

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln  
Klinik für Allgemeine Neurochirurgie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

Test-Retest Reliabilität von fMRT-Messungen zur präoperativen Lokalisierung  
der Sprachzentren

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Nicola Reck  
aus Lissabon/Portugal

promoviert am 10. April 2019

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln  
Klinik für Allgemeine Neurochirurgie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

Test-Retest Reliabilität von fMRT-Messungen zur präoperativen Lokalisierung  
der Sprachzentren

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Nicola Reck  
aus Lissabon/Portugal

promoviert am 10. April 2019

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2019.

Osterkuss GmbH, Stresemannallee 88, 22529 Hamburg

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Schlamann

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. med. Carolin Weiss Lucas

Frau Dr. rer. nat. Charlotte Nettekoven

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.04.2018

Unterschrift: .....

## **Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertationsschrift**

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente sind von mir mit Unterstützung von Frau Dr. rer. nat. Charlotte Nettekoven und Frau Dr. med. Carolin Weiss Lucas und dem medizinisch-technischen Assistenten Herrn Kurt Wittenberg durchgeführt worden.

Die weitere Auswertung der MRT-Daten wurde von mir selbst unter der Anleitung von Frau Dr. rer. nat. Charlotte Nettekoven durchgeführt.

## **Danksagung**

Erstens danke ich der Klinik für Neurochirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Goldbrunner, insbesondere Dr. med. Carolin Weiss-Lucas für die tolle, umfassende Betreuung, die immer offenen Ohren, Tipps und guten Ratschläge. Vielen Dank!

Zweitens danke ich der Arbeitsgruppe Neurorehabilitation des Forschungszentrums Jülich unter der Leitung von Prof. Dr. Grefkes, insbesondere Dr. rer. nat. Charlotte Nettekoven für die geduldige Beantwortung der tausenden Fragen und die gute Einarbeitung in die nötigen Fachkenntnisse. Vielen Dank!

Drittens danke ich meiner Familie, insbesondere meinen lieben Eltern für die tatkräftige emotionale und nicht zuletzt finanzielle Unterstützung der vergangenen Jahre. Ohne euch hätte ich das niemals geschafft!

Viertens danke ich meinem Freund für die Motivation, Diskussion und das gemeinsame Durchhalten in der Endphase. Geteiltes Leid ist halbes Leid :\*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Anatomie der Sprache</b>	<b>10</b>
1.1.1 Klassisch-historisches Modell	10
1.1.2 Moderne Sprachmodelle	12
1.1.3 Sprach-assoziierte kortikale Regionen	16
1.1.4 Sprach-assoziierte subkortikale Regionen	19
1.1.5 Cerebellum	20
<b>1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie</b>	<b>20</b>
1.2.1 Historischer Hintergrund der Magnetresonanztomographie	20
1.2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	21
1.2.3 BOLD-Effekt	21
1.2.4 fMRT zur Lokalisation der Sprachzentren	23
1.2.5 Der Goldstandard	23
1.2.6 fMRT-Designs	24
1.2.7 fMRT-Task	25
1.2.8 Reliabilität der fMRT	25
<b>1.3 Ziele und Hypothesen</b>	<b>27</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Probanden</b>	<b>28</b>
<b>2.2 Scannerdetails und strukturelles MRT</b>	<b>28</b>
<b>2.3 fMRT</b>	<b>28</b>
2.3.1 Task	28
2.3.2 Bildauswahl	30
2.3.3 fMRT-Akquisitionsparameter	30
<b>2.4 Vorverarbeitung (Preprocessing)</b>	<b>31</b>
<b>2.5 Statistische Datenanalyse</b>	<b>33</b>
<b>2.6 Lateralitätsindex</b>	<b>35</b>
<b>2.7 Statistische Reliabilitätsmessungen</b>	<b>35</b>
2.7.1 Lokale Aktivierungsmaxima	35
2.7.2 Masseschwerpunkte (Centres of Gravity)	36
2.7.3 Euklidische Distanzen	37
2.7.4 Intersektionsvolumina	37
2.7.5 Varianzanalyse	38
2.7.6 Test-Retest Reliabilität	39
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Durchführbarkeit</b>	<b>41</b>
<b>3.2 Lateralisierung</b>	<b>42</b>
<b>3.3 Euklidische Distanzen</b>	<b>43</b>
3.3.1 Euklidische Distanzen der lokalen Aktivitätsmaxima	43
3.3.2 Euklidische Distanzen der Centres of Gravity	45
3.3.3 Vergleich der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity	47
<b>3.4 Intersektionsvolumina</b>	<b>48</b>
3.4.1 Vergleich der Regionen	49
3.4.2 Vergleich der Hemisphären	53
3.4.3 Vergleich der Intersektionsvolumina über die Zeit	53
<b>3.5 Intraklassen-Korrelationskoeffizient</b>	<b>54</b>
3.5.1 Reliabilität der lokalen Aktivitätsmaxima und Centers of Gravity	54
3.5.2 Voxelweiser ICC	59

<b>4. Diskussion</b>	<b>66</b>
<b>4.1 Lateralisierung</b>	<b>66</b>
<b>4.2 Lokalisation und Plausibilität</b>	<b>67</b>
4.2.1 Sprach-assoziierte motorische Areale	67
4.2.2 Sprachareale	69
<b>4.3 Reliabilität</b>	<b>71</b>
4.3.1 Zeitintervalle	71
4.3.2 Reliabilität der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity	72
4.3.3 ICC der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity	76
4.3.4 Vergleich der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity	76
4.3.5 Räumliche Reliabilität – Intersektionsvolumina	77
4.3.6 Räumliche Reliabilität – ICC-Karten der ROI	79
4.3.7 Vergleich der Reliabilität von Motorik und Sprache	83
<b>4.4 Durchführbarkeit und technische Aspekte</b>	<b>84</b>
<b>4.5 Experimentelles Design</b>	<b>85</b>
<b>4.6 Grenzen der Methodik</b>	<b>86</b>
4.6.1 Einflussfaktoren der MR-Signaländerung	86
4.6.2 Einflussfaktoren der Reliabilität der fMRT	87
<b>4.7 Ausblick auf eine weitere Methode</b>	<b>87</b>
<b>4.8 Schlussfolgerung</b>	<b>88</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>89</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>99</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis	99
7.2 Tabellenverzeichnis	100
7.3 Formelverzeichnis	101
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>102</b>



## Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>anterior cingulate cortex</i> ; anteriorer cingulärer Kortex
AF	<i>arcuate fasciculus</i> ; Fasciculus arcuatus
AG	<i>angular gyrus</i> ; Gyrus angularis
ANOVA	<i>analysis of variance</i> ; Varianzanalyse
aSTG	<i>anterior superior temporal gyrus</i> ; anteriorer Gyrus temporalis superior
BA	<i>Brodmann area</i> ; Brodmann Area
BET	<i>brain extraction tool</i> ; Gehirnextraktions-Werkzeug
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i>
CEm	Capsula extrema
CoG	<i>centres of gravity</i> ; Masseschwerpunkte
DCS	<i>direct cortical stimulation</i> ; direkte Kortexstimulation
dPMC	<i>dorsal premotor cortex</i> ; dorsaler prämotorischer Kortex
ED	<i>Euclidean distance</i> ; Euklidische Distanz
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	<i>Echo-Planar-Imaging</i>
FDR	<i>false discovery rate</i>
FID	<i>free induction decay</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOP	frontales Operculum
FoV	<i>field of view</i> ; Bildfeld
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
FWE	<i>family-wise error</i>
FWHM	<i>full width at half maximum</i> ; Halbmaximalbreite

GG	<i>Greenhouse-Geisser</i>
GLM	<i>general linear model</i> ; Allgemeines lineare Modell
HRF	<i>haemodynamic response function</i> ; Hämodynamische Antwortfunktion
ICC	<i>intraclass correlation coefficient</i> ; Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IFG	<i>inferior frontal gyrus</i> ; Gyrus frontalis inferior
IFS	<i>inferior frontal Sulcus</i> ; Sulcus frontalis inferior
IR	<i>intersection ratio</i> ; Verhältnismaß der Überlappung
IV	<i>intersection volumes</i> ; Intersektionsvolumina
LAM	<i>local activation maximum</i> ; lokales Aktivitätsmaximum
LI	Lateraliätsindex
M1	<i>primary motor cortex</i> ; primär-motorischer Kortex
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MP-RAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSB	<i>mean sums of squares between subjects</i> ; Varianz zwischen den Probanden
mSTG	<i>medial superior temporal gyrus</i> ; medialer Gyrus temporalis superior
MSW	<i>mean sums of squares within subjects</i> ; Varianz innerhalb eines Probanden
MTG	<i>medial temporal gyrus</i> ; Gyrus temporalis medialis
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> ; nukleär-magnetische Resonanz
NO	Stickstoffmonoxid
pOp	Pars opercularis
pOr	Pars orbitalis

prä-SMA	<i>presupplementary motor area</i> ; prä-supplementär-motorische Area
pSTG	<i>posterior superior temporal gyrus</i> ; posteriorer Gyrus temporalis superior
pTr	Pars triangularis
RF	Radiofrequenz
ROI	<i>region of interest</i>
SD	<i>standard deviation</i> ; Standardabweichung
SEM	<i>standard error of the mean</i> ; Standardfehler
SLF	<i>superior longitudinal fasciculus</i> ; Fasciculus longitudinalis superior
SMA	<i>supplementary motor area</i> ; supplementär-motorische Area
SMG	<i>supramarginal gyrus</i> ; Gyrus supramarginalis
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS	<i>statistical package for the social sciences</i>
STG	<i>superior temporal gyrus</i> ; Gyrus temporalis superior
STS	<i>superior temporal sulcus</i> ; Sulcus temporalis superior
TE	<i>echo time</i> ; Echozeit
TR	<i>repetition time</i> ; Repetitionszeit
TRR	<i>Test-retest reliability</i> ; Test-Retest-Reliabilität

# 1. Einleitung

Sprache ist ein komplexes Mittel zum Ausdruck von Gedanken und Gefühlen und stellt das wichtigste artspezifische Kommunikationsmedium des Menschen dar (23). Die Ausdrucksfähigkeit beinhaltet sowohl die physiologischen Voraussetzungen zum Sprechen, Hören, Schreiben und Lesen als auch die neurologisch-anatomischen Fähigkeiten zum Erlernen sowie zur Rezeption und Produktion sprachlicher Äußerungen.

## 1.1 Anatomie der Sprache

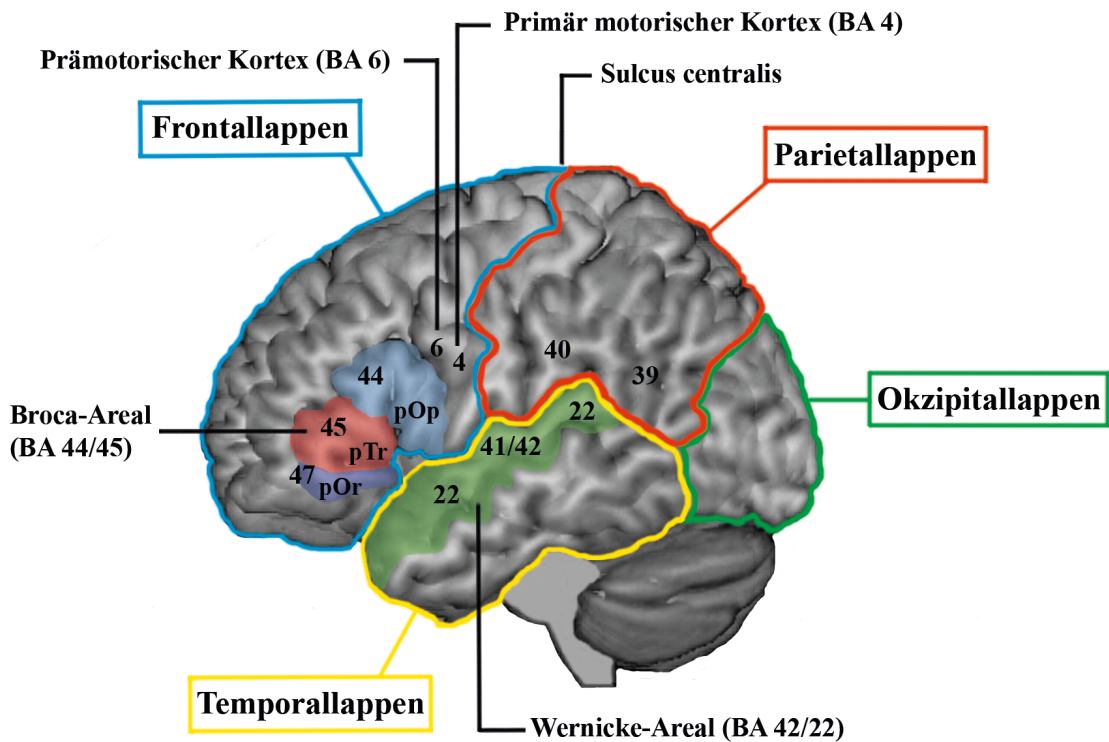
### 1.1.1 Klassisch-historisches Modell

Das klassisch-anatomische Modell der unilateralen und linkshemisphärischen Sprachorganisation basiert auf den ersten Studien von *Pierre Paul Broca* (1824-1880) und *Carl Wernicke* (1848-1905). Beide untersuchten post mortem die Gehirne von Patienten mit verschiedenen Sprachdefiziten und fanden unterschiedliche Lokalisationen der ursächlichen Läsionen. Die verschiedenen Sprachdefizite wurden später als „*Broca-* bzw. *Wernicke-*Aphasien“ bekannt (94). Es etablierte sich also die Annahme zweier verschiedener Sprachzentren – das *Broca-Areal* und das *Wernicke-Areal* (Abb.1).

#### **Broca-Areal**

Das *Broca-Areal* wird allgemein als motorisches/exekutives Sprachzentrum bezeichnet. Es ist innerhalb des Frontallappens auf dem *Gyrus frontalis inferior* (*inferior frontal gyrus, IFG*) lokalisiert und beinhaltet die *Area 44* und *45* nach *Brodmann* (*Brodmann Area, BA, Abb. 4A*). Der *IFG* gliedert sich in drei Teile: *Rostral* liegt die *Pars orbitalis*, gefolgt von der *Pars triangularis*: kaudal schließt sich die *Pars opercularis* an (95), (137).

Das *Brodmann-Areal (BA) 44* befindet sich zum Großteil in der *Pars orbitalis*, *BA 45* liegt *ventro-rostral* davon in der *Pars triangularis*. Die beiden Teile sind durch den anterioren Ramus der *Fissura Sylvii* (oder auch *Sulcus lateralis*) getrennt. Die *Pars orbitalis* beinhaltet häufig den *Sulcus diagonalis*, der häufiger auf der linken als auf der rechten Hemisphäre zu finden ist und die Größe der *Pars orbitalis* zu beeinflussen scheint (70).



**Abbildung 1. Anatomische Darstellung der linken Großhirnhälfte.**

Der Frontallappen (blau umrandet) enthält das *Broca-Areal*, BA 44 (blau), BA 45 (rot) und BA 47 (lila). Der *IFG* unterteilt sich in die drei Subareale *Pars opercularis* (pOp), *Pars triangularis* (pTr) und *Pars orbitalis* (pOr). Posterior von BA 44 liegt BA 4, dazwischen BA 6. Der Temporallappen (gelb umrandet) enthält das *Wernicke-Areal*, BA 22 (grün) auf dem *STG*. Ebenfalls auf dem *STG* sind die primäre und sekundäre Hörrinde (BA 41/42) lokalisiert. Der Parietallappen ist rot umrandet und enthält den *SMG* (BA 40) und *AG* (BA 39), der Okzipitallappen ist grün eingefasst. Abb. modifiziert nach (51).

### Wernicke-Areal

Das *Wernicke-Areal* ist das sensorische Sprachzentrum und wird für das Sprachverständnis sowie für das Erkennen von Wörtern und Melodien benötigt. Es ist größtenteils im medialen und posterioren Anteil des *Gyrus temporalis superior* (*superior temporal gyrus*, *STG*; *mSTG/pSTG*), zwischen dem *Sulcus lateralis* und dem *Sulcus temporalis superior* (*superior temporal sulcus*, *STS*) des Temporallappens gelegen. Die zugehörige *Area nach Brodmann* ist die BA 22. Das *Wernicke-Areal* erstreckt sich darüber hinaus über weite Teile des *Planum temporale* innerhalb der *Fissura Sylvii* (70), (137).

Neben dem *STG* werden zum Teil auch der *Gyrus temporalis medius* (*medial temporal gyrus*, *MTG*, BA 21), *Gyrus supramarginalis* (*supramarginal gyrus*, *SMG*, BA 40) und *Gyrus*

*angularis* (*angular gyrus*, *AG*, *BA 39*) sowie die primäre und sekundäre Hörrinde (*BA 41/42*) dem *Wernicke*-Areal zugeordnet (19).

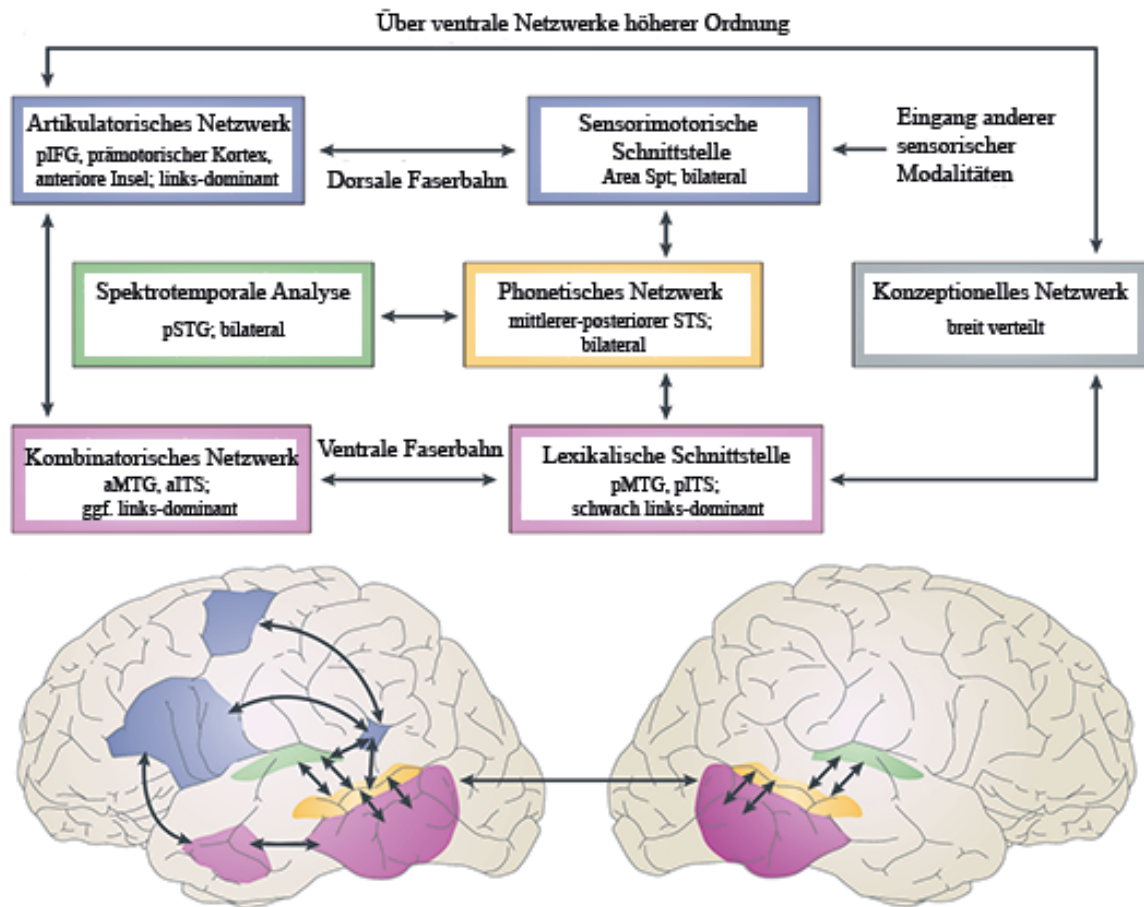
### **1.1.2 Moderne Sprachmodelle**

Nach moderner Ansicht sind die klassischen Sprachzentren eher als weitläufige, teilweise voneinander getrennte oder überlappende Sprachnetzwerke zu betrachten. Die Sprachrepräsentation scheint deutlich komplexer aufgebaut zu sein als ursprünglich vermutet. Über die genannten Zentren (vgl. Abschnitt 1.1.1) hinaus gibt es multiple sprach-assoziierte Areale, die sich sowohl kortikal als auch subkortikal befinden, beispielsweise auch im Kleinhirn. Diese Areale sind teilweise indirekt, teilweise direkt miteinander verknüpft (1). Weiterhin scheint die Aufteilung in Sprachproduktion und Sprachverständnis veraltet. Mittlerweile gibt es multiple Ansätze zu Funktion der historischen Sprachregionen, den Faserbahnen zwischen den Zentren sowie zu den sprach-assoziierten Arealen. Aufgrund der zahlreichen Ansätze soll in dieser Arbeit nur eine Auswahl der wichtigsten Theorien erwähnt werden.

#### **Faserbahnen („Dual Stream Model“)**

Es gibt zwei Hauptverbindungen über längere Distanz zwischen den klassischen Sprachzentren: eine ventrale und eine dorsale Faserbahn.

Die ventrale Faserbahn besteht aus vier Einzelverbindungen und verbindet die anteriore und posteriore temporale Region (*aSTG/pSTG*) mit der ventrolateralen präfrontalen Region (*Pars orbitalis* und *Pars triangularis* des *IFG*) und dem frontalen Operculum (*FOP*) über die *Capsula extrema* (*CEm*). Die dorsale Faserbahn besteht ebenfalls aus vier Einzelverbindungen und verbindet über den *Fasciculus arcuatus* (*arcuate fasciculus*, *AF*) und den *Fasciculus longitudinalis superior* (*superior longitudinal fasciculus*, *SLF*) den oberen anterioren und posterioren Temporallappen (*aSTG/pSTG*) mit dem dorsalen prämotorischen Kortex (*dPMC*) und die frontale *Pars opercularis*. Die ventrale Bahn scheint für das Wortverständnis, die dorsale Bahn eher für Wortproduktion und Sprachwiederholung entscheidend zu sein (76), (1), (60). Diese Theorie stützt die moderne Auffassung von Sprachnetzwerken gegenüber einzelnen Sprachzentren.



**Abbildung 2.** „Dual Stream Model“ der Sprachverarbeitung.

Die Abbildung zeigt die Verknüpfung der verschiedenen Anteile des Sprachnetzwerkes über die dorsale und ventrale Faserbahn. Eine Vorverarbeitung des auditorischen Impulses findet bereits in der Hörbahn statt. Als einer der ersten kortikalen Verarbeitungsschritte erfolgt die spekrotemporale Analyse des Sprachsignals bilateral in den *pSTG*, die dem primären auditorischen Kortex direkt benachbart sind. In der spekrotemporalen Analyse wird die Sprachinformation in eine segmentale und syllabische Repräsentation unterteilt. Als nächstes folgt die weitere Verarbeitung des Sprachsignals auf phonologischer Ebene, das heißt die Ergebnisse der vorherigen Analyse werden mit den in den *STS* gespeicherten phonologischen Codes abgeglichen. Die weitere Prozessierung des Sprachinputs verläuft in zwei getrennten Bahnen (61) (52), (60), (59). **Oben:** In der sensorimotorische Schnittstelle läuft die Information mit weiteren sensorischen Modalitäten (z.B. visuelle oder emotionale Impulse) zusammen. Über die dorsale Faserbahn werden phonologische Codes zur exakten Artikulation aber auch zur Sprachwahrnehmung in motorische Codes übersetzt (auditorisch-motorische Integrationsschleife). Die dorsale Faserbahn scheint linksdominant zu sein (61), (60). **Unten:** Über die lexikalische Schnittstelle (Abgleich mit dem bekannten Wortschatz) und die ventrale Faserbahn gelangt die Information in das kombinatorische Netzwerk. Die ventrale Bahn ist weitgehend bilateral angelegt und vermittelt die Spracherkennung, das heißt die Zuordnung von Sprachsignal, lexikalischer Repräsentation und semantischer und konzeptueller Bedeutung (*mapping sound to meaning*) (61), (60). Beide Netzwerke wählen das gesuchte Wort unter allen Möglichkeiten aus und ermöglichen die korrekte Artikulation. Abb. modifiziert nach (62).

### **Theorie über die Funktion des Broca-Areals**

Es wird vermutet, dass das *Broca*-Areal funktionell in zwei Subregionen unterteilt ist, die in direkter Nachbarschaft zueinander liegen. Man nimmt an, dass eine zentral liegende Subregion vorrangig für die Sprachproduktion verantwortlich ist und von einer zweiten Subregion umgeben wird, die vermutlich eine große Vielfalt an verschiedenen Aufgaben erfüllt (46).

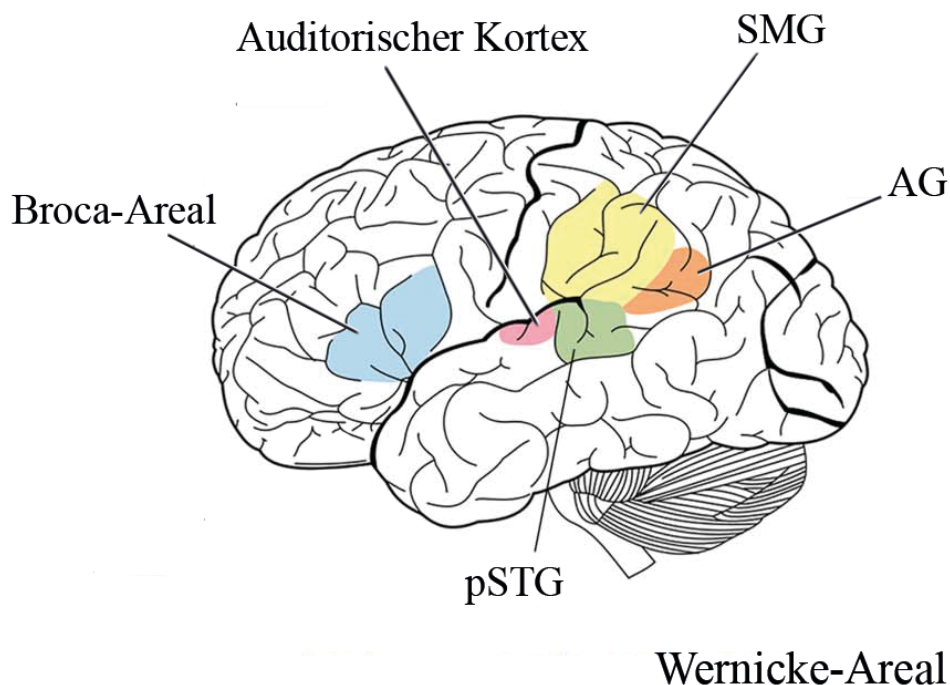
Weiterhin wird vermutet, dass das *Broca*-Areal eher in höhere Aspekte der Sprache involviert ist, wie z.B. die kognitive Kontrolle. Man geht davon aus, dass das *Broca*-Areal für die Selektion von Worten aus dem semantischen Gedächtnis verantwortlich ist (129). Es ist dabei eng mit dem verbalen Arbeitsgedächtnis (*BA 46* und *9*) verknüpft. Dieses Netzwerk gewährleistet ein Erlernen und Verarbeiten komplexer Wortbildung (2), (126).

### **Theorie über die Funktion des Wernicke-Areals**

Modernen Ansätzen zufolge ist das *Wernicke*-Areal eher ein anatomisches als ein funktionelles Areal. Das historische *Wernicke*-Areal ist ein sehr ausgedehntes Areal, das fast den gesamten Temporallappen sowie inferiore und posteriore Anteile des Parietallappens umfasst (Abb. 2). Unter Sprachforschern gibt es mittlerweile einen breiten Konsens, dass das *Wernicke*-Areal bezüglich des Sprachverständnisses nur eine sehr geringe oder sogar gar keine Funktion ausübt (17). Sehr wohl aber scheint es in der Sprachproduktion eine Rolle zu spielen. Bevor ein Wort motorisch produziert werden kann, muss zuerst das Wissen über die Art und Reihenfolge der Konsonanten und Vokale, aus denen sich das Zielwort zusammensetzt, aktiviert werden (17). Zu den Kardinalsymptomen der *Wernicke*-Aphasie zählt die phonemische Paraphasie, bei der es sich um ein Defizit der Sprachproduktion handelt (17). Mehrere Studien konnten mittels Läsion-Symptom-Kartierung zeigen, dass es eine Assoziation zwischen Defiziten des Sprachverständnisses und Läsionen des *MTG*, *AG*, des anterioren *STG* sowie des linkshemisphärischen präfrontalen Kortex gibt, jedoch nicht für den posterioren *STG* (*pSTG*) und *SMG* (34), (39), (130). Es scheinen demnach multiple Regionen des linkshemisphärischen Temporal- sowie des inferioren Parietallappens in das Sprachverständnis involviert zu sein, wobei der *STG* – mit Betonung auf den *pSTG* – in vielen Studien als eigentlicher Entstehungsort des Sprachverständnisses angesehen wird (17), (54). Dabei sind zwei verschiedene Prozesse von Bedeutung. Einerseits muss die eingehende auditive Information auf Sprachinhalte geprüft werden, und das unabhängig von der Wortbedeutung. Dieser Prozess involviert die primäre und sekundäre Hörrinde auf dem *STG* und dem *STS* beider Hemisphären (18). Die für diesen Prozess verantwortliche Region des



*STG* liegt dabei anterior des Areals für die Sprachproduktion und anterior des klassischen *Wernicke*-Areal (36). Andererseits muss die Bedeutung der eingehenden Sprachinformation erfasst werden. Hierzu wurde ein großes Netzwerk lokalisiert, das den *MTG*, *AG*, ventralen Temporallappen, medialen parietalen Kortex, medialen präfrontalen Kortex und inferior-laterale präfrontale Regionen mit einschließt (17). Weiterhin wird die „Motorische Theorie der Sprachwahrnehmung“ diskutiert. Dabei bilden motorische Kreisläufe die Grundlage des Sprachverständnisses (33). Heutzutage wird die Bezeichnung *Wernicke*-Areal oft als Synonym für die kortikalen Bereiche, die die Sylvische Fissur umgeben verwendet (17).



**Abbildung 3. Exemplarische Darstellung des *Wernicke*-Areal.**

Die grobe Ausdehnung des klassischen *Wernicke*-Areal auf der Großhirnoberfläche, bestehend aus *pSTG* (grün): *posteriorer Gyrus temporalis superior*, auditorischer Kortex (rot), *SMG* (gelb): *Gyrus supramarginalis*, *AG* (orange): *Gyrus angularis*. In blau ist das Broca-Areal dargestellt. Abb. modifiziert nach (17).

### Theorie des bilateralen Prozesses

Neuere Studien lassen eine Aufteilung gemäß Sprachqualität von rein-motorischer Artikulation über Laut- und Stimmbildung bis hin zur Bildung einzelner Wörter oder ganzer Sätze sinnvoller erscheinen. Auch nach dieser Theorie scheint das *Broca*-Areal nicht in dem Umfang wie bisher angenommen für Sprachproduktion verantwortlich zu sein. Es scheint

ebenso eine Aktivität des ventralen prämotorischen Kortex sowie auf dem Niveau der Gesichts-, Lippen- und Zungenmotorik (Abb. 4B) zu geben. Dies lässt eine bilaterale Aktivierung des Motorkortex als Voraussetzung für die Sprachproduktion vermuten.

Die Daten der Studie von *M.C. Tate* und Kollegen (2014) deuten einerseits darauf hin, dass die richtige Artikulation während der Sprachproduktion ein bilateraler Prozess ist. Dabei spielt die Integrierung sowohl des motorischen, als auch des sensorischen Kortex innerhalb der *Gyri prä- und postzentrals* eine wichtige Rolle. Dieses Netzwerk sichert den richtigen Abschluss des beabsichtigten sprachlichen Auswurfs. Andererseits zeigen die Daten, dass bei Rechtshändern die neuronalen Kreisläufe (z.B. während einer Benennungsaufgabe, Naming Task), bestehend aus frontalen, temporalen und parietalen Netzwerken, stärker in die linke Hemisphäre lateralisiert. Die Wortproduktion scheint sich besonders linkshemisphärisch in der Verbindung von *pSTG* und *SMG*, dem dorsalen prämotorischen Kortex, sowie *Pars triangularis* und *Pars opercularis* des *IFG* zu zeigen. Die Laut- und Stimmbildung findet sich im mittleren Anteil des *STG*, *Pars opercularis* und an der Verbindung zwischen ventralem und dorsalem prämotorischen Kortex (126).

### **1.1.3 Sprach-assoziierte kortikale Regionen**

#### **SMA und prä-SMA**

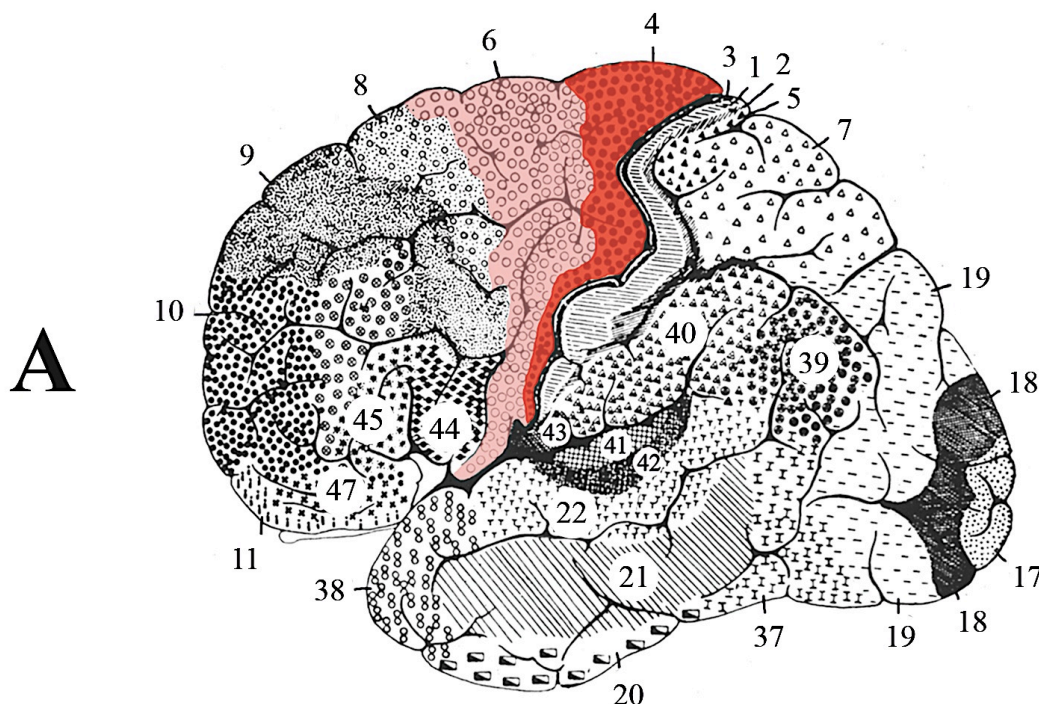
Das *Broca-Areal* ist eng verbunden mit dem *BA 6* (Abb. 1 und 4A). Diesem *Brodman-Areal* werden der prämotorische Kortex sowie die supplementär-motorische *Area (Supplementary Motor Area, SMA)* und die prä-supplementär-motorische Region (*prä-SMA*) zugeordnet. *BA 6* schließt sich *dorso-kaudal* an *BA 44* und *rostral* an *BA 4* (primär motorischer Kortex, *MI*) an. Die *SMA* ist für die Planung und Initiierung komplexer Bewegungsabläufe, sowie für die grundsätzliche räumliche und zeitliche Organisation und Koordination einer Bewegung, z.B. für die bimanuelle Koordination zuständig (137), (26). Die *SMA* steht in direkter Verbindung zu *MI* und dem Rückenmark (5). Die *prä-SMA* wird aufgrund ihrer zusätzlichen kognitiven Aufgaben weniger als Teil des eigentlichen motorischen Kortex, sondern eher als Teil des präfrontalen Kortex angesehen (91). Sie dient z.B. der Auswahl und Vorbereitung einer motorischen neuronalen Antwort (91), (90), (27) und ist mit dem präfrontalen Kortex und den inferioren Regionen des Frontallappens verbunden (128), (27).

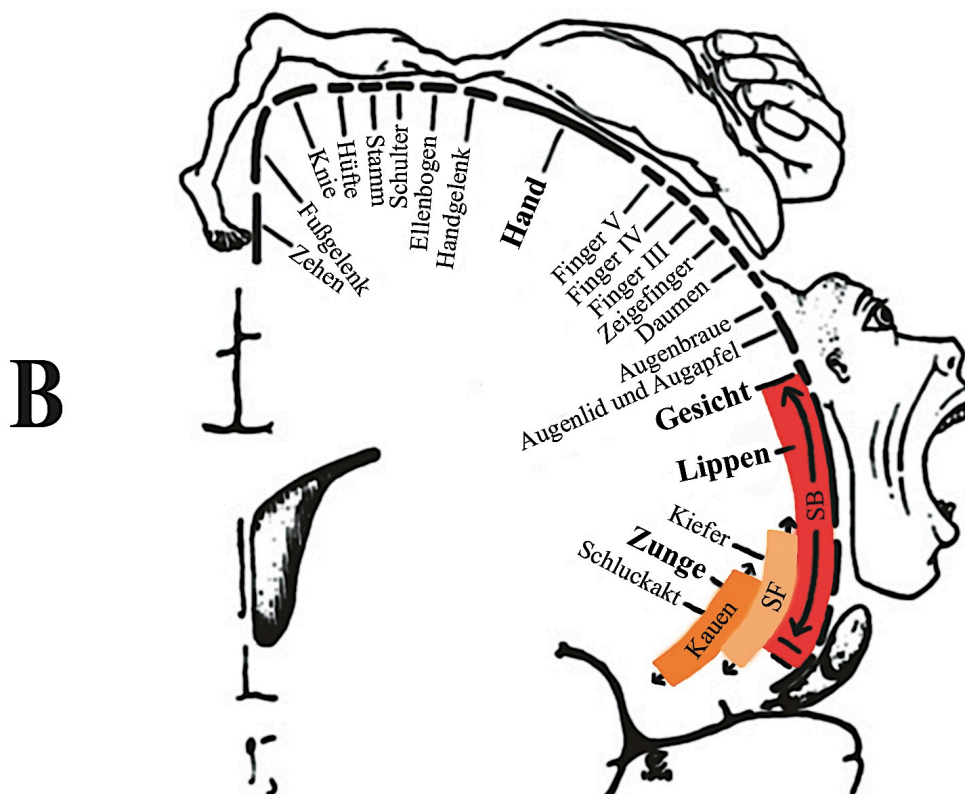
Im Rahmen der Sprachproduktion muss das spezifische Wort, welches produziert werden soll, zunächst ausgewählt werden. Danach muss ein phonologischer, phonetischer und artikulatorischer Plan für dieses Wort konstruiert werden und schließlich muss die korrekte Ausführung dieses Plans erfolgen (5). Der *SMA* werden dabei die Rolle der artikulatorischen

Planung und Ausführung, sowie das sensorisch-motorischen Zusammenspiel bei Bewegungsassoziierten Aufgaben zugeschrieben. Daher ist die *SMA* bei der Sprachproduktion aktiv (26). Die *prä-SMA* ist der *SMA* vorgeschaltet und spielt eine wichtige Rolle in der Selektion des spezifischen Wortes und möglicherweise auch in der Reihenfolge der Silben dieses Wortes (5). Eine Ko-Aktivierung beider Areale ist daher möglich.

### Primär-motorischer Kortex (M1)

Gemäß dem Homunkulus (Abb. 4B) nach *Wilder Graves Penfield* (1891-1976) ist die primär-motorische Hirnrinde somatotopisch organisiert. Die motorischen Kortexareale für die Gesichts-, Zungen-, Lippen- und Kehlkopfmotorik, die für die Phonation benötigt werden (95), befinden sich im lateralen Bereich des *M1* an der Großhirnoberfläche und grenzen an den *Sulcus lateralis*. Für die Bewegungsausführung ist für jeden beteiligten Muskel ein Areal innerhalb des *M1* verantwortlich, wobei sich die Areale für verschiedene periphere Muskeln überlappen (74).





**Abbildung 4. Korticale Areale nach Brodmann und motorischer Homunkulus.**

**A: Anordnung kortikaler Areale nach Brodmann.** K. Brodmann gliederte die Hirnrinde gemäß ihrer unterschiedlichen Zytoarchitektur in 47 Areale (1909). Rot eingefärbt ist der primär motorische Kortex (BA 4), in blass-rot ist der prämotorische Kortex und die supplementär-motorische Area zu sehen. Geändert nach (24).

**B: Motorischer Homunkulus nach Penfield und Rasmussen (1950).** Die Abbildung zeigt eine Großhirnhemisphäre im Querschnitt mit den motorischen Körperprojektionen im Größenverhältnis ihrer Projektionsfelder. Rot eingefärbt sind die Areale, die an der motorischen Sprachbildung (SB) beteiligt sind – von Kiefer- und Kaumotorik über Schluck-, Zungen- und Lippenbewegung bis zur Gesichtsmotorik. Orange eingefärbt sind die Areale, die am Kauvorgang (Kauen) mitwirken. Die motorischen Areale, die am Speichelfluss (SF) beteiligt sind, sind blass orange unterlegt. Geändert nach (111).

### Heschl'sche Gyri

Die Heschl-Querwindungen in der Tiefe des *Sulcus lateralis* enthalten den primär-auditorischen (BA 41) sowie den sekundär-auditorischen Kortex (BA 42) (Abb. 1). Durch die enge anatomische und funktionelle Verbindung zum *Wernicke*-Areal ist es möglich die eingehenden auditiven Impulse direkt auf Sprachinhalte zu prüfen und gegebenenfalls an die Netzwerke des Sprachverständnisses weiterzuleiten (26).

## **Gyrus angularis**

*BA 39* (Abb. 1) wird teilweise zum *Wernicke*-Areal gezählt, teilweise aber auch als sprach-assoziierte Region betrachtet (19). Der *AG*, der bogenförmig das dorsale Ende des *STG* umschließt, koordiniert Eingänge des sekundären visuellen, sekundären akustischen und somatosensorischen Kortex. *BA 39* spielt damit eine entscheidende Rolle z.B. bei der Zuordnung visueller Impulse zu sprachlichen Begriffen und ist wesentlich für das Verständnis gelesener Worte (137). Der *AG* scheint eine gewisse Rolle im Sprachverständnis zu spielen (17). Schädigungen führen u.a. zur Alexie und Agraphie (134).

### **1.1.4 Sprach-assoziierte subkortikale Regionen**

Obwohl die subkortikalen Anteile des Sprachnetzwerkes in dieser Studie nicht gezielt untersucht wurden, stellen sie dennoch einen wichtigen Teil des Netzwerkes dar und sollen daher in ihrer Funktion kurz skizziert werden.

#### **Putamen**

Das posteriore Areal des *Putamens* ist assoziiert mit gut erlernten Bewegungen (135), (85) und spielt folglich in der artikulatorischen Planung bei Produktion bereits erlernter Wörter eine Rolle (64). Das anteriore Areal scheint dagegen bei der Initiierung neuer, noch nicht erlernter Sprachmotorik beteiligt zu sein (64).

#### **Thalamus**

Der *Thalamus* ist eine zentrale Schaltstation im Gehirn. Besonders der ventrale laterale *Nucleus thalami* gehört zu den sprach-assoziierten Regionen. Er projiziert Informationen, u.a. aus den Basalganglien und dem Kleinhirn, auf den prämotorischen, den anterioren cingulären Kortex und präfrontale Areale. Patienten mit Läsionen im Bereich des *Thalamus* zeigen multiple Sprachstörungen, wobei das Sprachverständnis intakt bleibt (10).

#### **Anteriorer cingulärer Kortex**

Der anteriore cinguläre Kortex (*anterior cingulate cortex, ACC*) ist allgemein an motorischen Prozessen beteiligt wie z.B. der Handmotorik oder der Sprachmotorik. Dabei spielt er eine wichtige Rolle in der Regulierung der Stimm- und Wortbildung während emotionaler Zustände (10), (11).

## **Anteriore Insel/frontales Operculum**

Die Rolle der Insel bei der Sprachproduktion ist noch nicht vollständig geklärt. Sie scheint für eine akkurate Artikulation von Bedeutung zu sein. Dies lässt eine Rolle als sprachmotorisches Areal vermuten (26), (146).

### **1.1.5 Cerebellum**

Das Kleinhirn spielt eine wichtige Rolle als Regulator kognitiver Prozesse des Arbeitsgedächtnisses sowie bei exekutiven und linguistischen Funktionen. Dabei unterhält das *Cerebellum* multiple Verbindungen über den *Pons*, *Nucleus dentatus* und den *Thalamus* vor allem zum frontalen Großhirnkortex (105) sowie zu posterior-parietalen Regionen (10). Diese Verbindungen enthalten neben frontal gelegenen motorischen Arealen auch Sprachassoziierte Areale, wie z.B. das *Broca*-Areal (105). Das Kleinhirn kann topographisch in drei funktionelle Regionen unterteilt werden: eine sensorimotorische, eine kognitive und eine limbische Region (105). Im Rahmen der Sprachproduktion werden sowohl die rein motorischen als auch die kognitiven Funktionen benötigt.

## **1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

### **1.2.1 Historischer Hintergrund der Magnetresonanztomographie**

Nach Vorarbeiten von *Michael Faraday* aus dem Jahre 1845 stellten der US-amerikanische Chemiker *Linus Pauling* und sein Kollege *Charles Coryell* im Jahre 1936 fest, dass sich je nach dem Oxygenierungsgrad des Hämoglobins dessen magnetische Eigenschaften verändern (88). 1964 zeigten *Felix Bloch* und *Edward Purcell*, dass bestimmte Atomkerne, wie beispielsweise Wasserstoffkerne einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen, der diesen Atomen ein magnetisches Moment verleiht. Dieses magnetische Moment lässt sich durch ein äußeres Magnetfeld manipulieren (*Nuclear magnetic resonance* (NMR)-Phänomen) (45).

Auf der Basis dieser Erkenntnisse gelang es schließlich 1978 im Massachusetts General Hospital das erste erfolgreiche funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Experiment durchzuführen (9). Als *Seiji Ogawa* 1990 den *blood oxygenation level dependent* (BOLD)-Effekt (vgl. Abschnitt 1.2.3) entdeckte, gelang der entscheidende Durchbruch für die funktionelle Bildgebung.

### 1.2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Das Prinzip der MRT basiert im Wesentlichen auf dem Verhalten von körpereigenen Wasserstoffatomen bzw. deren Kernen (Protonen) in einem künstlichen Magnetfeld. Bei Positionierung in einem Magnetfeld richten sich die Wasserstoffkerne wie Stabmagneten entweder parallel oder antiparallel zum angelegten Magnetfeld aus. Die antiparallele Anordnung ist dabei die energiereichere Form. Durch Applikation eines Radiofrequenz (RF)-Pulses kann der Spin einiger Atomkerne in die energiereichere Anordnung übergehen (*flipping*), wobei Energie aus dem RF-Puls absorbiert wird. Wird der RF-Puls entfernt, gehen die Spins wieder in den energieärmeren Zustand über (Relaxation). Die zuvor aufgenommene Energie wird in Form von elektromagnetischen RF-Wellen wieder abgegeben. Dadurch wird ein RF-Signal generiert (*free induction decay*, FID), das als bildgebendes Signal für die MRT verwendet wird (45).

Die Relaxationszeit wird in Längsrelaxation (*spin-lattice*) T1 und Querrelaxation (*spin-spin*) T2 bzw. T2\* unterteilt. Die Relaxationszeiten spiegeln die unterschiedliche physikalische Eigenschaften der unterschiedlichen Gewebe wider – hieraus ergibt sich ein Kontrast zwischen den unterschiedlichen Gewebstypen (45). T1-gewichtete Bilder sind auf Grund der hohen Kontraste gut geeignet für hochauflösende anatomische Aufnahmen, während T2-gewichtete Bilder Läsionen besser sichtbar machen. T2\*-gewichtete Bilder werden in der funktionellen Bildgebung (fMRT) eingesetzt, da sie besonders sensibel auf lokale Feldinhomogenitäten reagieren (12).

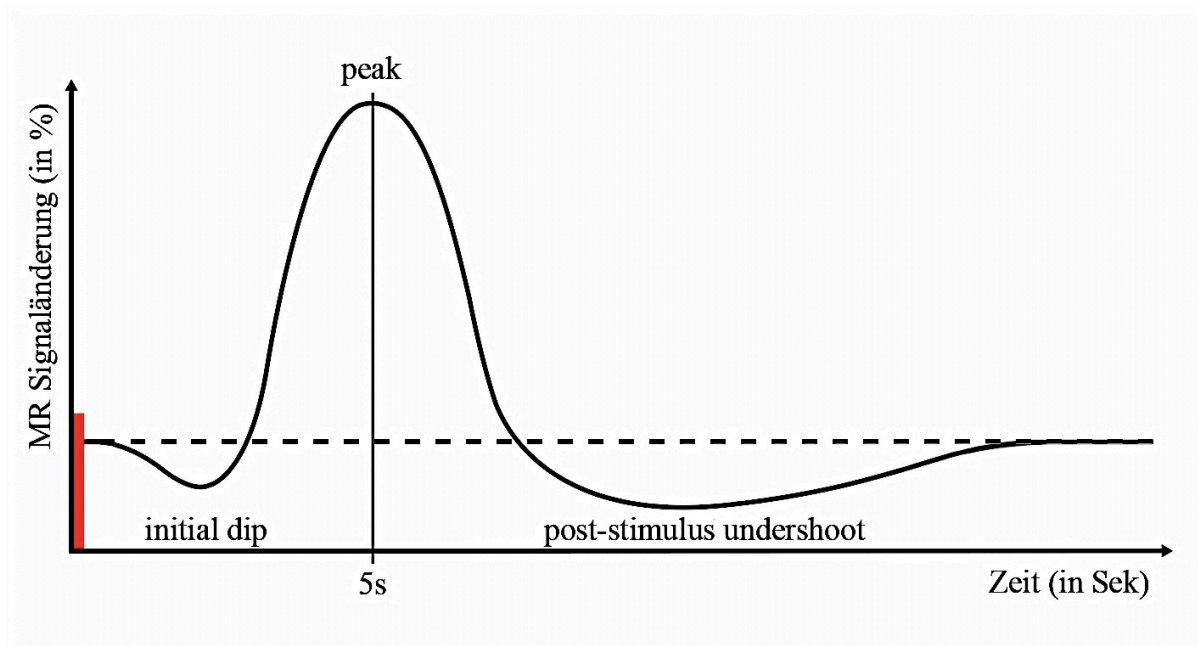
### 1.2.3 BOLD-Effekt

Der BOLD-Effekt wurde erstmals von *S. Ogawa* und Kollegen (1990) beschrieben und beruht auf hämodynamischen Änderungen der intravasalen Desoxyhämoglobin-Konzentration (87). Oxygeniertes Hämoglobin unterscheidet sich gegenüber desoxygeniertem Hämoglobin u.a. durch das Vorhandensein eines magnetischen Moments. Während Oxyhämoglobin diamagnetische Eigenschaften besitzt und das magnetische Feld kaum beeinflusst, weist Desoxyhämoglobin einen paramagnetischen Charakter auf (88), (7), (87). Es verursacht Inhomogenitäten im Magnetfeld, was zu einer Abnahme des MR-Signals führt (87).

Man geht davon aus, dass in aktivierten Hirnarealen eine Steigerung des Stoffwechsels und damit ein erhöhter Sauerstoffbedarf entstehen. Während der neuronalen Aktivität kommt es daher zunächst zu einer gesteigerten kapillären Sauerstoffausschöpfung. Dadurch steigt der intravasale Anteil des desoxygenierten Hämoglobins. Das MR-Signal nimmt ab (*initial dip*, Abb. 5) (147), (65). Reaktiv kommt es durch Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) aus

den Gefäßendothelzellen zu einer Vasodilatation und somit zu einer Steigerung des lokalen Blutflusses und zu einem erhöhten zerebralen Blutvolumen. Dabei entsteht ein intravasales Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin und folglich ein Anstieg des MR-Signals. Der Blutfluss erreicht nach etwa 5 Sekunden sein Maximum (Abb. 5). Die Stärke des MR-Signals ist proportional zu der neuronalen Aktivität (7). Anschließend kommt es durch Vasokonstriktion zu einer reaktiven Blutflussreduktion. Da in den zuvor aktiven Regionen das venöse Blutvolumen gegenüber dem arteriellen Blutfluss noch erhöht ist, kann es kurzzeitig zu einem Anstieg des Desoxyhämoglobins und zu einer erneuten Abnahme des MR-Signals kommen (Post-Stimulus Abfall, *post-stimulus undershoot*, Abb. 5). Danach normalisiert sich der Blutfluss und kehrt zu seinem Ausgangslevel zurück.

Das Modell des MR-Signals über die Zeit und während der neuronalen Aktivität nennt sich Hämodynamische Antwortfunktion (*haemodynamic response function*, HRF) und ist in Abbildung 5 exemplarisch dargestellt (7).



**Abbildung 5. Hämodynamische Antwortfunktion.**

Exemplarisch dargestellte HRF auf einen kurzzeitigen Stimulus (< 500 ms; rot). Die x-Achse zeigt die Zeit in Sekunden, die y-Achse zeigt die MR-Signaländerung ausgehend vom Ausgangslevel (*Baseline*) in Prozent. Die BOLD-Sensitivität ist direkt proportional zur Magnetfeldstärke, sodass man bei 3,0 Tesla typischerweise eine Signaländerung von 2-10% erhält. Die größte positive Signaländerung (*Peak*) wird nach ca. 5 s erreicht. Vor dem *Peak* wird die *Baseline* vom initialen Abfall (*Initial dip*) unterkreuzt; nach dem *Peak* ist der *Post-stimulus undershoot* zu erkennen. Mit zunehmender Dauer des Stimulus (bzw. der Task) verschiebt sich der *Peak* weiter nach rechts. In unserer Studie betrug die Dauer des Tasks etwa 3 s, wodurch der *Peak* der MR-Signaländerung erst nach etwa 7 s zu erwarten war. Modifiziert nach (7).



Der Zusammenhang zwischen Signaländerung und Sauerstoffgehalt wurde in zahlreichen Studien belegt (124), (96), (63). N.K. Logothetis und Kollegen (2001, 2002) führten jedoch an, dass der BOLD-Kontrast eher den neuronalen *Input* und die intrakortikale Weiterverarbeitung widerzuspiegeln scheint als die neuronale Transmitterausschüttung (*Output*) (81), (79).

#### **1.2.4 fMRT zur Lokalisation der Sprachzentren**

Der Verlust der Sprachfähigkeit kann zu großen persönlichen und sozialen Problemen führen. Daher wird in der Neurochirurgie großer Wert darauf gelegt, das Sprachnetzwerk und dessen Funktionen z.B. während einer Resektion eloquent-lokalisierter Hirntumoren möglichst zu bewahren. Dabei soll die fMRT die präoperative Planung mittels einer nicht-invasiven Kartierung verschiedener Kortexareale im Rahmen der unterstützen. Die Identifikation sowie die adäquate und reliable Lokalisation der individuellen Sprachareale der Patienten stellt jedoch eine große klinische Herausforderung dar. Im Gegensatz zu beispielsweise primär-motorischen Regionen, wo eine höchstwahrscheinliche funktionelle Zuordnung anhand anatomischer Landmarken wie des Handknopfes (*hand knob*) oder mittels hochreliabler funktioneller Lokalisationsmethoden wie z.B. der fMRT (149) getroffen werden kann, ist die funktionelle Verteilung sprachrelevanter Areale über große Hirnregionen hinweg individuell hoch variabel. Es existieren zwar anatomische Strukturen, die der Orientierung dienen können (z.B. im frontalen Bereich, der *inferiore präzentrale Sulkus* oder der *akzessorische Sulkus* des *IFG*), jedoch zeigen sich die Aktivierungsmuster nicht-invasiver funktioneller Bildgebungsmethoden in ihrer Lokalisation und Ausdehnung bisher zu variabel, um vertrauenswürdig zu erscheinen.

#### **1.2.5 Der Goldstandard**

Den bisherigen Goldstandard zur Lokalisation der kortikalen Regionen des menschlichen Gehirns stellt die direkte Kortexstimulation (*direct cortex stimulation*, DCS) dar (72). Bei diesem invasiven Verfahren können intraoperativ sogar funktionelle Unterregionen zuverlässig vom Läsionsgewebe abgegrenzt werden (92). Patienten mit zerebralen Läsionen, wie z.B. Gehirntumoren, werden unter lokaler Anästhesie wach operiert. Der Fokus liegt zum Einen darauf neuronale Funktionen zu schonen, auch wenn dabei das Risiko einer subtotalen Tumorsektion besteht. Zum Anderen können chirurgisch bedingte Schäden an gesundem funktionellem Hirngewebe vermieden werden (118). Je nach Lokalisation der Läsion müssen

die Patienten während des Eingriffs verschiedene Aufgaben erfüllen, damit intraoperativ die jeweiligen Gehirnfunktionen überprüft werden können. Der Wunsch nach totaler Tumorresektion einerseits und gleichzeitig der Erhaltung neuronaler Funktionen andererseits im Vordergrund.

Obwohl die Methode als Goldstandard gilt, hat die DCS auch einige schwerwiegende Nachteile. Das Verfahren ist invasiv kann nur intraoperativ angewendet werden (125). Somit ist eine gezielte Einbindung der funktionellen Kartierungsergebnisse in die generelle Entscheidung über eine Operation sowie in die Operationsplanung nicht möglich. Der Operateur ist vielmehr darauf beschränkt, während der Operation spontan über eventuell notwendige Strategiewechsel zu entscheiden. Abgesehen davon kann die Wachoperation für den Patienten eine große psychische Belastung darstellen und ist auch mit gewissen Risiken, z.B. stimulations-induzierter Krampfanfälle, verbunden. Daher richtet sich der Fokus derzeit auf Methoden, die eine reliable, nicht-invasive präoperative Kartierung der Kortexregionen ermöglichen.

Wir wollten in unserer Studie die Test-Retest-Reliabilität (TRR) der fMRT – eine mögliche künftige Alternative zur DCS – unter Verwendung des in der DCS am weitestens verbreiteten *Naming Tasks* untersuchen.

### **1.2.6 fMRT-Designs**

Die zwei am häufigsten angewandten experimentellen Designs sind das Blockdesign und das ereigniskorrelierte (*event-related*) Design. Bei dem Blockdesign wechseln sich Stimulationsblöcke mit Kontrollblöcken, während denen keine Stimulation erfolgt, ab (97), (16). Das Blockdesign ist einerseits sehr robust gegenüber Ungenauigkeiten (16), (29), andererseits ist es jedoch eher unsensibel gegenüber hämodynamischen Reaktionen (114). Daher wird für manche Tasks immer häufiger auf ein ereigniskorreliertes Design zurückgegriffen. Dieses beruht, im Gegensatz zum Blockdesign, auf einer kurz andauernden, variablen Ereignissequenz (131). Das *Sparse-Sampling* Design beinhaltet einen Phasenversatz zwischen Stimulus und Scan (131). Die Länge der Ruhephase variiert (*Jittering*), während die Dauer der Bildpräsentation konstant bleibt. Entscheidend für unsere Fragestellung war, dass dadurch eine Kontamination des MR-Signals durch sprechbedingte Bewegungsartefakte und umgekehrt auch eine Verfälschung der Hirnaktivierungen durch akustische Wahrnehmung des Scannergeräusches in der Phase der *Task Performance* verhindert werden können.

### 1.2.7 fMRT-Task

Im Bereich der Sprachforschung gibt es eine große Vielfalt an Designs der verschiedenen Aufgaben (Tasks), die derzeit in wissenschaftlichen Studien sowie im klinischen Alltag zur präoperativen Testung angewandt werden. Da die Ergebnisse einer Testung maßgeblich von der durchgeführten Aufgabe abhängen, ist die Auswahl des Tasks entscheidend (16).

Grundsätzlich ist zwischen Sprachverständnis- und Sprachproduktionsaufgaben zu unterscheiden. Zur Prüfung des Sprachverständnisses werden verschiedene Tasks angewandt wie z.B. das Lesen oder Hören von Worten und Sätzen (41), (43). Die Sprachproduktion wird meist auf eine der folgenden Arten getestet: (i) mittels der Generierung von Substantiven mit einem festgelegten Anfangsbuchstaben, (ii) durch Generierung zu einem Substantiv passender Verben oder (iii) durch die Benennung von Objekten, die als Bild (in der Regel als Strichzeichnung dargestellt) präsentiert werden (*Picture Naming Task*) (41), (43), (44). Der *Naming Task* stellt dabei den bei Weitem am besten in der intraoperativen Diagnostik (DCS) etablierten Task dar (siehe Abschnitt 1.2.5) (35). Daher eignet er sich besonders für den direkten Vergleich zwischen präoperativer Diagnostik und intraoperativer Hirnkartierung und ist somit für die neurochirurgische Forschung von besonderem Interesse.

### 1.2.8 Reliabilität der fMRT

Die Reliabilität (Zuverlässigkeit) ist eines der Gütekriterien wissenschaftlicher Untersuchungen. Sie untersucht als quantitative Messeinheit die Stabilität von Messwerten über mehrere Messzeitpunkte (16).

Während der letzten Jahrzehnte wurde die TRR der fMRT vielfach untersucht und diskutiert. Ebenso zahlreich und unterschiedlich sind die untersuchten Tasks und der gewählte Zeitabstand zwischen der Test- und den Retest-Messungen. Bislang wurden im Bereich der fMRT u.a. die sensomotorische Kontrolle (148), das visuelle und auditorische System (102), (103), (142), negative Emotionen wie z.B. Ekel (123), räumliche und verbale Komponenten des Arbeitsgedächtnisses (30), (139), sowie die Sprachproduktion (22), (47), (55), (108) auf ihre TRR untersucht – Letzteres allerdings bis dato nicht mittels *Sparse-Sampling* fMRT. Die Zeitabstände zwischen Test und Retest variieren zwischen einigen Stunden und bis zu über einem Jahr (8), (53). Ebenso variiert die Anzahl der Retest-Messungen, in den meisten Studien waren es lediglich zwei Sitzungen. Zur Prüfung der TRR wird meist der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (*Intraclass Correlation Coefficient*, ICC) herangezogen. Die verwendeten Parameter unterscheiden sich jedoch auch zwischen den Studien.

C. Tegeler und Kollegen zeigten bereits 1999, dass die BOLD-Kontrast-Bildgebung generell reproduzierbar ist. Jedoch zeigte sich eine Variabilität der TRR je nach Proband, der untersuchten Region und den Analysemethoden (127). Allgemein, d.h. unter Ausschluss der zahlreichen beeinflussenden Faktoren, kann die TRR der fMRT mit einem durchschnittlichen ICC von 0,50 und einem mittleren Intersektionsvolumen von 0,29 als mäßig bis gut angesehen werden (für detaillierten Review vgl. (15), (16)).

Es zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit vom Untersuchungsareal. Im Bereich der Motorik zeigten sich bisher schon gute Ergebnisse, z.B. für die Zungenmotorik  $ICC > 0,75$  (144). Im Gegensatz zur inzwischen gut etablierten und gut reliablen fMRT der motorischen Areale (144) ist die fMRT-Analyse der Sprachregionen deutlich störanfälliger und steht aufgrund der niedrigen TRR vielfach in der Kritik (80), (15). Die Sprach-assoziierten Regionen wurden mittlerweile intensiv untersucht. In jüngerer Zeit konnten große Fortschritte in der MR-Technik und im Design von fMRT-Paradigmen erzielt werden, die auf deutlich bessere Ergebnisse hoffen lassen. Es zeigte sich bezüglich der TRR der Sprachzentren bereits eine positive Tendenz: z.B. in einer Studie mit Aphasie-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe konnte mit einem Verbgenerierungs-Task ein mittlerer ICC von 0,8 für die gesunde Gruppe ermittelt werden (41). Nichtsdestotrotz sind die vorhandenen Studien zur TRR der Sprachregionen aufgrund einer Vielzahl unterschiedlicher Paradigmen, z.B. das Studiendesign (*Sparse-Sampling* oder Blockdesign), die Tasks, die Zeitintervalle zwischen den Sitzungen und das Probanden-/Patienten Klientel nur schwer vergleichbar.

Da die Anzahl an Studien, die die TRR der Sprachregionen systematisch untersuchen nach wie vor gering ist, haben wir in unserer Studie die TRR anhand einer Probandenkohorte (und damit unter Ausschluss möglicher beeinflussender zerebraler Pathologien) mit einem Standard *Naming Task* untersucht. Im Gegensatz zu vielen bereits publizierten Studien wurde in unserer Studie ebenso der Effekt der Zeit auf die Reliabilität in einem kurzen sowie langen Zeitintervall untersucht. Aufgrund der überzeugenden Vorteile des *Sparse-Sampling* Designs erwarteten wir zudem deutlich bessere Ergebnisse als in Studien mit Blockdesign.

### 1.3 Ziele und Hypothesen

Das Ziel dieser Arbeit ist die fMRT in Bezug auf ihre Reliabilität in der Kartierung der humanen Sprachnetzwerke zu untersuchen. Bisher ist noch relativ wenig über die TRR der Sprachnetzwerke in der fMRT bekannt (100). Bereits publizierte Studien zu diesem Thema liefern sehr widersprüchliche Ergebnisse (82), (108), (100). Wir haben sowohl die klassischen Sprachzentren, als auch die Sprachmotorik in drei Sitzungen untersucht, wobei der Zeitabstand zwischen Sitzung 1 und 2 2-6 Tage betrug (kurz) und das Zeitintervall zwischen Sitzung 1 und 3 21-34 Tage (lang). Dabei haben wir folgende Fragestellungen verfolgt:

- I. Können wir mit Hilfe des *Sparse-Sampling* Designs und unter Verwendung eines *Picture Naming Tasks* sprach-relevante kortikale Areale reliabel mittels fMRT lokalisieren?
- II. Sind die mittels fMRT lokalisierten sprach-relevanten motorischen Areale reproduzierbarer als komplexer-organisierte und individuell sehr variable Areale wie die Sprachzentren (*STG* und *IFG*)?
- III. Hat das Zeitintervall einen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit von kortikalen Gehirnregionen des Sprachnetzwerks und wie deutlich ist dieser Effekt?

Folgende Hypothesen sollen dabei auf Grundlage der oben beschriebenen Literatur getestet werden:

- I. Die motorischen Areale (*SMA* und *MI*) sind reliabler als die klassischen Sprachzentren (*STG* und *IFG*).
- II. Das *Sparse-Sampling* Design führt zu besserer Reliabilität als das Blockdesign.
- III. Es besteht eine bessere Reliabilität im kurzen Zeitintervall gegenüber dem längeren Zeitabstand.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

An der Studie nahmen 16 gesunde Probanden (9 weiblich) aus der Datenbank des Max-Planck-Instituts für Neurologische Forschung in Köln teil. Alle Probanden waren Rechtshänder im Alter von 24 bis 40 Jahren (mittleres Alter 29 Jahre, Standardabweichung (SD) 4) mit normalem oder korrigiert-normalem Visus. Die Händigkeit wurde mittels des Edinburg Handedness Inventory (EHI) überprüft (122), (108), (4), (109). 15 Probanden sprachen Deutsch als Muttersprache, ein Proband lebt seit über 15 Jahren in Deutschland und verfügte über mit einer Muttersprache vergleichbare Deutschkenntnisse. Bei den Probanden fanden sich weder neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte noch Pathologien des Gehirns in den T1-gewichteten MR-Aufnahmen.

Der Ethikantrag wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (1969, Auflage 2008) gestellt und von der Ethikkommission der Universität zu Köln genehmigt.

Ein handschriftliches Einverständnis nach der Bereitstellung von Informationsmaterial und Bedenkzeit lag von jedem Teilnehmer vor Beginn der Studie vor. Alle Probanden nahmen an allen drei Messungen teil: Sitzung 1, Sitzung 2 (2-6 Tage nach Sitzung 1), Sitzung 3 (21-34 Tage nach Sitzung 1). Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme an der Studie eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

### **2.2 Scannerdetails und strukturelles MRT**

Das verwendete MRT-Gerät war ein 3 Tesla (T) Scanner „Trio“ (Siemens Medical Solutions, Erlangen). An einem separaten Tag vor der ersten Messung erfolgte zunächst eine strukturelle Messung, die aus einer T1-gewichteten hochauflösenden Aufnahme des Gehirns bestand; Bildgebungsparameter: Repititionszeit (TR) = 2200 ms, Echozeit (TE) = 30 ms, Flipwinkel (flip angle) = 90°, Voxelgröße 1,0 x 1,0 x 1,0 mm<sup>3</sup>, Blickfeld (*field of view*, FoV) = 192 mm<sup>2</sup>, 30 Schichten mit einer Schichtdicke von je 3,0 mm, 102 Bilder).

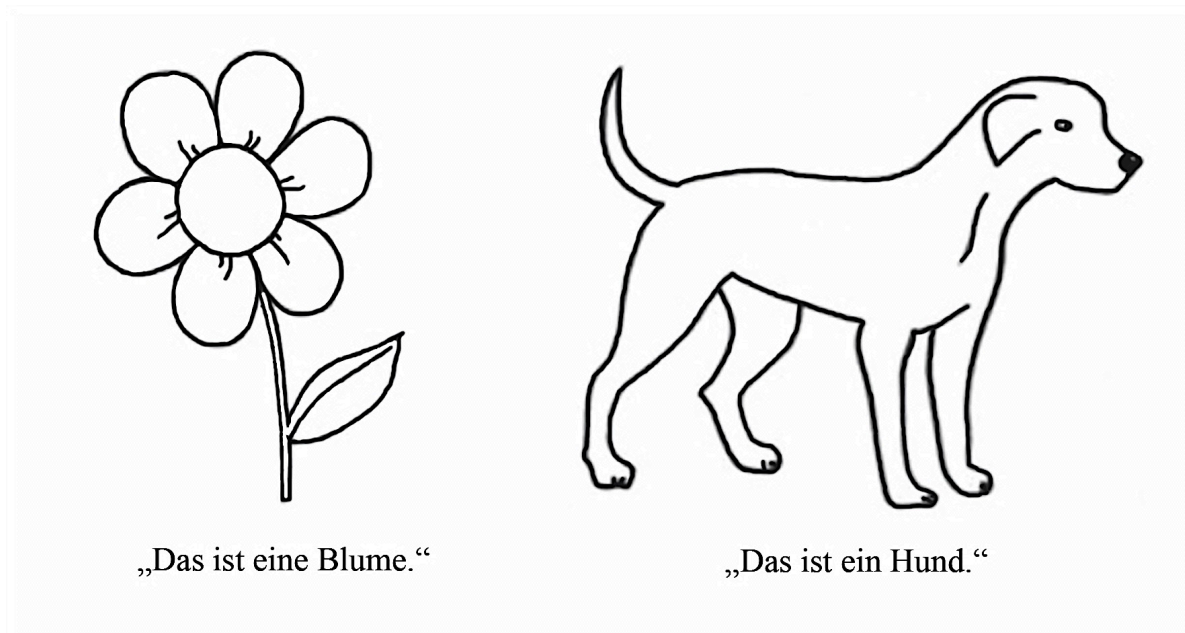
### **2.3 fMRT**

#### **2.3.1 Task**

Die Aktivierung der Sprachregionen erfolgte mittels Benennung von Objekten (*Naming Task*). Während der fMRT-Messungen wurden die Bilder über einen Bildschirm und einen an der MR-Spule befestigten Augenspiegel präsentiert. Die Sprachantworten wurden mittels

Audioübertragung vom Untersucherraum aus notiert und auf Richtigkeit geprüft. Falsche oder fehlende Nennungen wurden von der Analyse ausgenommen.

Alle Bilder waren schwarz-linige Zeichnungen auf weißem Hintergrund, die entweder Objekte aus dem alltäglichen Leben (74 %), Nahrungsmittel (12 %) oder Tiere und Pflanzen (14 %) darstellten. Die Probanden sollten jedes Bild mit dem entsprechenden Substantiv und dem vorangehenden Satz „Das ist ein/eine...“ benennen.



**Abbildung 6. Darstellung der präsentierten Bilder.**

Es wurden 50 Einzelbilder in randomisierter Reihenfolge präsentiert und sollten, wie hier dargestellt, benannt werden.

Die Bilder stammten entweder aus dem Softwarepaket „Nexspeech“ (Nexstim Ltd, Helsinki, Finnland) oder waren modifiziert nach dem standardisierten Bilddatensatz von *J.G. Snodgrass* und *M. Vanderwart* (1980).

U.a. um Zeitverzögerungen durch Überlegen im Scanner zu vermeiden, wurde der *Naming Task* zeitnah vor jeder Messung sowohl außerhalb als auch innerhalb des Scanners mit jedem Proband trainiert. Während des Trainings wurden eventuelle Schwierigkeiten und Fehlerquellen mit den Probanden genau besprochen, um die Fehlerquote möglichst gering zu halten.

### 2.3.2 Bildauswahl

Die Auswahl der Bilder richtete sich nach folgenden Kriterien:

1. Eindeutigkeit des Bildes zur Vermeidung einer verzögerten Objektbenennung.
2. Häufigkeit des Auftretens des Objektes im Alltag (zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, dass jeder Proband das Objekt sofort erkennen und benennen kann).
3. Vermeidung von starken Emotionen wie z.B. Ekel (z.B. Spinne), Trauer (z.B. Kreuz) oder Zuneigung (z.B. Baby); hiermit sollte eine Aktivierung anderer Hirnareale, wie beispielsweise des limbischen Systems, das wesentlich an emotionalen Prozessen beteiligt ist, minimiert werden.
4. Geringe Silbenanzahl (Ein-/Zweisilber) zur Minimierung von Bewegungsartefakten (Ziel: Beendigung des Sprechvorganges vor Beginn der EPI-Messung).

### 2.3.3 fMRT-Akquisitionsparameter

Bei jeder Sitzung wurden exakt die gleichen 50 Einzelbilder gezeigt. Die Reihenfolge war pseudo-randomisiert. Zur Bildpräsentation wurde die Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, <https://www.neurobs.com>) verwendet, welche ein exaktes Timing (Echtzeit) erlaubt. Die Bilder wurden durchschnittlich im Abstand von 11 s präsentiert. In den Ruhephasen zwischen zwei Bildern wurden sogenannte leere Bilder gezeigt, die als schwarzer Bildschirm mit einem kleinen weißen Fixierungskreuz in der Mitte erschienen (sog. „NULL-events“).

Aufgrund der gezielten Variabilität (Jitter) variierte die Bildwiederholungszeit zwischen 9,75 s und 12,25 s. Die Ruhephasen zwischen dem vorhergehenden Scan und der erneuten Stimuluspräsentation variierten entsprechend zwischen 1000 ms und 3500 ms. Die Latenz, die früheste Stimuluspräsentation, wurde auf 1000 ms festgelegt (*Sparse-Sampling* Design, Abb. 7). An den drei Messtagen wurde eine *Gradient-Echo-Planar Imaging* (EPI)-Sequenz angewendet, die zur Erhebung der funktionellen Daten notwendig ist. Die EPI-Sequenz-Messung nahm mit Vorbereitungszeit etwa 30 Minuten in Anspruch. Die EPI-Akquisitionsdauer betrug ca. 2 s. Die übrigen Scannereinstellungen für die EPI-Sequenzen waren wie folgt: TR = 11000 ms, Verzögerung in TR = 9000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90°, Voxelgröße 3,0 x 3,0 x 3,0 mm<sup>3</sup>, FoV = 192 mm<sup>2</sup>, 30 Schichten mit einer Schichtdicke von je 3,0 mm, 79 Bilder.



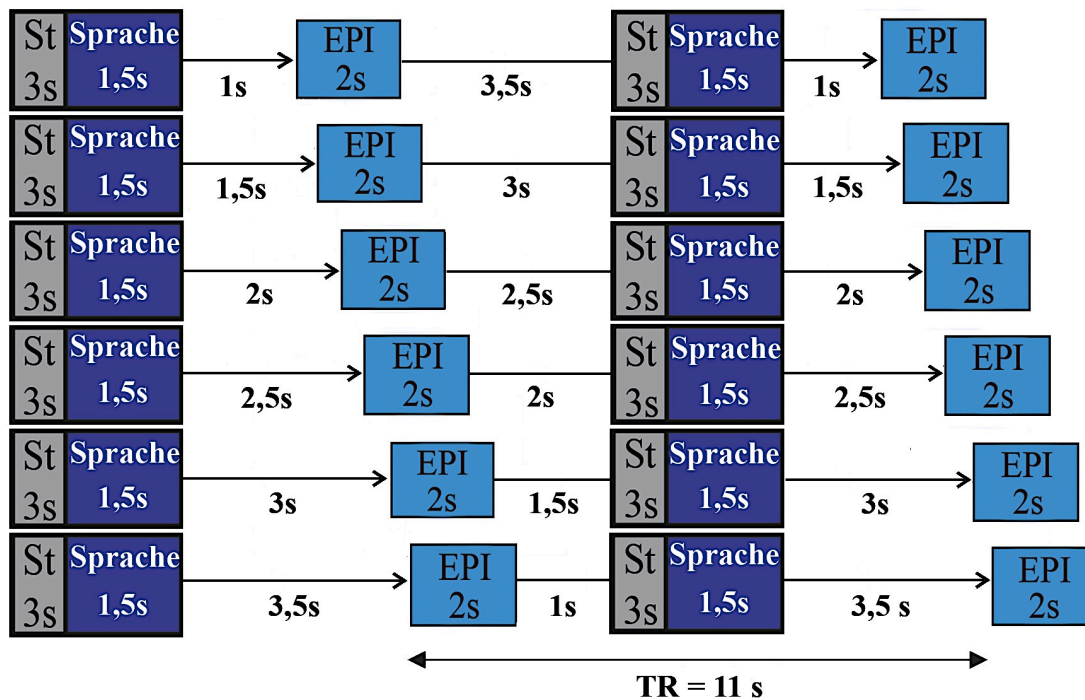


Abbildung 7. *Sparse-Sampling Design*.

Darstellung des *Sparse-Sampling* Designs mit den zugehörigen Zeitangaben. Stimulus-präsentation (St): 3s, Sprachproduktion (Sprache): 1,5s, Jitter: 1s - 3,5s, EPI-Akquisitionsdauer: 2s, Latenz:  $\geq 1s$  bis zur nächsten Stimuluspräsentation. Insgesamt ergibt sich eine TR von 11s.

## 2.4 Vorverarbeitung (Preprocessing)

Die fMRT-Daten wurden unter Benutzung von MatLab (MatLab 2014a: The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) und SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) vorverarbeitet und statistisch analysiert.

Die ersten zwei Bilder wurden als Probenbilder („Dummy Bilder“) von der weiteren Verarbeitung und Analyse ausgeschlossen. Mittels des FSL-Software-Pakets und dem BET-Befehl (*brain extraction tool*, BET) wurde zunächst die hochauflösende T1-gewichtete MR-Volumenaufnahme in zerebrale und extrazerebrale Strukturen, u.a. die Schädelkalotte, Augäpfel und Haut, segmentiert. Der BET-Befehl benutzt hierfür ein verformbares Modell, das sich der Gehirnoberfläche anpasst. Nachdem die extrazerebralen Regionen entfernt worden waren, enthielt das Bild nur noch rein hirnanorganisches Gewebe (117). Das sogenannte „*Skull-stripping*“ scheint die Robustheit im späteren Registrierungs- und Normalisierungsprozess zu verbessern, da die strukturellen MR-Aufnahmen im Gegensatz zu dem standardisierten Gehirn viel extrazerebrales Gewebe enthalten (49).

Während der fMRT-Messung können physiologische Bewegungen (grobe Kopfbewegungen bis hin zu Bewegungen auf Grund kardialer und respiratorischer Zyklen) kaum verhindert werden. Bewegungsartefakte stellen daher die häufigste Fehlerquelle dar (101), (140). Leichte Veränderungen der Kopfposition führen dazu, dass das Gehirn zunehmend verschoben und verdreht abgebildet wird. Diese Bewegungseffekte wurden im ersten Schritt der Vorverarbeitung korrigiert (*Realignment*). Dabei wurde jedes Einzelbild in seiner Position im Raum entlang der x-, y-, z-Achse genau definiert und damit die durch Bewegung verursachte Verschiebung der Bilder errechnet. Danach wurden alle Bilder mittels der Korrekturparameter Translation (3 Parameter: x, y, z) und Rotation (3 Parameter: *pitch*, *roll*, *yaw*) re-positioniert und mit dem Referenzbild möglichst zur Deckung gebracht (*Rigid-Body-Transformation*). Als Referenzbild diente das erste Bild der Zeitserie (67).

Die bewegungskorrigierten funktionellen EPI-Volumina wurden im zweiten Schritt der Vorverarbeitung (*Preprocessing*) mit den entsprechenden hochauflösenden T1-gewichteten anatomischen Aufnahmen koregistriert. Unter Koregistrierung versteht man die räumliche Abgleichung der gemeinsamen Informationen der strukturellen und funktionellen Datensätze. Um gleiche anatomische Strukturen verschiedener Probandengehirne aufeinander abzubilden und die Ergebnisse unter den Probanden besser vergleichen zu können, wurden die Bilder auf das Referenzgehirn „MNI-152“ des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert. Die Normalisierung läuft mittels automatisierter Algorithmen ab, die die Unterschiede zwischen den Probandengehirnen und dem standardisierten Raum minimieren. Dies geschieht mit Hilfe von linearer und nicht-linearer Transformation (49). Nachdem die Bilder zunächst in graue und weiße Substanz segmentiert wurden, fand im ersten Schritt die lineare Transformation statt. Hierbei wurde das Gehirn in seiner Größe und Position global angepasst. Im zweiten Schritt folgte die nicht-lineare Transformation, wobei Deformierungen einzelner Strukturen, Scherung und Skalierung des Gehirns lokal angepasst wurden. Nach der Normalisierung befanden sich die gleichen anatomischen Strukturen jedes individuellen Probandengehirns an denselben MNI-Koordinaten (67).

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung erfolgte die Glättung mit einem Gauß'schen Filter (*Smoothing*). Hierbei wurden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze entfernt, indem die Grauwerte jedes Bildpunktes (Voxel) mit denen seiner benachbarten Bildpunkte unter Benutzung einer Filtermaske (Kernel) mit Halbmaximalbreite (FWHM = Full width at half maximum) von 8 mm abgeglichen wurden. Dies geschah, indem hohe räumliche Frequenzen aus dem Signal herausgefiltert und niedrige Frequenzen hervorgehoben wurden. Dadurch

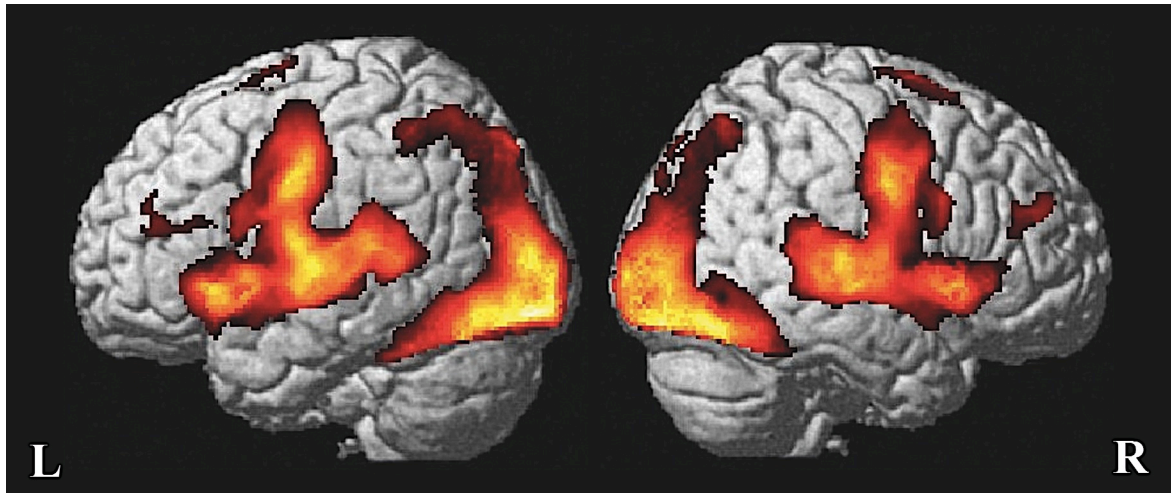
wurde letztlich die anatomische und funktionelle Variabilität unter den Probanden reduziert (67). Die Größe des Kernels wurde so gewählt, dass sowohl eine möglichst große räumliche Auflösung, als auch ein möglichst günstiges Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise ratio*) vorlag (144). Letzteres erleichtert die Unterscheidung zwischen Veränderungen des BOLD-Signals und Rauschen (143).

Während der fMRT-Messungen wurde die Sprache der Probanden auf Tonband aufgezeichnet und die Tonspuren anschließend mit „Audacity“ ausgewertet. Ziel dieser Auswertung war die Überprüfung des *Naming Tasks*, um falsche Benennungen der Bilder ausschließen zu können. Als *Onset* wurde der Zeitpunkt des Beginns der Bildpräsentation aus den Logfiles verwendet.

## **2.5 Statistische Datenanalyse**

Die Datenanalyse wurde mit dem normalisierten Datensatz der funktionellen fMRT-Daten durchgeführt. Die Daten wurden statistisch auf Aktivitätsunterschiede analysiert. Hierzu diente ein univariates Allgemeines Lineares Modell (*General Linear Model*, GLM). In der fMRT-Datenanalyse wird angenommen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der neuronalen Stimulation und der BOLD-Antwort besteht. Das GLM modelliert die Datenmatrix als Summe aus dem Produkt von Designmatrix und Parametermatrix mit der Fehlermatrix (69). Das bedeutet, dass das BOLD-Signal jedes einzelnen Voxel unter Berücksichtigung von gewichteten Regressoren und einem Fehlerwert ausgedrückt werden kann. Als Regressor wurden u.a. die Realignmentparameter mit einbezogen.

Zur Bestimmung der funktionellen Aktivitätsareale wurde ein Kontrast aufgestellt, um alle in diesem Fall uninteressanten Prädiktoren (hier: keine Sprache) auszuschließen. Für jede Sitzung wurde eine Bedingung festgelegt (Bedingung 1 = Sprache). Für diese Bedingung wurde dem Stimulus (präsentiertes Bild) der Wert 1 und der Ruhephase der Wert 0 zugeordnet. Mittels eines t-Tests wurde anschließend berechnet welches Voxel im Vergleich zur Ruhephase signifikant aktiviert wurde. Für jedes Voxel des Datensatzes jedes Probanden wurde ein t-Wert ermittelt. Zur Visualisierung der funktionellen Aktivitätsareale wurden diese auf ein Standardgehirn projiziert (Abb. 8).



**Abbildung 8. Projektion der Aktivitätsareale auf ein Standardgehirn.**

Die sprach- bzw. Task-assoziierten Aktivitätsareale wurden auf ein MNI-Standardgehirn projiziert. Zu sehen ist die Aktivierung des *IFG*, des *STG*, des motorischen Areal *MI* sowie des visuellen Kortex.

In der Studie wurden insgesamt sieben Gehirnregionen (ROI) näher untersucht: *IFG (l/r)*, *MI (l/r)*, *STG (l/r)*, *SMA* (Tbl. 1).

**Tabelle 1. Regions of interest und die korrespondierenden Brodmann-Areale. (24).**

ROI	Area nach K. Brodmann (1909)
Gyrus frontalis inferior (IFG) links/rechts	BA 44, BA 45
Medialer und posteriorer Gyrus temporalis superior (STG) links/rechts	BA 22, BA 21, BA 39, BA 40, BA 41, BA 42
Supplementär-motorischer Kortex und prämotorischer Kortex (SMA/prä-SMA)	BA 6
Primär motorischer Kortex auf dem Gyrus präcentralis (M1) links/rechts	BA 4

Für die Einzelanalysen der ROI wurden aufgrund unterschiedlich starker Aktivierungen unterschiedliche Korrekturen angewendet. Bei den in Tabelle 2 angegebenen Korrekturen handelt es sich um die strengste mögliche Korrektur für die jeweilige ROI. Bei zwei Probanden musste rechtshemisphärisch bzw. bihemisphärisch für den *IFG* eine schwächere Korrektur gewählt werden ( $p < 0,5$ , unkorrigiert), ansonsten wurden die unten genannten Korrekturen bei allen Probanden und Sitzungen angewendet (Tbl. 2).

**Tabelle 2. Korrekturen und Signifikanzschwellen T.**

ROI	Korrektur	T-Wert
M1 links/rechts	p < 0,05, family-wise error (FWE)-korrigiert	4,90
STG links/rechts, SMA	p < 0,001, unkorrigiert	3,13
IFG links/rechts	p < 0,01, unkorrigiert	2,35

Es wurden Gruppenanalysen von jeder der drei Sitzungen über alle 16 Probanden ( $p < 0,05$ ; *family-wise error* (FWE)-korrigiert), sowie eine gesamte Gruppenanalyse über alle Sitzungen und alle Probanden angefertigt. Für die Gruppenanalysen wurde eine voll-faktorielle Varianzanalyse ( $p < 0,05$ ; FWE-korrigiert;  $T = 5,40$ ) unter Benutzung eines Modells zufälliger Effekte gerechnet.

## 2.6 Lateralitätsindex

Zur Testung der Lateralisierung der Sprachareale wurde der Lateralitätsindex (LI) über alle ROI mit folgender Formel berechnet:

$$LI = \frac{L - R}{L + R} \times 100$$

### Formel 1. Lateralitätsindex.

Dabei repräsentiert L die Anzahl an Voxel innerhalb der linken Hemisphäre und R die Anzahl an Voxel innerhalb der rechten Hemisphäre. Ein Wert von  $> +50$  zeigt dabei eine starke Dominanz der linken Hemisphäre an; ein Wert von  $< - 50$  eine starke Dominanz der rechten Hemisphäre ( $25 < LI \leq 50$ : schwache Linkslateralisierung;  $- 25 < LI \leq 25$ : bilaterale Aktivierung;  $- 50 > LI \geq - 25$ : schwache Rechtslateralisierung) (106), (107), (122).

## 2.7 Statistische Reliabilitätsmessungen

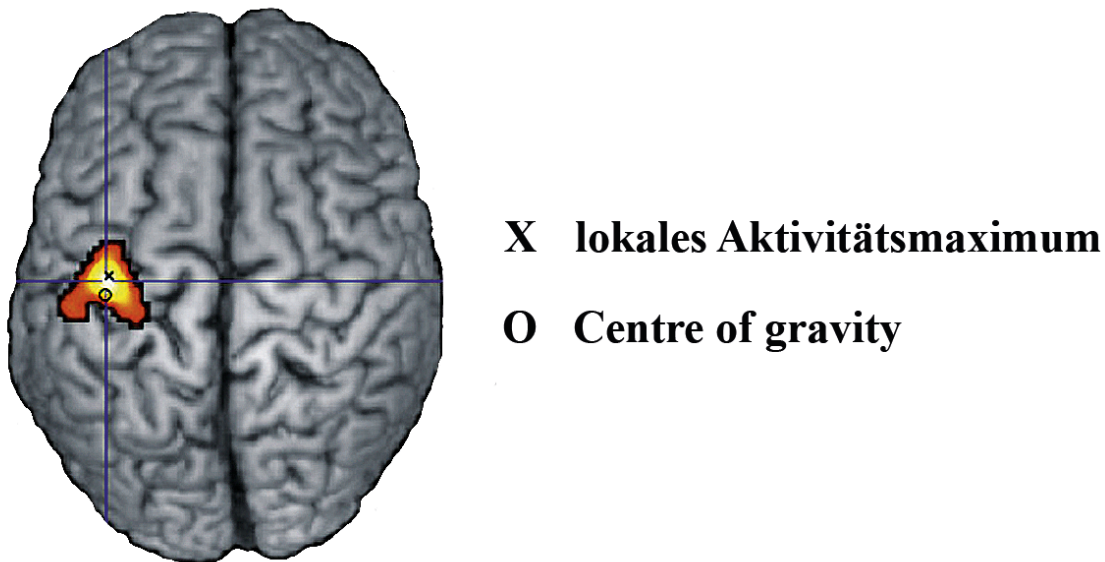
### 2.7.1 Lokale Aktivierungsmaxima

Die lokalen Aktivitätsmaxima (LAM) mit den MNI-Koordinaten in den links-rechts (x), anterior-posterior (y) und superior-inferior (z) Achsen wurden in Form von signifikant aktivierten Voxel identifiziert. Es wurden bei jedem Probanden und bei jeder Sitzung die LAM der insgesamt sieben ROI (Tbl. 1) bestimmt. Dabei wurden die oben genannten Korrekturen verwendet (Tbl. 2). Über alle Probanden und Sitzungen gab es bezüglich des rechts- bzw. bihemisphärischen *IFG* insgesamt vier Ausnahmen, wobei aufgrund sehr

geringer Aktivität eine schwächere Korrektur ( $p < 0,05$ , unkorrigiert) gewählt werden musste. Die Schwelle der signifikanten Voxel lag hier bei  $T = 1,65$ .

### 2.7.2 Masseschwerpunkte (Centres of Gravity)

Während die LAM den Ort der maximalen Aktivität innerhalb einer Region repräsentieren, zeigen die Masseschwerpunkte (*Centres of Gravity*, CoG) das Aktivitäts-„Zentrum“ innerhalb der jeweiligen ROI unter Berücksichtigung der t-Werte jedes einzelnen Voxel dieser Region an (144).



**Abbildung 9. Darstellung eines Aktivitätsclusters.**

Die Abbildung zeigt exemplarisch einen Aktivitätscluster auf dem linkshemisphärischen *MI* (motorische Handregion). Die anatomischen Lokalisationen des LAM (X) sowie des CoG (O) sind innerhalb des Aktivitätsclusters gekennzeichnet. Modifiziert nach (144).

Dafür wurden mit dem Programm MRICro die aktivierten Cluster der entsprechenden ROI von der restlichen Gehirnaktivität (z.B. den visuellen Arealen) isoliert (144). Nach Auslesen der MNI-Koordinaten aller Voxel der Cluster mittels eines MatLab-Skripts (MatLab 2014a) und der jeweiligen t-Werte für jede Region wurden schließlich die CoG auf Basis der MNI-Koordinaten  $x$ ,  $y$  und  $z$  sowie der t-Werte unter Benutzung folgender Formel in Excel (Microsoft Excel, 2011) berechnet (141):

$$\text{CoG} = \sum_i \frac{\bar{a}(x_i, y_i, z_i) x_i}{a_{i, \max}}, \sum_i \frac{\bar{a}(x_i, y_i, z_i) y_i}{a_{i, \max}}, \sum_i \frac{\bar{a}(x_i, y_i, z_i) z_i}{a_{i, \max}} / \sum_i \frac{\bar{a}}{a_{i, \max}}$$

### **Formel 2. Centres of Gravity.**

Dabei ist  $\bar{a}$  der t-Wert eines Voxel an der MNI-Koordinate  $x_i, y_i, z_i$  und  $a_{i,ax}$  der maximale t-Wert aller in die Messung eingeschlossenen Voxel.

### **2.7.3 Euklidische Distanzen**

Die Euklidische Distanz (*Euclidean distance*, ED) gehört zu den statistischen Distanzmaßen und dient der Ermittlung der Unähnlichkeit zweier Punkte mit den Koordinaten  $x, y$  und  $z$  (37). Je größer die Distanz, desto unähnlicher die untersuchten Punkte. In der statistischen Analyse der fMRT wurde zur Ermittlung der Unterschiede der Koordinaten der LAM, sowie der CoG zwischen den Sitzungen für jede Region folgende Formel herangezogen (37):

$$ED = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}$$

### **Formel 3. Euklidische Distanzen.**

Dabei repräsentieren die MNI-Koordinaten  $x_1, y_1, z_1$  Sitzung 1,  $x_2, y_2, z_2$  Sitzung 2 (bzw. Sitzung 3).

Die ED der LAM wurde mit Excel (Microsoft Excel, 2011) für beide Zeitintervalle zwischen Sitzung 1 und 2 (kurz) und Sitzung 1 und 3 (lang) innerhalb jedes Probanden und jeder Region ermittelt (37). Nach gleichem Prinzip erfolgte die Berechnung der ED der CoG.

Es wurden für jede Region jeweils die Mittelwerte über alle Probanden im kurzen sowie im langen Zeitintervall und die Standardabweichung der LAM und der CoG bestimmt. Weiterhin wurde ein Gesamtmittelwert und eine Gesamtstandardabweichung der ED über alle Probanden und alle Regionen für beide Zeitintervalle berechnet.

Für die ED wurden eine multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) gerechnet und mit zweiseitigen gepaarten t-Tests innerhalb jeder Region, jeweils für die LAM und für die CoG das kurze und das lange Zeitintervall miteinander verglichen. Innerhalb des kurzen bzw. des langen Zeitintervalls wurde mittels zweiseitigem gepaartem t-Test die Regionen links den jeweils entsprechenden Regionen rechts gegenübergestellt. Für jede Region und jeden Zeitabstand wurden die LAM und die CoG miteinander verglichen.

### **2.7.4 Intersektionsvolumina**

Für jeden Probanden und jede Region wurde mit dem FSL-Befehl „fslstats“ („FMRIB Software Library“, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, University of Oxford) im 3D-Raum unter Benutzung von binarisiertem Bildmaterial die Voxelanzahl pro Cluster und

die Volumengröße des Clusters (in  $\text{mm}^3$ ) ausgelesen. Mit dem Befehl „fslmaths“ wurden die Bilder der Sitzung 1 mit den Bildern der Sitzung 2 bzw. 3 multipliziert (Berechnung des überlappenden Volumens) und wie oben beschrieben die Voxelanzahl und Volumengröße erneut ausgelesen.

Durch Teilen der Volumengröße der multiplizierten Bilder (entsprechend der geometrischen Schnittmenge, Intersektionsvolumina (IV 1/2 und 1/3) durch die Volumengröße einer Referenz-Sitzung (z.B. Zeitpunkt 1) ergab sich das Verhältnismaß der räumlichen Überlappung, anteilig zum Gesamtvolumen der Referenz-Sitzung der Areale (*intersection ratio*, IR). Für die Überlappung aller drei Sitzungen (IR 1/2/3) wurde das multiplizierte Bild aus den Sitzung 1 und 2 erneut mit Sitzung 3 multipliziert, so dass sich die geometrische Schnittmenge aller drei Sitzungen ergab. Anschließend wurden Voxelanzahl und Volumengröße ausgelesen. Für jede ROI und jedes untersuchte IR wurden der Mittelwert der IR über alle Probanden, sowie die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (*standard error of the mean*, SEM) ermittelt.

Für die IR wurde zunächst eine multifaktorielle ANOVA und anschließend zweiseitige gepaarte t-Tests berechnet, um die Überlappung der Sitzungen 1 und 2 gegen die Überlappung der Sitzungen 1 und 3 für jede Region zu vergleichen. Bei den Überlappungen der Sitzungen 1 und 2, 1 und 3 und aller drei Sitzungen wurden die Regionen links gegen die jeweils entsprechenden Regionen rechts getestet.

### **2.7.5 Varianzanalyse**

Mit SPSS wurde eine Varianzanalyse (*Analysis of variance*, ANOVA) der IR und der ED berechnet. Für die ED wurde zunächst eine 3-faktorielle ANOVA mit den Faktoren LAM und CoG (2 Stufen), Zeitintervall (2 Stufen: Sitzung 1/2, Sitzung 1/3) und Region (7 Stufen: *IFG* links/rechts, *STG* links/rechts, *MI* links/rechts, *SMA*) gerechnet. Da eine Separation der verbundenen Cluster und damit auch der CoG für die *SMA* der linken und rechten Hemisphäre nicht sinnvoll erschien, wurde diese Region von der Gesamtanalyse zu Unterschieden zwischen den Hemisphären ausgeschlossen. Dafür wurde eine 4-faktorielle ANOVA mit den Faktoren LAM und CoG (2 Stufen), Zeitintervall (2 Stufen), Region (3 Stufen: *IFG*, *STG*, *MI*, ohne *SMA*) und Hemisphäre (2 Stufen: links und rechts) gerechnet. Um die *SMA* nichtsdestotrotz in die Analyse der Hemisphären miteinzubeziehen wurde separat für die LAM eine 3-faktorielle ANOVA gerechnet mit den Faktoren Zeitintervall (2 Stufen), Region (4 Stufen: *IFG*, *STG*, *MI*, *SMA*) und Hemisphäre (2 Stufen). Bei Vergleichen der ROI untereinander wurde das bihemisphärische Gesamt-Cluster *SMA* bestimmt und analog zur



Hemisphärendominanz und der stärkeren Aktivierung der linken Hemisphäre zugeordnet. Daher beziehen sich die Vergleiche zwischen der *SMA* und anderen Regionen stets auf die linke Hemisphäre.

Für die CoG wurde eine weitere ANOVA gerechnet mit den Faktoren Zeitintervall (2 Stufen), Region (3 Stufen, ohne *SMA*) und Hemisphäre (2 Stufen).

Zeigten sich bei den Haupt- oder Interaktionseffekten im Mauchly-Test auf Sphärizität signifikante Unterschiede zwischen den Variablen, wurde der Greenhouse-Geisser Korrekturfaktor (GG) angewendet.

Für die 3-faktorielle ANOVA der IR wurden die Faktoren Region (7 Stufen), Zeitintervall (2 Stufen) und Hemisphäre (2 Stufen) berücksichtigt. Für alle Faktoren und Interaktionseffekte wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität bestimmt. Eine weitere ANOVA wurde gerechnet mit den Faktoren Region (3 Stufen, ohne *SMA*), Hemisphäre (2 Stufen) und Zeitintervall (2 Stufen).

#### **2.7.6 Test-Retest Reliabilität**

Zur Bestimmung der TRR wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (*Intraclass Correlation Coefficient*, ICC), auch genannt Reliabilitätskoeffizient, verwendet. Er beschreibt die Stabilität der Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden in Bezug auf die Stärke der Gehirnaktivierung über die Zeit (21). Die ICC-Werte reichen von -1 bis 1. Dabei weist ein ICC = 0 darauf hin, dass keine Beziehung zwischen den Test- und Retest-Werten existiert. Ein ICC = 1 bedeutet eine perfekte Übereinstimmung der Test- und Retest-Werte über die Zeit und alle drei Sitzungen (16). Liegt die Übereinstimmung zwischen 75 und 100% ( $0,75 \leq \text{ICC} \leq 1$ ) bezeichnet man die Ergebnisse als hoch bzw. exzellent reliabel. Werte von  $0,6 \leq \text{ICC} < 0,74$  werden als gut reliabel und  $0,4 \leq \text{ICC} < 0,59$  als ausreichend reliabel eingestuft. Werte von  $\text{ICC} < 0,4$  zeigen eine schwache TRR an (32).

Zunächst wurden die ICC der x-, y- und z-Koordinaten der LAM und der CoG für jede ROI über alle drei Sitzungen sowie für die Sitzungen 1/2 und 1/3 bestimmt. Es wurde jeweils für die LAM und die CoG für jede ROI ein ICC-Median über alle Koordinaten sowie ein Gesamt-Median berechnet. Die ICC der LAM und der CoG wurden mit zweiseitigem gepaartem t-Test anhand ihrer x-, y- und z-Koordinaten sowie der ROI miteinander verglichen. Weiterhin wurden die linke und rechte Hemisphäre gegeneinander getestet. Nach Multiplikation der binarisierten Summenkarte mit jeder Sitzung jedes Probanden wurden die Voxel im MNI-Space mittels MatLab-Skript ausgelesen und die ICC mit den unten genannten Formeln in Excel berechnet.

Für die Analyse der Reliabilität des räumlich-normalisierten Datensatzes auf Ebene eines einzelnen Voxel über alle Probanden wurde der  $ICC_{(1,1)}$  mit folgenden Formeln berechnet (83), (115):

$$ICC_{(1,1)} = \frac{MSB - MSW}{MSB + (k - 1)MSW}$$

**Formel 4. Intraklassen-Korrelationskoeffizient.**

Hierbei repräsentiert MSB die mittlere Summe zum Quadrat zwischen den Probanden, MSW die mittlere Summe zum Quadrat innerhalb eines Probanden,  $k$  die Anzahl der Sitzungen und  $n$  die Anzahl der Probanden (144). Daher lauten die Formeln für MSB und MSW wie unten folgt.

$$MSB = k \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x} \dots)^2 / (n - 1)$$

**Formel 5. Varianz zwischen den Probanden.**

$$MSW = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{x} \dots)^2 / n(k - 1)$$

**Formel 6. Varianz innerhalb eines Probanden.**

Der  $ICC_{(1,1)}$  wurde unter allen möglichen Berechnungsvarianten des ICC ausgewählt, da er annimmt, dass durch die mehrfach wiederholten Sitzungen ein Lerneffekt entsteht (56).

In dieser Studie wurden alle multiplen Vergleich *false-discovery-rate* (FDR)-korrigiert (14).

### 3. Ergebnisse

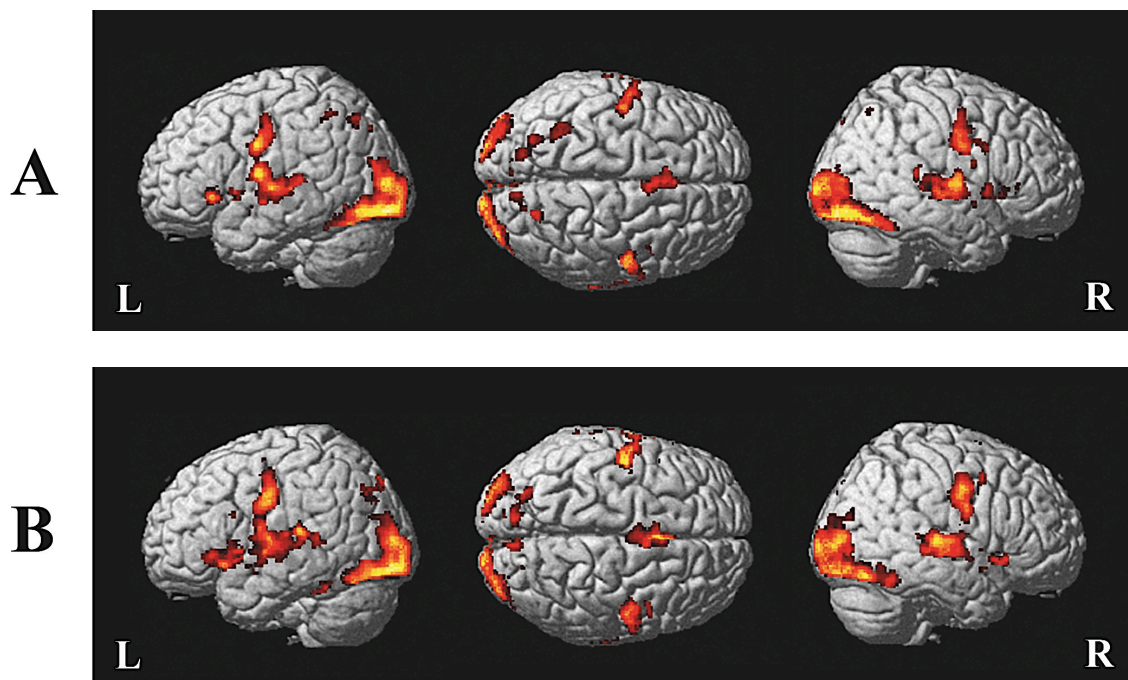
#### 3.1 Durchführbarkeit

Jeder der 16 Probanden nahm an allen drei Sitzungen teil. Das Training vor jeder Sitzung, sowie die Sitzungen selbst wurden von allen Probanden ohne Fehler absolviert.

Die statistische Analyse der BOLD-Effekt-assoziierten Daten lieferte Aktivitätsareale für alle Probanden, alle Sitzungen und alle untersuchten Regionen.

Die Verschiebung zwischen den einzelnen EPI-Bildern aufgrund der Bewegungseffekte in allen Bewegungsebenen betrug über alle Probanden und alle Sitzungen  $1,3 \pm 0,9$  mm.

Die Gruppenanalysen über alle Probanden für jede Sitzung und über alle Sitzungen zeigten die in Abbildung 10 dargestellten Aktivierungsmuster. Für die Gruppenanalyse über alle Probanden und alle Sitzungen wurden die x-, y- und z-Koordinaten der LAM für jede Region gewählt (Tbl. 3).



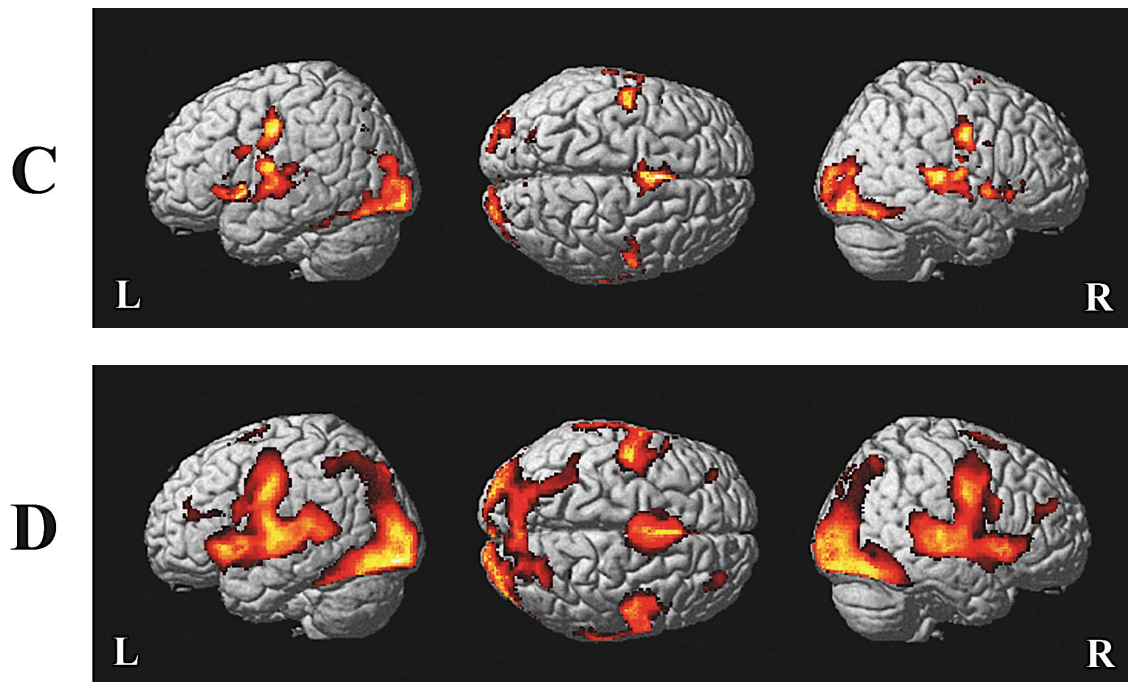


Abbildung 10. Gruppenanalyse über alle Probanden ( $p < 0,05$ , FWE-korrigiert).

A: Sitzung 1, B: Sitzung 2, C: Sitzung 3, D: alle Sitzungen.

Tabelle 3. MNI-Koordinaten der lokalen Aktivierungsmaxima.

Die Tabelle zeigt die Koordinaten (x, y, z) in der Gruppenanalyse über alle Probanden und Sitzungen.

ROI	MNI-Koordinaten			T-Werte
	x	y	z	
IFG links	-52,5	19,5	4,5	4,87
IFG rechts	48	25,5	0	5,14
STG links	-58,5	-33	10,5	9,53
STG rechts	63	-33	3	9,75
M1 links	-46,5	-9	34,5	15,91
M1 rechts	49,5	-9	31,5	15,01
SMA links	-3	0	55,5	9,42
SMA rechts	3	4,5	58,5	11,27

### 3.2 Lateralisierung

Es gab keine klare Lateralisierung der Aktivierungsareale der ROI in Richtung einer Hemisphäre bei einem mittleren LI über alle Sitzungen von  $10 \pm 18$  (Sitzung 1:  $9 \pm 15$ , Sitzung 2:  $9 \pm 21$ , Sitzung 3:  $11 \pm 20$ ). Das heißt, es lag eine bilaterale bis schwach linkslateralisierte Aktivierung vor. Die Reliabilität des LI über alle ROI war bei einem ICC von 0,48 für das kurze und 0,34 für das lange Zeitintervall eher gering.

### 3.3 Euklidische Distanzen

Die ED der Koordinaten der LAM im kurzen Zeitintervall schwankten zwischen 0 mm und 25 mm je nach Region. Entsprechend ergab die statistische Analyse der drei Haupteffekte ein signifikantes Ergebnis für den Faktor „Region“ ( $F_{6,90} = 3,774$ ;  $p = 0,008$ ; GG-korrigiert). Die Faktoren „LAM/CoG“ und der Faktor „Zeitintervall“ hatten dagegen keinen signifikanten Effekt.

Der Interaktionseffekt „LAM/CoG“ x „Region“ zeigte in der 3-faktoriellen ANOVA einen statistischen Trend ( $F_{6,90} = 2,176$ ;  $p = 0,098$ ; GG-korrigiert). Alle anderen Interaktionseffekte waren nicht signifikant.

In der 4-faktoriellen ANOVA mit dem zusätzlichen Faktor „Hemisphäre“ unter Auslassung der SMA (keine Unterscheidung zwischen linker und rechter Hemisphäre in den CoG) ergab sich ein signifikantes Ergebnis für den Faktor „Region“ ( $F_{6,90} = 6,960$ ;  $p = 0,004$ ; GG-korrigiert) sowie für den Interaktionseffekt „LAM/CoG“ x „Region“ ( $F_{6,90} = 4,572$ ;  $p = 0,022$ ; GG korrigiert). Alle anderen Faktoren waren nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigte sich also, dass der Faktor „Region“ sowohl als Haupteffekt als auch in der Interaktion die ED der LAM und CoG signifikant beeinflusst. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den LAM und CoG, den Hemisphären sowie zwischen den verschiedenen Zeitintervallen.

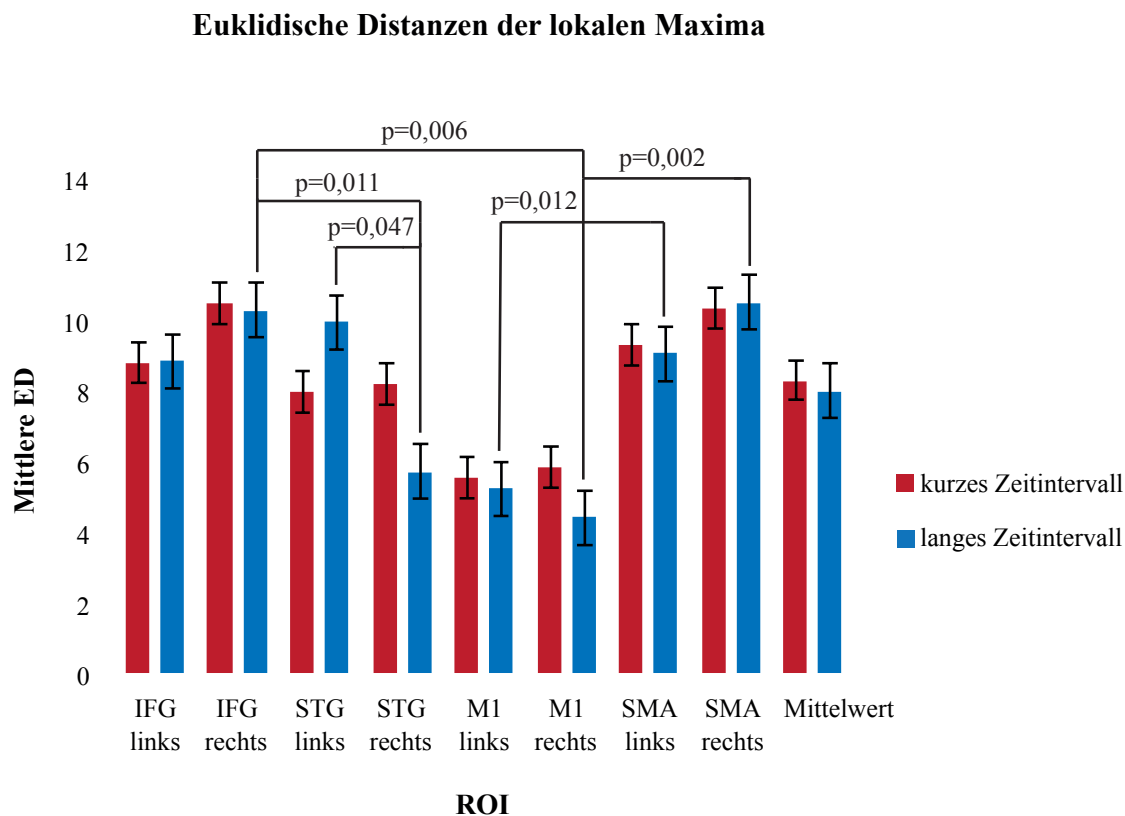
#### 3.3.1 Euklidische Distanzen der lokalen Aktivitätsmaxima

##### Vergleich der Regionen

Im direkten Vergleich zeigten die beiden motorischen Areale *MI* und *SMA* im kurzen Zeitintervall einen statistischen Trend in beiden Hemisphären (links: *MI*:  $5,54 \pm 3,89$  mm; *SMA*:  $9,30 \pm 4,81$  mm;  $p = 0,068$ ; rechts: *MI*:  $5,84 \pm 3,75$  mm; *SMA*:  $10,34 \pm 4,89$  mm;  $p = 0,054$ ) mit kürzeren ED für den *MI* (Abb. 11). Im langen Zeitintervall waren die ED der motorischen Regionen *MI* und *SMA* signifikant unterschiedlich (links: *MI*:  $5,23 \pm 3,49$  mm; *SMA*:  $9,04 \pm 5,89$  mm;  $p = 0,012$ ; rechts: *MI*:  $4,41 \pm 2,99$  mm; *SMA*:  $10,51 \pm 4,79$  mm;  $p = 0,002$ ). Es zeigten sich dabei in allen Vergleichen signifikant kürzere ED für die Region *MI* gegenüber der *SMA* (Abb. 11).

Beim Vergleich der nicht-(supplementär-)motorischen Sprachareale zeigte sich eine signifikant kürzere ED für den rechtshemisphärischen *STG* gegenüber dem rechten *IFG* im langen Zeitintervall (rechts: *STG*:  $5,72 \pm 4,71$  mm; *IFG*:  $10,28 \pm 5,17$  mm;  $p = 0,011$ ), wohingegen auf der linken Hemisphäre kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Regionen ermittelt wurden. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied im kurzen

Zeitintervall. Vergleicht man nun die motorischen Areale mit den Spracharealen über alle Probanden ergab sich nur im langen Zeitintervall und für die rechte Hemisphäre ein signifikanter Unterschied, nämlich eine kürzere ED für den *M1* im Vergleich zum *IFG* (rechts: *M1*:  $4,41 \pm 2,99$  mm; *IFG*:  $10,28 \pm 5,17$  mm;  $p = 0,006$ ) (Abb. 11).



**Abbildung 11. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima.**

Mittlere ED der LAM über alle Probanden für jede untersuchte Region in dem kurzen (rot) und langen (blau) Zeitintervall zwischen den fMRT-Messungen. Rechts im Diagramm ist die mittlere ED der Koordinaten über alle Probanden und ROI dargestellt. Die signifikanten Ergebnisse des t-Test-Vergleichs zwischen den Zeitintervallen, Hemisphären und Regionen sind mit dem zugehörigen p-Wert dargestellt (FDR-korrigiert). Fehlerbalken: Standardfehler (*standard error of the mean*, SEM).

### Vergleich der Hemisphären

Die ED des *M1* und der *SMA* waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Hemisphären (Abb. 11). Bezüglich der Sprachareale zeigte sich ein ähnliches Bild. Für den *STG* gab es jedoch im langen Zeitintervall eine signifikant kürzere ED des

rechtshemisphärischen Areal gegenüber dem linkshemisphärischen Areal (links:  $9,94 \pm 6,33$  mm; rechts:  $5,72 \pm 4,71$  mm;  $p = 0,047$ ) (Abb. 11).

### **Vergleich der Zeitintervalle**

Der Gesamtmittelwert der ED der Koordinaten der LAM über alle Probanden und alle Regionen im kurzen Zeitintervall betrug  $8,30 \pm 1,85$  mm und im langen Zeitintervall  $8,00 \pm 2,47$  mm (Abb. 11). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Zeitintervalle für die einzelnen ROI.

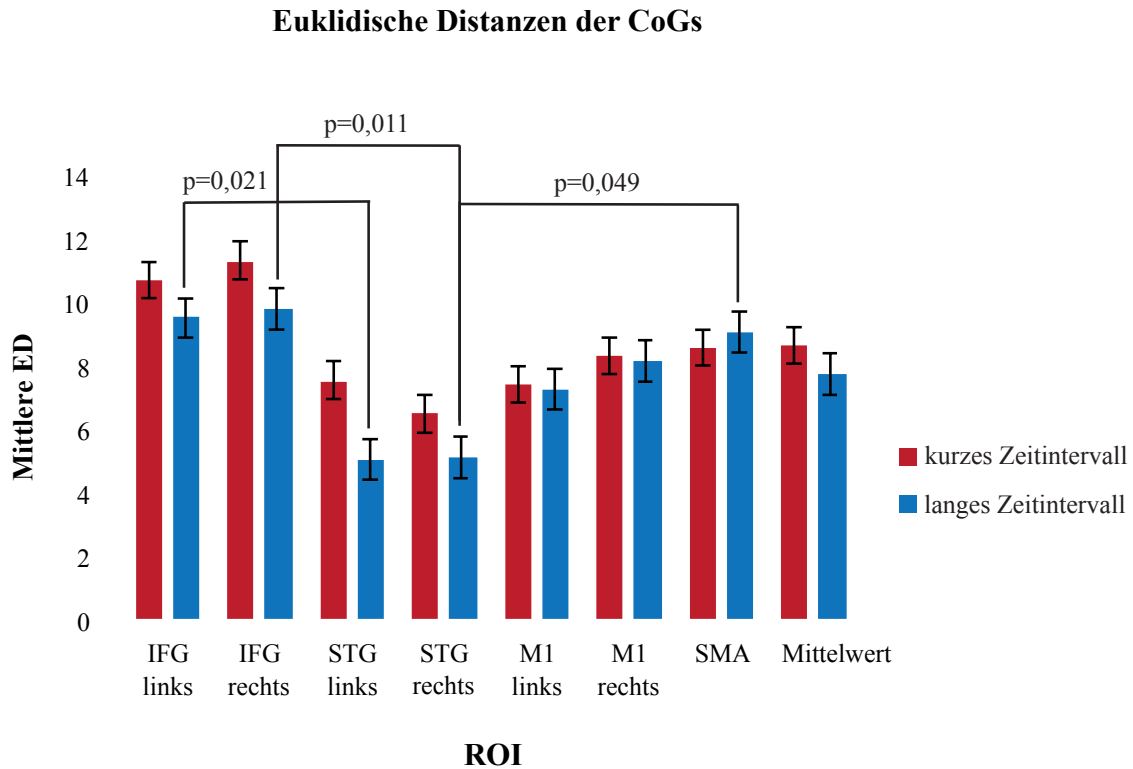
### **3.3.2 Euklidische Distanzen der Centres of Gravity**

#### **Vergleich der Regionen**

Der Faktor „Region“ zeigte in der oben genannten Varianzanalyse ein signifikantes Ergebnis. Anders als bei den LAM, zeigte sich bei den CoG für den Vergleich beider motorischen Areale, *MI* und *SMA*, kein signifikanter Unterschied.

Beim Vergleich der Sprachareale, *IFG* und *STG*, im kurzen Zeitintervall ergab sich für die rechte Hemisphäre ein statistischer Trend ( $p = 0,068$ ) mit kürzeren ED für den *STG* (Abb. 12). Ebenso waren die Sprachareale im langen Zeitintervall signifikant unterschiedlich mit wiederum kürzeren ED für den *STG* auf beiden Hemisphären (links: *STG*:  $5,04 \pm 2,59$  mm; *IFG*:  $9,48 \pm 6,35$  mm;  $p = 0,021$ ; rechts: *STG*:  $5,08 \pm 2,69$  mm; *IFG*:  $9,77 \pm 4,13$  mm;  $p = 0,011$ ).

Anders als bei den LAM ergab der Vergleich der motorischen Areale mit den Spracharealen über alle Probanden kaum signifikante Ergebnisse. Nur im langen Zeitintervall zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem rechtshemisphärischen *STG* und der *SMA* (rechts: *STG*:  $5,08 \pm 2,69$  mm; *SMA*:  $9,05 \pm 5,21$  mm;  $p = 0,049$ ), wobei der *STG* kürzere ED aufwies. Linkshemisphärisch ergab sich für die beiden ROI ein statistischer Trend zugunsten des *STG* mit kürzeren ED ( $p = 0,066$ ) (Abb.12).



**Abbildung 12. TRR der Centres of Gravity.**

Mittlere ED der CoG über alle Probanden für jede untersuchte Region in dem kurzen ( rot) und langen (blau) Zeitintervall zwischen den fMRT-Messungen. Rechts im Diagramm ist die mittlere ED der Koordinaten über alle Probanden und alle untersuchten Regionen dargestellt. Die signifikanten Ergebnisse des t-Test-Vergleichs zwischen den Zeitintervallen, Hemisphären und Regionen sind mit dem zugehörigen p-Wert dargestellt (FDR-korrigiert). Fehlerbalken: SEM.

### Vergleich der Hemisphären

Die Varianzanalyse zeigte für den Faktor „Hemisphäre“ kein signifikantes Ergebnis. Demnach wurden keine hemisphären-bezogenen signifikanten Unterschiede der motorischen Areale und Sprachareale ermittelt (Abb.12).

### Vergleich der Zeitintervalle

Der Gesamtmittelwert der ED der Koordinaten der CoG über alle Probanden und alle Regionen im kurzen Zeitintervall betrug  $8,60 \pm 1,77$  mm und im langen Zeitintervall  $7,69 \pm 1,98$  mm (Abb. 12). Der Faktor „Zeitintervall“ war in der statistischen Analyse jedoch nicht signifikant.



### 3.3.3 Vergleich der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity

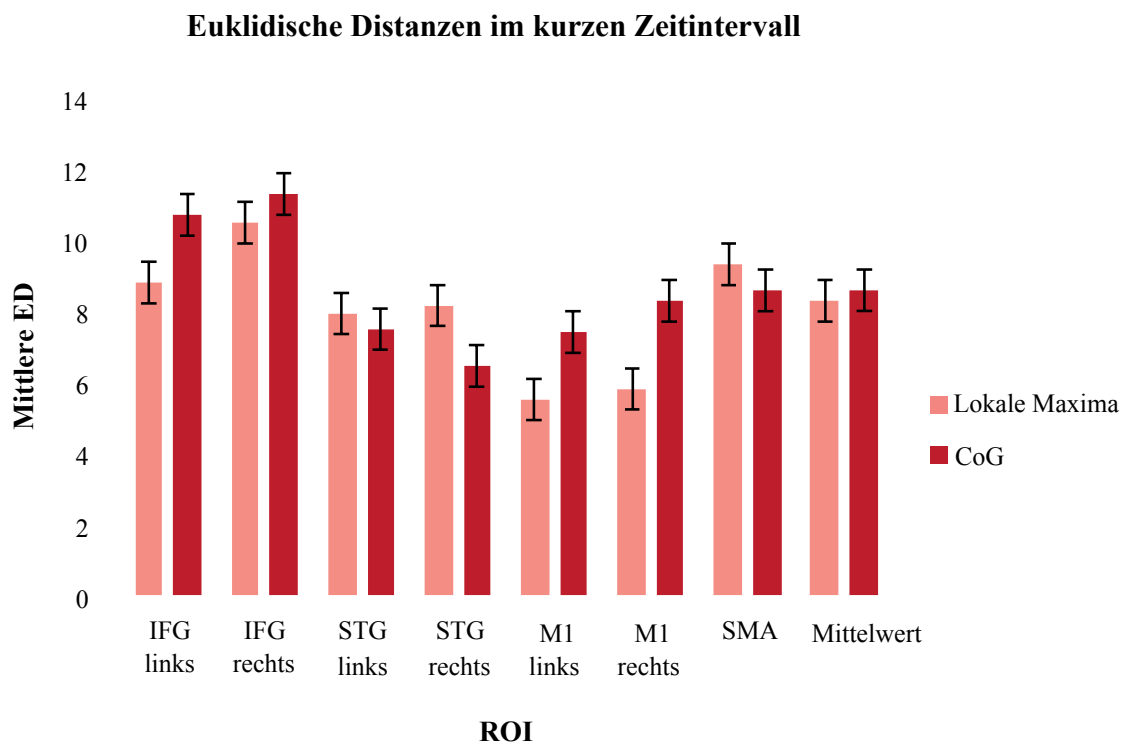
Der Faktor „LAM/CoG“ zeigte in der Varianzanalyse weder für das kurze noch für das lange Zeitintervall ein signifikantes Ergebnis.

#### Kurzes Zeitintervall

Im kurzen Zeitintervall zeigten die CoG insgesamt über alle Probanden und Regionen vergleichbare ED ( $8,60 \pm 1,77$  mm) zu den ED der LAM ( $8,30 \pm 1,85$  mm) (Abb. 13).

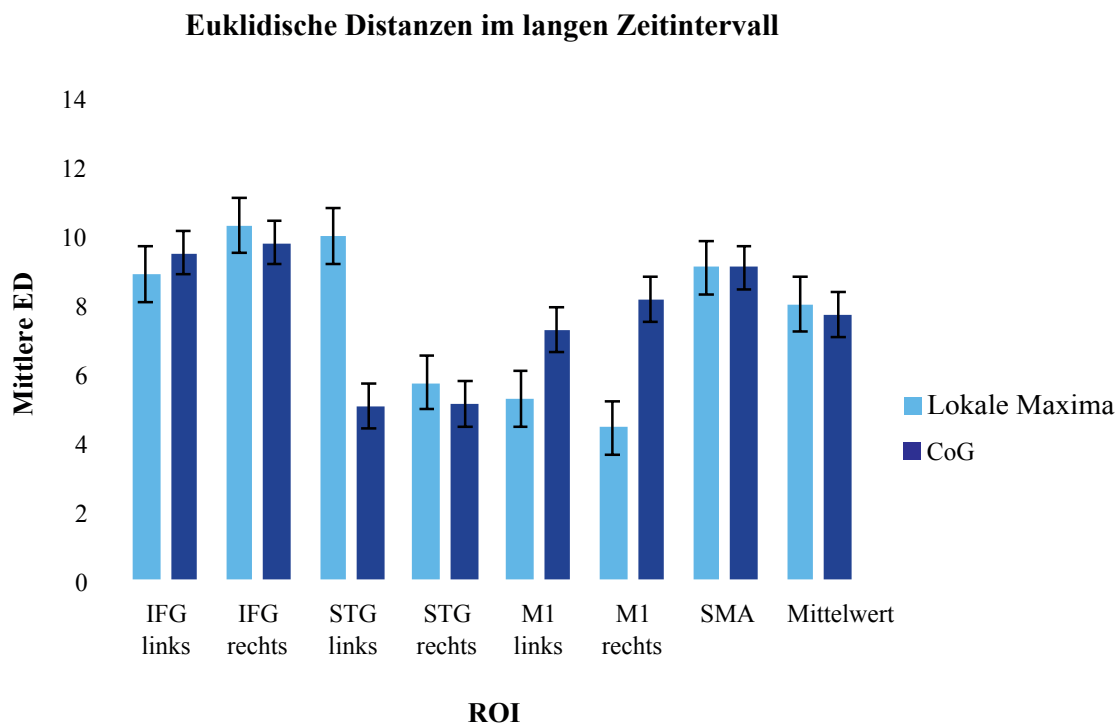
#### Langes Zeitintervall

Im langen Zeitintervall zeigten die LAM ( $8,00 \pm 2,47$  mm) und die CoG im Mittel ( $7,69 \pm 1,98$  mm) ebenso vergleichbare ED. Für die einzelnen Regionen zeigte der linkshemisphärische *STG* hierbei einen statistischen Trend mit kürzeren ED für das CoG als für das LAM ( $p = 0,081$ ) (Abb. 14), alle anderen Regionen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.



**Abbildung 13. TRR im kurzen Zeitintervall.**

Mittlere ED der LAM (hellrot) und der CoG (dunkelrot) über alle Probanden und für jede Region im kurzen Zeitintervall. Rechts im Diagramm ist die mittlere Euklidische Distanz der Koordinaten über alle Probanden und alle untersuchten Regionen dargestellt. Im t-Test-Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den LAM und den CoG. Fehlerbalken: SEM.



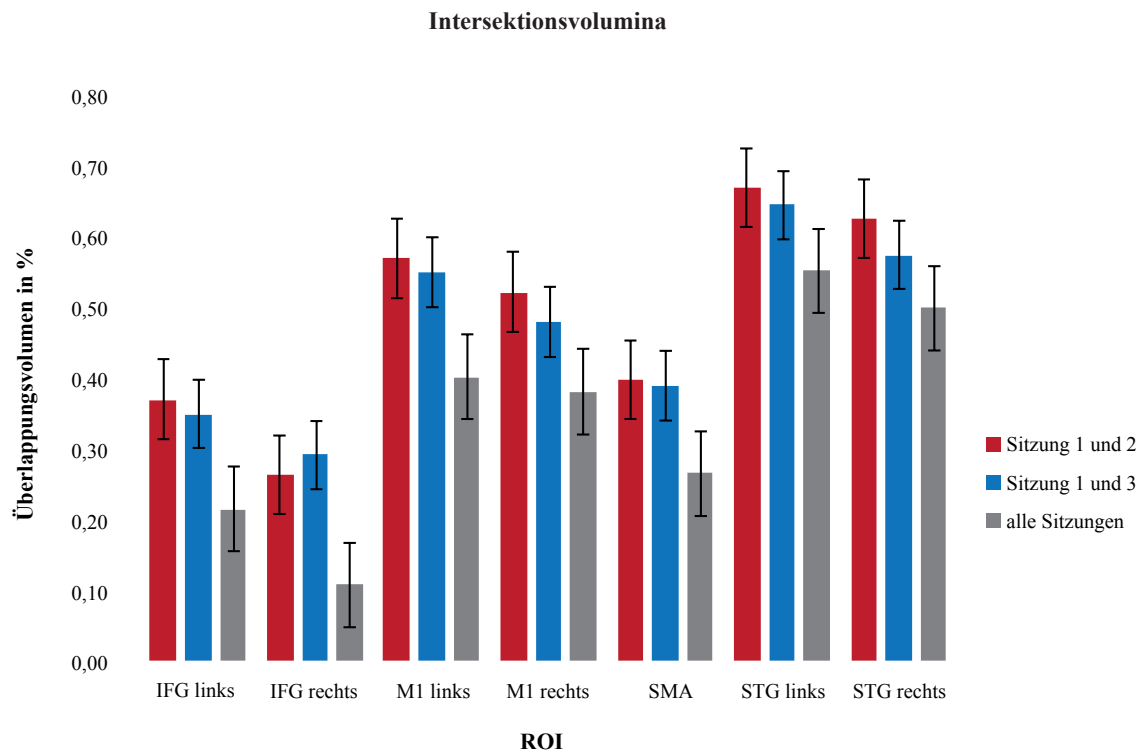
**Abbildung 14. TRR im langen Zeitintervall.**

Mittlere ED der LAM (hellblau) und der CoG (dunkelblau) über alle Probanden und für jede Region im langen Zeitintervall. Rechts im Diagramm ist die mittlere Euklidische Distanz der Koordinaten über alle Probanden und alle untersuchten Regionen dargestellt. Im t-Test-Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den LAM und den CoG. Fehlerbalken: SEM.

### 3.4 Intersektionsvolumina

Die mittlere räumliche Überlappung der ROI der Sitzungen 1 und 2 war über alle Regionen mit  $49 \pm 7\%$  (Min:  $26 \pm 8\%$ ; Max:  $67 \pm 6\%$ ) am größten. Die Sitzungen 1 und 3 zeigten eine mittlere IR über alle Regionen von  $47 \pm 7\%$  (Min:  $29 \pm 6\%$ ; Max:  $64 \pm 5\%$ ). Für alle drei Sitzungen war die mittlere räumliche Überlappung über alle Regionen mit  $35 \pm 6\%$  (Min:  $11 \pm 4\%$ ; Max:  $55 \pm 6\%$ ) am geringsten (Abb. 15).

Die multifaktorielle Varianzanalyse ergab für den Faktor „Region“ (inklusive *SMA*) ein signifikantes Ergebnis ( $F_{6,90} = 6,346$ ;  $p = 0,003$ ; GG-korrigiert). Unter Miteinbeziehung des Faktors „Hemisphäre“ zeigte sich für den Faktor „Region“ ebenso ein signifikantes Ergebnis ( $F_{6,90} = 13,324$ ;  $p = 0,001$ ; GG-korrigiert) und für den Faktor „Hemisphäre“ (ohne *SMA*) ein statistischer Trend ( $F_{6,90} = 4,319$ ;  $p = 0,055$ ). Der Faktor „Zeitintervall“ und der Interaktionseffekt „Region“ x „Zeitintervall“ waren nicht signifikant. Der Faktor „Hemisphäre“ beeinflusst die IR unabhängig von Region und Zeit.



**Abbildung 15. Intersektionsvolumina.**

Mittlere IR der Sitzungen 1 und 2 (blau), 1 und 3 (rot) und aller drei Sitzungen (gelb). Fehlerbalken: SEM.

### 3.4.1 Vergleich der Regionen

Insgesamt zeigte die Region *IFG rechts* die geringste und die Region *STG links* die höchste prozentuale räumliche Arealüberlappung unter allen ROI (Abb. 15).

Bei Betrachtung der motorischen Areale zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der linkshemisphärischen *MI* und der *SMA* für die IR der Sitzungen 1/2 (*MI*:  $57 \pm 30\%$ ; *SMA*:  $40 \pm 29\%$ ;  $p = 0,039$ ), 1/3 (*MI*:  $55 \pm 27\%$ ; *SMA*:  $39 \pm 32\%$ ;  $p = 0,034$ ) und aller Sitzungen (*MI*:  $40 \pm 28\%$ ; *SMA*:  $27 \pm 28\%$ ;  $p = 0,041$ ), wobei *MI* höhere IR aufwies als die *SMA*. Die rechtshemisphärischen motorischen Areale waren nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 16). Beim Vergleich der Sprachareale (Abb. 17), *IFG* und *STG*, ergaben sich signifikante Unterschiede für die IR der Sitzungen 1/2 (*STG*:  $67 \pm 22\%$ ; *IFG*:  $37 \pm 33\%$ ;  $p = 0,001$ ), 1/3 (*STG*:  $64 \pm 21\%$ ; *IFG*:  $35 \pm 30\%$ ;  $p = 0,003$ ) und aller Sitzungen (*STG*:  $55 \pm 23\%$ ; *IFG*:  $21 \pm 28\%$ ;  $p = 0,000$ ) auf der linken Hemisphäre. Auf der rechten Hemisphäre waren ebenso die IR der Sitzungen 1/2 (*STG*:  $62 \pm 24\%$ ; *IFG*:  $26 \pm 33\%$ ;  $p = 0,005$ ), 1/3 (*STG*:  $57 \pm 22\%$ ; *IFG*:  $29 \pm 26\%$ ;  $p = 0,001$ ) und aller Sitzungen (*STG*:  $50 \pm 25\%$ ; *IFG*:  $11 \pm 16\%$ ;  $p < 0,000$ )

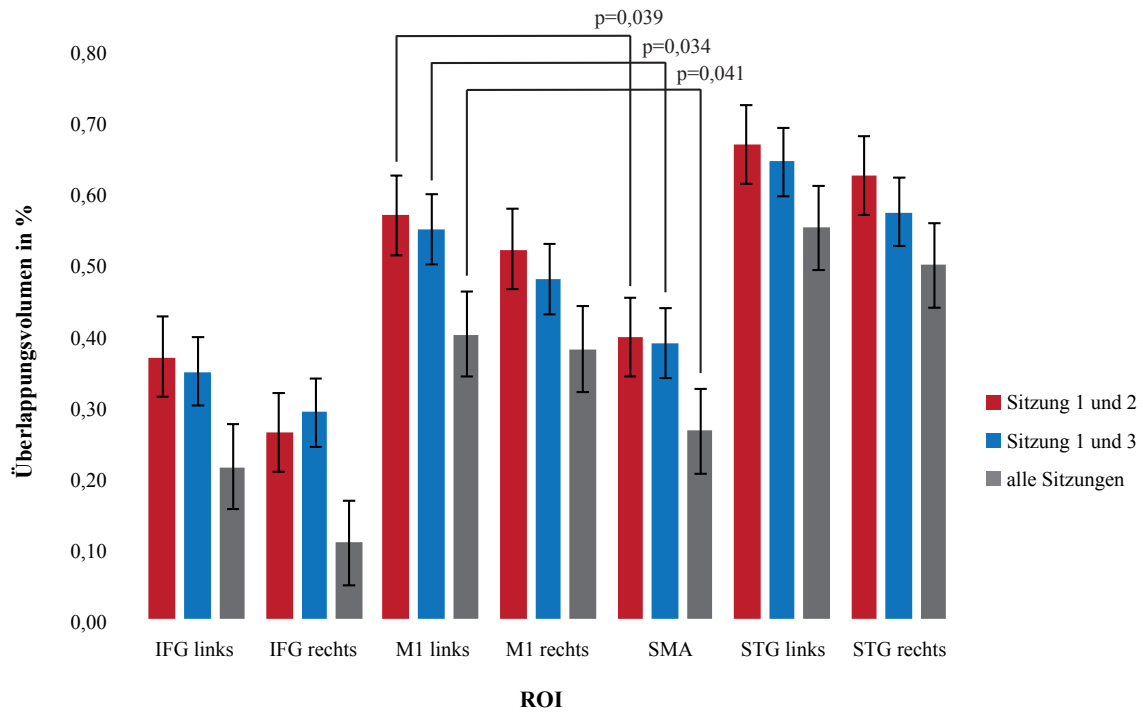
signifikant unterschiedlich. Auf beiden Hemisphären zeigte der *STG* deutlich höhere Überlappungsvolumina als der *IFG* (Abb. 17).

Beim Vergleich der motorischen Areale mit den Spracharealen (Abb. 18) ergaben sich für die IR der Sitzungen 1/2 signifikante Unterschiede für die Vergleiche von *STG links* und *SMA* (*STG*:  $67 \pm 22\%$ ; *SMA*:  $40 \pm 29\%$ ;  $p = 0,001$ ) sowie *STG rechts* und *SMA* (*STG*:  $62 \pm 22\%$ ; *SMA*:  $40 \pm 29\%$ ;  $p = 0,006$ ). Wiederum zeigte der *STG* auf beiden Hemisphären die höheren Intersektionsvolumina.

Für die Sitzungen 1 und 3 waren die IR beim Vergleich der Regionen *STG links* und *SMA* ebenfalls signifikant unterschiedlich (*STG*:  $64 \pm 21\%$ ; *SMA*:  $39 \pm 32\%$ ;  $p = 0,002$ ). Auch hier wies der *STG* höhere IR auf. Der Vergleich *STG rechts* und *SMA* ergab einen statistischen Trend, wobei der *STG* höhere IR aufwies ( $p = 0,082$ ) (Abb.18).

Die IR aller Sitzungen zeigten signifikante Ergebnisse im Vergleich zwischen *STG links* und *SMA* (*STG*:  $55 \pm 23\%$ ; *SMA*:  $27 \pm 28\%$ ;  $p < 0,000$ ) sowie *STG rechts* und *SMA* (*STG*:  $50 \pm 25\%$ ; *SMA*:  $27 \pm 28\%$ ;  $p = 0,011$ ), wobei der *STG* erneut höhere IV aufwies. Ebenso signifikant waren die Unterschiede auf der linken Hemipshäre zwischen *STG* und *MI* (*STG*:  $55 \pm 23\%$ ; *MI*:  $40 \pm 28\%$ ;  $p = 0,023$ ) mit höheren IR für den *STG*. Der Unterschied zwischen *IFG* und *MI* war bihemisphärisch signifikant (*IFG*:  $21 \pm 28\%$ ; *MI*:  $40 \pm 28\%$ ;  $p = 0,045$ ; *IFG*:  $11 \pm 16\%$ ; *MI*:  $38 \pm 32\%$ ;  $p = 0,044$ ). Beide Vergleiche zeigten höhere IR für die Region *MI* gegenüber dem *IFG*. Ein statistischer Trend ergab sich zwischen *IFG rechts* und der *SMA*, wobei die *SMA* die größeren IR aufwies (*IFG*:  $11 \pm 16\%$ ; *SMA*:  $27 \pm 28\%$ ;  $p = 0,095$ ) (Abb.18).

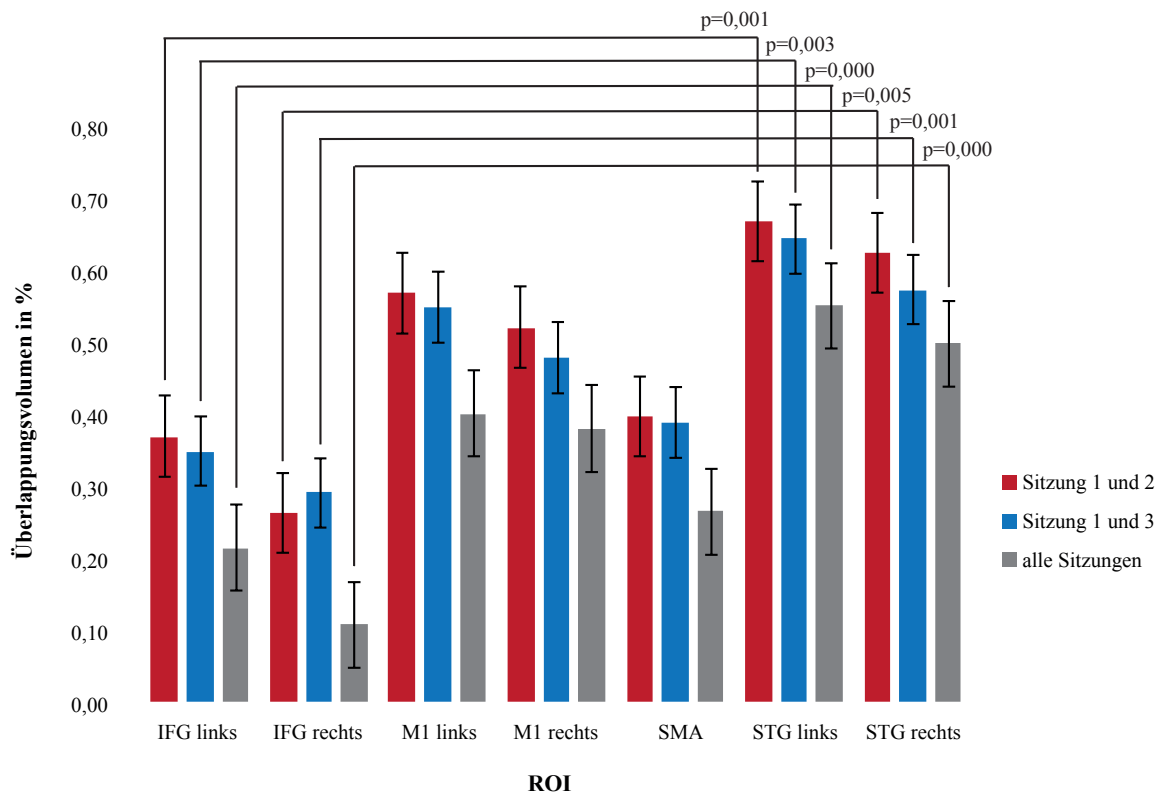
### Intersektionsvolumina - Vergleich der motorischen Areale



**Abbildung 16. Intersektionsvolumina der motorischen Areale.**

Mittlere IV der Sitzungen 1 und 2 (blau), 1 und 3 (rot) und aller drei Sitzungen (grau). Die signifikanten Ergebnisse des t-Test-Vergleichs zwischen den motorischen Regionen sind mit dem zugehörigen p-Wert dargestellt (FDR-korrigiert). Fehlerbalken: SEM.

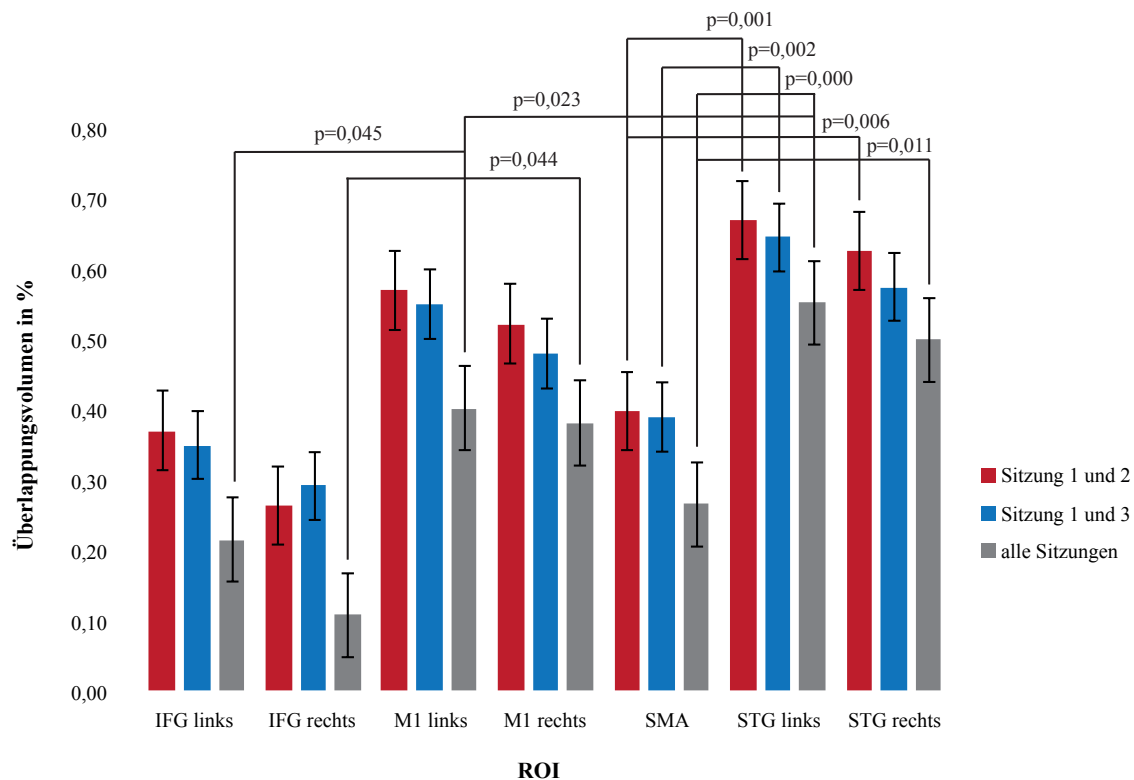
### Intersektionsvolumina - Vergleich der Sprachareale



**Abbildung 17. Intersektionsvolumina der Sprachareale.**

Mittlere IV der Sitzungen 1 und 2 (blau), 1 und 3 (rot) und aller drei Sitzungen (grau). Die signifikanten Ergebnisse des t-Test-Vergleichs zwischen den Spracharealen sind mit dem zugehörigen p-Wert dargestellt (FDR-korrigiert). Fehlerbalken: SEM.

### Intersektionsvolumina - Vergleich von Motorik und Sprache



**Abbildung 18. Intersektionsvolumina der motorischen und Sprach-assoziierten Areale.**

Mittlere IV der Sitzungen 1 und 2 (blau), 1 und 3 (rot) und aller drei Sitzungen (grau). Die signifikanten Ergebnisse des t-Test-Vergleichs zwischen den Spracharealen und den motorischen Regionen sind mit dem zugehörigen p-Wert dargestellt (FDR-korrigiert). Fehlerbalken: SEM.

### 3.4.2 Vergleich der Hemisphären

Es gab keine signifikanten Unterschiede der Hemisphären bezüglich der IR einer Region.

### 3.4.3 Vergleich der Intersektionsvolumina über die Zeit

Der Vergleich der IR der Sitzungen 1/2 und 1/3 ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Grafik (Abb. 15) zeigt, dass in fast allen ROI die Überlappung der Aktivitätsareale im kurzen Zeitintervall jedoch prozentual etwas höher lag als im langen Zeitintervall. Die einzige Ausnahme bildete der *IFG rechts*.

### 3.5 Intraklassen-Korrelationskoeffizient

#### 3.5.1 Reliabilität der lokalen Aktivitätsmaxima und Centers of Gravity

Die Reliabilität (ICC-Werte) der x-, y-, und z-Koordinaten der LAM und der CoG sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tbl. 4-9).

#### Lokale Aktivierungsmaxima

**Tabelle 4. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima über alle Sitzungen.**

Die Tabelle zeigt die ICC der Koordinaten (x, y, z) der LAM über alle Probanden sowie die zugehörigen p-Werte (signifikante Werte sind hervorgehoben).

ROI	ICC-Werte der Koordinaten						ICC-Median
	x		y		z		
	ICC	p-Werte	ICC	p-Werte	ICC	p-Werte	
IFG links	0,403	<b>0,004</b>	0,705	<b>0,000</b>	0,655	<b>0,000</b>	0,66
IFG rechts	0,013	0,444	0,524	<b>0,000</b>	0,492	<b>0,001</b>	0,49
STG links	0,223	0,069	0,767	<b>0,000</b>	0,637	<b>0,000</b>	0,64
STG rechts	0,947	<b>0,000</b>	0,693	<b>0,000</b>	0,704	<b>0,000</b>	0,70
M1 links	0,604	<b>0,000</b>	0,960	<b>0,000</b>	0,916	<b>0,000</b>	0,92
M1 rechts	0,855	<b>0,000</b>	0,802	<b>0,000</b>	0,897	<b>0,000</b>	0,86
SMA links	0,226	0,067	0,458	<b>0,001</b>	0,301	<b>0,024</b>	0,30
SMA rechts	0,000	0,581	0,300	<b>0,024</b>	0,343	<b>0,012</b>	0,30
<b>ICC-Median</b>	0,40		0,71		0,66		0,66

Anhand der ICC-Mediane der LAM jeder Region zeigten die Regionen *SMA links/rechts* (links: ICC = 0,30 ± 0,12; rechts: ICC = 0,30 ± 0,21) und *IFG rechts* (ICC = 0,49 ± 0,29) eine schwache bis ausreichende Reliabilität. Die Regionen *IFG links* (ICC = 0,66 ± 0,16) und *STG links* (ICC = 0,64 ± 0,28) sowie *STG rechts* (ICC = 0,70 ± 0,14) wiesen eine gute Reliabilität auf. Die motorischen Areale *M1 links* (ICC = 0,92 ± 0,19) und *M1 rechts* (ICC = 0,86 ± 0,05; Tbl. 4) erwiesen sich als exzellent reliabel.

Insgesamt wiesen die Koordinaten der LAM mit einem Gesamt-Median über alle Probanden, alle Koordinaten und alle Regionen von 0,65 ± 0,23 eine gute Reliabilität auf.

Die ICC-Werte der Koordinaten der LAM der Sitzungen 1 und 2 lagen zwischen 0,41 (*SMA links*) und 0,93 (*M1 links*). Die Regionen *M1* und *STG* zeigten bilateral ebenso wie der *IFG links* hohe ICC-Mediane (> 0,75). Die *SMA* und der *IFG rechts* zeigten schwache ICC-



Mediane ( $< 0,50$ ) (Tbl. 5). Insgesamt wies die Region *MI* die höchste TRR zwischen den Sitzungen 1 und 2 auf.

Die ICC-Werte der Koordinaten der LAM der Sitzungen 1 und 3 lagen zwischen 0,33 (*SMA links*) und 0,90 (*MI links* und *MI rechts*; Tbl. 6). Der Gesamt-Median über alle Probanden, Koordinaten und Regionen lag deutlich unter dem Gesamt-Median der Sitzungen 1 und 2 (Gesamt-Median<sub>1,2</sub> = 0,77; Gesamt-Median<sub>1,3</sub> = 0,52). Hier waren erneut die Koordinaten der LAM der Regionen *SMA* und *IFG rechts* am schwächsten reproduzierbar und die Region *MI* in ihren Koordinaten am höchsten reliabel (Tbl. 6).

Die angegebenen p-Werte zeigen an, welche ICC-Werte signifikant unterschiedlich zu 0 sind. Das heißt, dass bei den ICC-Werten mit signifikantem p-Wert eine relevante Reliabilität vorlag (Tbl. 5 und 6). In der Regel waren das ICC-Werte  $> 0,4$ .

**Tabelle 5. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima der Sitzungen 1 und 2.**

Die Tabelle zeigt die ICC der Koordinaten (x, y, z) über alle Probanden sowie die zugehörigen p-Werte (signifikante Werte sind hervorgehoben).

ROI	ICC-Werte der Koordinaten						ICC-Median
	x		y		z		
	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	
IFG links	0,432	<b>0,038</b>	0,881	<b>0,000</b>	0,757	<b>0,000</b>	0,76
IFG rechts	0,000	0,583	0,446	<b>0,033</b>	0,624	<b>0,003</b>	0,45
STG links	0,000	0,657	0,809	<b>0,000</b>	0,876	<b>0,000</b>	0,81
STG rechts	0,951	<b>0,000</b>	0,599	<b>0,005</b>	0,777	<b>0,000</b>	0,78
M1 links	0,650	<b>0,002</b>	0,95	<b>0,000</b>	0,934	<b>0,000</b>	0,93
M1 rechts	0,861	<b>0,000</b>	0,756	<b>0,000</b>	0,865	<b>0,000</b>	0,86
SMA links	0,294	0,120	0,554	<b>0,009</b>	0,409	<b>0,048</b>	0,41
SMA rechts	0,632	<b>0,003</b>	0,179	0,240	0,445	<b>0,033</b>	0,45

**Tabelle 6. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima der Sitzungen 1 und 3.**

Die Tabelle zeigt die ICC der Koordinaten (x, y, z) über alle Probanden sowie die zugehörigen p-Werte (signifikante Werte sind hervorgehoben).

ROI	ICC-Werte der Koordinaten						ICC-Median
	x		y		z		
	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	
IFG links	0,556	<b>0,009</b>	0,589	<b>0,005</b>	0,687	<b>0,001</b>	0,59
IFG rechts	0,120	0,318	0,814	<b>0,000</b>	0,349	0,080	0,35
STG links	0,299	0,116	0,673	<b>0,001</b>	0,456	<b>0,030</b>	0,46
STG rechts	0,973	<b>0,000</b>	0,741	<b>0,000</b>	0,782	<b>0,000</b>	0,78
M1 links	0,486	<b>0,021</b>	0,978	<b>0,000</b>	0,899	<b>0,000</b>	0,90
M1 rechts	0,806	<b>0,000</b>	0,903	<b>0,000</b>	0,951	<b>0,000</b>	0,90
SMA links	0,059	0,408	0,340	0,086	0,334	0,090	0,33
SMA rechts	0,000	0,803	0,372	0,066	0,460	<b>0,029</b>	0,37

## Centres of Gravity

Bezüglich der Koordinaten aller Sitzungen der CoG zeigten die Regionen *STG rechts* ( $ICC = 0,36 \pm 0,19$ ) und *SMA* ( $ICC = 0,24 \pm 0,21$ ) eine schwache Reliabilität. Geringfügig reliabler waren die Regionen *IFG rechts* ( $ICC = 0,44 \pm 0,26$ ), *M1 rechts* ( $ICC = 0,33 \pm 0,07$ ) und *STG links* ( $ICC = 0,44 \pm 0,05$ ). Die einzigen beiden Regionen mit ausreichend bis guter Reliabilität waren der *IFG links* ( $ICC = 0,65 \pm 0,23$ ) und der *M1 links* ( $ICC = 0,54 \pm 0,14$ ). Eine exzellente Reliabilität mit  $ICC \geq 0,75$  trat nicht auf (Tbl. 7).

**Tabelle 7. TRR der Centres of Gravity über alle Sitzungen.**

Die Tabelle zeigt die ICC der Koordinaten (x, y, z) über alle Probanden (signifikante Werte sind hervorgehoben).

ROI	ICC-Werte der Koordinaten						ICC-Median
	x		y		z		
	ICC	p-Werte	ICC	p-Werte	ICC	p-Werte	
IFG links	0,288	<b>0,029</b>	0,615	<b>0,000</b>	0,723	<b>0,000</b>	0,62
IFG rechts	0,120	0,202	0,440	<b>0,002</b>	0,630	<b>0,000</b>	0,44
STG links	0,425	<b>0,003</b>	0,435	<b>0,002</b>	0,512	<b>0,000</b>	0,44
STG rechts	0,422	<b>0,003</b>	0,357	<b>0,010</b>	0,072	0,300	0,36
M1 links	0,336	<b>0,014</b>	0,541	<b>0,000</b>	0,601	<b>0,000</b>	0,54
M1 rechts	0,246	0,052	0,334	<b>0,014</b>	0,382	<b>0,006</b>	0,33
SMA links/rechts	0,044	0,364	0,458	<b>0,001</b>	0,237	0,058	0,24
<b>ICC-Median</b>	0,29		0,44		0,51		0,44

Insgesamt zeigten die Koordinaten der CoG mit einem Gesamt-Median über alle Probanden, alle Koordinaten und alle Regionen von  $0,44 \pm 0,14$  eine schwächere Reliabilität als die LAM, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die ICC-Werte der Koordinaten der CoG der Sitzungen 1 und 2 lagen zwischen 0,15 (*STG rechts*) und 0,52 (*IFG links*). Damit zeigte die Region *IFG links* einen moderat reliablen ICC-Median und damit die höchste TRR zwischen den Sitzungen 1 und 2. Schwach reliabel waren die Koordinaten des *M1*. Der *STG*, die *SMA* und der *IFG rechts* zeigten ebenfalls schwache ICC-Mediane ( $\leq 0,33$ ) (Tbl. 8).

Die ICC-Werte der Koordinaten der CoG der Sitzungen 1 und 3 lagen zwischen 0,13 (*SMA*) und 0,66 (*IFG rechts*) (Tbl. 9). Die Region *IFG* war hier bilateral in ihren Koordinaten am höchsten reliabel (links:  $ICC = 0,59$ ; rechts:  $ICC = 0,66$ ). Die Koordinaten der CoG der Region *SMA* waren am schwächsten reproduzierbar ( $ICC = 0,13$ ).

Insgesamt ergab sich ein Gesamt-Median über alle Probanden, Koordinaten und Regionen von  $0,33 \pm 0,12$  für die Sitzungen 1 und 2 sowie  $0,41 \pm 0,19$  für die Sitzungen 1 und 3. Damit sind die ICC der CoG schwächer als die der LAM, der Unterschied zwischen den beiden war jedoch nur für die Region *M1 rechts* signifikant (LAM: ICC = 0,86; CoG: ICC = 0,33). Die relevante Reliabilität wird mittels signifikanter p-Werte angegeben (Tbl. 8, 9).

**Tabelle 8. TRR der Centres of Gravity der Sitzungen 1 und 2.**

Die Tabelle zeigt die ICC der Koordinaten (x, y, z) über alle Probanden sowie die zugehörigen p-Werte (signifikante Werte sind hervorgehoben).

ROI	ICC-Werte der Koordinaten						ICC-Median
	x		y		z		
	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	
IFG links	0,263	0,148	0,523	<b>0,014</b>	0,820	<b>0,000</b>	0,52
IFG rechts	0,106	0,339	0,283	0,130	0,475	<b>0,024</b>	0,28
STG links	0,182	0,237	0,331	0,092	0,780	<b>0,000</b>	0,33
STG rechts	0,280	0,133	0,152	0,275	0,000	0,533	0,15
M1 links	0,262	0,148	0,446	<b>0,033</b>	0,713	<b>0,000</b>	0,45
M1 rechts	0,086	0,367	0,467	<b>0,026</b>	0,384	0,059	0,38
SMA	0,281	0,132	0,468	<b>0,026</b>	0,292	0,122	0,29

**Tabelle 9. TRR der Centres of Gravity der Sitzungen 1 und 3.**

Die Tabelle zeigt die ICC der Koordinaten (x, y, z) über alle Probanden sowie die zugehörigen p-Werte (signifikante Werte sind hervorgehoben).

ROI	ICC-Werte der Koordinaten						ICC-Median
	x		y		z		
	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	ICC	p-Wert	
IFG links	0,498	<b>0,019</b>	0,592	<b>0,005</b>	0,646	<b>0,002</b>	0,59
IFG rechts	0,053	0,417	0,709	<b>0,001</b>	0,658	<b>0,002</b>	0,66
STG links	0,481	<b>0,023</b>	0,744	<b>0,000</b>	0,494	<b>0,020</b>	0,49
STG rechts	0,609	<b>0,004</b>	0,168	0,253	0,350	0,079	0,35
M1 links	0,235	0,176	0,411	<b>0,047</b>	0,530	<b>0,012</b>	0,41
M1 rechts	0,208	0,206	0,214	0,199	0,341	0,085	0,21
SMA	0,000	0,510	0,353	0,077	0,131	0,303	0,13

### Vergleich der Hemisphären

Der Vergleich der ICC-Werte der links- und rechtshemisphärischen Areale ergab für die LAM keine signifikanten Unterschiede. Bei den CoG (ohne *SMA*) waren die ICC ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

## Vergleich der Regionen

Beim Vergleich der motorischen Regionen zeigte sich für die LAM sowohl für die linke als auch für die rechte Hemisphäre ein signifikanter Unterschied zwischen *MI* und *SMA* (links: *MI*: ICC = 0,92; *SMA*: ICC = 0,30;  $p = 0,037$ ; rechts: *MI*: ICC = 0,86; *SMA*: ICC = 0,30;  $p = 0,034$ ; Tbl. 4). Die Region *MI* zeigte dabei signifikant höhere ICC-Mediane. Der Vergleich der Sprachregionen wies keine signifikanten Unterschiede auf. Die motorischen Areale und die Sprachareale im Vergleich ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den Regionen *IFG links* und *MI links* (*MI links*: ICC = 0,92; *IFG links*: ICC = 0,66;  $p = 0,050$ ; Tbl. 4), wobei *MI links* den höheren ICC-Median aufwies.

Die CoG zeigten weder für den Vergleich beider motorischen Areale, beider Sprachareale noch für den Vergleich zwischen Motorik und Sprache signifikante Unterschiede.

## Vergleich der ICC der lokalen Aktivitätsmaxima und der Centres of Gravity

Der Vergleich der Koordinaten der LAM gegen die Koordinaten der CoG aller drei Sitzungen ergab einen signifikanten Unterschied der y-Koordinaten ( $p = 0,048$ ). Dabei zeigten sich die Koordinaten der LAM gegenüber denen der CoG reliabler (LAM: ICC = 0,71; CoG: ICC = 0,44; Tbl. 4, 7). Für den Vergleich aller Sitzungen, Regionen und Koordinaten zeigte sich ein statistischer Trend ( $p = 0,057$ ) zugunsten der LAM (Tbl. 4, 7).

Der Vergleich zwischen den einzelnen ROI der LAM und der CoG zeigte einen signifikanten Unterschied in der Region *MI rechts* ( $p = 0,042$ ). Hierbei waren die Koordinaten der LAM reliabler als diejenigen der CoG.

Betrachtet man nur jeweils zwei der Sitzungen (1/2 und 1/3) fällt auf, dass die CoG einen deutlich niedrigeren Gesamt-Median der ICC-Werte aufwiesen. In den Sitzungen 1 und 2 lag der Gesamt-Median bei  $0,77 \pm 0,21$  für die LAM und  $0,33 \pm 0,12$  für die CoG. In den Sitzungen 1 und 3 lagen die Werte bei  $0,52 \pm 0,24$  für die LAM und bei  $0,41 \pm 0,19$  für die Koordinaten der CoG. Innerhalb der Regionen ergaben sich weder für die LAM noch für die CoG signifikante Unterschiede zwischen den Zeitintervallen. Weiterhin fiel auf, dass die LAM deutlich häufiger eine relevante Reliabilität der Koordinaten mit  $ICC > 0,40$  aufwiesen als die CoG (Tbl. 5, 6, 8 und 9). Im kurzen Zeitintervall zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den LAM und den CoG. Im langen Zeitintervall dagegen war erneut der *MI rechts* für die LAM und die CoG signifikant unterschiedlich ( $p = 0,014$ ). Die LAM zeigten für diese Region eine exzellente Reliabilität (ICC = 0,90) während die CoG nur schwach reliabel waren (ICC = 0,21; Tbl. 6, 9).

### 3.5.2 Voxelweiser ICC

Der Gesamt-Median der ICC-Werte der Aktivierungsareale über alle Probanden, alle Sitzungen und alle Regionen ergab lediglich eine ausreichende Reliabilität ( $ICC = 0,40 \pm 0,11$ ) (Tbl. 10). Es gab jedoch große Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Regionen. Dabei zeigten die Regionen *STG links* und *STG rechts* sowie *M1 links* über alle Probanden die höchste Reliabilität (Tbl. 10). Die Region *IFG rechts* wies insgesamt die schwächste Reliabilität von allen untersuchten Regionen auf (i.d.R.  $ICC < 0,20$ ), zeigte jedoch in den Sitzungen 1 und 3 eine ausreichende Übereinstimmung der beteiligten Voxel. Ebenso gering war die TRR der Regionen *M1 rechts* und *SMA* (Tbl. 10).

Der Vergleich der Mediane über die Zeit über alle ROI zeigte keinen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 10. Mediane Intraklassen-Korrelationskoeffizienten.**

Die Tabelle zeigt die Mediane und Standardabweichungen der ICC der Sitzungen 1/2, 1/3 und aller drei Sitzungen sowie die Gesamt-Mediane jeder ROI über alle Probanden und Voxel.

ROI	ICC-Werte der Sitzungen 1 und 2	ICC-Werte der Sitzungen 1 und 3	ICC-Werte aller Sitzungen	Gesamt-Median
	Median $\pm$ SD	Median $\pm$ SD	Median $\pm$ SD	
IFG links	0,42 $\pm$ 0,3	0,23 $\pm$ 0,22	0,28 $\pm$ 0,19	0,28 $\pm$ 0,10
IFG rechts	0,00 $\pm$ 0,14	0,52 $\pm$ 0,29	0,19 $\pm$ 0,14	0,19 $\pm$ 0,26
STG links	0,41 $\pm$ 0,24	0,42 $\pm$ 0,25	0,47 $\pm$ 0,19	0,42 $\pm$ 0,03
STG rechts	0,40 $\pm$ 0,25	0,41 $\pm$ 0,23	0,46 $\pm$ 0,19	0,41 $\pm$ 0,03
M1 links	0,52 $\pm$ 0,28	0,40 $\pm$ 0,27	0,49 $\pm$ 0,22	0,49 $\pm$ 0,06
M1 rechts	0,35 $\pm$ 0,31	0,27 $\pm$ 0,30	0,40 $\pm$ 0,23	0,35 $\pm$ 0,07
SMA	0,35 $\pm$ 0,23	0,30 $\pm$ 0,24	0,35 $\pm$ 0,18	0,35 $\pm$ 0,03
links/rechts				

### ICC-Karten

In Tabelle 11 sind die exzellent reliablen Voxel dargestellt, Tabelle 12 zeigt die gut reliablen Voxel. Der prozentuale Anteil an Voxel mit  $ICC \geq 0,75$  war bei den ICC-Karten generell gering und lag in der Regel unter 11,5 % (Tbl. 11). Es zeigte sich eine höhere Anzahl an hochreliablen Voxel für zwei der Messungen (1 und 2 oder 1 und 3) als für alle drei Sitzungen. Dabei war die Anzahl an Voxel mit hochreliablen ICC in den Regionen *IFG links* und *M1* größer für die Sitzungen 1/2 als für die Sitzungen 1/3 und somit am besten reproduzierbar im kurzen Zeitintervall. Die Sitzungen 1 und 3 zeigten dagegen eine größere Voxelanzahl in den Regionen *IFG rechts*, *STG* und *SMA* (Tbl. 11, Abb. 19-22).

Die Region *STG* zeigte in den ICC-Karten generell eine gute Reliabilität. Beim Betrachten der ICC der Sitzungen 1 und 2 (links: ICC = 0,41; rechts: ICC = 0,40), 1 und 3 (links: ICC = 0,42; rechts: ICC = 0,41) und aller Sitzungen (links: ICC = 0,47; rechts: ICC = 0,46) zeigte sich, dass die Region in ihrer TRR weitgehend stabil zu sein scheint (Abb. 20 A-C). Die hoch reliablen Voxel konzentrierten sich auf den medialen und posterioren *Gyrus temporalis superior*, sowie auf den medialen *Gyrus temporalis medialis*. Die Anzahl der Voxel mit ICC  $\geq 0,75$  war in den Regionen *STG* und *MI* linkshemisphärisch höher als rechtshemisphärisch (Tbl. 11). Dies spiegelte sich auch in den ICC-Karten wider (Abb. 19-21). Insgesamt scheint das Aktivierungsareal des *IFG* im kurzen Zeitintervall, besonders des *IFG rechts*, bezüglich der Anzahl an exzellent reliablen Voxel am schlechtesten abzuschneiden. Die ICC-Karte der Region *IFG* zeigte für das kurze Zeitintervall dementsprechend eine größtenteils schwache Reliabilität (Abb.19 A-C). Im langen Zeitintervall war die Region *IFG rechts* jedoch deutlich reliabler (ICC = 0,52). Beim Betrachten der ICC-Karte fällt auf, dass sich die höchste Reliabilität der linkshemisphärischen Region auf die *Pars orbitalis* und die *Pars triangularis* des *IFG* konzentrierte, während rechtshemisphärisch die *Pars opercularis* im Vordergrund stand (Abb.19 A-C). Die motorischen Regionen zeigten eine sehr gute Reliabilität, wobei *MI* deutlich besser abschnitt als die *SMA* (Abb. 21, 22). Die Bereiche mit hoher Reliabilität zogen sich entlang der gesamten Region. Die *SMA* zeigte eine Lateralisierung der exzellent reliablen Bereiche nach links (Abb. 22 A-C).

**Tabelle 11. Exzellent reliable Voxel (ICC  $\geq 0,75$ ).**

Die Tabelle zeigt die exzellent reliablen Voxel, die Gesamtanzahl aller Voxel der jeweiligen Region sowie der prozentuale Anteil der exzellent reliablen Voxel an der Gesamtanzahl.

ROI	Sitzung 1 und 2		Sitzung 1 und 3		alle Sitzungen	
	Voxelanzahl ICC $\geq 0,75$	Gesamt	Voxelanzahl ICC $\geq 0,75$	Gesamt	Voxelanzahl ICC $\geq 0,75$	Gesamt
IFG links	17 (5,1%)	332	0	332	0	332
IFG rechts	0	473	113 (22,4%)	504	0	504
STG links	381 (4,2%)	9099	515 (5,7%)	9098	412 (4,5%)	9099
STG rechts	229 (2,8%)	8086	312 (3,9%)	8085	287 (3,6%)	8086
M1 links	566 (11,3%)	5021	326 (6,6%)	4974	260 (5,2%)	5038
M1 rechts	348 (7,7%)	4544	281(6,2%)	4547	240 (5,2%)	4581
SMA	7 (0,3%)	2310	38 (1,7%)	2310	1 (0,04%)	2310
links/rechts						

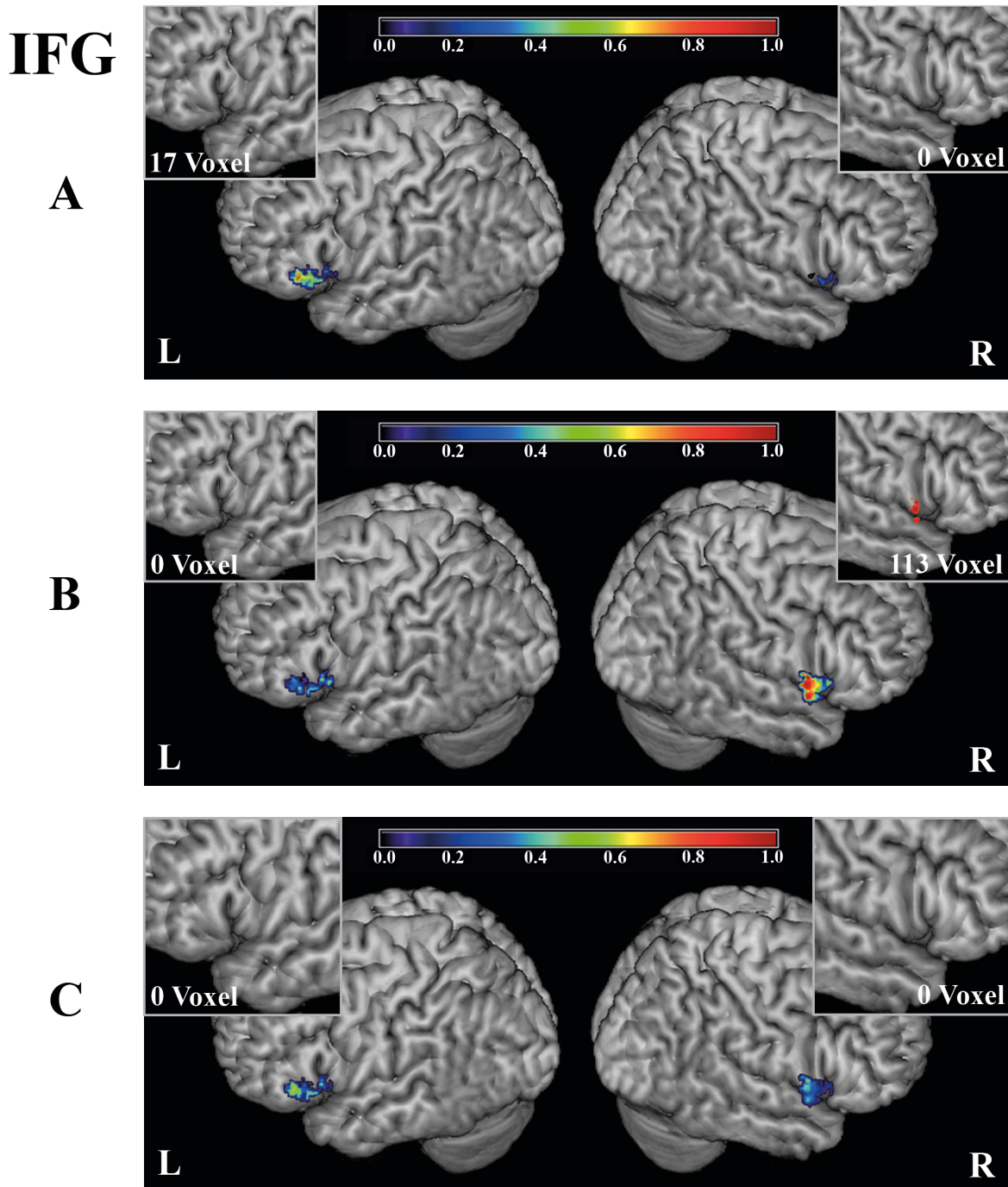
Betrachtet man die prozentualen Anteile der gut reliablen Voxel der einzelnen Regionen im kurzen Zeitintervall zeigt sich, dass *MI links*, der links- und rechtshemisphärische *STG* sowie

der *IFG links* die höchsten Anteile aufwiesen (Tbl. 12). Der *IFG rechts* zeigte im Gegensatz zu den anderen Regionen nur einen einzigen Voxel mit guter Reliabilität. Über die Zeit nahmen die prozentualen Anteile i.d.R. ab, wobei es zwei Ausnahmen gab – der *STG rechts* und der *IFG rechts* (Tbl. 12). Die Voxelanzahl aller Sitzungen war in den Regionen *STG links* und *M1 links* am größten (> 40%).

**Tabelle 12. Gut reliable Voxel (ICC ≥ 0,6).**

Die Tabelle zeigt die gut reliablen Voxel, die Gesamtanzahl aller Voxel der jeweiligen Region sowie der prozentuale Anteil der gut reliablen Voxel an der Gesamtanzahl.

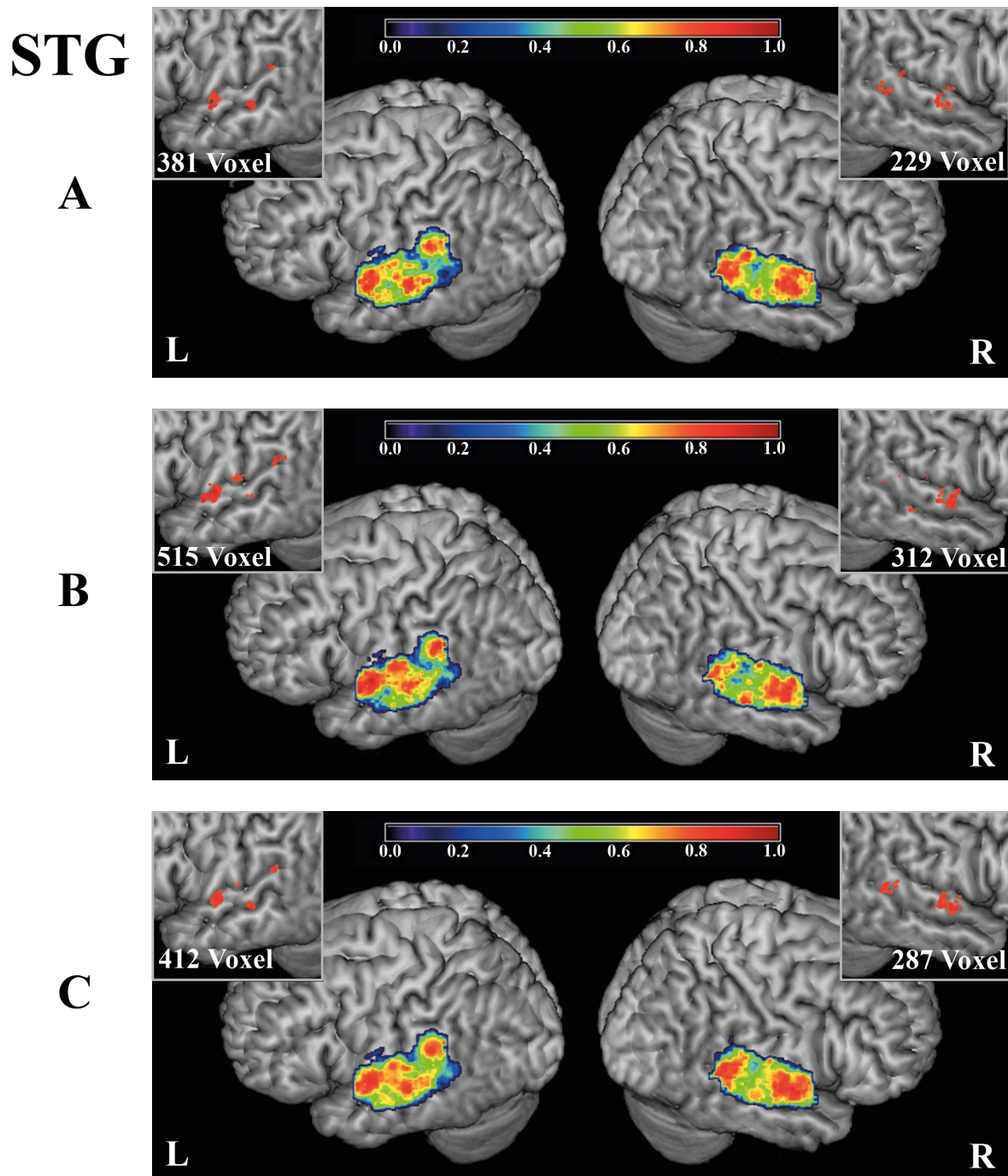
ROI	Sitzung 1 und 2		Sitzung 1 und 3		alle Sitzungen	
	Voxelanzahl 0,6 ≤ ICC < 0,75	Gesamt	Voxelanzahl 0,6 ≤ ICC < 0,75	Gesamt	Voxelanzahl 0,6 ≤ ICC < 0,75	Gesamt
IFG links	93 (28%)	332	4 (1%)	332	7 (2%)	332
IFG rechts	0	473	213 (42,3%)	504	0	504
STG links	1823 (20%)	9099	1923 (21,1%)	9098	2245 (24,7%)	9099
STG rechts	1301 (16,1%)	8086	1592 (19,7%)	8085	1832 (22,7%)	8086
M1 links	1691 (33,7%)	5021	1056 (21,2%)	4974	1195 (23,7%)	5038
M1 rechts	934 (20,6%)	4544	623 (13,7%)	4547	679 (14,8%)	4581
SMA links/ rechts	199 (8,6%)	2310	181 (7,8%)	2310	117 (5,1%)	2310



**Abbildung 19. TRR des IFG.**

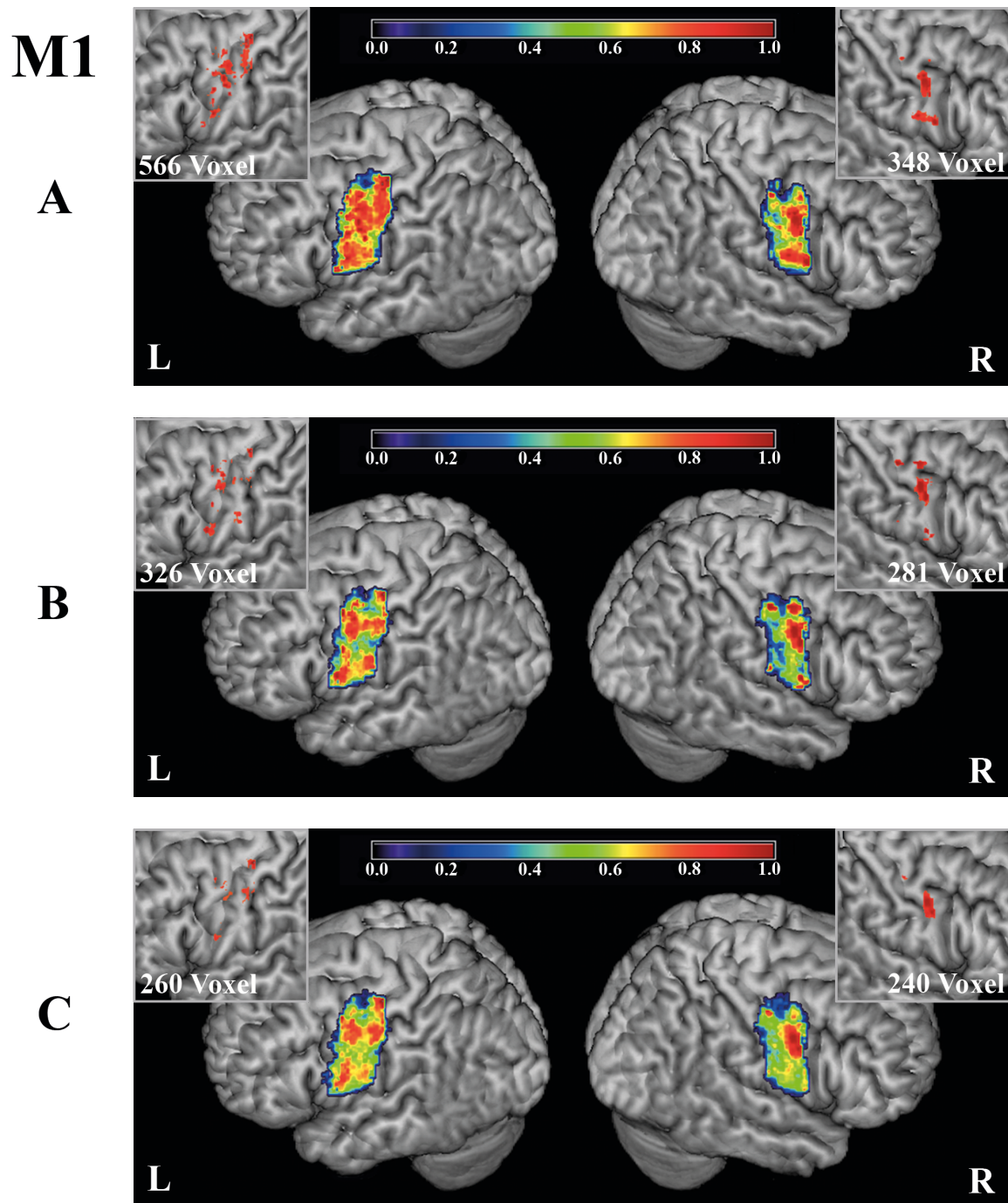
ICC-Karten der Reliabilität der Region *IFG* über alle Probanden ( $n = 16$ ). **A:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 2 (2-6 Tage), **B:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 3 (19-28 Tage), **C:** Reliabilität aller Sitzungen. Vergrößert dargestellt sind die exzellent reliablen Voxel mit  $ICC \geq 0,75$ . Die Farbkodierung des Balkens entspricht den jeweiligen ICC-Werten.





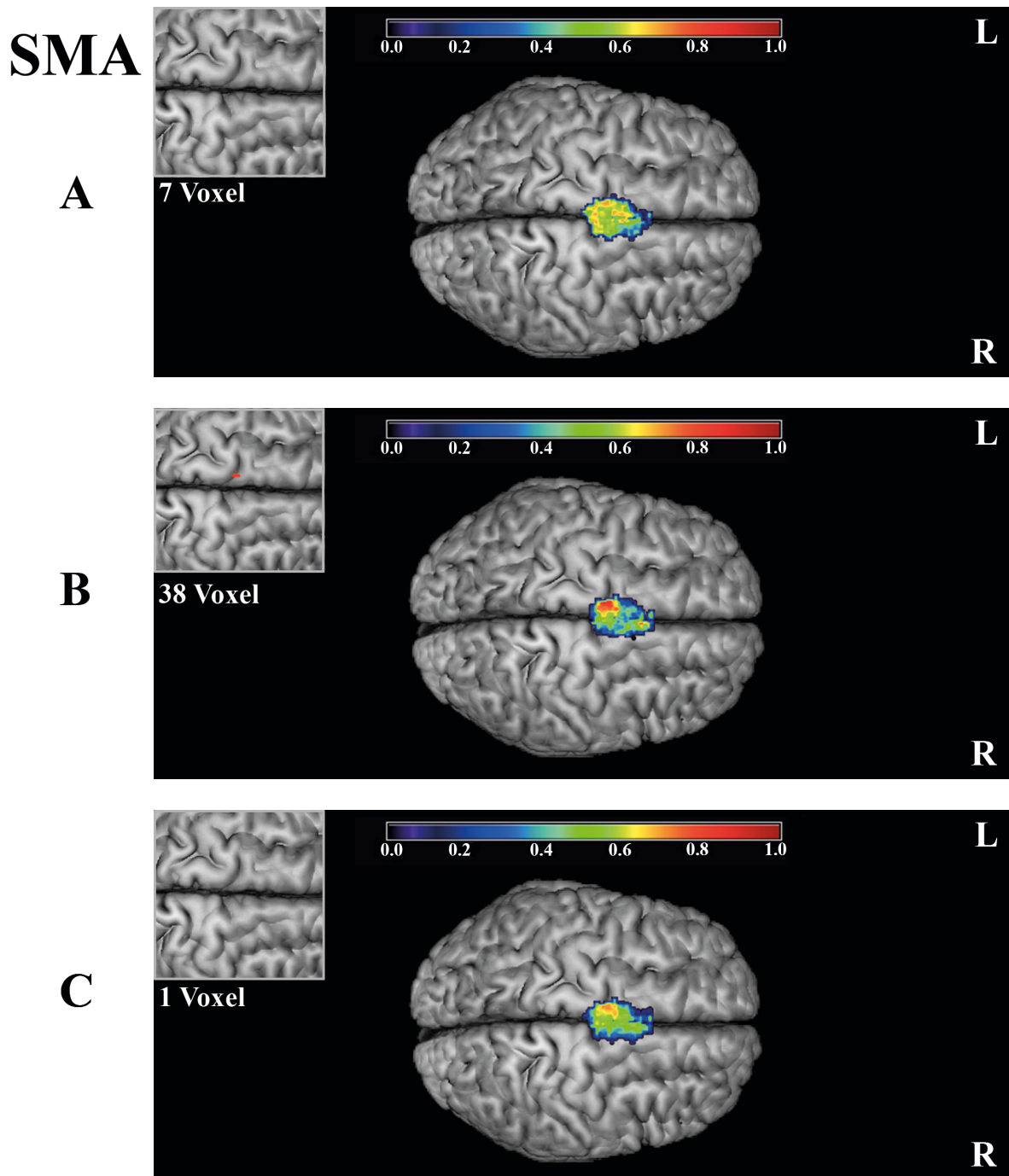
**Abbildung 20. TRR des *STG*.**

ICC-Karten der Reliabilität der Region *STG* über alle Probanden ( $n = 16$ ). **A:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 2 (2-6 Tage), **B:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 3 (19-28 Tage), **C:** Reliabilität aller Sitzungen. Vergrößert dargestellt sind die exzellent reliablen Voxel mit  $ICC \geq 0,75$ . Die Farbkodierung des Balkens entspricht den jeweiligen ICC-Werten.



**Abbildung 21. TRR des *M1*.**

ICC-Karten der Reliabilität der Region *M1* über alle Probanden ( $n = 16$ ). **A:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 2 (2-6 Tage), **B:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 3 (19-28 Tage), **C:** Reliabilität aller Sitzungen. Vergrößert dargestellt sind die exzellent reliablen Voxel mit  $ICC \geq 0,75$ . Die Farbkodierung des Balkens entspricht den jeweiligen ICC-Werten.



**Abbildung 22. TRR der SMA.**

ICC-Karten der Reliabilität der Region *SMA* über alle Probanden ( $n = 16$ ). **A:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 2 (2-6 Tage), **B:** Reliabilität der Sitzungen 1 und 3 (19-28 Tage), **C:** Reliabilität aller Sitzungen. Vergrößert dargestellt sind die exzellent reliablen Voxel mit  $ICC \geq 0,75$ . Die Farbkodierung des Balkens entspricht den jeweiligen ICC-Werten.

## 4. Diskussion

In dieser Studie wurde die TRR der Sprachzentren und sprach-assoziierten Areale mit einem *Sparse-Sampling* Design mittels fMRT zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten in einer Kohorte von 16 gesunden Probanden ermittelt. Als Task wurde eine Standardaufgabe der Sprachproduktion, der *Naming Task*, gewählt. Anschließend wurden vier verschiedene Gehirnareale (*MI*, *SMA*, *STG* und *IFG*) sowohl links- als auch rechtshemisphärisch analysiert. Zusammenfassend unterschieden sich die ED und IV zwischen den verschiedenen Regionen, während es keinen Unterschied bezüglich des Zeitintervalls gab. Der Hemisphären-Vergleich zeigte keine signifikant bessere Reliabilität einer Hemisphäre. Bezüglich der voxelweisen ICC-Berechnung ergab sich eine ausreichende Reliabilität über alle Probanden, alle Sitzungen und alle Regionen ( $ICC = 0,40 \pm 0,03$ ), wobei die Regionen *MI* und *STG* deutlich besser reproduzierbar waren als die Regionen *SMA* und *IFG*. Trotz der insgesamt geringen Reliabilität fanden sich in fast allen Regionen auch exzellent reliable Voxel.

### 4.1 Lateralisierung

In unserer Studie zeigte sich keine ausgeprägte hemisphärische Lateralisierung der Aktivierungsareale. In bereits publizierten Studien wurde mittels *Naming Task* eher eine bilaterale als linkshemisphärische Aktivierung der ROI beobachtet (145). Hohe Werte des LI können erreicht werden, indem nur Sprachregionen (unter Ausschluss aller zuvor definierten, nicht-sprachrelevanten Regionen) in die Analyse mit einbezogen werden (145), (106). In unserer Studie konnten wir jedoch, trotz des isolierten Einschlusses von Sprachregionen in die Berechnung, keine hohen LI-Werte ermitteln.

Betrachtet man die untersuchten motorischen Areale, könnte man anhand der Clustergröße des *MI* (siehe Voxelanzahl *MI links/rechts*; Tbl. 8, 9) sowie der Höhe der t-Werte der LAM des links- und rechtshemisphärischen *MI* in der Gruppenanalyse (L:  $t = 15,91$ ; R:  $t = 15,01$ , Tbl. 3) eine leichte linkshemisphärische Tendenz vermuten. Zudem lagen die ICC der linken Hemisphäre höher als die der rechten Hemisphäre (links: Sitzung 1/2:  $ICC = 0,52$ ; Sitzung 1/3:  $ICC = 0,40$ ; alle Sitzungen:  $ICC = 0,49$ ; rechts: Sitzung 1/2:  $ICC = 0,35$ ; Sitzung 1/3:  $ICC = 0,27$ ; alle Sitzungen:  $ICC = 0,40$ ; Tbl. 10, Abb. 21). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Eine geringfügig stärkere linkshemisphärische Aktivierung entspricht der potenziell sprach-dominanten Hemisphäre bei den rechtshändigen Probanden und findet sich auch entsprechend in der Literatur (27), (116). Eine Metaanalyse über 100 fMRT-Studien geht

allerdings von einer bilateralen Aktivierung der motorischen und prämotorischen Areale (*MI*, *SMA*) aus (95).

Der *STG* zeigte in unserer Studie ebenso eine bilaterale Aktivierung. In der Literatur wird einerseits ebenso eine bilaterale Aktivierung angenommen (95), andererseits wird eine klare Lateralisierung nach links (z.B. während eines Verbgenerierungs-Tasks) bei rechtshändigen Probanden beschrieben (71), (41) oder sogar eine Rechtslateralisierung diskutiert (151). Für den frontalen Kortex wird eine Lateralisierung nach links vermutet (95), (151). In unserer Studie zeigte der LI jedoch keine klare Lateralisierung des *IFG* an.

Diese heterogenen Ergebnisse könnten u.a. auf die Verwendung unterschiedlicher Tasks zurückzuführen sein. Die Wortbenennungsaufgabe in unserer Studie scheint keine deutliche Hemisphärendominanz zu erzeugen. Generell scheinen Tasks mit höherem kognitivem Anspruch, z.B. Verbgenerierung oder Sprachverständnis-Tasks, zu einer stärkeren Linkslateralisierung der Aktivierungsareale zu führen und zu einer höheren Reliabilität des LI (106), (41).

## **4.2 Lokalisation und Plausibilität**

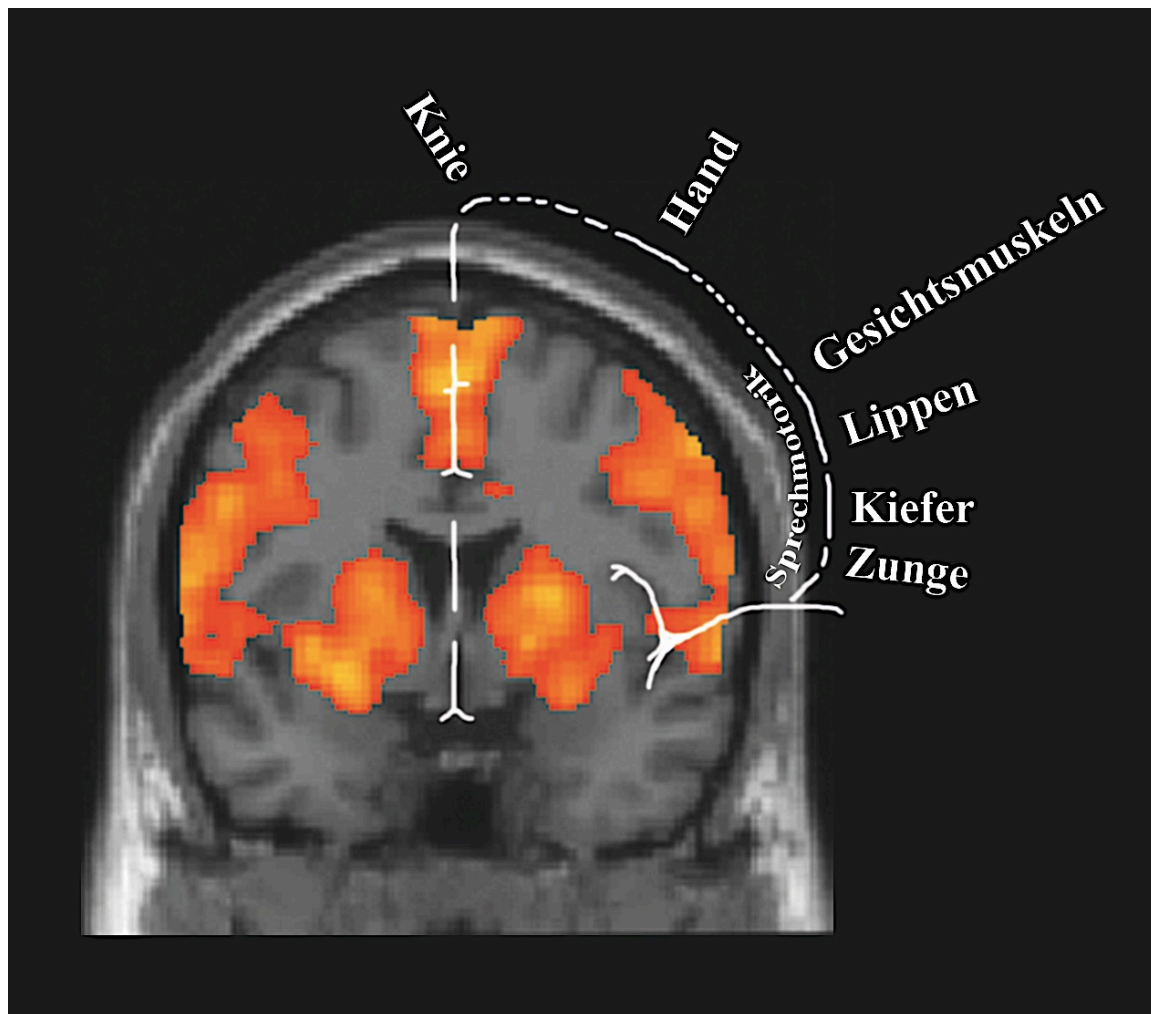
### **4.2.1 Sprach-assoziierte motorische Areale**

Im Rahmen der Sprachproduktion spielen verschiedene motorische Regionen eine große Rolle, wie u.a. *MI*, *prä-SMA/SMA*, der prämotorische Kortex und das *Putamen*. Über diese Regionen wird die Gesichts-, Zungen-, Lippen- und Larynxmuskulatur gesteuert (74), die für die Phonation benötigt wird (95). Außerdem muss die Respiration kontrolliert und das auf die Sprachproduktion folgende auditorische Signal als „feedback“ an das motorische System zur Überprüfung zurückgeleitet werden (95).

Die in dieser Studie untersuchten motorischen Areale zeigten eine bilaterale Aktivierung in den Bereichen des prämotorischen und primär-motorischen Kortex, die den Larynx repräsentieren (28). Gemäß dem motorischen Homunkulus spiegelten sie außerdem die Zungen-, Lippen- und Gesichtsmotorik wider (siehe Abb. 15). In einer Studie, die die somatotopische Lokalisation der Lippen-, Zungen- und Kehlkopfmotorik überprüfte, fanden sich zwei verschiedene LAM für das Larynx-/Vokalisationsareal des motorischen Kortex. Die Talairach-Koordinaten des ventromedialen *Peaks* (*BA 4*) lagen bei [L: -40 -10 30; R: 44 -8 34] (28). Der dorsolaterale *Peak* (*BA 6*) hatte folgende Talairach-Koordinaten [L: -51 0 44; R: 50 -2 37] (28). Die Lippenmotorik zeigte ebenso zwei LAM. Einen anterioren *Peak* in *BA 6* [L: -57 4 35; R: 61 6 33] und einen posterioren *Peak* in *BA 4* [L: -51 -12 34; R: 57 -10 32] (28). Für die Zungenmotorik ergaben sich ebenso verschiedene Aktivitätsmaxima auf der

linken Hemisphäre [L: -63 -10 28; R: 57 -12 32], [L: -63 -10 16; R: 66 -8 21] (28), [L: -52 -5 29; R: 56 -6 28] (6). Die in Talairach-Koordinaten umgewandelten LAM unserer Studie [L: -46 -7 32; R: 49 -7 29,5] entsprechen erwartungsgemäß von den oben genannten am ehesten den Koordinaten des ventromedialen Larynx-/Vokalisationsareals sowie einem der Aktivitätsmaxima des Zungenareals. Sie sind weiterhin annähernd kongruent zu den Talairach-Koordinaten anderer Studien, z.B. [L: -49 -9 32; R: 54 -10 34] (25).

Die LAM-Koordinaten unserer Studie [L: -46,5 -9 34,5; R: 49,5 -9 31,5; MNI-Koordinaten] waren ebenfalls kongruent zu denjenigen anderer Studien, z.B. während der Produktion einzelner Silben [L: -58 -2 36; R: 58 -10 34] (50), oder während der Produktion eines Satzes [L: -46 -18 36; R: 54 -10 40] (27). In einer Studie mit motorischem Task fand sich zum Vergleich folgende Koordinate des *MI* für den linkshemisphärischen Kortex [L: -40 -15 56] (121). Teilweise dehnte sich das Aktivitätsareal *MI* unserer Studie über die eigentliche sprach-relevante Motorik bis hin zum weiter kranial gelegenen motorischen Handareal aus. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei dem Sehen und Erkennen von Bildern, die beispielsweise eine Hand darstellen oder eine Aktivität zeigen, die eine Handaktion beinhaltet, eine Co-aktivierung des entsprechenden motorischen Areals erfolgt. Da man jedoch den meisten Bildern eine Assoziation zur Handmotorik unterstellen kann, war es nicht möglich solche Bilder auszuschließen. Hier sind z.B. die Säge, das Messer oder die Bürste zu nennen. Die *SMA* ist bei Bewegungs-assoziierten visuellen oder auditorischen Tasks, wie in dieser Studie durchgeführt, beteiligt (91). Sie dient der räumlichen und zeitlichen Organisation und Koordination einer Bewegung. In anderen Studien, u.a. in einer Metaanalyse über 100 fMRT-Studien, wurde gezeigt, dass eine Aktivierung sowohl der *prä-SMA* als auch der *SMA* und des motorischen Kortex im Rahmen der Sprachproduktion vorliegt (95), (27). Vergleicht man die MNI-Koordinaten der LAM unserer Studie [L: -3 0 55,5 ; R: 3 4,5 58,5] mit der Literatur ergeben sich folgende Koordinaten für die *SMA*: [2 4 62] (44), [0 -3 69] (151), [L: -2 4 58; R: 4 8 60], [L: -6 6 46; R: 8 -2 68], [L: -6 6 48; R: 8 -4 68] (13), [0 4 58] (3). Dabei scheint das lokale Maximum des Aktivitätsareals manchmal eher linkshemisphärisch und manchmal eher rechtshemisphärisch zu liegen. In rein-motorischen Studien fanden sich ebenso annähernd kongruente Koordinaten für die *SMA*, z.B. [-4 7 53] (121). Die Koordinaten der *prä-SMA* liegen in der Regel erheblich weiter anterior wie z.B. [-2 12 50], [0 16 52] (3), [-6 24 54] (5).



**Abbildung 23. Projektion des motorischen Homunkulus auf die SPM-Gruppenanalyse.**

Gruppenanalyse über alle Probanden und alle Sitzungen mit dem exemplarisch dargestellten motorischen Homunkulus und den sprach-assoziierten motorischen Arealen innerhalb des *MI*-Aktivitätsareals. Das aktivierte Areal des Interhemisphärenspalts stellt bereits die *SMA* dar. Das motorische Beinareal ist weiter dorsal gelegen.

#### 4.2.2 Sprachareale

Der *STG* war bilateral symmetrisch aktiviert. Der Aktivitätscluster zog sich vom medialen bis zum posterioren Anteil des *Gyrus temporalis superior*. Je nach Task finden sich in der Literatur LAM deren Koordinaten eher dem medialen, z.B. [L: -58 -13 11; R: 62 -8 8] oder eher dem posterioren *STG*, z.B. [L: -58 -38 6; R: 58 -30 6] entsprechen (25), (27). In einer anderen Studie mit *Naming Task* waren die MNI-Koordinaten eher dem medialen *STG* ähnlich [L: -48 -14 -2; R: 62 -16 -2] (42). In der freien Produktion eines Satzes [L: -60 -20 4; R: 58 -30 6], [L: -58 -38 6; R: 48 8 0] entsprachen die Koordinaten eher denjenigen des *pSTG* (27).

Ähnliche MNI-Koordinaten [L: -44 -24 4; R: 62 -24 2] fanden sich in einer weiteren Studie zur Sprachproduktion mit einer Vokalgenerierungs-Task (13). In unserer Studie waren die Koordinaten der Gruppenanalyse [L: -58,5 -33 10,5; R: 63 -33 3] eher kongruent zu dem *pSTG* anderer Studien. Direkt angrenzend an das Areal *STG* war die primäre und sekundäre Hörrinde (BA 41/42). Die Aktivierung der Hörrinde erfolgte im Wesentlichen durch die Wahrnehmung der eigenen Sprache. Eine Aktivierung durch das MR-Scannergeräusch konnte durch Verwendung des *Sparse-Sampling* Designs weitgehend ausgeschlossen werden. Die Hörrinde aus dem Areal auszuschließen war aufgrund der eng benachbarten Anatomie nicht möglich. Dem klassischen *Wernicke-Areal* werden auch Teile des *SMG* und des *AG* zugeordnet. In diesen Bereichen war jedoch nicht für alle Sitzungen und alle Probanden bei einer Schwelle von  $p = 0,05$ , unkorrigiert eine signifikante Aktivierung vorhanden. Vor allem der *AG* spielt eine wichtige Rolle bei der Zuordnung visueller Impulse zu sprachlichen Begriffen (137). Diese Zuordnung ist Teil des Sprachverständnisses (*semantic decision*). In mehreren Studien konnte Läsions-bedingt eine Assoziation des *AG* mit dem Sprachverständnis gezeigt werden (17). In dieser Studie stand jedoch die Sprachproduktion im Vordergrund, sodass der *AG* möglicherweise nicht ausreichend aktiviert wurde. In anderen Studien ergab sich dagegen eine gute Aktivierung des linksseitigen *AG* während des *Naming Tasks* (42), (27). Ursache hierfür könnte sein, dass die Aktivierung des *AG*, die zu Beginn des funktionellen Vorganges vor der eigentlichen Sprachproduktion erfolgt, aufgrund des *Sparse-Sampling* Designs zeitlich nicht oder nur wenig in das Messfenster fiel. In den oben genannten Studien wurde dagegen ein Blockdesign angewandt.

Das *Broca-Areal in vivo* zu identifizieren ist aufgrund der makroanatomischen Variabilität unter den Probanden eine Herausforderung. Die Variabilität in Größe, Form, Lokalisation auf den *Gyri* und in den *Sulci* sowie die subkortikale Tiefe führt nur zu einem schwachen Abgleich mit makroanatomischen Landmarken (46). In unserer Studie konnte jedoch ein anatomisch plausibles Aktivitätsareal für die Region *IFG* bei allen Probanden identifiziert werden. Dieses zeigte sich allerdings in sehr unterschiedlicher Signalintensität, sodass teilweise niedrigere statistische Schwellen eingesetzt werden mussten ( $p < 0,05$  unkorrigiert;  $N = 12/336$ ). Ebenso unterschiedlich waren die räumliche Ausdehnung und die Lokalisation des Aktivitätsareals auf dem *IFG*. Das Aktivitätsareal war linkshemisphärisch vor allem auf die *Pars orbitalis* und in geringerem Maße auf die *Pars triangularis* lokalisiert. Rechtshemisphärisch war die Aktivität vordergründig auf die *Pars opercularis* lokalisiert.



In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Nomenklaturen für das untersuchte Areal von Broca-Areal über IFG und seine funktionellen Untereinheiten (*Pars orbitalis*, *Pars triangularis* und *Pars opercularis*) bis hin zu den Brodmann-Arealen BA 44 und 45.

Bezüglich der Lokalisation auf dem IFG findet sich linksseitig eine Aktivierung der *Pars triangularis* (44), (27) oder auch der *Pars opercularis*. Letztere konnte allerdings nicht konstant reproduziert werden (100). Die MNI-Koordinaten unserer Studie [L: -57 10,5 -3; R: 58,5 15 -1,5] sind annähernd kongruent zu den bilateralen LAM des IFG anderer Studien, z.B. [L: -55 6 9; R: 57 8 9] (13). In weiteren Studien wurde zwischen dem ventralen und posterioren *Pars opercularis* unterschieden. Hier zeigten sich für den linksseitigen ventralen *Pars opercularis* z.B. folgende Koordinaten: [L: -50 6 6] (58), [L: -57 9 9] (150). Die linksseitige posteriore *Pars opercularis* wich allerdings von unseren Koordinaten ab [L: -40 17 25] (68). Eine weitere Studie fand teilweise ähnliche Koordinaten für die BA 44 [L: -48 8 8; R: 44 10 10] und die linksseitige BA 45 [L: -42 26 0] gleichermaßen für die Melodie- und Satzgenerierung (27). Eine Aktivierung des IFG zeigte sich meist nicht im Rahmen des *Naming Tasks* (Objektbenennung), sondern während der eigenständigen Wort- und Satzgenerierung (44), (100), anderen sprachproduktiven Tasks wie z.B. Silbennachsprechen (50) oder sogar in *semantic decisions* Tasks. Die Variabilität der IFG-Aktivierung war nicht nur unter den Probanden, sondern auch zwischen den einzelnen Sitzungen innerhalb eines Probanden auffällig niedrig und lässt sich möglicherweise auf den eher geringen kognitiven Anspruch der Sprachproduktionsaufgabe zurückführen (31).

## 4.3 Reliabilität

### 4.3.1 Zeitintervalle

Unsere Hypothese III besagte, dass die Reliabilität mit steigendem Zeitintervall zwischen den Sitzungen abnimmt. Folglich erwarteten wir eine bessere Reliabilität im kurzen gegenüber dem langen Zeitintervall. Die Lokalisation der LAM und CoG war jedoch unabhängig vom Zeitintervall weitgehend konstant und nicht signifikant unterschiedlich. In einer Studie über die fMRT-TRR über ein langes Zeitintervall mit einem motorischen Task wurde gezeigt, dass mit steigendem Zeitintervall die TRR für gewöhnlich abnimmt (121). Man konnte jedoch auch im langen Zeitintervall ein annehmbares Reproduzierbarkeitsniveau beobachten (121).

Ebenfalls über die Zeit stabil waren die ICC der LAM und CoG sowie die Intersektionsvolumina und ICC der Regionen. In bereits publizierten Studien wird das Zeitintervall als einer der beeinflussenden Faktoren der IV beschrieben. Dabei variiert das Zeitintervall in verschiedenen Studien jedoch deutlich – zwischen 16-32 Tagen (144), 6 Tagen

(57) und einer Stunde (148). In erstgenannter Studie wurde kein Einfluss des Zeitintervalls dokumentiert (144). In unserer Studie hatte das Zeitintervall ebenso keinen signifikanten Effekt. Andere Studien zeigten eine deutliche Beeinflussung der TRR durch das Zeitintervall (8), (16). Geringe Abweichungen über die Zeit könnte darauf hinweisen, dass die Variabilität der Regionen, vor allem in ihrer Ausdehnung und Verteilung über die Zeit zunimmt. Alle ROI zeigten signifikant bessere ICC für die Sitzungen 1 und 2. Nur für den *IFG rechts* war das lange Zeitintervall signifikant reliabler. Dies könnte durch einen Lerneffekt entstehen, der trotz Trainings der Objektbenennung vor jeder Sitzung die Reliabilität im langen Zeitintervall positiv beeinflusst. Das trifft womöglich vor allem für den *IFG* zu, wenn man annimmt, dass diese Region bei vorhandenem Lerneffekt im kurzen Zeitintervall weniger benötigt und folglich geringer aktiviert wird. Der nicht-signifikante Effekt des Zeitintervalls auf die TRR widerspricht unserer Hypothese (15), ist jedoch bezogen auf den perspektivischen Einsatz der fMRT in der präoperativen Planung positiv zu sehen.

#### **4.3.2 Reliabilität der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity**

##### **Lokale Aktivitätsmaxima – Allgemein**

Die ED der LAM über alle Probanden und alle untersuchten Regionen zeigten in unserer Studie eine mittlere Abweichung der Koordinaten von  $8,30 \text{ mm} \pm 1,85 \text{ mm}$  zwischen Sitzung 1 und 2. Die Distanz der Koordinaten der Sitzungen 1 und 3 war mit  $8,00 \text{ mm} \pm 2,47 \text{ mm}$  etwas geringer (Abb. 9). In einer Studie mit Patienten und einem Wortgenerierungs-Task lag in der gesunden Kontrollgruppe die mittlere Abweichung der LAM mit  $11,27 \text{ mm} \pm 6,28 \text{ mm}$  deutlich höher als in unserer Studie. In einem zweiten Task über das Erkennen sich reimender Wörter war die Verschiebung des Aktivitätsmaximums dagegen mit  $5,77 \text{ mm} \pm 2,78 \text{ mm}$  deutlich geringer (86). Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass der verwendete Task einen entscheidenden Einflussfaktor der TRR darstellt. Durch den Reim-Task werden möglicherweise bestimmte kortikale Regionen spezifischer aktiviert als durch den relativ einfachen *Naming Task*. Dies könnte die Ursache der etwas höheren ED, und damit etwas geringeren TRR, unserer Studien im Vergleich zu der Reim-Studie darstellen. Die ED unserer Studie sind im Vergleich dennoch relativ gering und sprechen für stabile LAM. Während des Reim-Tasks war der Mund, im Gegensatz zu dem Wortgenerierungs-Task, geschlossen (*covert speech*) und verursachte somit keine Bewegungsartefakte (86). Die Bewegungsartefakte durch Bewegung des physiologischen Sprechapparates sind jedoch durch das in unserer Studie verwendete *Sparse-Sampling* Design sowie die Korrektur der Bewegungsartefakte nur als minimaler Einflussfaktor zu werten. Die Reliabilität der LAM

anhand ihrer Koordinaten (Tbl. 4-6) war ausreichend bis exzellent (Gesamt-ICC aller Sitzungen und ROI:  $0,65 \pm 0,23$ ; ICC 1/2:  $0,77 \pm 0,21$ ; ICC 1/3:  $0,52 \pm 0,24$ ). In einer bereits publizierten Studie unserer Arbeitsgruppe zur Motorik zeigte sich ein höherer ICC-Wert (ICC =  $0,88 \pm 0,01$ ) (144). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Sprachareale viel komplexer und variabler sind und somit geringere ICC-Werte erwartet werden müssen als in einer rein motorischen Studie. Nichtsdestotrotz sind die ICC-Werte insgesamt gut und zeigten eine gewisse Stabilität der LAM über die Zeit an.

### **Lokale Aktivierungsmaxima der einzelnen ROI**

Unsere Ergebnisse für die motorischen Areale (*MI*, *SMA*) zeigen, dass die Lokalisation der LAM und CoG nicht vom Zeitintervall beeinflusst wurde und dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hemisphären innerhalb einer motorischen ROI gab. Die ED der LAM und CoG der motorischen Regionen scheinen also unabhängig vom Zeitintervall und der Hemisphäre weitgehend konstant zu bleiben. Jedoch zeigte sich ein Unterschied zwischen den ROI bezüglich der ED der LAM – der *MI* zeigte im kurzen Zeitintervall einen Trend und im langen Zeitintervall signifikant kürzere ED als die *SMA*. Für die Sprachareale (*IFG*, *STG*) ergab sich, dass wiederum das Zeitintervall keinen Einfluss auf die ED der LAM und CoG hatte.

In einer fMRT-Studie über verschiedene motorische kortikale Repräsentationen (Hand, Fuß, Lippen und Zunge) zeigte sich für die LAM eine mittlere Euklidische Distanz von  $6,2 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$  (144), was sich gut mit unseren Ergebnissen für den *MI* (links:  $5,54 \pm 3,89 \text{ mm}$ ; rechts:  $5,84 \pm 3,75 \text{ mm}$ ) deckt. In anderen Studien fanden sich bezüglich der Zungenmotorik eine etwas längere mittlere Distanz ( $7,6 \text{ mm} \pm 1,6 \text{ mm}$ ) (6), oder keine gute Reproduzierbarkeit der Mund-Zungen-Motorik (57). In allen drei Studien waren die motorischen Tasks (Zungenbewegung) ähnlich. Die Studien unterschieden sich jedoch von unserer Studie im Studiendesign (Blockdesign), in ihren Zeitintervallen sowie in der Anzahl der Retest-Messungen (2 bis 3 Messungen innerhalb von 2 bis 16 Tagen). Bei einer geringeren Anzahl an Retest-Messungen bzw. kürzeren Zeitintervallen wäre eine deutlich bessere TRR der anderen Studien zu erwarten – die ähnlich guten oder sogar besseren Ergebnisse unserer Studie sind am ehesten auf die Vorteile des *Sparse-Sampling* Designs zurückzuführen (vgl. Abschnitt 1.2.6).

Die Sprachareale zeigten für die LAM (nicht signifikant) kürzere ED für den *STG* gegenüber dem *IFG* (vgl. Abb. 11). Die LAM des *IFG* sowie des *STG* waren dabei gleichermaßen über die Zeit stabil. Bezüglich der Hemisphäre zeigte sich im langen Zeitintervall für den *STG* ein

signifikanter Unterschied mit kürzeren Distanzen für die rechte Hemisphäre. Dies könnte auf ein fokaleres Aktivitätsmuster der rechten Hemisphäre hinweisen, was zu einer verbesserten Reliabilität der Aktivitätsmaxima führt. Ein solches Aktivitätsmuster konnte in einer bereits publizierten Studie für den *IFG* gezeigt werden (41). Der *IFG* zeigte in unserer Studie jedoch keinen Unterschied zwischen den Hemisphären. Im Vergleich der LAM beider Sprachareale ergab sich im langen Zeitintervall ein signifikanter Unterschied zwischen *STG* und *IFG* der rechten Hemisphäre, wobei der *STG* eine deutlich kürzere ED aufwies. Dies ist möglicherweise durch die größere Variabilität des *IFG rechts* gegenüber der linken Hemisphäre sowie durch die starke bilaterale Aktivierung des *STG* zu erklären. In anderen Studien zur Sprachproduktion zeigten sich ebenso eine deutlich größere Variabilität des *IFG* gegenüber dem *STG*, siehe z.B. (38).

### **Centres of Gravity – Allgemein**

Die ED der CoG waren im Mittel  $8,60 \text{ mm} \pm 1,77 \text{ mm}$  für das kurze Zeitintervall und  $7,69 \text{ mm} \pm 1,98 \text{ mm}$  im langen Zeitintervall (Abb. 10). Auch hier war also die Abweichung der Koordinaten zwischen Sitzung 1 und 3 etwas geringer als zwischen Sitzung 1 und 2. Die Unterschiede der Zeitintervalle waren jedoch sowohl für die LAM als auch für die CoG nicht signifikant. In der Literatur war die mittlere Abweichung der CoG mit  $6,20 \text{ mm} \pm 0,09 \text{ mm}$  für gesunde Probanden während der Wortgenerierung etwas geringer im Vergleich zu unseren Daten (86). Während dem Erkennen von sich reimenden Wortpaaren lag die mittlere ED der CoG sogar nur bei  $3,42 \text{ mm} \pm 1,15 \text{ mm}$ . Beide Werte waren geringer als die ED der LAM (86). Die TRR der fMRT-Masseschwerpunkte scheint sehr von der verwendeten statistischen Schwelle abzuhängen (48). In unserer Studie mussten aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung des fMRT-Signals verschiedene Schwellen verwendet werden, um eine signifikante Aktivierung für alle Regionen zu erhalten. In der Literatur konnte die geringste Verschiebung für die korrigierte Schwelle gezeigt werden, da das Aktivitätsareal dadurch kleiner wurde, was wiederum zu einer Reduktion der Distanzen führte (48). Die Reliabilität der CoG anhand ihrer Koordinaten (Tbl. 7-9) war schwach bis ausreichend (Gesamt-ICC aller Sitzungen und ROI:  $0,44 \pm 0,13$ ; ICC 1/2:  $0,33 \pm 0,12$ ; ICC 1/3:  $0,41 \pm 0,19$ ) und damit geringer als die TRR der LAM. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei dem CoG um den Masseschwerpunkt eines Areals handelt, das sich je nach Ausdehnung des Areals verschieben kann. Die Ausdehnung eines Areals ist jedoch zwischen den Probanden sowie innerhalb eines Probanden relativ stark variabel.

### Centres of Gravity der einzelnen ROI

Weiss et al. fanden für die CoG der verschiedenen motorischen kortikalen Repräsentationen eine etwas geringere mittlere ED ( $6,8 \text{ mm} \pm 2,0 \text{ mm}$ ) im Vergleich zu unserer Studie für *MI* (kurz:  $7,40 \text{ mm} \pm 7,11 \text{ mm}$ ; lang:  $7,25 \text{ mm} \pm 6,10 \text{ mm}$ ) und war vielmehr vergleichbar mit den ED der LAM für *MI* unserer Studie (144). Das Zeitintervall hatte auch bei den CoG keinen signifikanten Effekt auf die Länge der ED (144). Andere Studien berichten über eine ED zwischen 7,0 mm und 14,4 mm für das motorische Zungenareal (6), (99), (48). Unsere Ergebnisse decken sich somit mit der Literatur. Die *SMA* wurde für das CoG zu einem Areal zusammengefasst, wobei es zu einer leichten Vergrößerung des Aktivitätsclusters kam. Dies bewirkte möglicherweise eine höhere Stabilität der CoG der *SMA* und damit eine bessere Reliabilität in Form von geringeren ED als für die LAM der *SMA*. Dies zeigte sich vor allem im kurzen Zeitintervall (CoG:  $8,57 \text{ mm} \pm 4,84 \text{ mm}$ ; LAM:  $9,03 \text{ mm} \pm 4,81 \text{ mm}$ ). Zum Vergleich wurden die linkshemisphärischen LAM der *SMA* herangezogen. Die rechtshemisphärischen LAM zeigten, bei der linkshemisphärisch betonten bilateralen Aktivierung etwas längere ED (kurz:  $10,34 \text{ mm} \pm 4,89 \text{ mm}$ ; lang:  $10,51 \text{ mm} \pm 4,79 \text{ mm}$ ) (vgl. Abschnitt 4.1).

Unsere Ergebnisse der Sprachareale zeigten für die CoG wie schon für die LAM kürzere ED für den *STG* gegenüber dem *IFG*. Die ED der CoG waren deutlich länger als die ED der LAM. Wie bereits bei den motorischen Arealen geht dies am ehesten auf die Variabilität des Aktivitätsclusters und demzufolge des CoG zurück. Im Vergleich beider Sprachareale wies der *STG* signifikant kürzere ED gegenüber dem *IFG* auf. Die besseren Ergebnisse des *STG* könnten auf eine geringere Variabilität in der Lokalisation und Ausdehnung des Areals, sowohl innerhalb eines Probanden als auch zwischen den Probanden, gegenüber dem *IFG* zurückzuführen sein. Die Darstellung der *IFG*-Aktivierung erforderte in 12 Fällen die Anwendung einer niedrigeren Schwelle, was möglicherweise die Variabilität erhöhte (48). Vor allem die Regionen mit hoher Variabilität, wie zum Beispiel die *SMA*, scheinen davon zu profitieren und zeigen eine bessere Reliabilität für die CoG gegenüber der LAM. Regionen, deren Variabilität über die Zeit zunimmt zeigen vor allem im langen Zeitintervall bessere Ergebnisse für die CoG. Dies trifft zum Beispiel für den *STG* und den *IFG* zu. Der *STG* zeigte hier linkshemisphärisch sogar einen signifikanten Unterschied zwischen LAM und CoG. Stabile Regionen wie der *MI* zeigten dagegen deutlich bessere Ergebnisse für die LAM. In anderen Studien zur Sprachproduktion, allerdings ohne *Naming Task*, waren die CoG generell reproduzierbarer als die Koordinaten der LAM (86), was möglicherweise ein Mangel an Stabilität der Aktivierungsareale anzeigt. Der *IFG* – hier die ROI mit der höchsten Variabilität

– spielt, gemeinsam mit der *SMA*, eine Rolle in der Selektion des richtigen Wortes unter allen vorhandenen Alternativen des semantischen Gedächtnisses (vgl. Abschnitt 1.1.3; *SMA* und *prä-SMA*). Tasks, die semantische Entscheidungen beinhalten, gehen mit einem erhöhten Aktivitätsniveau in beiden Arealen einher. Dem *Broca*-Areal werden diesbezüglich sogar zentrale Exekutivfunktionen zugeschrieben (93). Entsprechende Aktivierungen werden jedoch nicht unbedingt durch die einfache Benennung von Bildern wie im Rahmen des *Picture Naming Tasks* in unserer Studie erzeugt (129) – einem Task, der allenfalls geringfügige semantische Selektion erfordert (44).

#### **4.3.3 ICC der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity**

Die ICC-Berechnung der x-, y- und z-Koordinaten der LAM und der CoG der motorischen ROI zeigten insgesamt eine moderate bis gute Reliabilität. Die ICC-Werte der LAM und CoG der beiden untersuchten Sprachareale zeigten dagegen eine schwache bis moderate Reliabilität. Eine bessere TRR des linkshemisphärischen *MI* im Vergleich zur rechten Hemisphäre könnte erneut durch die erhöhte Stabilität des Areals (27), (116) bei Linkslateralisierungstendenz bedingt sein. Obwohl sich die ICC-Werte zwischen den Hemisphären innerhalb eines Sprachareals deutlich unterschieden, zeigte der Vergleich der Hemisphären für die Regionen *IFG* und *STG*, ebenso wie für die motorischen Areale, keine signifikanten Unterschiede. Bei den motorischen Arealen war der *MI* signifikant reliabler als die *SMA*. Auch hier machte sich also die große Stabilität des *MI* gegenüber der großen Variabilität der *SMA* bemerkbar. Gleiches gilt für den rechtsseitigen *IFG*, dessen große Variabilität in der Ausdehnung und Lokalisation der Region unter den Probanden und innerhalb eines Probanden möglicherweise auf den *Naming Task* zurückzuführen ist. In einer anderen Studie mit *Naming Task* konnte zumindest linkshemisphärisch eine bessere Aktivität des *IFG* gezeigt werden, wenn die Bildbenennung mit einer Wortgenerierung kombiniert wurde (66).

#### **4.3.4 Vergleich der lokalen Aktivitätsmaxima und Centres of Gravity**

Entgegen unserer Erwartungen ergaben sich, über alle Areale und alle Sitzungen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den ED von CoG und LAM. Die CoG zeigten lediglich einen statistischen Trend mit kürzeren ED des *STG links* ( $p = 0,081$ ). Die ICC-Werte zeigten über alle Sitzungen, Regionen und Koordinaten ebenso nur einen statistischen Trend ( $p = 0,057$ ) zugunsten der LAM. Bezüglich der einzelnen Regionen waren die ICC der LAM des *MI* jedoch besser reliabel als die CoG (Tbl. 4 und 7). Vor allem der *MI rechts* war über alle

Sitzungen (LAM: ICC = 0,86; CoG: ICC = 0,33;  $p = 0,042$ ) sowie über das lange Zeitintervall (LAM: ICC = 0,90; CoG: ICC = 0,21;  $p = 0,014$ ) signifikant besser für die LAM. Der *IFG* und *STG* dagegen zeigten geringere und nicht signifikante Unterschiede zwischen LAM und CoG. Im Falle des *IFG* könnte die variable Lokalisation und die geringe Anzahl der signifikant aktivierten Voxel ursächlich dafür sein, dass die CoG ähnlich stabil waren wie die LAM. In einer bereits publizierten Studie waren, z.B. für das Areal *MI*, die LAM und die CoG vergleichbar reliabel (144). Der Vergleich von LAM und CoG zeigte für den *MI rechts* einen signifikanten Unterschied für das lange Zeitintervall mit höheren ICC der LAM. Der Unterschied in der Reproduzierbarkeit des *MI* zwischen LAM und CoG lässt sich möglicherweise auf eine Co-Aktivierung weiterer motorischer Areale (zum Beispiel des „Handknopfes“) in Abhängigkeit von der Bildpräsentation beziehen. So kann die Ausdehnung des Aktivitätsareals beeinflusst und somit das CoG verschoben werden, während das Aktivitätsmaximum im Bereich der Mund- und Zungenmotorik weitestgehend konstant bleibt. Die höheren ICC des *MI* der LAM sind möglicherweise durch die genauere anatomische Spezifität der LAM zu erklären. Während die LAM den Punkt höchster neuronaler Aktivität darstellen, könnten die CoG als Masseschwerpunkt der Region je nach Masseverteilung der signifikant aktivierten Voxel, Ausdehnung und Form des Areals sogar außerhalb der ROI liegen. Womöglich durch die genauere anatomische Spezifität der LAM zeigten sich insgesamt mehr signifikante Unterschiede zwischen den Regionen als für die CoG. Die CoG scheinen weniger spezifisch und daher weniger unterschiedlich zwischen den ROI zu sein. Die LAM zeigten deutlich höhere ICC-Werte, wenn auch nicht in allen Regionen signifikant unterschiedlich zu den CoG. Eine bessere TRR der LAM ist für den klinischen Einsatz der fMRT-Methodik wünschenswert. Zumindest wenn es um die präzise Lokalisierung einer kortikalen Repräsentation geht, wie z.B. bei der präoperativen Kortextkartierung, scheinen die LAM eine größere klinische Relevanz zu besitzen (144).

#### **4.3.5 Räumliche Reliabilität – Intersektionsvolumina**

Die räumliche Ausdehnung der fMRT-Aktivitätsareale zeigte eine mäßige Überlappung über alle drei Sitzungen ( $35 \pm 6\%$ ). In der Literatur findet sich in einem Review über die generelle Reliabilität des fMRT mit verschiedenen kognitiven Tasks ein ähnliches, mittleres Überlappungsvolumen der Aktivitätsareale von 29% (15). Die Intersektionsvolumina zweier Sitzungen waren erwartungsgemäß größer als die aller Sitzungen, da für drei Sitzungen eine größere Variabilität zu erwarten ist.

Es gibt weitere Parameter, die man zur Ermittlung der räumlichen Reliabilität heranziehen kann, zum Beispiel den Jaccard-Index oder den Dice-Koeffizienten. Beide wurden in einer Studie mit Wortgenerierungs-Task ermittelt und lieferten für die gesunde Kontrollgruppe ähnliche Ergebnisse zu unserer Studie ( $0,30 \pm 0,12$ , Jaccard-Index;  $0,49 \pm 0,14$ , Dice-Koeffizient) (86). Die IV wurden maßgeblich von den Regionen beeinflusst. Die einzelnen ROI werden im folgenden Abschnitt näher betrachtet.

### **Intersektionsvolumina der einzelnen ROI**

Die untersuchten motorischen Regionen zeigten eine geringe bis mäßige mittlere Überlappung über alle Sitzungen (*MI*: links:  $40 \pm 7\%$ , rechts:  $38 \pm 8\%$ ; *SMA*:  $27 \pm 7\%$ ). Die Intersektionsvolumina zweier der drei Sitzungen lagen für alle ROI deutlich höher, da bei zwei Sitzungen eine geringere Variabilität (v.a. innerhalb eines Probanden; *inter-subject variability*) zu erwarten ist als bei mehreren Sitzungen (Abb. 15 - 18). Für den *MI* zeigten sich in der Literatur etwas geringere Werte über alle Sitzungen ( $32 \pm 4\%$ ; Sitzung 1/2:  $45 \pm 7\%$ , Sitzung 1/3:  $46 \pm 10\%$ ), allerdings für einen rein motorischen Task (144). In anderen Studien variierten die mittleren IV zwischen 23% (57) und 74% (148). Verglichen mit der Literatur zeigen unsere Ergebnisse eine gute räumliche Reliabilität, sogar über alle Sitzungen. Für die linke Hemisphäre waren alle IV von *MI* signifikant größer als die der *SMA* (siehe oben). Dies könnte wiederum durch die Stabilität und damit höherer räumlicher Reliabilität des *MI* (v.a. der dominanten Hemisphäre) gegenüber der *SMA* bedingt sein. Während der *MI* in der Literatur als bilateral aktiviert mit einer linkshemisphärischen Betonung beschrieben wurde (98), (27), (116), scheint das Aktivitätsareal der *SMA* dagegen zwischen einer links- und rechtshemisphärischen Lage zu variieren und wurde, wie schon für die CoG, auch für die IV zu einem Areal zusammengefasst. In der Literatur fand sich für einen motorischen Task ebenfalls eine schwächere räumliche Reliabilität der *SMA* gegenüber des *MI* (98).

Der *STG* zeigte die höchste räumliche Reliabilität anhand der IV – höher als der *IFG* sowie die motorischen Areale (*IFG*: links:  $21 \pm 7\%$ , rechts:  $11 \pm 4\%$ ; *STG*: links:  $55 \pm 6\%$ , rechts:  $50 \pm 6\%$ ). Die IV werden ebenso wie die CoG von der Clustergröße des Aktivitätsareals (statistischer *cut-off*) beeinflusst. Der *STG* verfügte über den größten Cluster aller ROI, sodass die Vermutung naheliegt, dass darin die hohen IV begründet waren. Der *IFG* dagegen hatte die kleinste Clustergröße aller ROI und war daher für beide Hemisphären signifikant schwächer reliabel als der *STG*. Zudem könnten die eher geringen IV des *IFG* in der Variabilität der Ausdehnung des Aktivitätsareals zwischen den Probanden und zwischen den Sitzungen eines Probanden begründet sein.



#### 4.3.6 Räumliche Reliabilität – ICC-Karten der ROI

Der ICC-Median über alle drei Sitzungen, der über alle Voxel und alle Regionen berechnet wurde, zeigte eine schwache Reliabilität zwischen den Sitzungen mit einem  $ICC = 0,40 \pm 0,03$  an. In einem Review zur generellen Reliabilität des fMRT wurde mit verschiedenen kognitiven Tasks ein mittlerer ICC von 0,50 ermittelt, was für eine lediglich moderate TRR von fMRT-Messungen im Allgemeinen spricht (15). Die einzelnen untersuchten Regionen unterschieden sich jedoch maßgeblich voneinander und werden im Folgenden genauer erläutert.

#### Motorische ROI

Die Ergebnisse zeigen, dass der primär-motorische Kortex die beste TRR aller untersuchten ROI aufwies (Sitzung 1/2:  $ICC = 0,52$ ; Sitzung 1/3:  $ICC = 0,40$ ; alle Sitzungen:  $ICC = 0,49$ ; Tbl. 10, Abb. 21 A-C). Eine Studie über die motorischen kortikalen Repräsentationen mit vergleichbaren Zeitintervallen (3 Messungen in max. 35 Tagen) zeigte einen vergleichbaren Gesamt-ICC des *MI* über alle Voxel ( $ICC = 0,48 \pm 0,09$ ) (144). Die *SMA* zeigte eine signifikant schwächere TRR als der linkshemisphärische *MI* (*MI links*:  $0,40 < ICC < 0,52$ ; *SMA*:  $0,30 < ICC < 0,35$ ;  $p < 0,00$ ; vgl. Tbl. 10, Abb. 22 A-C) und, über alle Sitzungen, auch im Vergleich zum rechtshemisphärischen *MI* (*MI rechts*:  $ICC = 0,40$ ; *SMA*:  $ICC = 0,35$ ;  $p < 0,00$ ). Dies könnte einerseits auf die Lateralisierungstendenz des *MI*, andererseits auf die Variabilität, auch bezüglich der Lateralisierung, der *SMA* zurückzuführen sein. In der Literatur zeigten sich für einen motorischen Task ebenfalls geringere ICC-Werte für die *SMA* als für den *MI* (z.B. *MI*:  $ICC = 0,82$ ; *SMA*:  $ICC = 0,66$ ) (98). Die ICC der *SMA* lagen bei Quiton et al. deutlich über unseren ICC-Werten. Es wurden dabei jedoch sowohl ein anderer Task (*finger tapping task*) als auch ein anderer Zeitabstand (drei Sitzungen, mittlerer Abstand zwischen den Sitzungen: 15 Tage) zwischen den Sitzungen gewählt. Die Handmotorik wurde bereits gut untersucht und führt in aller Regel zu deutlich besser reproduzierbaren Aktivierungen als motorische Sprachaufgaben.

Analog zu höheren ICC-Werten insgesamt, zeigte der *MI* auch den größten Anteil an exzellent reliablen Voxeln ( $ICC \geq 0,75$ ) von allen ROI, auch im Vergleich zur *SMA* (Abb. 21, 22). Die TRR des motorischen Mundareals ist – am ehesten aufgrund von Bewegungsartefakten – im Allgemeinen geringer als etwa die von Hand und Fuß (57) und der verwendete Task in unserer Studie stellte keine rein motorische Aufgabe dar, die erwartungsgemäß zu guter TRR der Zungenaktivierung führt (144). Trotzdem konnte für den *MI* die höchste TRR erzielt werden.

Dieses Ergebnis deckt sich mit einer weiteren Studie, die davon ausgeht, dass die geringere TRR die unterschiedliche und variierende Mitwirkung der *SMA* bei der motorischen Reaktion reflektiert (57). Eine andere Studie geht davon aus, dass die *SMA* durch eine reine Bildbennungs-Aufgabe ungenügend aktiviert wird (66).

### **Gyrus frontalis inferior**

Die Region *IFG* zeigte die insgesamt schwächste voxelweise Reliabilität von allen Regionen. Vor allem der *IFG rechts* erwies sich als hochvariabel und war fast immer signifikant schwächer reliabel als das entsprechende linkshemisphärische Areal (Abb. 19 A-C). Der ICC-Median zeigte eine überwiegend schwache Reliabilität (vgl. Tbl. 10, Abb. 19 A-C). Der Unterschied zwischen den Hemisphären (höhere Werte der linken Hemisphäre) könnte einerseits auf eine Linkslateralisierung des *IFG* hinweisen, andererseits aber auch einfach auf die größere Variabilität des *IFG rechts* zurückzuführen sein. Die Sitzungen 1 und 3 waren für den *IFG rechts* signifikant besser reliabel als die Sitzungen 1 und 2. Es zeigten sich auch starke Schwankungen im prozentualen Anteil an exzellent reliablen Voxeln der beiden Zeitintervalle (0,2 % bis 30,2 %). Damit war der *IFG rechts* die einzige Region mit einer besseren Reliabilität im langen Zeitintervall, was wir auf einen Lerneffekt zurückführten (vgl. Abschnitt 4.3.1).

Die eher schwache Reliabilität und große Variabilität, vor allem bezüglich des *IFG rechts*, wird vermutlich durch die Ausdehnung der untersuchten Region mitbedingt. Eine kleine ROI (hier: kleinste ROI *IFG*, gefolgt von *SMA*) umfasst möglicherweise eine Region mit weit verteiltem Aktivitätsmuster nicht vollständig. Eine große Region hat dagegen eine geringere anatomische Spezifität (53). Bei der Eingrenzung des Clusters (Maskierung) in dieser Studie haben wir den hier am sinnvollsten erscheinenden Kompromiss gewählt, wobei der Fokus relativ stark auf Seiten der anatomischen Spezifität lag. Während eine Vergrößerung der ROI die TRR verbessern könnte, würden sowohl eine Vergrößerung der Maske die anatomische Spezifität gefährden als auch ein Herabsetzen der Schwelle ein erhöhtes „Rauschen“ riskieren und somit nicht relevante, unspezifische Aktivierungen in die Analyse miteinschließen. Dies könnte nämlich erneut zu einer erhöhten Variabilität zwischen den Sitzungen und demnach einer Reduktion der TRR führen (120).

In der insgesamt heterogenen fMRT-Literatur finden sich Hinweise darauf, dass der *Naming Task* nicht optimal geeignet ist, um eine reproduzierbare Aktivität des *Broca*-Areal zu erzeugen. Umgekehrt wurde die Effizienz der direkten kortikalen Stimulation über *Broca* während eines *Naming Tasks* bei Wachoperationen vielfach gezeigt (40), (100). In einer

fMRT-Studie aus dem Jahr 2000 fand man keine *Broca*-Aktivierung während des Naming Tasks, sondern lediglich eine Aktivierung des v.a. linkshemisphärischen *STG* und des rechtshemisphärischen *Hippokampus*. Dagegen konnte eine *Broca*- sowie *SMA/prä-SMA*-Aktivierung in dem ebenso durchgeführten Verbgenerierungs-Task registriert werden (44). Begründet wurde dies damit, dass beide Regionen unabhömmlich zu sein scheinen für die Selektion von Wörtern des semantischen Gedächtnisses aus allen vorhandenen Alternativen und diese Funktion während eines *Naming Tasks* nicht benötigt wird (44), (129). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2000 fand, dass nur etwas mehr als die Hälfte (fünf von neun) der eingeschlossenen Studien mit *Naming Task* eine Aktivierung im posterioren *Broca*-Areal verzeichnen konnten (100). Diese Aktivierung lag meist im posterioren Anteil des *IFG*. Die TRR war in dieser Meta-Analyse von Rau et al. so gering, dass die Autoren schlussfolgerten, dass die *Broca*-Region möglicherweise nicht in den Benennungs-Prozess involviert ist und nicht mittels *Naming Task* auf eine reproduzierbare Art und Weise aktiviert wird (100). In mehreren Studien wurde beschrieben, dass es sogar zusätzlich zu der schwachen Aktivierung zu einer Reduktion der Aktivität des *IFG* während der wiederholten Exposition eines gleichen Stimulus kommt (138), (84), (100). Weitere Studien zeigten eine Reduktion der Aktivität in der linkshemisphärischen *Pars orbitalis* des *IFG* während der Objektbenennung (95), sowie eine Reduktion des lokalen Blutflusses im *Broca*- und *Wernicke*-Areal während des Naming Tasks (44). In einem kombinierten Task aus *Naming* und anschließender Wortgenerierung mit demselben Anfangsbuchstaben, mit dem das Substantiv des zuvor benannten Bildes beginnt, fand sich eine *Broca*-Aktivierung in der *Pars triangularis* und *Pars opercularis*. Die räumliche Ausdehnung der Aktivierungsareale war deutlich größer als in dem isolierten *Naming Task* (100). Unsere ICC-Karten (Abb. 19 A-C) zeigen bihemisphärisch eine Aktivierung unterschiedlicher Subregionen des *IFG* – während linkshemisphärisch die Hauptaktivierung in den *Pars triangularis* (*BA 45*) und *Pars orbitalis* (*BA 47*) lokalisiert ist, scheint rechtshemisphärisch die Hauptaktivierung weiter occipital in der *Pars opercularis* (*BA 44*) zu liegen, wie auch in der Literatur bereits beschrieben (Abb. 19 A-C) (100). Die Subregionen scheinen dabei in unterschiedlicher Intensität in der syntaktischen (v.a. *BA 45/47*) Verarbeitung mitzuwirken (136). Die Verarbeitung segmenteller, syntaktischer und lexikalischer Informationen scheint dabei linksdominant zu sein (52), (51), was sich in unseren Ergebnissen widerspiegelt.

Eine weitere Möglichkeit eines kombinierten Tasks wäre z.B. ein Objekt/Tier als Bild zu präsentieren, zu dem die Probanden nach Benennung des Bildes passende Verben produzieren (44). Man könnte zusätzlich die Wörter stumm aussprechen lassen, um Bewegungseffekte –

wenn auch Dank der *Sparse-Sampling* Technik in dieser Studie auf ein Minimum beschränkt – weiter zu reduzieren und die Reliabilität zu verbessern (41). Stumme Wortproduktionsaufgaben sind jedoch kritisch zu betrachten, da die Task-assoziierten Areale ggf. geringer und/oder in anderem Verhältnis aktiviert werden als bei lauter Sprachproduktion und eine Erfolgskontrolle (korrekte Bildbenennung) nicht möglich ist. Darüber hinaus strebten wir in dieser Studie einen möglichst guten Vergleich mit der intraoperativen Situation an. In oben genannter Studie konnte mit einem Verbgenerierungs-Task eine gute Reliabilität für das *Broca*-Areal erzielt werden mit einem ICC  $\geq 0,6$  (41). Eine weitere Studie zeigte eine konstantere Aktivierung der frontalen Areale mittels Verbgenerierungs-Task als durch den *Naming Task*. Die Kombination aus beiden Aufgaben führte jedoch insgesamt zu einer besseren Korrelation zwischen fMRT-Daten und den Ergebnissen der DCS (104).

Man muss jedoch kritisch erwähnen, dass in den meisten fMRT-Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, der *Naming Task* nur aus einem Wort besteht – nämlich der Benennung des Objektes mit einem Substantiv. Folglich ist die Sprachproduktion sehr kurz und unter Umständen schwierig in der funktionellen Bildgebung festzuhalten. Unser *Naming Task* dagegen bestand, analog zum üblichen DCS-Protokoll, aus einem ganzen Satz, der insgesamt vier Wörter umfasste (z.B. „Das ist ein Hund“). In der Literatur wurde gezeigt, dass Tasks zur semantischen Entscheidung und zum Sprachverständnis, welche ganze Sätze umfassen, temporoparietale und frontale Areale besser zu aktivieren scheinen als solche, die nur einzelne Wörter beinhalten, z.B. Wortgenerierung oder Bildbenennung (43). Dies mag der Grund sein, dass einerseits in unserer Studie trotz der Variabilität unter den Probanden und innerhalb eines Probanden über die Zeit trotzdem eine insgesamt (über alle Regionen) gute TRR erreicht werden konnte. Andererseits scheint das Produzieren eines ganzen Satzes höhere kognitive Anstrengungen zu erfordern als die Produktion eines Wortes oder als ein einfacher motorischer Task, wodurch sich die Variabilität unter den Probanden zu erhöhen scheint (112) und sich die TRR entsprechend verschlechtert. Inwiefern sich diese Hypothese jedoch auch auf so einfache, gut trainierte Sätze wie „Das ist ein(e)...“ anwenden lässt, bleibt zu klären.

Wie bereits dargestellt, wählten wir den *Naming Task* im Sinne einer optimalen Vergleichbarkeit bewusst als Studientask, da es sich um ein Standardverfahren handelt, das im klinischen Alltag auf neurochirurgischen Stationen in der präoperativen Planung häufig angewandt wird. Der *Naming Task* stellt außerdem den Task dar, der die Situation während der intraoperativen Diagnostik (DCS) am besten außerhalb des OP-Saals widerspiegeln kann. Weiterhin sind während des *Naming Tasks* alle Kernkomponenten der Sprachproduktion

involviert (66). Hier sind z.B. das visuelle Erkennen des Objektes, das Erfassen der Bedeutung des Objektes, das Suchen nach dem korrekten Wort unter Alternativen sowie die Planung und Vorbereitung zur Artikulation des Wortes und die letztendliche Ausführung, die Sprachproduktion, zu nennen (77).

### **Gyrus temporalis superior**

Die Region *STG* zeigte insgesamt zwar nur eine ausreichende Reliabilität (vgl. Tbl. 10) erwies sich jedoch – bezogen auf die (voxelweise) räumliche Reliabilität – als die am (zweit-) besten reliable Region.

Betrachtet man die ICC-Karten, sieht man unterschiedliche Aktivitätsmuster beider Hemisphären. Rechtshemisphärisch scheint die neuronale Aktivierung auf die anterioren und posterioren Anteile des *STG* beschränkt zu sein, während linkshemisphärisch auch der mediale Anteil aktiviert wird (Abb. 20 A-C). Die voxelweisen ICC waren für die Sitzungen 1/2, Sitzungen 1/3 (bis auf den *MI*) und für alle Sitzungen linkshemisphärisch signifikant höher als rechtshemisphärisch. Es gibt kortikale Areale, die innerhalb des *STG* eine klare Funktion haben wie z.B. die Hörrinde, die medial auf dem *STG* liegt und bei dem *Naming Task* durch die eigene Wahrnehmung des Gesprochenen mitaktiviert wird (vgl. Abschnitt 1.1.2). Diese Unterregion des *STG* ist sehr gut reproduzierbar (vgl. z.B. (133)) und daher möglicherweise einerseits für die signifikant bessere TRR der linken Hemisphäre gegenüber der rechten verantwortlich. Andererseits ist womöglich die deutlich bessere TRR des „Gesamtareals“ *STG* gegenüber dem *IFG* diesen stabilen Unterregionen zu verdanken.

### **4.3.7 Vergleich der Reliabilität von Motorik und Sprache**

Die motorischen Areale und die Sprachareale zeigten im langen Zeitintervall eine signifikant bessere TRR für die LAM des *IFG* im Vergleich zum *MI*. Bei den CoG hingegen erwiesen sich der *STG* als reliabler als die *SMA* (beider Hemisphären). In beiden Fällen zeigte also die ROI mit der höheren Stabilität und der vermutlich besseren Aktivierung durch den *Naming Task* die bessere TRR (44), (129), (38), (104), (57). Der *MI* wies auch in der ICC-Bestimmung die besten TRR auf ( $ICC \geq 0,86$ ). Die TRR anhand der IV ergab für den *STG* die besten Ergebnisse aller ROI ( $IV = 57-62\%$ ), gefolgt von *MI*, *SMA* und Schlusslicht *IFG*. Dabei war der *STG* signifikant besser reliabel als die *SMA* (für beide Hemisphären und alle Modalitäten) sowie als der *MI* (linke Hemisphäre, alle Modalitäten). Weiterhin war der *MI* signifikant besser reliabel als der *IFG* (beide Hemisphären, alle Modalitäten außer Sitzung 1 und 2 links). Zwischen den variablen Regionen *IFG* und *SMA* zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied

über alle drei Sitzungen auf der rechten Hemisphäre. Auch hier waren demnach die stabilen ROI besser reliabel. Vor allem erwähnenswert ist hier die bessere TRR des *STG* – eines Sprachareals – gegenüber des *MI*. In der Literatur zeigte sich, dass die TRR der Sprachareale stark von dem verwendeten Task abhängt und dass motorische Areale nicht zwangsläufig besser reproduzierbar sind. Ein Task über das Erkennen von sich reimenden Wörtern war z.B. gleich gut reliabel wie ein motorischer Task (Faust machen). Ein weiterer sprachlicher Task zur Wortgenerierung zeigte dagegen in allen Bereichen eine geringere Reliabilität als der motorische Task (86). Die motorischen Areale sind bislang noch deutlich ausführlicher erforscht und lieferte bereits gute Ergebnisse, v.a. für die Hand- und Fußmotorik aber auch für die Zungenmotorik (57), (144), (86). Die beste TRR anhand der voxelweisen ICC-Berechnung zeigte sich in unserer Studie – nach den bisherigen Ergebnissen erwartungsgemäß – für den *MI* und den *STG*. Generell scheint also die TRR unserer Studie in allen Qualitäten stark von dem Ansprechen auf den *Naming Task* abzuhängen. Eine bereits publizierte Studie zeigte, dass die Aktivierung des *IFG*, vor allem linkshemisphärisch, sowie die bilaterale Aktivierung der *SMA* und des *STG* von einem kombinierten Task aus Bildbenennung und Wortgenerierung profitieren könnte. Im Falle der *SMA* wurden sogar häufiger reliable Aktivierungen für einen reinen Wortgenerierungs-Task ermittelt (66). Eine generell bessere TRR der motorischen Areale lag also nicht vor, was einerseits unserer Hypothese I widerspricht. Andererseits jedoch, bezüglich unseres Ziels, eine gute Reliabilität der Sprachareale zu erzielen, als positives Ergebnis zu werten ist.

#### **4.4 Durchführbarkeit und technische Aspekte**

Das fMRT ist eine häufig angewendete, nicht-invasive klinische Methode, um indirekt neuronale Aktivität im Gehirn zu lokalisieren. Dies ermöglicht einen Einblick in die zerebralen Aktivitätsmuster während motorischer, sensorischer, kognitiver oder sprachproduktiver Aufgaben mit einer hohen räumlichen Auflösung. Jedoch weist die Methode einen schlechten Signal-zu-Rausch-Abstand, also eine geringe Stabilität der Daten, und eine geringe zeitliche Auflösung auf. Letztgenannte ergibt sich aus der physiologisch verzögerten hämodynamischen Antwort nach einem neuronalen Ereignis (Abb. 3). Weiterhin wird das MR-Signal von thermischem Rauschen und anderen systemischen Aspekten des MR-Scanners, wie auch von physiologischem Rauschen, z.B. kardiale und respiratorische Funktionen, beeinflusst. Das physiologische Rauschen ist Signal-abhängig und nimmt mit steigender Magnetfeldstärke zu (75). Kopfbewegungen spielen bei der Messung der Sprachproduktion eine besondere Rolle. Die Verschiebung der EPIs war mit im Mittel  $1,3 \pm$

0,9 mm etwas größer als bei Studien mit motorischen Tasks mit z.B. weniger als 1,1 mm Verschiebung (144). Aus Studien zur kortikalen Repräsentation von Sprachproduktion ist jedoch bekannt, dass verbalisierte Tasks mit mehr Kopfbewegungen und damit auch mit einer verringerten Signaländerung der hämodynamischen Antwort einhergehen als stumme Tasks (110). Es ist davon auszugehen, dass der gute, hier für junge und gesunde Probanden erzielte Mittelwert der bewegungsassoziierten Bildverschiebung bei der Messung von älteren Menschen und Patienten deutlich höher liegen wird, was eine verminderte Signalstärke und eine schwächere Reliabilität zur Folge hat (113). Insofern sind die technischen Ergebnisse dieser Studie nicht uneingeschränkt in das klinische Setting übertragbar.

#### **4.5 Experimentelles Design**

Das Studiendesign spielt eine entscheidende Rolle bei Ermittlung der Reliabilität und kann sich auf die TRR der Ergebnisse auswirken (16). Das häufig angewandte Blockdesign zeichnet sich durch einen Aktivierungsblock und einen Ruheblock zur Kontrolle mit festgelegten Intervallen aus. Es bietet, zusätzlich zu seiner Robustheit gegenüber Ungenauigkeiten, eine hohe Effektivität in der Aufdeckung von Unterschieden zwischen Stimulations- und Kontrollphase (103), (131). Aufgrund der limitierten Sensibilität gegenüber hämodynamischen Reaktionen (114), kann es jedoch nicht uneingeschränkt zur Untersuchung verschiedener Paradigmen herangezogen werden. Bewegungsartefakte führen zu einer relevanten Verschlechterung der Auflösung und der Reliabilität (119), (101). Darüber hinaus verfälscht das Scannergeräusch während der Task-Präsentation bzw. -Durchführung Aufmerksamkeit und Aktivierungsmuster (vgl. Abschnitt 1.2.6) (132). Daher und zumal es während der Ausführung sprachproduktiver Tasks zwangsläufig zu Bewegungsartefakten kommt, haben wir ein ereigniskorreliertes Design als experimentelles Design gewählt. Dabei werden keine kontinuierlichen Serien von Bilddatensätzen (EPIs) generiert, sondern es wird vielmehr – durch einen Phasenversatz zwischen Stimulus und Scan – nur zu einem bestimmten, optimal am BOLD-Effekt orientierten Zeitpunkt nach Ende der Taskpräsentation und -durchführung aufgenommen (vgl. Abschnitt 1.2.6). Ein ereigniskorreliertes Design bietet den Vorteil, dass die Auswahl von Paradigmen nahezu unbegrenzt ist. Das exakte Timing des Aufnahmezeitpunktes, in Bezug auf Taskbeginn und -dauer bzw. den zu erwartenden BOLD-Effekt ist hier von enormer Bedeutung, da dadurch die zeitliche Auflösung erhöht werden kann. Die relativ lange TR (hier: 11 s) bringt den Vorteil, dass die hämodynamische Antwort zur Baseline zurückkehren kann bevor das nächste Bild präsentiert wird (89) und rechtfertigt somit die reduzierte statistische Power bzw. die verlängerte Dauer des Experiments. Die

überzeugenden Vorteile dieser Technik für unsere Fragestellung waren somit, dass die Bildpräsentation (und die Sprachproduktion) jeweils vor der Messung bereits abgeschlossen sind und somit eine akustische Kontamination der Sprache durch das MR-Scanner-Geräusch sowie eine Verunreinigung der Aktivierung durch sprechassoziierte Bewegungs-Artefakte (v.a. des Kopfes) verhindert werden konnten (89), (20).

## **4.6 Grenzen der Methodik**

### **4.6.1 Einflussfaktoren der MR-Signaländerung**

Eine Schwachstelle des fMRT im Allgemeinen zeigt sich darin, dass nur indirekt mittels Veränderungen des Blutflusses und des Oxygenierungsgrades auf neuronale Aktivität geschlossen werden kann (9). Die Veränderung des Blutflusses nimmt einige Sekunden in Anspruch. Daher kann eine sehr kurze Stimulation ( $< 3s$ ) mittels BOLD-Effekt möglicherweise nicht mehr zuverlässig auf neuronale Aktivität hinweisen (78). In unserer Studie wurde eine Stimulationszeit von genau 3s gewählt, womit dieser Aspekt nur eine geringe Rolle spielte. Es ist weiterhin unklar, ob während der BOLD-Kontrast-fMRT größere venöse Blutgefäße oder kleine parenchymale Venolen identifiziert werden. Größere Gefäße können daher zu falsch-positiven Interpretationen verleiten („brain or vein“). Bei der Differenzierung können MR-Spezialsequenzen, wie z.B. die Gefäßdarstellung in der Spin-Echo-Sequenz, helfen (73). Das gemessene Signal in der BOLD-Kontrast-Bildgebung ist weiterhin abhängig von inneren (z.B. dem zerebralen Blutfluss, Blutvolumen und dem Sauerstoff-Metabolismus (7)) sowie äußeren Faktoren. Dessen Spektrum reicht von Bewegungsartefakten über elektromagnetische Feldschwankungen und weiteren technischen Faktoren bis hin zu physiologischen und neuropsychologischen Faktoren (57). Zu den beiden Letztgenannten gehören u.a. Müdigkeit, Aufmerksamkeit und das Stresslevel, die Probanden-Compliance und Durchführung der Aufgabe, der Lerneffekt, die Variation der Tageszeiten während der Messungen und Bewegungsfaktoren (48). Alle diese Faktoren können die zerebrale Aktivierung vermindern und daher die Reliabilität von fMRT-Messungen limitieren. Dies kann sogar bereits in gesunden Probanden die Glaubwürdigkeit der Messungen negativ beeinflussen – bei Patienten sind die Bedingungen wiederum anders. Um diese Faktoren zu minimieren wurden in unserer Studie alle Probanden zur gleichen Tageszeit gemessen. Die richtige Durchführung des Tasks sowie die Probanden-Compliance wurden durch vorheriges Training verbessert. Das Training vor jeder Sitzung wurde weiterhin genutzt, um bezüglich des Lerneffektes gleiche Bedingungen zu schaffen. Die Bewegungsfaktoren waren mit  $1,3 \pm 0,9$  mm im Mittel gering. Trotzdem können ein durch Trainingseffekt und Gewöhnung



vermindertes Aufmerksamkeitslevel sowie geringfügige Kopfbewegungen als Einflussfaktoren der fMRT-Daten nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

#### **4.6.2 Einflussfaktoren der Reliabilität der fMRT**

Trotz des großen Einflusses kognitiver Prozesse auf die Reliabilität, die von außen nicht zu beeinflussen sind, dürfen die technischen Grenzen der Methodik, neuropsychologische Aspekte sowie die Auswirkungen verschiedener Analysemethoden nicht ausgeklammert werden. Hier sind z.B. der verwendete Task, das Studiendesign, der statistische Kontrast, die statistische Schwelle und die Art der Berechnung des ICC zu nennen (16), (48). In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurde gezeigt, dass alle diese Faktoren statistisch signifikant sind, jedoch in ihrer Stärke als Einflussfaktor variieren (16). Es wurde auch beschrieben, dass die einzelnen Faktoren miteinander interagieren und die Reliabilität entweder verbessern oder vermindern können (16).

So scheinen beispielsweise die Größe der ROI (vgl. Abschnitt 4.3.2 und 4.3.5) und die Art des Tasks bzw. der kognitiven Leistungen (56) die TRR entscheidend zu beeinflussen. Dies deutet darauf hin, dass die Variabilität zwischen den Sitzungen u.a. von der Art der kognitiven Prozesse und der Stimulus-korrelierten Kopfbewegung verursacht wird. Die technischen Grenzen und Analysemethoden scheinen dabei eher eine untergeordnete Rolle zu spielen (56). Möglicherweise ist der gewählte Task nicht optimal geeignet, um vor allem das *Broca*-Areal im fMRT reproduzierbar zu aktivieren, da die Objektbenennung womöglich auf einem viel älteren Netzwerk beruht, das vor allem in der kindlichen Entwicklung eine Rolle spielt – denn die Benennung von Objekten und Gesichtern ist der früheste Schritt in der linguistischen Entwicklung eines Kindes. Dieses Netzwerk scheint bei Erwachsenen zu persistieren (44). Im Gegensatz zur Motorik scheinen kognitive Tasks, die eine Sprachgenerierungsaufgabe miteinschließen, in repetitiven Sitzungen verschiedene neuronale Subsysteme zu aktivieren. Dies könnte die große Variabilität unter den Probanden und unter den Regionen erklären (56). Ein kombinierter Task aus Objektbenennung und Wortgenerierung könnte möglicherweise die beste reproduzierbare Aktivierung der klassischen Sprachzentren, einschließlich des *Broca*-Areal, erreichen.

#### **4.7 Ausblick auf eine weitere Methode**

Neben der fMRT gibt es eine ganze Reihe weiterer Methoden des nicht-invasiven präoperativen Mappings zur Kortexkartierung und Identifizierung von Gehirnregionen. Hier ist als innovative Methodik die navigierte, repetitive transkranielle Magnetstimulation zu

nennen. Alle Probanden dieser Studie haben ebenso bei Messungen mittels transkranieller Magnetstimulation zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten mit dem gleichen Zeitabstand und demselben Task partizipiert. Dies ist jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit.

Im Unterschied zum fMRT bietet die transkranielle Magnetstimulation den Vorteil, dass die Aktivität des Kortex hoch-fokal (räumliche Auflösung inklusive Messfehler ca. 5 mm) und „direkt“ durch Anlegen eines Magnetfeldes von außen beeinflusst werden kann. Die Methodik beruht auf dem Prinzip der „virtuelle Läsion“, bei der – ähnlich der DCS – eine temporäre Blockade der Hirnfunktion im stimulierten Kortextbereich hervorgerufen wird. Neben der geringen Reichweite der Stimulation (ca. 20 mm) bietet die Methode im Augenblick jedoch noch weitere Herausforderungen, u.a. im Bereich der Reproduzierbarkeit und Verträglichkeit (144), und stellt daher bis dato keine ausreichend etablierte Alternative zur fMRT im klinischen Routinebetrieb der präoperativen Diagnostik dar. So konnte bereits gezeigt werden, dass die Reliabilität der aktuellen Verfahren der transkraniellen Magnetstimulation zur Sprachkortextkartierung geringer war als bei den fMRT-Messungen. Dies zieht sich durch alle Bereiche der Reliabilität von den LAM und CoG über die IV bis hin zu den voxelweisen ICC mit einem mittleren ICC von 0,30 (transkranielle Magnetstimulation) gegenüber einem mittleren ICC von 0,45 (fMRT) (144).

#### **4.8 Schlussfolgerung**

Die Reliabilität war insgesamt ausreichend und variierte stark je nach ROI. Nichtsdestotrotz konnten auch Voxel mit einer hohen Reliabilität identifiziert werden. Der *MI* und der *STG* zeigten eine gute Reliabilität, während die *SMA* und der *IFG* nur schwach reliabel waren. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Regionen *MI* und *STG* gut durch den *Naming Task* aktiviert werden, wobei für die *SMA* und den *IFG* ein kombinierter Task möglicherweise von Vorteil wäre. Unterschiedliche Tasks beanspruchen nicht alle sprach-assoziierten Regionen gleichermaßen, da jede Region ihren individuellen Aufgabenbereich bedient. Daher kann eine vollständige Kartierung der Sprachareale mittels fMRT nur durch eine Kombination aus verschiedenen Tasks erreicht werden. Eine solche Kombination erscheint nicht nur für das prä-, sondern auch für das intraoperative Setting (DCS) sinnvoll, wenn auch die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag meist limitiert ist und wiederum die Bedeutung praktikabler Tasks wie des *Naming Tasks* stärkt.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die nicht-invasive funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gewinnt immer mehr an Bedeutung in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik funktionell-relevanter Gehirnareale bei Patienten mit zerebralen Läsionen. Eine hohe Reliabilität der funktionellen Bildgebung ist hierfür unerlässlich. Diese Studie zielt daher darauf ab, die Reproduzierbarkeit der fMRT für die Lokalisation von Sprachregionen anhand einer Test-Retest Reliabilitätsmessung (TRR) an gesunden Probanden zu untersuchen.

**Methoden:** 16 Probanden (9 weiblich, 24-40 Jahre) wurden mit derselben Bildbenennungsaufgabe (*Naming Task*) zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten (Sitzung 1, Sitzung 2 nach 2-6 Tagen, Sitzung 3 21-34 Tage nach Sitzung 1) mittels fMRT untersucht. Als fMRT-Design wurde ein *Sparse-Sampling*-Protokoll verwendet. Es wurden insgesamt 7 kortikale Interessenregionen (*Regions of interest*, ROI) untersucht: *Gyrus frontalis inferior (IFG)* (*links/rechts*), primär-motorischer Kortex (*MI*) (*links/rechts*), *Gyrus temporalis superior (STG)* (*links/r*), supplementär-motorisches Areal (*SMA*). Die hemisphärische Lateralisierung wurde anhand des Lateralitätindex (LI) berechnet. Die lokalen Aktivitätsmaxima (LAM) sowie die Masseschwerpunkte (*Centres of Gravity*, CoG) aller genannten ROI wurden bestimmt und die Euklidischen Distanzen (ED) zwischen den LAM bzw. CoG der einzelnen Sitzungen berechnet. Die räumliche TRR wurde zum Einen anhand von Intersektionsvolumina (IV) und der relativen IV (IR) ermittelt und zum Anderen mittels voxelweiser Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigte sich, gemittelt über alle Probanden, keine klare Lateralisierung in Richtung einer Hemisphäre (LI  $10 \pm 18$ ). Die ED der LAM und CoG zeigte eine gute Reproduzierbarkeit (LAM: kürzeste ED:  $4,41 \pm 2,99$  mm; längste ED:  $10,47 \pm 5,41$  mm; CoG: kürzeste ED:  $5,04 \pm 2,59$  mm; längste ED:  $11,28 \pm 5,57$  mm). Die LAM waren nur bezüglich ihrer Koordinaten signifikant reliabler als die CoG (LAM: ICC =  $0,65 \pm 0,23$ ; CoG: ICC =  $0,44 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ). Das Zeitintervall und die Hemisphären hatten keinen Einfluss auf die ED. Bei den motorisch-assoziierten sprachrelevanten Regionen (*MI*, *SMA*) waren die ED der LAM für *MI* vor allem für das lange Zeitintervall signifikant kürzer als für die *SMA* (lang: *MI* links:  $5,23 \pm 3,49$  mm; rechts:  $4,41 \pm 2,99$  mm; *SMA* links:  $9,04 \pm 5,89$  mm; rechts:  $10,51 \pm 4,79$  mm;  $p < 0,05$ ). Bei den Spracharealen (*IFG*, *STG*) waren zumindest im Vergleich des langen Zeitintervalls sowohl die ED der LAM (rechtshemisphärisch) als auch der CoG (bihemisphärisch) für den *STG* kürzer als für den *IFG* ( $p < 0,05$ ). Die räumliche Reliabilität anhand der relativen IV (IR; in %) war eher gering. Es zeigte sich eine signifikant höhere

räumliche TRR des *MI* gegenüber der *SMA* der linken Hemisphäre ( $51\% \pm 0,09$  versus  $31\% \pm 0,08$ ;  $p < 0,05$ ). Der *STG* war unter allen ROI am besten räumlich reliabel (links:  $62\% \pm 0,06$ ; rechts:  $57\% \pm 0,06$ ) und damit auch signifikant reliabler als der *IFG* (links:  $31\% \pm 0,08$ , rechts:  $22\% \pm 0,10$ ;  $p < 0,05$ ). In der voxelweisen ICC-Berechnung zeigten sich insgesamt zwar nur ausreichend bis gute Ergebnisse, für die meisten ROI fanden sich jedoch auch hoch reliable Voxel, in der Regel im Zentrum des jeweiligen Areals. Der *MI* war am besten reliabel (links:  $ICC = 0,49 \pm 0,06$ ; rechts:  $ICC = 0,35 \pm 0,07$ ) der *IFG* (links:  $ICC = 0,28 \pm 0,10$ ; rechts:  $ICC = 0,19 \pm 0,26$ ) am schwächsten reproduzierbar.

**Schlussfolgerung:** Insgesamt kann die TRR abhängig von den untersuchten Parametern als über die Zeit stabil angesehen werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den ROI sind möglicherweise auf eine unterschiedlich starke Aktivierung durch den *Naming Task* zurückzuführen. Besonders die geringe TRR des *IFG* scheint eine Folge des geringen semantisch-syntaktischen Anspruchs der Aufgabe zu sein. Insgesamt kann die fMRT, ggf. kombiniert mit weiteren Verfahren wie z.B. der neuronavigierten transkraniellen Magnetstimulation (nTMS), als sinnvolle Ergänzung, nicht jedoch im Kontext der perioperativen klinischen Anwendung als Ersatz der direkten, intraoperativen Kortexstimulation bei Wachoperationen angesehen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aboitiz F and Garcia R (1997). The anatomy of language revisited. Biol Res. **30**(4): 171-83.
2. Aboitiz F and Garcia VR (1997). The evolutionary origin of the language areas in the human brain. A neuroanatomical perspective. Brain Res Brain Res Rev. **25**(3): 381-96.
3. Adank P (2012). Design choices in imaging speech comprehension: an Activation Likelihood Estimation (ALE) meta-analysis. Neuroimage. **63**(3): 1601-13.
4. Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM and Matthews PM (2003). Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. Neuroimage. **18**(2): 423-38.
5. Alario FX, Chainay H, Lehericy S and Cohen L (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. Brain Res. **1076**(1): 129-43.
6. Alkadhi H, Crelier GR, Boendermaker SH, Golay X, Hepp-Reymond MC and Kollias SS (2002). Reproducibility of primary motor cortex somatotopy under controlled conditions. AJNR Am J Neuroradiol. **23**(9): 1524-32.
7. Amaro E and Barker GJ (2006). Study design in fMRI: Basic principles. Brain and Cognition. **60**(3): 220-32.
8. Aron AR, Gluck MA and Poldrack RA (2006). Long-term test-retest reliability of functional MRI in a classification learning task. Neuroimage. **29**(3): 1000-6.
9. Bandettini PA (2012). Twenty years of functional MRI: the science and the stories. Neuroimage. **62**(2): 575-88.
10. Barbas H, Garcia-Cabezas MA and Zikopoulos B (2013). Frontal-thalamic circuits associated with language. Brain Lang. **126**(1): 49-61.
11. Barrett J, Pike GB and Paus T (2004). The role of the anterior cingulate cortex in pitch variation during sad affect. Eur J Neurosci. **19**(2): 458-64.
12. Barth M, Moser, E (1997). Proton NMR relaxation times of human blood samples at 1.5 T and implications for functional MRI. Cellular and Molecular Biology-Paris-Wegmann. **43**: 783-92.
13. Behroozmand R, Shebek R, Hansen DR, Oya H, Robin DA, Howard MA, 3rd and Greenlee JD (2015). Sensory-motor networks involved in speech production and motor control: an fMRI study. Neuroimage. **109**: 418-28.
14. Benjamini Y, Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society. Series B. **57**(1): 289-300.
15. Bennett CM and Miller MB (2010). How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? Ann N Y Acad Sci. **1191**: 133-55.
16. Bennett CM and Miller MB (2013). fMRI reliability: influences of task and experimental design. Cogn Affect Behav Neurosci. **13**(4): 690-702.
17. Binder JR (2015). The Wernicke area: Modern evidence and a reinterpretation. Neurology. **85**(24): 2170-5.
18. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Springer JA, Kaufman JN and Possing ET (2000). Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. Cereb Cortex. **10**(5): 512-28.
19. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T (1997). Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. Journal of Neuroscience. **17**(1): 353-62.

20. Birn RM, Bandettini PA, Cox RW and Shaker R (1999). Event-related fMRI of tasks involving brief motion. Hum Brain Mapp. **7**(2): 106-14.
21. Brandt DJ, Sommer J, Krach S, Bedenbender J, Kircher T, Paulus FM and Jansen A (2013). Test-Retest Reliability of fMRI Brain Activity during Memory Encoding. Front Psychiatry. **4**: 163.
22. Brannen JH, Badie B, Moritz CH, Quigley M, Meyerand ME and Houghton VM (2001). Reliability of functional MR imaging with word-generation tasks for mapping Broca's area. AJNR Am J Neuroradiol. **22**(9): 1711-8.
23. Brockhaus FA (1934). Der Große Brockhaus, Handbuch des Wissens in zwanzig Bänden. 15th ed. Leipzig: F.A. Brockhaus Verlag.
24. Brodmann K (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth
25. Brown S, Ingham RJ, Ingham JC, Laird AR and Fox PT (2005). Stuttered and fluent speech production: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. Hum Brain Mapp. **25**(1): 105-17.
26. Brown S, Laird AR, Pfordresher PQ, Thelen SM, Turkeltaub P and Liotti M (2009). The somatotopy of speech: phonation and articulation in the human motor cortex. Brain Cogn. **70**(1): 31-41.
27. Brown S, Martinez MJ and Parsons LM (2006). Music and language side by side in the brain: a PET study of the generation of melodies and sentences. Eur J Neurosci. **23**(10): 2791-803.
28. Brown S, Ngan E and Liotti M (2008). A larynx area in the human motor cortex. Cereb Cortex. **18**(4): 837-45.
29. Buxton RB, Wong EC and Frank LR (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. Magn Reson Med. **39**(6): 855-64.
30. Casey BJ, Cohen JD, O'Craven K, Davidson RJ, Irwin W, Nelson CA, Noll DC, Hu X, Lowe MJ, Rosen BR, Truwitt CL and Turski PA (1998). Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory task. Neuroimage. **8**(3): 249-61.
31. Chen B, Xu T, Zhou C, Wang L, Yang N, Wang Z, Dong HM, Yang Z, Zang YF, Zuo XN and Weng XC (2015). Individual Variability and Test-Retest Reliability Revealed by Ten Repeated Resting-State Brain Scans over One Month. PLoS One. **10**(12): e0144963.
32. Cicchetti DV (1994). Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. Psychological Assessment. **6**(4): 284-90.
33. D'Ausilio A, Pulvermüller F, Salmas P, Bufalari I, Begliomini C, Fadiga L (2009). The Motor Somatotopy of Speech Perception. Current Biology. **19**: 381-5.
34. Damasio H, Tranel D, Grabowski T, Adolphs R and Damasio A (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. Cognition. **92**(1-2): 179-229.
35. De Witte E and Marien P (2013). The neurolinguistic approach to awake surgery reviewed. Clin Neurol Neurosurg. **115**(2): 127-45.
36. DeWitt I and Rauschecker JP (2012). Phoneme and word recognition in the auditory ventral stream. Proc Natl Acad Sci U S A. **109**(8): E505-14.
37. Deza MM, Deza E (2009). Encyclopedia of Distances. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. Chapter 1.5: General Distances. : p. 54.
38. Drobyshevsky A, Baumann SB and Schneider W (2006). A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function. Neuroimage. **31**(2): 732-44.
39. Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin RD, Jr., Redfern BB and Jaeger JJ (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. Cognition. **92**(1-2): 145-77.

40. Duffau H (2017). The error of Broca: From the traditional localizationist concept to a connectomal anatomy of human brain. J Chem Neuroanat
41. Eaton KP, Szaflarski JP, Altaye M, Ball AL, Kissela BM, Banks C and Holland SK (2008). Reliability of fMRI for studies of language in post-stroke aphasia subjects. Neuroimage. **41**(2): 311-22.
42. Egorova N, Shtyrov Y and Pulvermuller F (2016). Brain basis of communicative actions in language. Neuroimage. **125**: 857-67.
43. Engstrom M, Ragnehed M, Lundberg P and Soderfeldt B (2004). Paradigm design of sensory-motor and language tests in clinical fMRI. Neurophysiol Clin. **34**(6): 267-77.
44. Etard O, Mellet E, Papathanassiou D, Benali K, Houde O, Mazoyer B and Tzourio-Mazoyer N (2000). Picture naming without Broca's and Wernicke's area. Neuroreport. **11**(3): 617-22.
45. Fayed N, Olmos S, Morales H, Modrego PJ (2006). Physical Basis of Magnetic Resonance Spectroscopy and its Application to Central Nervous System Diseases. American Journal of Applied Sciences. **3**(5): 1836-45.
46. Fedorenko E, Duncan J and Kanwisher N (2012). Language-selective and domain-general regions lie side by side within Broca's area. Curr Biol. **22**(21): 2059-62.
47. Fernandez G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, Klaver P, Ruhlmann J, Reul J and Elger CE (2003). Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. Neurology. **60**(6): 969-75.
48. Fesl G, Braun B, Rau S, Wiesmann M, Ruge M, Bruhns P, Linn J, Stephan T, Ilmberger J, Tonn JC and Bruckmann H (2008). Is the center of mass (COM) a reliable parameter for the localization of brain function in fMRI? Eur Radiol. **18**(5): 1031-7.
49. Fischmeister FP, Hollinger I, Klinger N, Geissler A, Wurnig MC, Matt E, Rath J, Robinson SD, Trattng S and Beisteiner R (2013). The benefits of skull stripping in the normalization of clinical fMRI data. Neuroimage Clin. **3**: 369-80.
50. Fridriksson J, Moser D, Ryalls J, Bonilha L, Rorden C and Baylis G (2009). Modulation of frontal lobe speech areas associated with the production and perception of speech movements. J Speech Lang Hear Res. **52**(3): 812-9.
51. Friederici AD (2011). The brain basis of language processing: from structure to function. Physiol Rev. **91**(4): 1357-92.
52. Friederici AD and Alter K (2004). Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model. Brain Lang. **89**(2): 267-76.
53. Friedman L, Stern H, Brown GG, Mathalon DH, Turner J, Glover GH, Gollub RL, Lauriello J, Lim KO, Cannon T, Greve DN, Bockholt HJ, Belger A, Mueller B, Doty MJ, He J, Wells W, Smyth P, Pieper S, Kim S, Kubicki M, Vangel M and Potkin SG (2008). Test-retest and between-site reliability in a multicenter fMRI study. Hum Brain Mapp. **29**(8): 958-72.
54. Geschwind N (1971). Current concepts: aphasia. N Engl J Med. **284**(12): 654-6.
55. Gorgolewski KJ, Storkey A, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM and Pernet CR (2013). A test-retest fMRI dataset for motor, language and spatial attention functions. Gigascience. **2**(1): 6.
56. Gorgolewski KJ, Storkey AJ, Bastin ME, Whittle I and Pernet C (2013). Single subject fMRI test-retest reliability metrics and confounding factors. Neuroimage. **69**: 231-43.
57. Havel P, Braun B, Rau S, Tonn JC, Fesl G, Bruckmann H and Ilmberger J (2006). Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. J Neurol. **253**(4): 471-6.
58. Heim S, Friederici AD, Schiller NO, Ruschemeyer SA and Amunts K (2009). The determiner congruency effect in language production investigated with functional MRI. Hum Brain Mapp. **30**(3): 928-40.

59. Hickok G (2009). The functional neuroanatomy of language. Phys Life Rev. **6**(3): 121-43.
60. Hickok G and Poeppel D (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. Cognition. **92**(1-2): 67-99.
61. Hickok G and Poeppel D (2007). The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci. **8**(5): 393-402.
62. Hickok G and Poeppel D (2015). Neural basis of speech perception. Handb Clin Neurol. **129**: 149-60.
63. Hoogenraad FG, Reichenbach JR, Haacke EM, Lai S, Kuppusamy K and Sprenger M (1998). In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 tesla by measuring changes in susceptibility and velocity. Magn Reson Med. **39**(1): 97-107.
64. Hope TM, Prejawa S, Parker J, Oberhuber M, Seghier ML, Green DW and Price CJ (2014). Dissecting the functional anatomy of auditory word repetition. Front Hum Neurosci. **8**: 246.
65. Hu X and Yacoub E (2012). The story of the initial dip in fMRI. Neuroimage. **62**(2): 1103-8.
66. Indefrey P and Levelt WJ (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. Cognition. **92**(1-2): 101-44.
67. James JS, Rajesh P, Chandran AV and Kesavadas C (2014). fMRI paradigm designing and post-processing tools. Indian J Radiol Imaging. **24**(1): 13-21.
68. Jeon HA, Lee KM, Kim YB and Cho ZH (2009). Neural substrates of semantic relationships: common and distinct left-frontal activities for generation of synonyms vs. antonyms. Neuroimage. **48**(2): 449-57.
69. Josephs O, Turner R and Friston K (1997). Event-related fMRI. Hum Brain Mapp. **5**(4): 243-8.
70. Keller SS, Highley JR, Garcia-Finana M, Sluming V, Rezaie R and Roberts N (2007). Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. J Anat. **211**(4): 534-55.
71. Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB and Henningsen H (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. Brain. **123 Pt 12**: 2512-8.
72. Kononen M, Tamsi N, Saisanen L, Kemppainen S, Maatta S, Julkunen P, Jutila L, Aikia M, Kalviainen R, Niskanen E, Vanninen R, Karjalainen P and Mervaala E (2015). Non-invasive mapping of bilateral motor speech areas using navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. J Neurosci Methods. **248**: 32-40.
73. Krings T, Reinges MH, Erberich S, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Korinth M, Willmes K, Gilsbach JM and Thron A (2001). Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. **70**(6): 749-60.
74. Krippel M, Karim AA and Brechmann A (2015). Neuronal correlates of voluntary facial movements. Front Hum Neurosci. **9**: 598.
75. Kruger G and Glover GH (2001). Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. **46**(4): 631-7.
76. Kummerer D, Hartwigsen G, Kellmeyer P, Glauche V, Mader I, Kloppel S, Suchan J, Karnath HO, Weiller C and Saur D (2013). Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. Brain. **136**(Pt 2): 619-29.
77. Liljestrom M, Kujala J, Stevenson C and Salmelin R (2015). Dynamic reconfiguration of the language network preceding onset of speech in picture naming. Hum Brain Mapp. **36**(3): 1202-16.
78. Liu HaJG (2000). "An investigation of the impulse functions for the nonlinear BOLD response in functional MRI." Magn Reson Imaging **18**(8): 931-938.



79. Logothetis NK (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. **357**(1424): 1003-37.
80. Logothetis NK (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature. **453**(7197): 869-78.
81. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T and Oeltermann A (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature. **412**(6843): 150-7.
82. Maldjian JA, Laurienti PJ, Driskill L and Burdette JH (2002). Multiple reproducibility indices for evaluation of cognitive functional MR imaging paradigms. AJNR Am J Neuroradiol. **23**(6): 1030-7.
83. McGraw KO, Wong, S.P. (1996). Forming Inferences About Some Intraclass Correlation Coefficients. Psychol. Methods. **1**: 30-46.
84. Meister IG, Weidemann J, Foltys H, Brand H, Willmes K, Krings T, Thron A, Topper R and Boroojerdi B (2005). The neural correlate of very-long-term picture priming. Eur J Neurosci. **21**(4): 1101-6.
85. Menon V, Anagnoson RT, Glover GH and Pfefferbaum A (2000). Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. Neuroreport. **11**(16): 3641-5.
86. Morrison MA, Churchill NW, Cusimano MD, Schweizer TA, Das S and Graham SJ (2016). Reliability of Task-Based fMRI for Preoperative Planning: A Test-Retest Study in Brain Tumor Patients and Healthy Controls. PLoS One. **11**(2): e0149547.
87. Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A. **87**(24): 9868-72.
88. Pauling L and Coryell CD (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci U S A. **22**(4): 210-6.
89. Perrachione TK and Ghosh SS (2013). Optimized design and analysis of sparse-sampling FMRI experiments. Front Neurosci. **7**: 55.
90. Petit L, Courtney SM, Ungerleider LG and Haxby JV (1998). Sustained activity in the medial wall during working memory delays. J Neurosci. **18**(22): 9429-37.
91. Picard N and Strick PL (2001). Imaging the premotor areas. Curr Opin Neurobiol. **11**(6): 663-72.
92. Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O (2011). Preoperative Functional Mapping for Rolandic Brain Tumor Surgery: Comparison of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation to Direct Cortical Stimulation. Neurosurgery. **69**: 581-9.
93. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH and Gabrieli JD (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. Neuroimage. **10**(1): 15-35.
94. Price CJ (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J Anat. **197**: 335-59.
95. Price CJ (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. Ann N Y Acad Sci. **1191**(0077-8923): 62-88.
96. Prielmeier F, Nagatomo Y and Frahm J (1994). Cerebral blood oxygenation in rat brain during hypoxic hypoxia. Quantitative MRI of effective transverse relaxation rates. Magn Reson Med. **31**(6): 678-81.
97. Prothmann S, Puccini S, Dalitz B, Kuhn A, Rodel L, Zimmer C and Kahn T (2005). [Preoperative mapping of speech-eloquent areas with functional magnetic resonance imaging (fMRI): comparison of different task designs]. Rofo. **177**(11): 1522-31.

98. Quiton RL, Keaser ML, Zhuo J, Gullapalli RP and Greenspan JD (2014). Intersession reliability of fMRI activation for heat pain and motor tasks. Neuroimage Clin. **5**: 309-21.
99. Rath J, Wurnig M, Fischmeister F, Klinger N, Hollinger I, Geissler A, Aichhorn M, Foki T, Kronbichler M, Nickel J, Siedentopf C, Staffen W, Verius M, Golaszewski S, Koppelstaetter F, Auff E, Felber S, Seitz RJ and Beisteiner R (2016). Between- and within-site variability of fMRI localizations. Hum Brain Mapp
100. Rau S, Fesl G, Bruhns P, Havel P, Braun B, Tonn JC and Ilmberger J (2007). Reproducibility of activations in Broca area with two language tasks: a functional MR imaging study. AJNR Am J Neuroradiol. **28**(7): 1346-53.
101. Robinson SD, Schopf V, Cardoso P, Geissler A, Fischmeister FP, Wurnig M, Trattng S and Beisteiner R (2013). Applying independent component analysis to clinical FMRI at 7 t. Front Hum Neurosci. **7**: 496.
102. Rombouts SA, Barkhof F, Hoogenraad FG, Sprenger M and Scheltens P (1998). Within-subject reproducibility of visual activation patterns with functional magnetic resonance imaging using multislice echo planar imaging. Magn Reson Imaging. **16**(2): 105-13.
103. Rombouts SA, Barkhof F, Hoogenraad FG, Sprenger M, Valk J and Scheltens P (1997). Test-retest analysis with functional MR of the activated area in the human visual cortex. AJNR Am J Neuroradiol. **18**(7): 1317-22.
104. Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP and Berry I (2003). Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. Neurosurgery. **52**(6): 1335-45; discussion 45-7.
105. Runnqvist E, Bonnard M, Gauvin HS, Attarian S, Trebuchon A, Hartsuiker RJ and Alario FX (2016). Internal modeling of upcoming speech: A causal role of the right posterior cerebellum in non-motor aspects of language production. Cortex. **81**: 203-14.
106. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC and van Veelen CW (2002). FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. Neuroimage. **17**(1): 447-60.
107. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Noordmans HJ and van Veelen CW (2002). Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. Ann Neurol. **51**(3): 350-60.
108. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC and van Veelen CW (2002). Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. Brain Lang. **80**(3): 421-37.
109. Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, Mann M, Godon-Hardy S, Nioche C, Ait-Ameur A, Sarrazin JL, Chodkiewicz JP and Cordoliani YS (2003). Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. Neuroimage. **18**(2): 460-7.
110. Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL and Brodie JD (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. J Neurol Neurosurg Psychiatry. **64**(4): 492-8.
111. Schott GD (1993). Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. **56**: 329-33.
112. Seghier ML, Lazeyras F, Pegna AJ, Annoni JM, Zimine I, Mayer E, Michel CM and Khateb A (2004). Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. Hum Brain Mapp. **23**(3): 140-55.
113. Seto E, Sela G, McIlroy WE, Black SE, Staines WR, Bronskill MJ, McIntosh AR and Graham SJ (2001). Quantifying head motion associated with motor tasks used in fMRI. Neuroimage. **14**(2): 284-97.

114. Shan ZY, Wright MJ, Thompson PM, McMahon KL, Blokland GG, de Zubicaray GI, Martin NG, Vinkhuyzen AA and Reutens DC (2014). Modeling of the hemodynamic responses in block design fMRI studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* **34**(2): 316-24.
115. Shrout PE and Fleiss JL (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* **86**(2): 420-8.
116. Simonyan K, Ostuni J, Ludlow CL and Horwitz B (2009). Functional but not structural networks of the human laryngeal motor cortex show left hemispheric lateralization during syllable but not breathing production. *J Neurosci.* **29**(47): 14912-23.
117. Smith SM (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp.* **17**(3): 143-55.
118. Sollmann N, Picht T, Mäkelä JP, Meyer B, Ringel F, Krieg SM (2013). Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative language mapping in a patient with a left frontoopercular glioblastoma. *J Neurosurg.* **118**: 175-9.
119. Soltysik DA and Hyde JS (2008). High spatial resolution increases the specificity of block-design BOLD fMRI studies of overt vowel production. *Neuroimage.* **41**(2): 389-97.
120. Song X, Panych LP and Chen NK (2016). Data-Driven and Predefined ROI-Based Quantification of Long-Term Resting-State fMRI Reproducibility. *Brain Connect.* **6**(2): 136-51.
121. Song X, Panych LP, Chou YH and Chen NK (2014). A Study of Long-Term fMRI Reproducibility Using Data-Driven Analysis Methods. *Int J Imaging Syst Technol.* **24**(4): 339-49.
122. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL and Mueller WM (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain.* **122** ( Pt 11): 2033-46.
123. Stark R, Schienle A, Walter B, Kirsch P, Blecker C, Ott U, Schafer A, Sammer G, Zimmermann M and Vaitl D (2004). Hemodynamic effects of negative emotional pictures - a test-retest analysis. *Neuropsychobiology.* **50**(1): 108-18.
124. Stehling MK, Schmitt F and Ladebeck R (1993). Echo-planar MR imaging of human brain oxygenation changes. *J Magn Reson Imaging.* **3**(3): 471-4.
125. Tarapore PE T, M.C., Findlay, A.M., Honma, S.M., Mizuiri, D., Berger, M.S., Nagarajan, S.S. (2012). Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg.* **117**: 354-62.
126. Tate MC, Herbet G, Moritz-Gasser S, Tate JE and Duffau H (2014). Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain*
127. Tegeler C, Strother SC, Anderson JR and Kim SG (1999). Reproducibility of BOLD-based functional MRI obtained at 4 T. *Hum Brain Mapp.* **7**(4): 267-83.
128. Ter Minassian A, Ricalens E, Nguyen The Tich S, Dinomais M, Aube C and Beydon L (2014). The presupplementary area within the language network: a resting state functional magnetic resonance imaging functional connectivity analysis. *Brain Connect.* **4**(6): 440-53.
129. Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK and Farah MJ (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **94**(26): 14792-7.
130. Thothathiri M, Kimberg DY and Schwartz MF (2012). The neural basis of reversible sentence comprehension: evidence from voxel-based lesion symptom mapping in aphasia. *J Cogn Neurosci.* **24**(1): 212-22.
131. Tie Y, Suarez RO, Whalen S, Radmanesh A, Norton IH and Golby AJ (2009). Comparison of blocked and event-related fMRI designs for pre-surgical language mapping. *Neuroimage.* **47 Suppl 2**: T107-15.

132. Tomasi D, Caparelli EC, Chang L and Ernst T (2005). fMRI-acoustic noise alters brain activation during working memory tasks. Neuroimage. **27**(2): 377-86.
133. Tremblay KL, Friesen L, Martin BA and Wright R (2003). Test-retest reliability of cortical evoked potentials using naturally produced speech sounds. Ear Hear. **24**(3): 225-32.
134. Trepel M (1999). Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 2nd ed. München: Urban & Fischer Verlag.
135. Tricomi E, Balleine BW and O'Doherty JP (2009). A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. Eur J Neurosci. **29**(11): 2225-32.
136. Tyler LK, Marslen-Wilson WD, Randall B, Wright P, Devereux BJ, Zhuang J, Papoutsis M and Stamatakis EA (2011). Left inferior frontal cortex and syntax: function, structure and behaviour in patients with left hemisphere damage. Brain. **134**(Pt 2): 415-31.
137. Ulfing N (2008). Kurzlehrbuch Neuroanatomie. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
138. van Turenout M, Bielamowicz L and Martin A (2003). Modulation of neural activity during object naming: effects of time and practice. Cereb Cortex. **13**(4): 381-91.
139. Wagner K, Frings L, Quiske A, Unterrainer J, Schwarzwald R, Spreer J, Halsband U and Schulze-Bonhage A (2005). The reliability of fMRI activations in the medial temporal lobes in a verbal episodic memory task. Neuroimage. **28**(1): 122-31.
140. Wang A, Peters TM, de Ribaupierre S and Mirsattari SM (2012). Functional magnetic resonance imaging for language mapping in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res Treat. **2012**: 198183.
141. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M and Cohen LG (1992). Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. **85**(1): 1-8.
142. Wei X, Yoo SS, Dickey CC, Zou KH, Guttmann CR and Panych LP (2004). Functional MRI of auditory verbal working memory: long-term reproducibility analysis. Neuroimage. **21**(3): 1000-8.
143. Weibull A, Gustavsson H, Mattsson S and Svensson J (2008). Investigation of spatial resolution, partial volume effects and smoothing in functional MRI using artificial 3D time series. Neuroimage. **41**(2): 346-53.
144. Weiss C, Nettekoven C, Rehme AK, Neuschmelting V, Eisenbeis A, Goldbrunner R and Grefkes C (2012). Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex - Retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. Neuroimage. **66C**: 531-42.
145. Wilson SM, Bautista A, Yen M, Lauderdale S and Eriksson DK (2017). Validity and reliability of four language mapping paradigms. Neuroimage Clin. **16**: 399-408.
146. Wise RJS, Greene J, Büchel C, Scott SK (1999). Brain regions involved in articulation. The Lancet. **353**: 1057-61.
147. Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, Van De Moortele PF, Adriany G, Ugurbil K and Hu X (2001). Investigation of the initial dip in fMRI at 7 Tesla. NMR Biomed. **14**(7-8): 408-12.
148. Yetkin FZ, McAuliffe TL, Cox R and Haughton VM (1996). Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation. AJNR Am J Neuroradiol. **17**(1): 95-8.
149. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A and Winkler P (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. Brain. **120 ( Pt 1)**: 141-57.
150. Zheng ZZ, Munhall KG and Johnsrude IS (2010). Functional overlap between regions involved in speech perception and in monitoring one's own voice during speech production. J Cogn Neurosci. **22**(8): 1770-81.
151. Zhu L, Fan Y, Zou Q, Wang J, Gao JH and Niu Z (2014). Temporal reliability and lateralization of the resting-state language network. PLoS One. **9**(1): e85880.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Anatomische Darstellung der linken Großhirnhemisphäre.....	11
Abbildung 2. „Dual Stream Model“ der Sprachverarbeitung.....	13
Abbildung 3. Exemplarische Darstellung des <i>Wernicke</i> -Areal.....	15
Abbildung 4. Kortikale Areale nach <i>Brodmann</i> und motorischer Homunkulus.....	18
Abbildung 5. Hämodynamische Antwortfunktion.....	22
Abbildung 6. Darstellung der präsentierten Bilder.....	29
Abbildung 7. <i>Sparse-Sampling</i> Design.....	31
Abbildung 8. Projektion der Aktivitätsareale auf ein Standardgehirn.....	34
Abbildung 9. Darstellung eines Aktivitätsclusters.....	36
Abbildung 10. Gruppenanalyse über alle Probanden ( $p < 0,05$ , FWE-korrigiert).....	42
Abbildung 11. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima.....	44
Abbildung 12. TRR der Centres of Gravity.....	46
Abbildung 13. TRR im kurzen Zeitintervall.....	47
Abbildung 14. TRR im langen Zeitintervall.....	48
Abbildung 15. Intersektionsvolumina.....	49
Abbildung 16. Intersektionsvolumina der motorischen Areale.....	51
Abbildung 17. Intersektionsvolumina der Sprachareale.....	52
Abbildung 18. Intersektionsvolumina der motorischen und Sprach-assoziierten Areale.....	53
Abbildung 19. TRR des <i>IFG</i> .....	62
Abbildung 20. TRR des <i>STG</i> .....	63
Abbildung 21. TRR des <i>MI</i> .....	64
Abbildung 22. TRR der <i>SMA</i> .....	65
Abbildung 23. Projektion des motorischen Homunkulus auf die SPM-Gruppenanalyse.....	69

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Regions of interest und die korrespondierenden <i>Brodmann</i> -Areae. (24). .....	34
Tabelle 2. Korrekturen und Signifikanzschwellen T. ....	35
Tabelle 3. MNI-Koordinaten der lokalen Aktivierungsmaxima.....	42
Tabelle 4. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima über alle Sitzungen. ....	54
Tabelle 5. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima der Sitzungen 1 und 2. ....	55
Tabelle 6. TRR der lokalen Aktivierungsmaxima der Sitzungen 1 und 3. ....	55
Tabelle 7. TRR der Centres of Gravity über alle Sitzungen. ....	56
Tabelle 8. TRR der Centres of Gravity der Sitzungen 1 und 2. ....	57
Tabelle 9. TRR der Centres of Gravity der Sitzungen 1 und 3. ....	57
Tabelle 10. Mediane Intraklassen-Korrelationskoeffizienten.....	59
Tabelle 11. Exzellent reliable Voxel ( $ICC \geq 0,75$ ). ....	60
Tabelle 12. Gut reliable Voxel ( $ICC \geq 0,6$ ). ....	61

### 7.3 Formelverzeichnis

Formel 1. Lateralitätsindex.....	35
Formel 2. Centres of Gravity.....	37
Formel 3. Euklidische Distanzen.....	37
Formel 4. Intraklassen-Korrelationskoeffizient.....	40
Formel 5. Varianz zwischen den Probanden.....	40
Formel 6. Varianz innerhalb eines Probanden.....	40

## 8. Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

---

Name: Nicola Reck  
Anschrift: Oranienburgerstraße 45, 10117 Berlin  
Geboren am: 11.03.1989 in Lissabon, Portugal  
Tochter von: Dr. Michael Reck und Gabriele Karrer-Reck  
E-Mail: nicolareck89@gmail.com  
Staatsbürgerschaft: Deutsch

---

### Bildungsweg

---

April 2009 – November 2015 **Studium der Humanmedizin**  
Universität zu Köln  
Abschluss: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

18.11.2015 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Köln  
(Prüfungsfächer: Innere Medizin, Chirurgie, Neurologie, Pädiatrie)

10.04.2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Köln

14.03.2011 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum) in Köln

Seit Oktober 2013 Dissertation in der Abteilung für Neurochirurgie des  
Universitätsklinikums Köln bei Prof. Dr. R. Goldbrunner  
(Titel der Dissertationsschrift: Test-Retest Reliabilität von fMRT-  
Messungen zur präoperativen Lokalisierung der Sprachzentren)

September 1995 – Juni 2008 **Schulische Ausbildung**

September 1999 – Juni 2008 Klettgau Gymnasium Tiengen in Waldshut-Tiengen  
17.06.2008 Abschluss: Abitur

September 1997 – Juli 1999 Johann-Peter-Hebel-Schule (Grundschule) in Waldshut-Tiengen

September 1995 – Juli 1997 Friedrich-Schlatter-Schule (Grundschule) in Grafenhausen

---

### Berufsweg und Praktische Erfahrung

---

Seit 15.01.2017 Klinik für Innere Medizin und Kardiologie  
Wenckebach-Klinikum, Berlin-Tempelhof

November 2014 – Oktober 2015 **Praktisches Jahr**



29.06.15 – 18.10.15	Klinikum Leverkusen Abteilung für <b>Neurologie</b>
09.03.15 – 28.06.15	Kantonsspital Baden, Schweiz Departement <b>Innere Medizin</b>
10.11.14 – 01.03.15	Teaching Hospital Karapitiya Galle, Sri Lanka Department of <b>surgery</b>

---

**Weitere Kenntnisse**

---

Sprachen	Deutsch – Muttersprache Englisch – fließend Französisch – gut
----------	---

Köln, den 18.04.2018

Unterschrift: .....