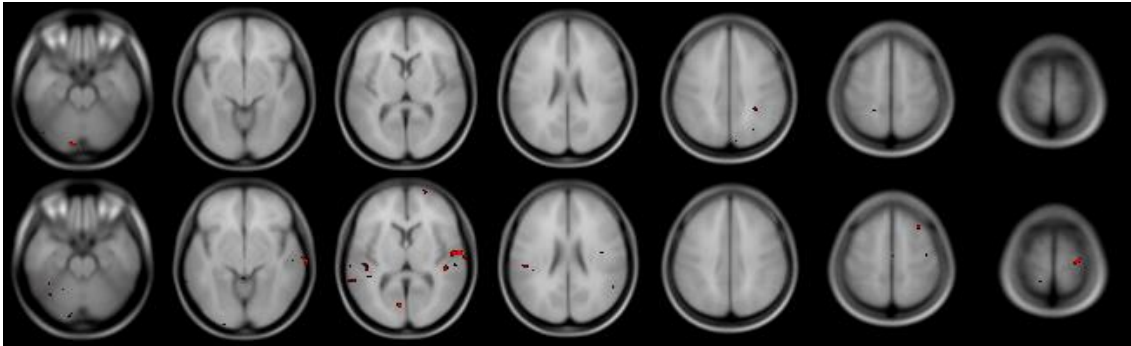


Abbildung 28d: Untersuchung mit deutlicher Veränderung in ResMS vor (oben) und nach (unten) Interpolation der detektierten Ausreißer; Patient 0014 bei der Einkaufen-Aufgabe: Zu beachten ist hier die stärkere Aktivierung insbesondere im Temporallappen nach Interpolation der Ausreißer, weshalb hier die Aktivierungskarte der Toolbox präferiert wurde.

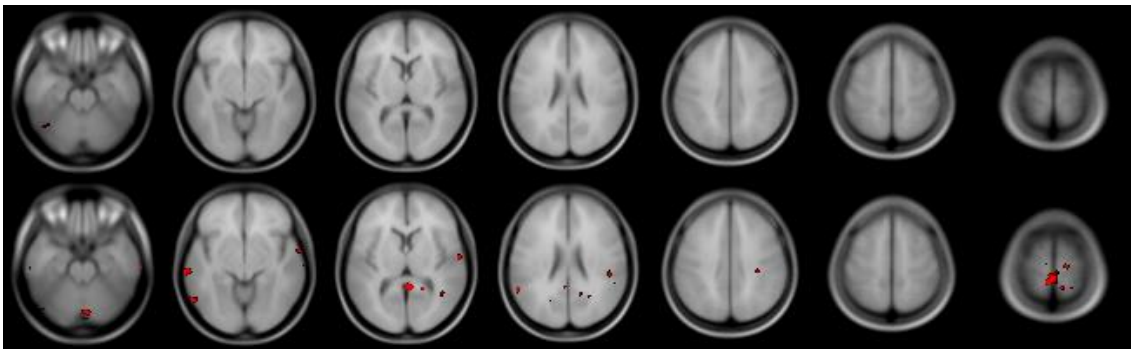


Abbildung 28e: Untersuchung mit deutlicher Änderung im LI (Frontallappen) vor (oben) und nach (unten) Zensorierung+Interpolation der detektierten Ausreißer; Patient 0008 bei der Vokal-Aufgabe: Zu beachten ist hier die erst nach Zensorierung+Interpolation der Ausreißer erkennbare Aktivierung im Frontallappen, weshalb hier die Aktivierungskarte der Toolbox präferiert wurde.

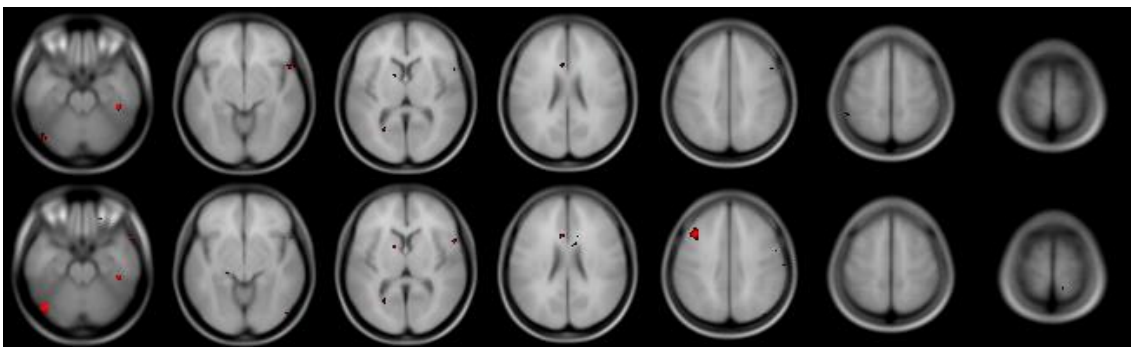


Abbildung 28f: Untersuchung mit deutlicher Änderung im LI (Temporallappen) vor (oben) und nach (unten) Interpolation der detektierten Ausreißer; Patient 0049 bei der Einkaufen-Aufgabe: Zu beachten ist hier die erst nach Interpolation der Ausreißer erkennbare Aktivierung im Temporallappen, weshalb hier die Aktivierungskarte der Toolbox präferiert wurde.

Abbildung 28: Ausgewählte Beispiele zur Beurteilung der visuellen Interpretierbarkeit

4 Diskussion

In dieser Dissertation sollte der Einsatz der Optimized-Censoring-Toolbox an klinischen fMRT-Daten eines großen pädiatrischen Kollektivs umfassend untersucht werden. Zunächst wurden potenzielle Einflussfaktoren auf die Datenqualität und anschließend der Einfluss der Toolbox auf diese, sowie andere Qualitäts- und Lateralisierungsindizes ermittelt. Im letzten Schritt wurde die visuelle Interpretierbarkeit der fMRT-Daten nach Einsatz der Toolbox evaluiert. Diese Ergebnisse werden im Folgenden näher diskutiert.

4.1 Einflussfaktoren auf die Datenqualität

4.1.1 Alter

Es zeigte sich (Abbildung 5) eine signifikante negative Korrelation des Anteils an detektierten Ausreißern mit dem Alter (in Monaten) der untersuchten Kinder. Unsere diesbezüglich aufgestellte Hypothese („Alter korreliert negativ mit der Datenqualität“) konnte somit bestätigt werden. Unter der Annahme, dass in den vorliegenden Daten die Artefakte vorwiegend durch Bewegung bedingt sind, stehen diese Ergebnisse im Einklang mit bisher veröffentlichten Daten, die zeigen, dass ältere Kinder weniger Kopfbewegung aufweisen als jüngere (Yuan *et al.*, 2009). Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Alter eine erhöhte Kooperationsfähigkeit vorliegt, da Aufgaben und Sinn der Untersuchung besser verstanden werden. In der Literatur geht man von einer Kooperationsfähigkeit ab fünf Jahren aus (Byars *et al.*, 2002).

4.1.2 Geschlecht

Es fand sich (Abbildung 6) ein signifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, mit einem geringeren Anteil an Ausreißern bei Mädchen. Auch diese Hypothese („mehr Artefakte bei Jungs“) konnte somit bestätigt werden. Diese Ergebnisse stehen ebenfalls im Einklang mit zuvor veröffentlichten Daten, die zeigten, dass Mädchen in fMRT-Untersuchungen weniger Kopfbewegung aufweisen (Yuan *et al.*, 2009).

4.1.3 Paradigmenwahl: Bewegungsaffin vs. nicht-bewegungsaffin

Es wäre zu erwarten gewesen, dass bewegungsaffine Paradigmen zu mehr Ausreißern in den Datensätzen führen als nicht-bewegungsaffine Paradigmen, welches sich hier nicht bestätigte (Abbildung 7). Auch zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied in den Parametern, die für die Detektion der Ausreißer verantwortlich sind (Abbildung 8). Unsere diesbezüglich aufgestellte Hypothese („mehr Artefakte bei bewegungsaffinen Aufgaben“) konnte somit nicht bestätigt werden. In einem Kollektiv aus erwachsenen Patienten konnte in der vorausgegangenen Arbeit des Arbeitskreises (Wilke und Baldeweg, 2019) gezeigt werden, dass bewegungsaffine Paradigmen zu mehr Ausreißern führen. Ebenfalls stellte sich in der Arbeit von Wilke & Baldeweg heraus, dass die Ausreißer in den Sprachaufgaben vorwiegend durch R^2 detektiert werden, während in der motorischen Aufgabe $\Delta\%D$ -var der führende Detektionsparameter war. Daraus lässt sich schließen, dass Bewegungsartefakte bei Kindern weniger abhängig von der Paradigmenwahl sind und eher durch andere Faktoren determiniert werden (wie Alter und Geschlecht, siehe vorherige Abschnitte).

4.2 Einfluss der Toolbox auf Qualitäts- und Lateralisierungsindizes

4.2.1 $\Delta\%D$ -var und STS

Die Artefaktreduktion durch die Toolbox führte zu einer signifikanten Reduktion von sowohl $\Delta\%D$ -var (Abbildung 9) als auch STS (Abbildung 11). Hierbei ist für beide Parameter zu beobachten (Abbildung 10, Abbildung 12), dass eine stetige Abnahme nur bis zu einem Anteil an Ausreißern zwischen 25-30% vorliegt. Auch hier zeigt sich die Bestätigung unserer Hypothese, dass der Einsatz der Toolbox zu einer Reduktion in den Parametern $\Delta\%D$ -var und STS führt. Diese Ergebnisse sind konsistent mit früheren Beobachtungen und bestätigt die Annahme, dass eine Instabilität des Algorithmus ab einer Datenkorruption von ca. 30% vorliegt (Wilke und Baldeweg, 2019). Hier muss außerdem angemerkt werden, dass zur sicheren Interpretation von Daten ein großer Anteil an nichtkorrupten

Datenpunkten vorhanden sein muss (Hodge und Austin, 2004; Cousineau und Chartier, 2010). Bei einem Anteil an Ausreißern von über 30% der Datenpunkte kann somit von einer Untersuchung ausgegangen werden, die auch nicht mehr glaubhaft interpretierbar ist.

4.2.2 Erklärte Varianz R^2

Es zeigte sich (Abbildung 13) in allen Ansätzen eine signifikante Erhöhung der erklärten Varianz R^2 , das statistische Modell passt also nach Entfernung der Ausreißer besser zu den Daten, da es weniger nicht-erklärte Varianz gibt. Unsere Hypothese, dass der Einsatz der Toolbox mehr Varianz in den Datensätzen erklärt wurde hiermit bestätigt. Die Unterschiede in der erklärten Varianz nach Einsatz von OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l} lassen sich durch die verschiedenen Ansätze erklären. Während OptCens_z und OptCens_{z+l} das Modell der statistischen Auswertung durch Einfügen von Regressoren verändern, greift der Algorithmus bei OptCens_l bereits auf der Ebene der Rohdaten ein. Dadurch ändert sich die Modellkomplexität im Interpolationsansatz nicht (Wilke und Baldeweg, 2019) und der Effekt der Toolbox in diesem Parameter fällt reduziert aus.

4.2.3 T-Werte

Es konnte gezeigt werden (Abbildung 14), dass im Gesamtkollektiv eine signifikante Erhöhung der Voxelanzahl über dem hierfür üblichen Schwellenwert von $T = 3.14$ vorliegt. Dieses Ergebnis ist per se interessant, um einen Gesamteffekt der Toolbox aufzuzeigen, kann aber nicht als alleiniger Parameter herangezogen werden für einzelne Untersuchungen. Wichtiger ist deshalb, dass bei Betrachtung der Differenzen zwischen den T-Werten vor und nach Einsatz der Toolbox (Abbildung 15) eine konsistente Verschiebung zu höheren absoluten Beträgen vorliegt, sodass man auch auf individueller Ebene von einer Tendenz zu höheren T-Werten ausgehen kann. Für diese Analyse ist in allen drei Ansätzen OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l} der gleiche Effekt beobachtbar. Unsere

Hypothese, dass der Einsatz der Toolbox zu höheren T-Werten führt, konnte somit bestätigt werden. Im Zusammenhang hiermit steht auch die zu erwartende bessere visuelle Interpretierbarkeit bei Erhöhung der T-Werte, die in Kapitel 4.3 noch eingehender diskutiert wird.

4.2.4 Residuale (ResMS-Karten)

Die Anwendung des allgemeinen linearen Modells auf die fMRT-Daten führt zu Residualen, die voxelweise in den ResMS-Karten gespeichert werden. Die oben bereits diskutierten erhöhten R^2 -Werte deuten bereits auf eine bessere Modellanpassung nach Einsatz der Toolbox hin.

Als logische Konsequenz hiervon konnte in diesen weiteren Analysen nachgewiesen werden (Abbildung 16), dass auch eine Abnahme in den Residualen nach Einsatz der Toolbox vorliegt. Die Hypothese, dass durch Entfernung der Ausreißer durch die Toolbox eine bessere Anpassung des Modells an die fMRT-Daten vorliegt, konnte somit mit einem weiteren Parameter bestätigt werden.

4.2.5 Signal-zu-Rausch-Verhalten

Ein Parameter, der in der Literatur oft zur Beurteilung der Datenqualität verwendet wird, ist das temporale Signal-zu-Rausch Verhältnis (tSNR). Es schien daher sinnvoll, den Einfluss der Toolbox auch auf diesen Parameter zu untersuchen. Die hierbei beobachtete (Abbildung 17) signifikante Erhöhung des tSNR im Gesamtdatensatz - sowohl in OptCens_z als auch in OptCens_l - vervollständigt das Bild der Parameter zur Beurteilung der Datenqualität. Wie bereits für die T-Werte diskutiert ist es per se interessant, welcher Gesamteffekt hier im Kollektiv vorliegt, jedoch ist deutlich relevanter, dass erneut in OptCens_z und OptCens_l eine grundsätzliche Verschiebung zu höheren tSNR-Werten der einzelnen Untersuchungen zu beobachten ist.

4.2.6 Lateralisierungsindizes

Es hat sich nach Einsatz der Toolbox sowohl im Frontal- (Abbildung 18) als auch im Temporallappen (Abbildung 23) kein signifikanter Unterschied in den Lateralisierungsindizes gezeigt. Die Fragestellung an diesen Parameter kann jedoch keine global quantifizierbare sein. Aufgrund seiner kategorialen Einteilung und seiner Bedeutung für die klinische Interpretation sollte dieser Parameter individuell qualitativ beurteilt werden und nicht nur summarisch. Deshalb wurden diejenigen Sessions genauer untersucht, die eine Veränderung in der Lateralisierungskategorie aufwiesen.

In einem gesunden Kollektiv wäre anzunehmen gewesen, dass eine Artefaktreduktion überwiegend zu einem Wechsel der Lateralisierungskategorie in die linke Hemisphäre führen könnte. In dem vorliegenden Kollektiv jedoch, das vorwiegend aus Patienten mit Epilepsien besteht, die häufig eine atypische Sprachorganisation aufweisen (Wilke *et al.*, 2011; Lidzba *et al.*, 2017), ist diese Annahme nicht notwendigerweise gültig. Interessant sind insbesondere die Fälle, in denen nach Einsatz der Toolbox laut LI ein Wechsel der hemisphärischen Dominanz zu konstatieren wäre.

Einerseits lässt sich hieraus ableiten, dass die Änderung der Lateralisierungskategorie durch Entfernung der Ausreißer in den Datensätzen eine große klinische Konsequenz aufweisen kann. Im neurochirurgischen Kontext könnte diese Information zur Entscheidungsfindung über Resektionsinvasivität beitragen. Gleichzeitig lassen sich diese LI-Daten jedoch nicht ohne weitere klinische Informationen interpretieren. In den Notizen zu den Untersuchungen wurde beispielsweise bei dem Patienten 0080 (Wechsel der frontalen Lateralisierungskategorie in der Aufgabe Synonyme) angegeben, dass dieser Patient während der Untersuchung nichts gehört habe, sodass eine nur sehr vorsichtige Interpretation dieser Lateralisierungskategorie erfolgen muss. Für Patient 0070 (Wechsel der temporalen Lateralisierungskategorie in der Aufgabe Piepgeschichten) ist notiert, dass aufgrund der aufgabenkorrelierten Bewegungen bislang keine robuste Auswertung möglich war. Diese beiden

„Wechsel“ sind daher nicht als tatsächliche Änderungen der hemisphärischen Sprachdominanz zu interpretieren.

4.3 Visuelle Beurteilbarkeit nach Einsatz der Toolbox

Im Gegensatz zur „blinden“ Interpretation eines Lateralisierungsindex zeigen die Ergebnisse dieser explorativen Untersuchung, dass eine Veränderung in den Qualitätsparametern durchaus ein Indiz dafür sein kann, dass dadurch das klinisch relevante Ziel, nämlich die bessere visuelle Beurteilbarkeit von T-Karten, positiv beeinflusst wird (Abbildung 28). In 78.3% der Fälle wurde die T-Karte der Toolbox aufgrund einer besseren Beurteilbarkeit ausgewählt. Es war zu erwarten, dass die Untersuchungen, die die größte Veränderung in den T-Werten nach Einsatz der Toolbox aufweisen, auch in der visuellen Interpretierbarkeit präferiert werden.

Überraschend ist in diesen Ergebnissen, dass der Untersucher als Grund für die Wahl der Toolbox-Karten deutlich häufiger „stärkere Aktivierung“ angeben hat. Dieser Effekt (der Verschiebung zu höheren T-Werten) scheint daher für die visuelle Auswertung deutlich wichtiger zu sein als die bessere Beschreibung von unerwünschter Varianz (der Verschiebung bei den Residualen). Natürlich wäre eine systematisch verblindete Auswertung aller Karten mit idealerweise mehreren Untersuchungen hier mit einer höheren Aussagekraft versehen. Allerdings geben auch die hier erzielten Ergebnisse bereits einen Eindruck, dass die theoretisch detektierten Auswirkungen von quantitativen Veränderungen in Qualitätsparametern einen tatsächlichen, und im Einzelfall sicher auch klinisch relevanten, Einfluss auf die visuelle Interpretierbarkeit haben können.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit dient in erster Linie der methodischen Evaluation des Algorithmus der Optimized-Censoring-Toolbox anhand klinischer fMRT-Daten von Kindern. Während gezeigt werden konnte, dass der Einsatz in einem großen Kollektiv problemlos möglich ist, bleibt offen, wie groß der Einfluss auf die

klinische Interpretierbarkeit ist. Die Ergebnisse zur visuellen Interpretierbarkeit zeigen erste Hinweise dafür, dass eine Verbesserung vor allem durch stärker sichtbare Aktivierung möglich ist. Diese Ergebnisse sollten jedoch von weiteren ebenfalls erfahrenen, verblindeten Untersuchern bestätigt werden. Desweiteren besteht ein Selektionsvorteil der Einzelfälle, da diese aufgrund der deutlichen Änderungen in den untersuchten Parameter ausgewählt wurden. Gleichzeitig ist es jedoch wichtig, bestätigt zu haben, dass eine deutliche Veränderung auf Ebene des Parameters auch zu wahrgenommenen, visuellen Veränderungen führen kann.

Auch wurde nicht evaluiert, welcher Ansatz (OptCens_z, OptCens_l oder OptCens_{z+l}) für das untersuchte Kollektiv am besten geeignet wäre. Es wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich deskriptiv die unterschiedlichen Ergebnisse aufgezeigt, ohne eine Wertung dieser für den Gebrauch im klinischen Alltag vorzunehmen.

5 Zusammenfassung

Bei resektablen Hirnläsionen ist die Qualität der initialen Resektion ein entscheidender Faktor für den weiteren Verlauf. Die nicht-invasive Darstellung von Hirnarealen, die sich in anatomischer Nähe zu einer alltagsrelevanten neurologischen Funktion befinden, ist daher ein wichtiger Schritt in der präoperativen Diagnostik solcher Läsionen. Die Resektionsinvasivität und damit verbunden der Bedarf an z.B. adjuvanter Radiotherapie, und damit natürlich das kurz- und langfristige neurologische Outcome, hängen entscheidend ab von einer zuverlässigen Beurteilung dieser anatomischen und funktionellen Gegebenheiten. Funktionelle MRT-Untersuchungen werden zur Beantwortung dieser Fragestellungen eingesetzt, können jedoch aufgrund ihrer Anfälligkeit für unterschiedliche Artefakte den Untersucher bei der Interpretation der Bilddaten vor eine große Herausforderung stellen. Dies gilt insbesondere in einem ohnehin schon herausfordernden klinischen Kollektiv von Kindern und Jugendlichen.

Für die Optimierung dieser Datenqualität wurde in der Vergangenheit bereits lokal die artefaktreduzierende Optimized-Censoring-Toolbox entwickelt. Mit der vorliegenden Arbeit wurden nun zwei Ziele verfolgt: zunächst wurde untersucht, welchen Einfluss bestimmte Faktoren (Alter und Geschlecht des Kindes und Wahl des funktionellen Paradigmas) auf die Datenqualität der fMRT-Untersuchungen haben, gemessen am durch die Toolbox detektierten Anteil an Ausreißern. Zusätzlich sollte untersucht werden, welchen Einfluss der Einsatz der Toolbox auf die gewählten Qualitätsparameter ($\Delta\%D\text{-var}$, STS, R^2 , T-Werte, ResMS-Werte und tSNR), die Lateralisierungsindizes im Frontal- und Temporallappen, und die visuelle Interpretierbarkeit der Ergebnisse hat. Hier wurden die Qualitätsparameter in den drei Ansätzen (OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l}) mit denen im Ansatz ohne Ausreißerdetektion verglichen.

Wir konnten zeigen, dass ältere Kinder erwartungsgemäß weniger Artefakte aufweisen als jüngere. Auch konnte gezeigt werden, dass Mädchen weniger Artefakte aufweisen als Jungen. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Datenqualität von Untersuchungen mit bewegungsaffinen versus nicht-bewegungsaffinen Aufgaben gezeigt werden.

Der Einsatz der Toolbox führte zu einer signifikanten Reduktion von $\Delta\%D$ -var und STS. Auch konnte gezeigt werden, dass in allen drei Ansätzen (OptCens_z, OptCens_l und OptCens_{z+l}) eine signifikante Erhöhung der erklärten Varianz R^2 vorliegt. Bei der Analyse der T-Werte zeigte sich, dass bei Einsatz der Toolbox eine signifikante Erhöhung der Voxelanzahl über dem üblichen statistischen Schwellenwert von $T = 3.14$ vorliegt. Gleichzeitig führte der Einsatz der Toolbox zu einer Verschiebung der ResMS-Werte zu niedrigeren Beträgen. Das tSNR war nach Einsatz der Toolbox (OptCens_z und OptCens_l) signifikant höher.

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung in den Lateralisierungsindizes im Frontal- und Temporallappen der Gesamtgruppe für alle drei Ansätze. Jedoch führte die Artefaktreduktion in Einzelfällen zu einer Veränderung der Lateralisierungskategorie. Als klinisch relevante Konsequenz zeigte sich, dass in Einzelfallanalysen in 78.3% der Fälle die Aktivierungskarten der Toolbox gegenüber dem originalen Ansatz präferiert wurden. Der häufigste Grund war hierbei die stärkere Aktivierung in der Karte der Toolbox.

Es konnte anhand der vorliegenden Dissertation somit gezeigt werden, dass der Einsatz der artefaktreduzierenden Optimized-Censoring-Toolbox an einem großen pädiatrischen Patientenkollektiv möglich ist. Der signifikante Einfluss der Toolbox auf die Daten-Qualitätsparameter $\Delta\%D$ -var, STS, R^2 , T-Werte, ResMS-Werte und tSNR wurde nachgewiesen. Es konnte außerdem für einige objektiv selektierte Einzelfälle gezeigt werden, dass der Einsatz der Toolbox zu einer Änderung der Lateralisierungskategorie führt. Dies kann als Hinweis dafür angesehen werden, dass aus der Artefaktreduktion eine klinisch relevante Änderung der Entscheidungsgrundlage für neurochirurgische Eingriffe resultieren kann. Die Artefaktreduktion durch die Toolbox zeigt in der Mehrzahl der Einzelfallanalysen eine bessere visuelle Interpretierbarkeit der fMRT-Daten, womit auch auf dieser (entscheidenden) Ebene der positive Effekt der Optimierung der Datenqualität durch den Einsatz der Toolbox demonstriert wurde. Hiermit könnte durch den Einsatz der Toolbox eine schwierige, aber hochrelevante Therapieentscheidung in einem oft herausfordernden Patientenkollektiv besser getroffen werden.

6 Literaturverzeichnis

Afyouni, S. and Nichols, T. E. (2018) 'Insight and inference for DVARS', *NeuroImage*. Academic Press Inc., 172, pp. 291–312. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.098.

Akaike, H. (1974) 'A New Look at the Statistical Model Identification', *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), pp. 716–723. doi: 10.1109/TAC.1974.1100705.

Alizadeh, M. *et al.* (2017) 'Reduced FOV diffusion tensor MR imaging and fiber tractography of pediatric cervical spinal cord injury', *Spinal Cord*. Nature Publishing Group, 55(3), pp. 314–320. doi: 10.1038/sc.2016.121.

Anderson, D. P. *et al.* (2006) 'fMRI lateralization of expressive language in children with cerebral lesions', *Epilepsia*, 47(6), pp. 998–1008. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00572.x.

Ashburner, J. and Friston, K. J. (2005) 'Unified segmentation', *NeuroImage*, 26(3), pp. 839–851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.

Barba, C. *et al.* (2020) 'Patterns and predictors of language representation and the influence of epilepsy surgery on language reorganization in children and young adults with focal lesional epilepsy', *PLoS ONE*, 15(9 September), pp. 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0238389.

Bick, A. S., Mayer, A. and Levin, N. (2012) 'From research to clinical practice: Implementation of functional magnetic imaging and white matter tractography in the clinical environment', *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V., 312(1–2), pp. 158–165. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.040.

Birn, R. M. (2012) 'The role of physiological noise in resting-state functional connectivity', *NeuroImage*, pp. 864–870. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.016.

Byars, A. W. *et al.* (2002) 'Practical Aspects of Conducting Large-Scale fMRI Studies in Children', *Journal of Child Neurology*, 17(12), pp. 885–890.

Caballero-Gaudes, C. and Reynolds, R. C. (2017) 'Methods for cleaning the

- BOLD fMRI signal', *NeuroImage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.018.
- Camfield, P. and Camfield, C. (2015) 'Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children', *Epileptic Disorders*, 17(2), pp. 117–123. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
- Chung, H. W., Chou, M. C. and Chen, C. Y. (2011) 'Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography', *American Journal of Neuroradiology*, 32(1), pp. 3–13. doi: 10.3174/ajnr.A2041.
- Cousineau, D. and Chartier, S. (2010) 'Outliers detection and treatment: a review', *International Journal of Psychological Research*, 3.
- Dagli, M. S., Ingeholm, J. E. and Haxby, J. V. (1999) 'Localization of cardiac-induced signal change in fMRI', *NeuroImage*, 9(4), pp. 407–415. doi: 10.1006/nimg.1998.0424.
- Desai, V. R. *et al.* (2019) 'Language lateralization with resting-state and task-based functional MRI in pediatric epilepsy', *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 23(2), pp. 171–177. doi: 10.3171/2018.7.PEDS18162.
- Douglas, D. *et al.* (2015) 'Diffusion tensor imaging of TBI: Potentials and challenges', *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 24(5), pp. 241–251. doi: 10.1097/RMR.0000000000000062.Diffusion.
- Dwivedi, R. *et al.* (2017) 'Surgery for drug-resistant epilepsy in children', *New England Journal of Medicine*, 377(17), pp. 1639–1647. doi: 10.1056/NEJMoa1615335.
- Edwards, J. C. *et al.* (2000) 'Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development', *Neurology*, 55(8), pp. 1110 LP – 1114. doi: 10.1212/WNL.55.8.1110.
- Fair, D. A. *et al.* (2018) 'Correction of respiratory artifacts in MRI head motion estimates', *bioRxiv*. doi: 10.1101/337360.
- Farquharson, S. *et al.* (2013) 'White matter fiber tractography: Why we need to move beyond DTI', *Journal of Neurosurgery*, 118(6), pp. 1367–1377. doi:

10.3171/2013.2.JNS121294.

Fassbender, C., Mukherjee, P. and Schweitzer, J. B. (2017) 'Minimizing noise in pediatric task-based functional MRI; Adolescents with developmental disabilities and typical development', *NeuroImage*. Elsevier, 149(January), pp. 338–347. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.021.

Fiori, S. *et al.* (2018) 'Assessing motor, visual and language function using a single 5-minute fMRI paradigm: three birds with one stone', *Brain Imaging and Behavior*. Springer US, 12(6), pp. 1775–1785. doi: 10.1007/s11682-018-9848-6.

Fisher, R. S. *et al.* (2014) 'ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy', *Epilepsia*, 55(4), pp. 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.

Friston, K. J. *et al.* (1995) 'Analysis of fMRI time-series revisited', *Neuroimage*, pp. 45–53. doi: 10.1006/nimg.1995.1007.

Friston, K. J. *et al.* (1996) 'Movement-related effects in fMRI time-series', *Magnetic Resonance in Medicine*. doi: 10.1002/mrm.1910350312.

Gaillard, W. *et al.* (2004) *fMRI language task panel improves determination of language dominance Clinical Epilepsy Section (Drs.*

Galaburda, A. M., Rosen, G. D. and Sherman, G. F. (1990) 'Individual variability in cortical organization: Its relationship to brain laterality and implications to function', *Neuropsychologia*. doi: 10.1016/0028-3932(90)90032-J.

Greene, D. J. *et al.* (2019) 'Behavioral Interventions for Reducing Head Motion', (314), pp. 234–245. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.023.BEHAVIORAL.

Greene, D. J., Black, K. J. and Schlaggar, B. L. (2016) 'Considerations for MRI study design and implementation in pediatric and clinical populations', *Developmental Cognitive Neuroscience*. Elsevier Ltd, 18, pp. 101–112. doi: 10.1016/j.dcn.2015.12.005.

Herminghaus, S. *et al.* (2003) 'Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data', *Journal of Neurosurgery*, 98(1 SUPPL.), pp. 74–81. doi:

10.3171/jns.2003.98.1.0074.

Ho, M. L. *et al.* (2017a) 'Pediatric brain MRI, Part 2: Advanced techniques', *Pediatric Radiology*. *Pediatric Radiology*, 47(5), pp. 544–555. doi: 10.1007/s00247-017-3792-2.

Ho, M. L. *et al.* (2017b) 'Pediatric brain MRI part 1: basic techniques', *Pediatric Radiology*. *Pediatric Radiology*, 47(5), pp. 534–543. doi: 10.1007/s00247-016-3776-7.

Hodge, V. J. and Austin, J. I. M. (2004) '<2004. Hodge and Austin (2004). A Survey of Outlier Detection Methodologies.pdf>', (1969), pp. 85–126.

Hüppi, P. S. and Dubois, J. (2006) 'Diffusion tensor imaging of brain development', *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(6), pp. 489–497. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.006.

Jeurissen, B. *et al.* (2013) 'Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging', *Human Brain Mapping*, 34(11), pp. 2747–2766. doi: 10.1002/hbm.22099.

Johnson, K. J. *et al.* (2014) 'Childhood brain tumor epidemiology: A brain tumor epidemiology consortium review', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(12), pp. 2716–2736. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0207.

Kinoshita, M. *et al.* (2005) 'Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: Initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation', *NeuroImage*, 25(2), pp. 424–429. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.076.

Kong, X.-Z. *et al.* (2018) 'Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. *National Academy of Sciences*, 115(22), pp. E5154–E5163. doi: 10.1073/PNAS.1718418115.

Kraywinkel, K. and Spix, C. (2019) 'Epidemiology of primary brain tumors in children and adults in Germany', *Onkologe*, 25(1), pp. 5–9. doi: 10.1007/s00761-018-0501-1.

- Kwan, P. *et al.* (2010) 'Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies', *Epilepsia*, 51(6), pp. 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- Lanfermann, H. *et al.* (2002) 'Grundlagen der 1H-MR-spektroskopie intrakranieller tumoren', *Klinische Neuroradiologie*, 12(1), pp. 1–17. doi: 10.1007/s00062-002-2330-1.
- Lanfermann, H. *et al.* (2004) 'Bedeutung der 1H-MR-Spektroskopie bei der Differenzialdiagnose und Graduierung intrakranieller Tumoren', *Deutsches Ärzteblatt*, 101(10), pp. 649–655.
- Lee, M. H. *et al.* (2016a) 'Clinical Resting-state fMRI in the Preoperative Setting', *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 25(1), pp. 11–18. doi: 10.1097/rmr.0000000000000075.
- Lee, M. H. *et al.* (2016b) 'Clinical resting-state fMRI in the preoperative setting are we ready for prime time?', *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. doi: 10.1097/RMR.0000000000000075.
- Li, L. M. *et al.* (2000) 'Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data', *Epilepsia*, pp. 832–842. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00250.x.
- Lidzba, K. *et al.* (2017) 'Lesion characteristics driving right-hemispheric language reorganization in congenital left-hemispheric brain damage', *Brain and Language*. doi: 10.1016/j.bandl.2017.04.006.
- Lin, D. D. M., Crawford, T. O. and Barker, P. B. (2003) 'Proton MR spectroscopy in the diagnostic evaluation of suspected mitochondrial disease', *American Journal of Neuroradiology*, 24(1), pp. 33–41.
- Liu, T. T. (2016) 'Noise contributions to the fMRI signal: An overview', *NeuroImage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.008.
- Lorenzen, A. *et al.* (2018) 'Role of presurgical functional MRI and diffusion MR tractography in pediatric low-grade brain tumor surgery: a single-center study',

Child's Nervous System. Springer Verlag, 34(11), pp. 2241–2248. doi: 10.1007/s00381-018-3828-4.

Macey, P. M. *et al.* (2003) 'A method for removal of global effects from fMRI time series', *NeuroImage*, 22(1), pp. 360–366. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.042.

Magistretti, P. J. and Pellerin, L. (1999) 'Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging', *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 354, pp. 1155–1163. doi: 10.1007/978-3-662-39532-5_91.

Mathilde, G. *et al.* (2018) 'Therapy-Related Long-Term Effects in Childhood Posterior Fossa Tumors', *Journal of Neurology and Neuroscience*, 09(02), pp. 1–12. doi: 10.21767/2171-6625.1000252.

Mazaika, P. (2018) *ArtRepair Software*, <https://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/artrepair-software.html>.

Murphy, K., Birn, R. M. and Bandettini, P. A. (2013) 'Resting-state FMRI confounds and cleanup'. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.001.

Nemati, P. (2014) *Was ist eine MRT-Untersuchung*. Tübingen: Experimentelle Pädiatrische Neurobildgebung, Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin. Available at: https://www.youtube.com/watch?v=zode_raXKyM, letzter Aufruf: 18.04.2021.

Nevitt, S. J. *et al.* (2022) 'Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2022(4). doi: 10.1002/14651858.CD011412.PUB4.

Ogawa, S. *et al.* (1990) 'Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 9868–9872. doi: 10.1016/0005-2736(76)90348-5.

Ogawa, S. *et al.* (1992) 'Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging',

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 89(13), pp. 5951–5955. doi: 10.1073/pnas.89.13.5951.

Ogawa, S. and Lee, T. -M (1990) 'Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation', *Magnetic Resonance in Medicine*, 16(1), pp. 9–18. doi: 10.1002/mrm.1910160103.

Ostuni, J. L. *et al.* (1997) 'Analysis of interpolation effects in the reslicing of functional MR images', *Journal of Computer Assisted Tomography*. doi: 10.1097/00004728-199709000-00029.

Pernet, C. R. (2014) 'Misconceptions in the use of the General Linear Model applied to functional MRI: A tutorial for junior neuro-imagers', *Frontiers in Neuroscience*, 8(8 JAN), pp. 1–12. doi: 10.3389/fnins.2014.00001.

Pisapia, J. M. *et al.* (2020) 'Predicting pediatric optic pathway glioma progression using advanced magnetic resonance image analysis and machine learning', *Neuro-Oncology Advances*, 2(1), pp. 1–10. doi: 10.1093/noajnl/vdaa090.

Poldrack, R. A., Paré-Blagoev, E. J. and Grant, P. E. (2002) 'Pediatric functional magnetic resonance imaging: Progress and challenges', *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 13(1), pp. 61–70. doi: 10.1097/00002142-200202000-00005.

Power, J. D. *et al.* (2012) 'Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion', *NeuroImage*, 59(3), pp. 2142–2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018.

Reimold, M. *et al.* (2006) 'Effect of spatial smoothing on t-maps: Arguments for going back from t-maps to masked contrast images', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 26(6), pp. 751–759. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600231.

Rosemberg, S. and Fujiwara, D. (2005) 'Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: A report of 1,195 cases from a single institution', *Child's Nervous System*, 21(11), pp. 940–944. doi: 10.1007/s00381-005-1181-x.

Rutkowski, S. *et al.* (2016) 'S1-Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik

der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter aktueller Stand: 09/2016', *AWMF online*, (025), pp. 1–20. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022l_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf.

Ryvlin, P., Cross, J. H. and Rheims, S. (2014) 'Epilepsy surgery in children and adults', *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 13(11), pp. 1114–1126. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70156-5.

Sabsevitz, D. S. *et al.* (2003) 'Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery', *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 60(11), pp. 1788–1792. doi: 10.1212/01.WNL.0000068022.05644.01.

Siegel, J. S. *et al.* (2014) 'Statistical improvements in functional magnetic resonance imaging analyses produced by censoring high-motion data points', *Human Brain Mapping*, 35(5), pp. 1981–1996. doi: 10.1002/hbm.22307.

Stejskal, E. O. and Tanner, J. E. (1965) 'Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient', *The Journal of Chemical Physics*, 42(1), pp. 288–292. doi: 10.1063/1.1695690.

Sun, T. *et al.* (2020) 'Surgical treatment and prognosis of focal brainstem gliomas in children: A 7 year single center experience', *Medicine*, 99(36), p. e22029. doi: 10.1097/MD.00000000000022029.

Tae, W. (2018) 'Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging', 14(2), pp. 129–140.

Tehovnik, E. J. *et al.* (2006) 'Direct and indirect activation of cortical neurons by electrical microstimulation', *Journal of Neurophysiology*, 96(2), pp. 512–521. doi: 10.1152/jn.00126.2006.

Thulborn, K. R. *et al.* (1996) 'Clinical fMRI: Implementation and experience', *NeuroImage*, 4(3 SUPPL. 2), pp. 0–6. doi: 10.1006/nimg.1996.0060.

De Tiège, X. *et al.* (2009) 'Influence of motor functional magnetic resonance imaging on the surgical management of children and adolescents with

symptomatic focal epilepsy', *Neurosurgery*, 64(5), pp. 856–864. doi: 10.1227/01.NEU.0000343741.54200.58.

Tournier, J. D., Calamante, F. and Connelly, A. (2012) 'MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions', *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1), pp. 53–66. doi: 10.1002/ima.22005.

Tournier, J. D., Mori, S. and Leemans, A. (2011) 'Diffusion tensor imaging and beyond', *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(6), pp. 1532–1556. doi: 10.1002/mrm.22924.

Tukey, J. W. (1977) *Exploratory data analysis*.

Welvaert, M. and Rosseel, Y. (2013) 'On the definition of signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio for fMRI data', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0077089.

Wilke, M. *et al.* (2011) 'Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy', *Human Brain Mapping*. doi: 10.1002/hbm.21156.

Wilke, M. (2012) 'An alternative approach towards assessing and accounting for individual motion in fMRI timeseries', *NeuroImage*. Elsevier Inc., 59(3), pp. 2062–2072. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.043.

Wilke, M. (2014) 'Isolated Assessment of Translation or Rotation Severely Underestimates the Effects of Subject Motion in fMRI Data', *PLoS ONE*, 9(10), p. 106498. doi: 10.1371/journal.pone.0106498.

Wilke, M. *et al.* (2018) 'Clinical application of advanced MR methods in children: points to consider', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(11), pp. 1434–1455. doi: 10.1002/acn3.658.

Wilke, M. and Baldeweg, T. (2019) 'A multidimensional artefact-reduction approach to increase robustness of first-level fMRI analyses: Censoring vs. interpolating', *Journal of Neuroscience Methods*. Elsevier, 318(February), pp. 56–68. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.02.008.

Wilke, M. and Holland, S. K. (2003) 'Neue MR-Techniken in der Neuropädiatrie',

pp. 68–77.

Wilke, M. and Holland, S. K. (2008) 'Structural MR Imaging Studies of the Brain in Children: Issues and Opportunities', *Neuroembryology and Aging*, 5(1–2), pp. 6–13. doi: 10.1159/000116727.

Wilke, M. and Lidzba, K. (2007) 'LI-tool: A new toolbox to assess lateralization in functional MR-data', *Journal of Neuroscience Methods*, 163, pp. 128–136. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.01.026.

Wilke, M. and Schmithorst, V. J. (2006) 'A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data', *NeuroImage*, 33(2), pp. 522–530. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.010.

Wisoff, J. H. *et al.* (2011) 'Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group', *Neurosurgery*, 68(6), pp. 1548–1554. doi: 10.1227/NEU.0b013e318214a66e.

Yerys, B. E. *et al.* (2009) 'The fMRI success rate of children and adolescents: Typical development, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders', *Human Brain Mapping*, 30(10), pp. 3426–3435. doi: 10.1002/hbm.20767.

Yuan, W. *et al.* (2009) 'Quantification of head motion in children during various fMRI language tasks', *Human Brain Mapping*, 30(5), pp. 1481–1489. doi: 10.1002/hbm.20616.

Zinkus, T. P. (2018) 'Pre-Surgical Planning: Multimodality Imaging to Optimize Outcomes in Pediatric Epilepsy Surgery.', *Missouri medicine*, 115(4), pp. 365–367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228769> (Accessed: 16 October 2019).

Zubler, F. *et al.* (2003) 'Contralateral medial temporal lobe damage in right but not left temporal lobe epilepsy: A 1H magnetic resonance spectroscopy study', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74(9), pp. 1240–1244. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1240.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Kinderheilkunde III unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Marko Wilke durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Marko Wilke.

Der Einschluss des Patientenkollektivs in die Studie aus dem Datenarchiv der Arbeitsgruppe EPN und die Datenverarbeitung der fMRT-Untersuchungen erfolgten durch mich.

Die für die statistischen Analysen erforderlichen Skripte wurden nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marko Wilke von mir erstellt und die Analysen eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, die Arbeit selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel verwendet zu haben.

Freiburg, den 05.01.2024

Zeynep Mercan

8 Veröffentlichungen

Posterpräsentation

Zeynep Mercan und Marko Wilke: **“Application of the Optimized Censoring Toolbox to increase data quality in clinically-indicated functional MRI”** auf dem European Congress of Magnetic Resonance in Neuropediatrics in Marseille, Frankreich (26. – 29. Februar 2020)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Marko Wilke für das Überlassen der Fragestellung bedanken. Vielen Dank für deine unermüdliche Betreuung, Beantwortung aller offenen Fragen, die wichtigen Impulse und auch die Begleitung im Promotionskolleg.

Ich möchte mich auch bei meinen Freundinnen Alexandra Fürbach, Jehan Mardan und Nora Knaus bedanken für die jahrelange Unterstützung teilweise seit der Schulzeit, über das Studium bis hin zu meinem jetzigen beruflichen Alltag. Der liebste Dank für jede Minute, in der ihr ein offenes Ohr für mich habt.

Meinen Geschwistern Abdullah, Hatice und Bilal Taha Mercan gilt mein Dank dafür, dass es niemanden gibt, der mich so sehr zum Lachen bringen kann, wie ihr drei. Auch euch danke ich für eure Unterstützung.

Der größte Dank gilt meinen Eltern Tülay und Özcan Mercan, die mich auf meinem privaten und beruflichen Lebensweg uneingeschränkt gefördert haben. Ohne euch wäre ich heute nicht der Mensch und die Ärztin, die ich geworden bin.