

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)

**Untersuchung zum Einfluss von
Hirntumoren auf die BOLD-basierte
funktionelle
Magnetresonanztomographie mittels
einer neuen quantitativen
Auswertungsmethode**

Annette Förschler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Univ.-Prof. Dr. B. Meyer

Die Dissertation wurde am 15.06.2009
bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 21.10.2009 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1.1 Physiologische Grundlagen der BOLD-Effekt-basierten fMRT	9
1.1.2 Physikalische Grundlagen der BOLD-Effekt-basierten fMRT	9
1.1.3 Experimentelles Design	10
1.1.4 Die fMRT in der Planung perirolandischer Tumorchirurgie	11
1.1.5 Grundlagen der dMRT in der Diagnostik von Hirntumoren	15
1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit	19
2 Methodik	20
2.1 Studienteilnehmer	20
2.1.1 Untersuchte Patienten	20
2.1.2 Untersuchte Probanden	23
2.2 Bildgebung	25
2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	25
2.2.2 Vorbereitung der Messung	31
2.2.3 Untersuchungsprotokoll	32
2.3 Datennachverarbeitung	37
2.3.1 Verarbeitung der morphologischen Daten	38
2.3.2 Verarbeitung der funktionellen Daten mittels einer VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertungsmethode	38
2.3.3 Verarbeitung der funktionellen Daten mittels einer statistischen Standard-Auswertungsmethode als Referenz	48
2.3.4 Verarbeitung der dynamischen Daten	51

2.4	Versuchsaufbau	60
2.4.1	Vorversuche	60
2.4.2	Vergleich der VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertungsmethode mit einer statistischen Standard-Auswertungsmethode bei gesunden Probanden	61
2.4.3	Vergleich der fMRT bei gesunden Probanden und Patienten mit Hirntumoren	64
2.4.4	Einflussfaktoren auf die funktionelle Aktivierung bei Patienten mit Hirntumoren	65
3	Ergebnisse	66
3.1	Vorversuche	66
3.1.1	Wiederholte Auswertung desselben Datensatzes	66
3.1.2	Wiederholte fMRT desselben Probanden	67
3.2	Vergleich der VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertungsmethode mit einer statistischen Standard-Auswertungsmethode bei gesunden Probanden	68
3.2.1	VOI-basierte, schwellenwertunabhängige, quantitative Auswertung	68
3.2.2	Statistische Standard-Auswertungsmethode	69
3.2.3	Die Auswertungsmethoden im Vergleich	71
3.3	Vergleich von fMRT bei gesunden Probanden und Patienten mit Hirntumoren	72
3.3.1	Gemischte Kontrollgruppe	72
3.3.2	Patientengruppe	73
3.3.3	Vergleich von Patientengruppe und Kontrollgruppe	75
3.4	Einflussfaktoren auf die funktionelle Aktivierung bei Patienten mit Hirntumoren	76

3.4.1	Tumorvolumen	76
3.4.2	Tumorblutvolumen	77
3.4.3	Tumorart	78
3.4.4	Abstand des Tumors vom Motorcortex	79
3.4.5	Ödem	80
3.4.6	Sulcusvolumen	81
4	Diskussion	83
5	Zusammenfassung	95
6	Abstract	96
7	Literatur	97
8	Abbildungsverzeichnis	118
9	Tabellenverzeichnis	120
10	Anhang	122
11	Danksagung	130
12	Lebenslauf	131

Abkürzungsverzeichnis

AC	Asymmetriekoeffizient
BA	Brodmann-Areal
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BOLD	blood oxygen level dependent
CBF	Cerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBV	Cerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)
dMRT	dynamische Magnetresonanztomographie
EPI	Echo Planar Imaging
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure-Chelatkomplex
GLM	allgemeine lineare Modelle (general linear models)
FID	freier Induktionszerfall (free induction decay)
FLASH	Fast Low Angle Shot
FTP	Dateiübertragungsprotokoll (file transfer protocol)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Halbwertsbreite (full widths at half maximum)
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie (near infrared spectroscopy)
Pixel	Bildelement (picture element)
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss (regional cerebral blood flow)
rCBV	regionales cerebrales Blutvolumen (regional cerebral blood volume)
ROI	interessierendes Areal (region of interest)
SD	Standardabweichung

Sinc	Sinus cardinalis
SMA	supplementärmotorisches Areal (supplementary motor area)
VOI	interessierendes Volumen (volume of interest)
Voxel	Volumenelement (volume element)

Spezielle Symbole

ΔS	BOLD-Signaldifferenz zwischen Ruhe und Aktivierung
$\sum \Delta S$	BOLD-Gesamtaktivierung im VOI
$\overline{\Delta S}$	mittlere Aktivierung / BOLD-Signalamplitude (Maß für die Stärke der Aktivierung)
V_{akt}	aktiviertes Volumen
σ	Standardabweichung

1 Einleitung

Unter allen Hirntumoren sind etwa 2/3 primäre Hirntumoren. Als primäre Hirntumoren werden benigne und maligne Tumoren bezeichnet, die von Zellen des Gehirns oder der Meningen ausgehen, nicht dagegen primär im Gehirn manifestierte maligne Lymphome oder Metastasen. Bei Erwachsenen machen darunter Gliome etwa 50%, in höherem Alter bis zu 90% aus [Steinke2005]. Die Zahl der Neuerkrankungen an Gliomen beträgt 11–12 auf 100000 Einwohner pro Jahr [Westphal2003]. Daneben treten bei etwa 20–30% aller Patienten mit systemischer Metastasierung Hirnmetastasen auf [Posner1992], die das übrige 1/3 aller intrakraniellen Tumoren stellen [Engenhart2008].

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor ist die Magnetresonanztomographie (MRT) die bildgebende Diagnostik der Wahl. Ergibt sie den Verdacht auf ein supratentorielles Gliom, so folgt, soweit der klinische Zustand des Patienten und die Lokalisation des Tumors dies zulassen, meist die offene Operation. Sie ist zugleich diagnostische Maßnahme zur Gewinnung einer eindeutigen histologischen Zuordnung und die Therapie der Wahl (siehe Tabelle 1) zur Reduktion der Tumormasse, Entlastung des Hirndrucks und zur Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion [Weller2004]. Auch bei singulären Hirnmetastasen ist die Operation die Therapie der Wahl, sofern der cerebrale Tumor ohne Gefahr von neurologischen Ausfällen exstirpiert werden kann [Engenhart2008]. Ergänzend können Strahlen- und Chemotherapie einen Einfluss auf die Prognose nehmen [Weller2004, GMT2002]. Dennoch liegt die Fünfjahres-Überlebensrate bei den malignen Gliomen (Glioblastomen) auch heute noch unter 5%. Dabei ist die Überlebenszeit mit dem Ausmaß der Resektion verbunden [NOA2003, Hess1999, Stummer2008].

Die wesentlichen Herausforderungen bei der operativen Therapie von Hirntumoren sind zum einen das biologische Kennzeichen der Gliome, dass die Tumorzellinfiltration im Allgemeinen deutlich über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinausreicht [Scherer1940], und zum anderen die Tatsache, dass die Radikalität der Operation unter funktionellem Aspekt limitiert ist. Da Gliome aus diesem Grund als kaum kurativ resezierbar angesehen werden, hat die Prävention neuer neurologischer Defizite hohe Priorität. Um dieses Ziel zu erreichen, ist neben dem intraoperativen Neuromonitoring auch schon in der Phase der OP-Planung die genaue Kenntnis der Lagebeziehungen eines Tumors zu funktionell bedeutsamen Hirnarealen wünschenswert [Maldjian1997; Schulder1998; Jack1994; Atlas1996; Roux1999], was auch die Planung eines risikoarmen operativen Zugangsweges erleichtert. Eine relativ sichere Zuordnung von funktionellem Areal zu einer umschriebenen Landmarke gelingt selbst bei intakter rolandischer Anatomie nur für das motorische Handareal, das als Korrelat eine typische nach dorsal gerichtete Konvexität des präzentralen Gyrus aufweist, den „Handknopf“ [Yousry1997]. Die übrigen Repräsentationen des menschlichen Körpers haben weder im präzentralen noch im postzentralen Gyrus ein eindeutiges bildmorphologisches Korrelat. Ihre Lokalisation kann nur aufgrund allgemeiner Kenntnis der somatotopischen Organisation des rolandischen Kortex abgeschätzt werden, die dem motorischen und somatosensiblen

Homunkulus entspricht [Penfield1937]. Daher reicht die bildmorphologische Beurteilung anatomischer Strukturen häufig nicht aus, um die Operationsindikation zu prüfen und den Zugangsweg risikoarm zu planen.

Tabelle 1: Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome [NOA2008]

A) direkt auf Evidenzstärke I beruhend, B) direkt auf Evidenzstärke II oder sekundär extrapoliert auf Studien der Evidenzstärke I beruhend, C) direkt auf Evidenzstärke III oder extrapoliert auf Studien der Evidenzstärke I oder II beruhend (Fragestellung der NOA-04-Studie, ° Fragestellung der EORTC-Studie 26951 und der RTOG-Studie 94-02).*

Tumor	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (C)	Resektion und Strahlentherapie (oder Chemotherapie oder Zuwarten) (C)
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie (C)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Zuwarten (C)
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Resektion und Strahlentherapie oder Biopsie und Strahlentherapie (und/oder* Chemotherapie)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie (C)
Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie* (B) (oder kombinierte Behandlung ^o)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie (C)
Glioblastom WHO-Grad IV	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (A) und Chemotherapie (B)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie (C)

Durch die Entwicklung der funktionellen MRT (fMRT), mit der aktivierte Hirnareale mit hoher räumlicher Auflösung nichtinvasiv abgebildet werden können, wurde es möglich, Daten über die Repräsentation eloquenter Hirnareale nichtinvasiv zu gewinnen. Die auf dem BOLD-Effekt (blood oxygen level dependent – BOLD) basierende funktionelle Magnetresonanztomographie beruht auf der Annahme, dass neuronale Aktivierung mit einer Erhöhung der regionalen cerebralen Durchblutung durch eine lokale Gefäßweitstellung einhergeht, die stärker ist, als es zur Deckung des erhöhten Sauerstoffbedarfes der aktivierten Neuronen vonnöten wäre. Der konsekutive erhöhte Anteil oxygenierten Hämoglobins im Kapillarbett und in den Venolen führt zu einem MR-Signalanstieg und wird bei der fMRT für die Bildgebung ausgenutzt [Ogawa1990].

1.1.1 Physiologische Grundlagen der BOLD-Effekt-basierten fMRT

Die physiologische Basis der fMRT ist der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärer Reaktivität, die neurovaskuläre Kopplung. Bereits in den 80-er Jahren des 19. Jahrhunderts wurde erkannt, dass neuronale Aktivität mit einem Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses im menschlichen Gehirn verknüpft ist [Roy1890, Mosso1881]. Zugleich führt neuronale Aktivität zu einer lokalen Änderung des Sauerstoffgehaltes im Blut. Mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie wurden die Veränderungen im Blut während optischer Stimulation im visuellen Kortex des Affen [Grinvald1991] und später auch des Menschen [Villringer1994] beobachtet. Dabei fand sich nach einer kurzen Stimulation ein initialer, ca. 2 bis 2,5 Sekunden kurzer, lokaler Anstieg der Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin, der mit dem erhöhten lokalen Sauerstoffmetabolismus der aktiven Neurone erklärt werden kann [Mackert2004]. Anschließend wurde ein längerer, ca. 6 Sekunden andauernder und ein größeres Gebiet von ca. 1–3 mm umfassender Abfall der Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin beobachtet, der gekoppelt war an eine erhöhte lokale Perfusion. Ähnliche Beobachtungen ließen sich auch mithilfe der Positronenemissionstomographie machen [Fox1986]. D.h. deoxygeniertes Hämoglobin wird ausgewaschen, da nach neuronaler Aktivierung die Sauerstoffextraktion im aktiven Kortex in geringerem Maße steigt als die Durchblutung, die einen Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) um 30–68% [Kennan1998, Kim1995] und des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV) um 26% [Grubb1974] aufweist. Funktionelle Aktivierung geht also mit folgenden hämodynamischen Veränderungen einher: Anstieg des rCBF, Anstieg des rCBV und Anstieg des relativen Anteils an Oxyhämoglobin, bzw. Abfall des relativen Anteils an Deoxyhämoglobin im kapillären und venösen Blut.

1.1.2 Physikalische Grundlagen der BOLD-Effekt-basierten fMRT

Die physikalische Basis der fMRT bilden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Die paramagnetische Eigenschaft von Blut war bereits um 1840 von Michael Faraday [Faraday1855] beobachtet worden. Diese Eigenschaft des Blutes ist auf deoxygeniertes Hämoglobin zurückzuführen und nimmt linear mit der Sauerstoffsättigung ab [Pauling1936]. Das sauerstoffarme, paramagnetische Blut verursacht eine Verzerrung des b_0 -Feldes in seiner Umgebung. Dadurch zeigen die magnetischen Momente innerhalb eines Volumenelementes (Voxels) unterschiedliche Larmfrequenzen und dephasieren sehr schnell. Das führt zu einer Auslöschung eines Teils des Signals („intra voxel dephasing“) mit der Folge, dass abhängig vom Anteil sauerstoffarmen Blutes das Gesamtsignal des Voxels abnimmt. Ein Anstieg des Sauerstoffgehaltes führt umgekehrt zu einem Signalanstieg insbesondere in suszeptibilitätsempfindlichen Sequenzen. Dieses Signalverhalten wird als BOLD-Kontrast bezeichnet. Somit lässt sich deoxygeniertes Blut als endogenes Kontrastmittel für die MR-Bildgebung nutzen [Ogawa1990] und umgekehrt mithilfe der MRT auf die Oxygenierung des Blutes rückschließen [Haacke1997].

1.1.3 Experimentelles Design

Da aufgrund der oben beschriebenen physikalischen und physiologischen Gegebenheiten im aktiven Kortex die Signalintensität ansteigt, eignet sich der BOLD-Kontrast prinzipiell für die nichtinvasive Darstellung der Hirnfunktion mittels MRT [Ogawa1990]. Da der Signalunterschied zwischen Ruhe und Aktivierung aber mit ca. 2% bis 5% sehr gering ist [Bandettini1992], bedarf es, um das Signal der Aktivierung vom Rauschen zu trennen, zahlreicher Messwiederholungen. Unter Verwendung schneller EPI-Sequenzen (echo planar imaging – EPI) [Kwong1992, Kwong1995] lässt sich der BOLD-Kontrast in einem klinisch praktikablen zeitlichen Rahmen für die funktionelle Bildgebung verwenden und die BOLD-Signal-Zeit-Kurve mit ausreichend hoher zeitlicher Auflösung abbilden.

Ein BOLD-fMRT-Experiment besteht in der Regel aus mindestens zwei experimentellen Bedingungen, die sich durch Art oder Grad der neuronalen Aktivierung unterscheiden. Grundsätzlich sind zwei Typen von Bedingungen unterscheidbar: die Ruhe, während derer der Proband möglichst wenig exogenen Reizen ausgesetzt sein und auch keine eigene Aktivität zeigen sollte, und die Stimulation, während derer der Proband definierten Reizen ausgesetzt wird oder gestellte Aufgaben ausführt.

Hinsichtlich der zeitlichen Abfolge der Reizung existieren zwei gebräuchliche Ansätze: Das ereigniskorrelierte („event related“) Design, welches bevorzugt verwendet wird, wenn die BOLD-Antwort auf unwillkürliche Reize von Interesse ist, und das sogenannte Block-Design. Hierbei wird keine spontane Hirnaktivität gemessen. Vielmehr ist eine gezielte Stimulation funktioneller Systeme erforderlich, die dann eine Aktivierung beteiligter Hirnstrukturen nach sich zieht. Dafür wechseln sich Serien von Stimulationen und Serien unter Ruhebedingungen in einem festen zeitlichen Rhythmus ab.

Im Ergebnis liegt für jedes gemessene Voxel eine Vielzahl von Messwiederholungen mit der zeitlichen Auflösung der TR vor.

1.1.3.1 Nachweis des BOLD-Effekts

Verschiedene Methoden zur Analyse von fMRT-Rohdaten sind derzeit in Gebrauch [Klose1999]. Statistische Methoden (z.B. t-Test oder Kolmogorov-Smirnov-Test) werden bei der Lokalisation funktionell aktiver Hirnareale am häufigsten eingesetzt. Der Korrelationskoeffizient, der dabei berechnet wird und der die Basis der Entscheidung ist, welche Hirnareale als aktiv erkannt werden, hängt ab vom Rauschlevel der jeweiligen Untersuchung und von einem willkürlich gewählten Schwellwert [Oja1999]. Dieser Umstand erschwert die Vergleichbarkeit der Stärke der BOLD-Aktivierung – sowohl zwischen verschiedenen untersuchten Personen als auch zwischen fMRT-Untersuchungen, die mit verschiedenen Sequenzen oder unterschiedlicher Hardware aufgenommen wurden. Zudem benötigen statistische

Auswertungsverfahren eine Vorverarbeitung mit Glättung der Daten. Demzufolge können Änderungen in der Stärke der Gefäßantwort und in der Größe des aktivierten Areals nicht immer zuverlässig unterschieden werden. Statistische Methoden sind daher nicht ausreichend geeignet, um die Stärke der Gefäßreaktion und die Größe des aktivierten Areals in der BOLD-basierten fMRT zu quantifizieren. Zur Quantifizierung der BOLD-Antwort muss die Gefäßantwort detaillierter beschrieben werden. Ein nichtstatistischer Ansatz zur Quantifizierung der funktionellen Aktivierung nutzt den vom individuellen Rauschlevel unabhängigen Unterschied in der Signalintensität zwischen Ruhe und Aktivierung [Krings2002]. Diese Methode analysiert diejenigen Voxel mit der größten Differenz in der Signalintensität zwischen Ruhe und Aktivierung. Sie ist statistischen Methoden überlegen, hängt aber von verschiedenen Bildgebungsparametern ab. Frühe Arbeiten zur BOLD-fMRT zeigten, dass die BOLD-Signaländerungen proportional zur räumlichen Auflösung anwachsen [Frahm1993, Haacke1994].

Um die BOLD-Aktivierung exakt beschreiben zu können, wird eine Auswertungsmethode benötigt, die sowohl die Stärke des BOLD-Effekts in einem aktiven Hirnareal als auch die Ausdehnung des aktivierten Bereichs getrennt bestimmen kann. In dieser Arbeit wird eine Methode vorgestellt, mit der sich in einem vorgegebenen interessierenden Volumen (VOI) semiquantitativ der mittlere Signalanstieg und das aktivierte Volumen berechnen lässt, ohne dass dabei Schwellenwerte oder andere statistische Methoden eingesetzt werden.

1.1.4 Die fMRT in der Planung perirolandischer Tumorchirurgie

Das Ziel der neurochirurgischen Resektion eines Hirntumors ist es, so viel Tumormasse wie möglich zu entfernen, ohne eloquente Hirnareale zu verletzen. Die nachlassende intrakranielle Druckwirkung, der geringere Bedarf an Steroiden und die Verringerung neurologischer Defizite sind das unmittelbare Ziel dieses Vorgehens. Die Resektion perirolandischer Hirntumoren kann durch Schädigung des primären motorischen oder somatosensiblen Kortex zu bleibenden Lähmungen oder Sensibilitätsausfällen führen. Die Operationsindikation ist daher bei diesen Patienten besonders streng zu stellen und sorgfältig gegenüber alternativen Behandlungsverfahren, z.B. einer Strahlentherapie, abzuwägen. Hierfür ist bereits präoperativ eine möglichst genaue Kenntnis der Lagebeziehungen zwischen Hirntumor und funktionellem Areal erforderlich. Da sich mittels konventioneller Bildgebung die topographischen Beziehungen der Grenzen z.B. eines perirolandischen Tumors zum sensomotorischen Zentrum nicht immer sicher bestimmen lassen, werden funktionelle Methoden der Kartierung benötigt. Die Grundlage derartiger neurophysiologischer Untersuchungsmethoden stammt von Penfield und Boldrey aus dem Jahre 1937 [Penfield1937]. Durch direkte elektrische Stimulation konnte der motorische und sensorische Kortex kartographiert werden. Das Ergebnis ist der „Homunkulus“, welcher die somatotopische Repräsentation des motorischen und sensorischen Kortex wiedergibt. Traditionelle invasive Methoden zur Lokalisation solcher Hirnregionen wie die direkte mono- oder bipolare elektrische Stimulation des Kortex oder die intraoperative Aufzeichnung

sensorisch evozierter Potentiale [Woolsey1979, Gregorie1984] vereint der Nachteil, dass keine präoperative funktionelle Information vorliegt. Das Grid-Mapping mittels subduraler Stimulationselektroden [Kral2007] ist zwar präoperativ anwendbar, erfordert dann aber einen weiteren invasiven Eingriff.

Die fMRT dagegen bildet sensomotorische Aktivierung nichtinvasiv in Relation zu perirolandischen Hirntumoren ab und erlaubt vollständig nichtinvasiv die präoperative neurochirurgische Planung und Risikoabschätzung. Die ersten fMRT-Aufnahmen wurden 1991 erzeugt [Belliveau1991]. Seitdem haben viele Wissenschaftler die Technik weiterentwickelt und zur Grundlage der routinemäßigen Anwendung in der Klinik beigetragen [Jack1994, Schulter1998, Puce1995, Pujol1996, Atlas1996, Nimsky1999]. Die Zuverlässigkeit von fMRT-Lokalisationen konnte durch Vergleich mit der intraoperativen Elektrokortikographie (ECoG) [Yousry1995, Jack1994], dem invasiven Wada-Test [Binder1996], der Magnetoenzephalographie (MEG) [Kober2001, Stippich1998], der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) [Krings1997] und der Positronenemissionstomographie (PET) [Baumann1995] belegt werden.

Während sich im Regelfall der Sulcus centralis auch mittels konventioneller Bildgebung zuverlässig identifizieren lässt [Rumeau1994, Berger1990], können Zweifel bezüglich der Lokalisierung der primären sensomotorischen Areale gegeben sein, wenn anatomische Landmarken durch die Massenwirkung des Tumors maskiert werden oder wenn klinische Beeinträchtigung und bildgebende Tumorlokalisierung nicht übereinstimmen. In diesem Fall kann die präoperative fMRT helfen, eine funktionelle Reorganisation oder atypische Repräsentation darzustellen [Jack2000]. Zudem lehrt die Erfahrung, dass die Resektion der caudalen Anteile des primären motorischen Areals, die im Homunkulus Zunge und Gesicht repräsentieren, häufig keine oder nur geringe neurologische Symptome verursacht, was in erster Linie auf die bilaterale Repräsentation dieser motorischen Funktionen zurückgeführt wird [Taylor1997]. Wohingegen aus einer Verletzung der Gliedmaßenrepräsentation im Homunkulus mit höchster Wahrscheinlichkeit eine behindernde kontralaterale Hemiparese resultiert [Jack2000]. Somit kann die fMRT auch dazu dienen, zuverlässig die Repräsentation z.B. der oberen und unteren Extremität darzustellen. Auch wenn die konventionelle Bildgebung eine Infiltration der Regio perirolandica anzeigt und klinische Ausfälle eine neuronale Destruktion vermuten lassen, können derart betroffene Areale dennoch funktionell aktiv sein [Ojemann1996, Skirboll1996]. Somit erscheint eine funktionelle Kartierung auch in diesem Falle sinnvoll. Die gängigen Indikationen zur präoperativen fMRT sind demnach [Stippich2003]:

- die tumorbedingt vollständig fehlende Identifizierbarkeit bildmorphologischer, rolandischer Landmarken,
- trotz regelrechter Identifizierbarkeit der Zentralregion tumorbedingt fehlende Identifizierbarkeit des Handknopfes als Orientierungspunkt für die somatotopische Organisation,
- pathologische Signalalterationen oder eine Schrankenstörung im zentralen Kortex,

- Diskrepanz zwischen bildmorphologischem Befund und klinischem Status, z.B. höhergradige Paresen bei bildgebend weitgehend intakter Morphologie der Zentralregion oder fehlende neurologische Defizite bei bildgebend deutlicher Tumorinvasion in der Zentralregion.

1.1.4.1 Limitationen

Allgemeine Herausforderungen in der präzisen Lokalisation aktivierter Areale ergeben sich zum einen durch die der EPI-Technik innewohnende Neigung zu Bildverzerrungen und zum anderen durch die Gefahr, den BOLD-Kontrast der drainierenden Venolen anstelle des BOLD-Kontrastes der lokalen Mikrozirkulation abzubilden [Haacke1994]. Beides lässt sich durch sorgfältige Wahl der Untersuchungstechnik weitgehend vermeiden [Gao1996], so dass eine zuverlässige Übereinstimmung der präoperativ mit der fMRT erstellten und der intraoperativ erzeugten kortikalen Kartierung nachgewiesen werden konnte [Jack1994, Morioka1995].

BOLD-basierte fMRT ist inzwischen in den Neurowissenschaften inklusive der Neurochirurgie weitverbreitet und spielt zunehmend eine Rolle in der Planungsphase der operativen Therapie von Hirntumoren [Schulder1998]. Eine bedeutende Problematik bei dieser Herangehensweise ist die Frage, wie viel eines funktionell intakten Kortex mit der fMRT dargestellt werden kann. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Läsion in der Nähe eloquenter Areale liegt [Holodny1999]. Obwohl gezeigt werden konnte, dass die fMRT zu diesem Zweck nutzbar ist [Pujol1998], wurde in verschiedenen Untersuchungen belegt, dass in der Nähe zu Hirntumoren der der fMRT zugrunde liegende BOLD-Effekt geschwächt sein kann und damit auch die diagnostische Sicherheit beeinträchtigt ist [Holodny1999, Holodny2000, Schlegel2008, Schreiber2000, Fujiwara2004], ohne dass die Ursachen dieses Phänomens bekannt sind. Sensomotorische Defizite können bei Patienten aber nur dann zutreffend abgeschätzt werden, wenn eine zuverlässige Aktivierung des primären sensomotorischen Kortex dargestellt werden kann. Verschiedene Faktoren kommen als potenzielle Ursachen der Verminderung der funktionellen Aktivierung im Vergleich zur nicht erkrankten kontralateralen Hemisphäre infrage.

Die der BOLD-fMRT zugrunde liegende neurovaskuläre Kopplung ist empfindlich. Neben Alterungseffekten [Nielson2004, Riecker2003] sind einige Umstände bekannt, die die cerebrale Durchblutung beeinflussen und somit auch den BOLD-Effekt. Dies betrifft Pharmaka wie z.B. Koffein [Laurienti2002, Mulderink2002], aber auch cerebrale Pathologien.

Zudem muss die Fähigkeit des Hirnparenchyms zur lokalen Autoregulation seiner Blutversorgung intakt sein, um eine BOLD-Antwort zu ermöglichen. Es ist denkbar, dass die Massenwirkung des Tumors [Penn1977] oder des peritumoralen vasogenen Ödems mechanisch eine Kompression der Arteriolen bewirkt und somit die vaskuläre Reaktionsfähigkeit eliminiert oder zumindest behindert. Dafür spricht, dass bereits in nicht aktiviertem Zustand der Blutfluss in der Umgebung eines Hirntumors reduziert ist [Penn1977, Uematsu2003]. Dieses Phänomen lässt sich auch mit der dynamischen Perfusions-MRT

darstellen [Abbildung 1]. Zudem können stark perfundierte Tumoren Blut aus dem umgebenden Gewebe abziehen im Sinne eines Steal-Phänomens [Pronin1997]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Tumoren die globale Hirnperfusion beeinflussen können und es somit auch in der kontralateralen Hemisphäre zu einem reduzierten Blutfluss kommen kann [Beaney1985, Rhodes1983, Ito1982]. Auch können vaskuläre Anpassungsvorgänge zu einer partiellen Kompensation der verminderten Perfusion führen und auf diese Weise eine Veränderung des BOLD-Effekts bewirken. Dies könnte bedeuten, dass der BOLD-Effekt und damit die mittels fMRT messbare Hirnaktivierung auch in noch funktionsfähigen Hirnarealen beeinflusst sein können. Einzelne Hirnareale könnten demnach auf neuronale Aktivität nicht mehr angemessen mit einer Weitstellung der Gefäße reagieren, da bereits die Reserven ausgeschöpft sind zur Kompensation des erniedrigten cerebralen Blutflusses.

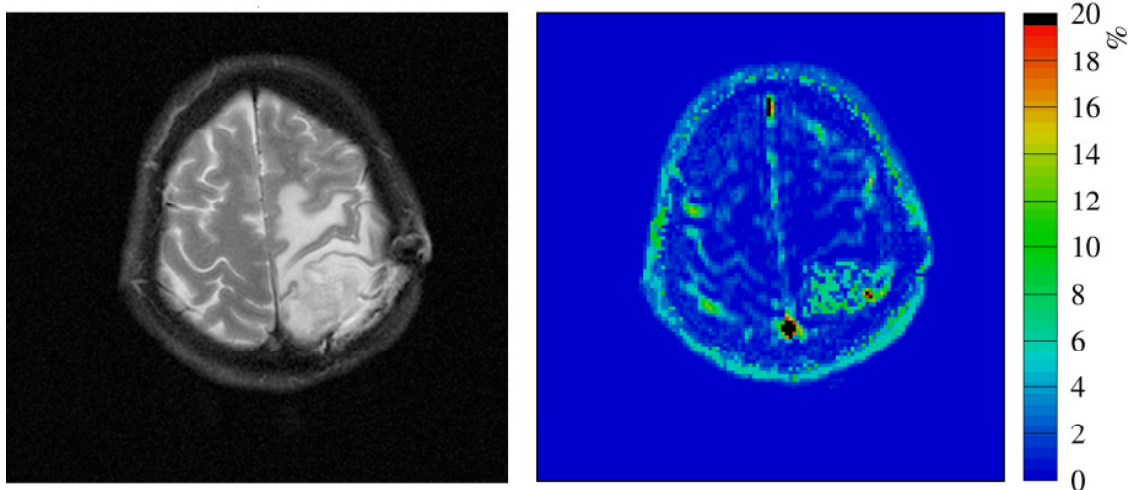


Abbildung 1: T2-gewichtetes Bild (links) und Farbkarte des cerebralen Blutvolumens (rechts) bei einem Patienten mit einem links hochparietal gelegenen Glioblastom. Der komprimierte, verlagerte und im Ödem gelegene linke Sulcus centralis demarkiert sich im Blutvolumen-Bild im Vergleich zur Gegenseite flauer, da er weniger gut durchblutet wird.

Des Weiteren sind die physiologischen Abläufe, die hinter dem Phänomen der neurovaskulären Kopplung stehen, nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert werden direkte neuronale Verbindungen mit der sympathischen Innervierung der glatten Muskulatur der Gefäßwand, außerdem lokale Änderungen der Konzentration an CO_2 , NO , K^+ , H^+ und Adenosin sowie Schwankungen des pH-Werts [Kuschinsky2000]. Denkbar ist ein Eingriff des Tumors in diesen Regelkreis über lokale metabolische Veränderungen, wie z.B. Änderungen des Gewebe-pH-Wertes mit der Folge einer Minderung der physiologischen Gefäßreaktion und mithin der BOLD-Antwort auf neuronale Aktivität [Pronin1997].

Nicht zuletzt wurden auch Mechanismen beobachtet, die die Effekte des Tumors kompensieren.

So konnte beispielsweise eine übungsabhängige Reorganisation des motorischen Systems abhängig von der Lage des Tumors nachgewiesen werden [Krings2002]. Zudem ist es schwierig, das Ausmaß der neuronalen Plastizität zu quantifizieren oder verschiedene fMRT-Techniken zu vergleichen [Rabe2006].

Bisher sind die zugrunde liegenden Mechanismen jedoch noch nicht geklärt. Zur näheren Untersuchung dieses Phänomens wird zum einen eine sensitive, reproduzierbare und quantitative Methode benötigt, um in solchen Fällen das Verhalten des BOLD-Effekts detaillierter beleuchten zu können. Um einen eventuellen Zusammenhang mit einem eventuellen erhöhten Blutbedarf des Tumors auf Kosten seiner Umgebung darstellen zu können, ist zum anderen die Kenntnis der Perfusionsverhältnisse im Tumor notwendig.

Unter dem Begriff Perfusion wird im Folgenden die Versorgung des Gewebes mit Blut, also die mikrovaskuläre Zirkulation, verstanden. Die Perfusion als funktioneller Parameter der Gewebsvitalität wird allgemein in der Einheit [ml Blut pro 100g Gewebe in der Minute] angegeben. Eine genaue Quantifizierung der Perfusion ist von diagnostischem Wert und lässt sich ebenfalls MR-tomographisch mithilfe der kontrastmittelgestützten dynamischen MRT (dMRT) bestimmen.

1.1.5 Grundlagen der dMRT in der Diagnostik von Hirntumoren

Ohne die Bildung von Blutgefäßen ist das Wachstum eines Tumors auf eine maximale Größe von 1–2 mm beschränkt. Bis dahin kann sich der Tumor durch Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen aus der Umgebung ernähren [Folkman1990]. Auch das Tumorstadium und die Invasion des Tumors in das benachbarte Gewebe sind abhängig von der Angiogenese [Plate1994, Folkman1990]. Während avaskuläre Tumoren in der Regel nicht invasiv wachsen [Abramovitch1995], ließ sich nachweisen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Metastasenbildung beim Mamma-Karzinom linear mit der Kapillardichte korreliert [Weidner1995]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Lungen- und Prostatakarzinomen [Weidner1993] sowie insbesondere auch bei Hirntumoren gemacht [Leon1996].

Die histologische Klassifikation ist eine wesentliche Grundlage für die Behandlung, da biologisches Verhalten und Malignität der verschiedenen histologischen Entitäten sich deutlich unterscheiden. In der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems werden allen intrakraniell vorkommenden Neoplasien, unabhängig von der Gewebszugehörigkeit, Malignitätsgrade zugeordnet. Das WHO-System [WHO2007] teilt die Gliome nach histologischen Kriterien in die Malignitätsgrade I bis IV ein. Dabei werden Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen als Zeichen zunehmender Anaplasie gewertet. Der WHO-Grad I entspricht dabei einem hoch differenzierten Tumor mit langsamem Wachstum und günstiger Prognose. Grad-IV-Tumoren

sind hochmaligne, wenig differenzierte Tumoren mit hohem Proliferationspotenzial und sehr ungünstiger Prognose. Die richtige Gradierung ist in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie bei der Therapieentscheidung von Bedeutung. Patienten mit Tumoren vom Grad I haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8–10 Jahren, während Patienten mit Grad-IV-Glioblastomen, abhängig vom Alter und klinischen Zustand, im Durchschnitt nur 5–13 Monate überleben.

Die Beurteilung der Gefäßdichte sowie der Gefäßqualität sind wichtige Kriterien des histologischen Gradings. Endothelzellproliferation ist ein Charakteristikum von malignen Gliomen und fehlt bei niedriggradigen Tumoren dieser Gruppe. Die maligneste Gliomform, das Glioblastom, ist ein hoch vaskularisierter Tumor, der als histologisches Merkmal typische mikrovaskuläre Proliferationen zeigt. Obwohl Glioblastome auch „de novo“ entstehen, geht ein Großteil dieser Tumoren aus primär niedriggradigen Gliomen hervor, und die meisten niedriggradigen Gliome durchlaufen eine maligne Transformation. Dabei spielt auch hier die Angiogenese eine Schlüsselrolle. Die Gefäßdichte eines astrozytären Tumors ist ein wichtiger prognostischer Faktor für die Überlebenszeit [Leon1996].

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Gliome

WHO-Grad	Tumor
WHO I°	pilozytische Astrozytome Gangliogliome
WHO II°	diffuse Astrozytome, fibrillär, gemistozytisch, protoplasmatisch Oligodendrogliome Oligoastrozytome
WHO III°	anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome, anaplastische Oligoastrozytome
WHO IV°	Glioblastome Gliomatosis cerebri

Konventionelle MR-Techniken erlauben die Erfassung der Morphologie und, nach Applikation eines Kontrastmittels, die Identifikation von Bereichen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke. Im Allgemeinen korreliert die Häufigkeit des Auftretens einer Blut-Hirn-Schrankenstörung mit erhöhtem Malignitätsgrad. Es gibt jedoch auch Ausnahmen von dieser Regel. Konventionelle Bildgebungstechniken können keine präzisen Aussagen über die Tumordurchblutung und damit über den Grad der Malignität eines Hirntumors machen.

Da die Vaskularisation und Perfusion wichtige Parameter bei der Tumorcharakterisierung sind, wurden fast alle verfügbaren Messtechniken auch an Hirntumoren angewandt. Nuklearmedizinische Methoden wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT) können zur Blutflussmessung verwendet

werden mithilfe entsprechender frei diffusibler Tracer-Substanzen, wie zum Beispiel $H_2^{15}O$. Die Verfahren sind jedoch aufwendig, zur Quantifizierung muss die Konzentration des Tracers direkt in der zuführenden Arterie gemessen werden. Die Ortsauflösung ist relativ gering, sie liegt im Bereich von 5 mm. Gebräuchlicher und genauer in der Ortsauflösung ist die kontrastmittelgestützte dynamische Perfusions-MRT, die zunehmend Einzug hält in die klinische Routine. Obwohl sie zumeist in der Diagnostik ischämischer Erkrankungen eingesetzt wird, ist sie auch als hilfreiches Werkzeug in der Diagnostik und Therapieplanung sowie im Therapiemonitoring von Hirntumoren akzeptiert [Görcke2006]. Dabei zeigt sich, dass sich das $rCBV$ für eine Differenzierung der einzelnen Tumoren am besten eignet [Lüdemann2000].

Die Perfusionsbildgebung verfolgt dabei folgende Ziele:

- **Tumorgrading:** Die Messung der Perfusion erlaubt die Gradierung eines Tumors zur Abschätzung der Prognose und Wahl der Therapieform, wobei eine erhöhte Vaskularisation mit einer erhöhten Tumormalignität korreliert. Sowohl die Perfusion als auch das Blutvolumen sind geeignet, Hirntumoren zu charakterisieren. Insbesondere lassen sich hoch- und niedriggradige Gliome unterscheiden [Aronen1994, Hackländer1996, Knopp1999, Lüdemann2001, Sugahara2001]. Dabei gelingt die Unterteilung der Tumorgruppen besser, wenn das Verhältnis des Tumorblutflusses zur durchschnittlichen Hirndurchblutung gebildet wird. Der Einsatz der MR-Perfusionsmessung ist insofern von Bedeutung, als der Anteil der nicht Kontrastmittelaufnehmenden höhergradigen Gliome höher zu sein scheint als bisher vermutet. Solche nicht Kontrastmittelaufnehmenden malignen Gliome werden mit konventioneller MRT in der Regel in ihrer Malignität unterschätzt und dann möglicherweise einer falschen Therapie unterzogen.
- **Differenzialdiagnose:** Mittels Perfusionsmessung lassen sich auch zwischen verschiedenen Tumorentitäten Unterschiede feststellen [Lüdemann2005]. Zudem kann in den Fällen, in denen mit konventioneller MR-Bildgebung nicht sicher zwischen einem Tumor und einer andersartigen Pathologie unterschieden werden kann, die Perfusionsmessung hilfreich sein [Hourani2008].
- **Therapieplanung:** Die Differenzierung unterschiedlich perfundierter Areale innerhalb eines heterogenen Tumors, und damit eine verbesserte Planung der Biopsiepunkte [Warmuth2003, Lüdemann2008], ist ein weiteres Einsatzgebiet der dynamischen MRT. Ein charakteristisches Merkmal von Gliomen ist ihre intratumorale Heterogenität, das heißt das Vorliegen unterschiedlich differenzierter Areale innerhalb eines Tumors. Die Wahl der Biopsiepunkte kann daher bei ausgedehnten Tumoren schwierig sein. Um die höchstgradigen Regionen der Läsion zu bestimmen, werden üblicherweise Punkte mit starkem Anreicherungsverhalten nach Kontrastmittelgabe gewählt, in denen die Blut-Hirn-Schranke massiv gestört ist. Dies ist jedoch kein sicheres Kriterium; einige maligne Gliome zeigen zum Beispiel überhaupt keine Anreicherung [Chamberlain1988]. Studien deuten darauf hin, dass etwa 10–25% aller stereotaktischen Biopsien nicht die höchstgradigen Bereiche treffen und so der Malignitätsgrad unterschätzt wird [Coffey1988].

- Therapiekontrolle: Die Überwachung antiangiogenetischer Strategien erfordert Verfahren zur zuverlässigen Messung der Tumorperfusion in vivo. Nach Einsatz einer Strahlentherapie kann die MR-Perfusionsmessung eingesetzt werden zur Differenzierung eines eventuellen Tumorrezidivs von einer Radionekrose [Sorensen2000, Donahue2000, Aronen1994, Sugahara2000] und zur Beobachtung der Abnahme der Perfusion von Resttumoren infolge der Bestrahlung [Wenz1996] oder Chemotherapie [Rempp1994].

1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Dissertation war

- die Entwicklung einer Auswertungsmethode zur Quantifizierung der Aktivierungsstärke und der Ausdehnung des aktivierten Bereiches in der fMRT,
- der Vergleich dieser neuen VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen Methode mit einer gängigen fMRT-Auswertungsmethode bei einer Gruppe gesunder Probanden,
- die Anwendung der Methode bei Patienten mit streng einseitigen Hirntumoren und
- die Bestimmung der Charakteristiken eines Hirntumors, die an der Beeinträchtigung der funktionellen Aktivierung beteiligt sind.

Im Speziellen sollen dafür folgende Fragen beantwortet werden:

- Kann zuverlässig funktionelle Aktivierung im primären sensomotorischen Zentrum der Tumortragenden Hemisphäre bei den Patienten nachgewiesen werden?
- Lässt sich bei den Patienten eine signifikante Asymmetrie der funktionellen Aktivierung der Tumortragenden im Vergleich zur gesunden Hemisphäre messen?
- Ist die Seitenasymmetrie der funktionellen Aktivierung bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden stärker ausgeprägt?
- Inwieweit zeigt der Grad der Vaskularisation eines Tumors, repräsentiert durch das mithilfe der kontrastmittelgestützten dynamischen MRT berechnete regionale cerebrale Blutvolumen, Auswirkungen auf die BOLD-Antwort?
- Hängt die Beeinflussung der fMRT-Aktivierung vom Malignitätsgrad eines glialen Tumors oder von der Tumorart (hirneigen versus metastatisch) ab?
- Spielen Ausdehnung und Lokalisation des perifokalen Ödems in diesem Zusammenhang eine Rolle?
- Ist die Massenwirkung des Tumors, repräsentiert durch die Größe des Tumors und die Einengung des Sulcus centralis, bedeutsam für die Beeinträchtigung der BOLD-Aktivierung?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Abstand des Tumors vom aktivierten Areal und dem schwächenden Einfluss des Tumors auf die BOLD-basierte fMRT?

2 Methodik

2.1 Studienteilnehmer

2.1.1 Untersuchte Patienten

Insgesamt nahmen 22 Patienten mit einseitigen Raumforderungen an der Studie teil (Tabelle 3), darunter 18 Patienten mit einseitigen hirneigenen Tumoren und 4 Patienten mit Metastasen. Eine Untersuchung konnte aufgrund von Bewegungsartefakten nicht ausgewertet werden (Patientin Nummer 12 aus Tabelle 3), so dass letztlich 21 Patienten ausgewertet wurden.

Unter den Patienten mit Gliomen befanden sich 9 Patienten mit Glioblastom, 4 Patienten mit Gliom III° und 5 Patienten mit Gliom II°. Die Klassifizierung der Tumoren erfolgte nach der WHO-Klassifikation für Hirntumoren und wurde in den meisten Fällen durch eine zuvor durchgeführte stereotaktische Biopsie oder Tumorteilresektion erhalten, seltener durch eine nach Teilnahme des Patienten an der Studie vorgenommene Tumorresektion.

Bei den Patienten mit cerebralen Metastasen war der Primarius in einem Fall ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, in einem weiteren Fällen ein Mammakarzinom. In beiden anderen Fällen war der Primärtumor nicht bekannt.

Bei 13 Patienten befand sich der Tumor in der linken Hemisphäre, bei 9 Patienten in der rechten.

11 der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine Therapie erfahren. Dies war in 5 Fällen eine Teilresektion (OP). 3 Patienten hatten sich einer Teilresektion mit anschließender Strahlentherapie (RTX), ein Patient mit anschließender Chemotherapie (CTX) unterzogen. Ein Patient hatte nur Chemotherapie erfahren und ein Patient hatte eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie erhalten. Voraussetzung für die Studienteilnahme war hierbei jedoch, dass die Therapie mindestens 6 Monate zurücklag.

Die Patienten waren zwischen 18 und 76 Jahre alt mit einem Altersmittel von 44 Jahren und ausnahmslos Rechtshänder.

Tabelle 3: Übersicht Patienten

Nr.	Alter	Geschlecht	Raumforderung	Hemisphäre	Therapie
1	40	m	Glioblastom WHO IV°	links	OP, CTX
2	55	m	Metastase (Primarius unbekannt)	rechts	-
3	58	w	Metastase (Bronchialkarzinom)	links	CTX
4	37	w	Astrozytom WHO II°	links	OP
5	39	m	Astrozytom WHO III°	rechts	OP
6	38	w	Astrozytom WHO II°	links	OP
7	31	w	Astrozytom WHO II°	rechts	OP
8	20	m	Glioblastom WHO IV°	links	-
9	51	w	Glioblastom WHO IV°	links	-
10	53	m	Glioblastom WHO IV°	links	-
11	48	m	Astrozytom WHO III°	rechts	RTX, CTX
12	76	w	Metastase (Mammakarzinom)	rechts	-
13	56	m	Metastase (Primarius unbekannt)	rechts	-
14	46	m	Astrozytom WHO III°	links	OP, RTX
15	42	w	Glioblastom WHO IV°	rechts	OP, RTX
16	53	w	Glioblastom WHO IV°	rechts	-
17	38	m	Glioblastom WHO IV°	rechts	OP
18	65	m	Glioblastom WHO IV°	links	-
19	18	w	Astrozytom II°	links	-
20	42	w	Glioblastom WHO IV°	rechts	OP, RTX
21	64	m	Astrozytom WHO II°	links	-
22	29	w	Astrozytom WHO III°	links	-

2.1.1.1.1 Auswahl der Patienten

Die Tumoren sollten einen Einfluss auf die Zentralregion haben, der über Massenverschiebung oder Hirndruck hinausgeht. Aus diesem Grund wurden nur Patienten mit supratentoriellen Läsionen in die Studie einbezogen. Zudem konnten nur streng einseitige Läsionen berücksichtigt werden, damit die funktionelle Aktivierung der gesunden Seite als individueller Referenzwert dienen konnte.

Patienten wurden nur bis zu einem Höchstalter von 80 Jahren in die Studie aufgenommen, da aus Untersuchungen von Ross und Fellner [Fellner1999, Ross1997] bekannt ist, dass mit zunehmendem Alter der Patienten die Qualität der fMRT abnimmt.

2.1.1.1.2 Einschlusskriterien:

- Eine streng einseitige, supratentorielle Raumforderung war bekannt.
- Eine erneute cerebrale Bildgebung war geplant und klinisch indiziert.
- Der Patient gab nach ausführlicher Aufklärung sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.1.1.1.3 Ausschlusskriterien:

- weniger als 6 Monate keine Therapie
- Alter über 80 Jahre
- Einschränkung der Motorik der oberen Extremität
- mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten
- fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung, z.B. Herzschrittmacher, Metallimplantate, Schwangerschaft

2.1.1.2 Klinische Dokumentation

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Name, Vorname, Geburtsdatum
- Untersuchungsdatum
- Händigkeit
- Diagnose
- bereits erfolgte Therapie.

Zusätzlich wurde dem aktuellen Arztbrief die Histologie des Tumors entnommen.

2.1.2 Untersuchte Probanden

Es wurden 18 Probanden untersucht (Tabelle 4). Es handelte sich dabei um freiwillig teilnehmende Studierende oder Mitarbeiter unseres Institutes. Die Probanden waren zwischen 23 und 56 Jahren alt mit einem Altersmittel von 30 Jahren. Eine Untersuchung konnte aufgrund von Bewegungsartefakten nicht ausgewertet werden (Probandin Nummer 5 aus Tabelle 4), so dass letztlich 17 Probanden ausgewertet wurden.

Tabelle 4: Übersicht Probanden

Nummer	Alter	Initialen	Händigkeit
1	30	HS	rechts
2	27	CW	rechts
3	26	GC	rechts
4	27	GE	rechts
5	24	LH	rechts
6	50	MG	rechts
7	25	AHK	rechts
8	25	AK	links
9	27	SW	rechts
10	23	AAF	rechts
11	26	WG	rechts
12	45	LL	rechts
13	32	FK	rechts
14	26	ABF	rechts
15	26	CZ	rechts
16	26	MD	rechts
17	25	MS	links
18	56	HC	rechts

2.1.2.1 Auswahl der Probanden

2.1.2.1.1 Einschlusskriterien

- Volljährigkeit
- Der Proband gab nach ausführlicher Aufklärung sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.1.2.1.2 Ausschlusskriterien

- Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung, z.B. Herzschrittmacher, Metallimplantate, Schwangerschaft
- Der MR-tomographische Nachweis einer cerebralen Pathologie führte zum nachträglichen Ausschluss aus der Studie.

2.1.2.2 Klinische Dokumentation

Auch hier wurden die folgenden Daten erhoben:

- Name, Vorname, Geburtsdatum
- Untersuchungsdatum
- Händigkeit

2.2 Bildgebung

2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie ist das im Jahr 1946 durch Felix Bloch [Bloch1946.2, Bloch1946] und Edward Purcell [Purcell1946] unabhängig voneinander entdeckte Phänomen der magnetischen Resonanz der Atomkerne (nuclear magnetic resonance, NMR). Nachdem in den darauffolgenden Jahren zunächst die Ursachen und Effekte der Kernresonanz untersucht worden waren, fand das Verfahren bald Verwendung in der Strukturanalyse organischer Verbindungen mittels MR-Spektroskopie. Im Jahr 1973 veröffentlichte Paul Lauterbur das erste MRT-Bild [Lauterbur1973]. Die Aufnahme und Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte noch nach dem gleichen Prinzip wie in der Computertomographie, das in der MRT inzwischen kaum noch gebräuchlich ist. 1975 schlug Richard R. Ernst die Verwendung von Phasen- und Frequenzkodierung und der Fourier-Transformation für die MRT vor [Kumar1975]. Diese Technik bildet bis heute die Grundlage der MRT.

Als ein Verfahren, das es ermöglicht, nichtinvasiv Bilder von Weichteilen von Lebewesen zu erzeugen, hat die MRT eine Revolutionierung der medizinischen Bildgebung bewirkt. Seit Einführung der MRT in die radiologische Diagnostik Anfang der 80-er Jahre haben deren Indikationen ständig zugenommen. Allein im stationären Sektor wurden im Jahr 2007 ca. 1,2 Millionen MRT-Untersuchungen durchgeführt [DESTATIS2007].

War sie in der klinischen Anwendung zunächst neben der MR-Spektroskopie noch ausschließlich auf die Darstellung der Morphologie beschränkt, so wurden seit Anfang der 90-er Jahre eine Reihe von funktionellen Bildgebungstechniken entwickelt. Leistungsfähige Magnetresonanztomographen erlauben heutzutage z.B. die Messung der Perfusion, Diffusion und Gehirnaktivierung. Seitdem ist sie zu einem unentbehrlichen Instrument für die neurowissenschaftliche Forschung geworden. Inzwischen ist auch die klinische Anwendung der fMRT weitverbreitet.

2.2.1.1 Kernspin

Die Grundvoraussetzung der gesamten Magnetresonanztomographie basiert auf der Eigenart von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl ($2/3$ aller stabilen Kerne), einen von Null verschiedenen Eigendrehimpuls, auch Kernspin genannt, aufzuweisen. Durch das obligatorische Vorhandensein mindestens eines Protons im Atomkern ist dieser stets positiv geladen. Da bewegte Ladungen ein Magnetfeld erzeugen, verhalten sich die Kerne nach außen

wie kleine Stabmagneten. Das magnetische Dipolmoment $\vec{\mu}$ ist dabei proportional zum Kernspin \vec{J} .

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J}$$

Die Proportionalitätskonstante γ , das gyromagnetische Verhältnis, ist spezifisch für jeden Kern. Wasserstoffkerne weisen das höchste gyromagnetische Verhältnis auf. γ beträgt hier $2,675 \cdot 10^8$ rad/T/s. Da Wasserstoff außerdem natürlich und biologisch das häufigste Atom ist, bieten sich Wasserstoffkerne in besonderer Weise für die Signalerzeugung in der MRT an. Das klassische MR-Experiment besteht aus drei Phasen: der Vorbereitung, der Anregung und der Relaxation.

2.2.1.2 Längsmagnetisierung

In Abwesenheit eines äußeren Magnetfeldes sind in biologischen Geweben die Richtungen der Kernspinvektoren zufällig verteilt, sodass keine Nettomagnetisierung resultiert. Wird ein äußeres Magnetfeld (\vec{B}_0) angelegt, richten sich die magnetischen Vektoren entlang der Magnetfeldlinien aus, wobei die Achse ihres eigenen Magnetfelds um die Magnetfeldlinien von B_0 rotiert. Diese kreiselnde Bewegung wird als Präzession bezeichnet. Die Präzessionsfrequenz ω wird auch als Larmorfrequenz bezeichnet und ist nach

$$\omega = \gamma B_0$$

vom Aufbau des Kerns und der Stärke des äußeren Magnetfelds abhängig. Für Wasserstoffprotonen beträgt sie bei 1,5 T ca. 63,9 Mhz.

Die Quantenmechanik erlaubt dabei einem Kern mit der Spinquantenzahl $\frac{1}{2}$, wie dem Proton, seinen magnetischen Vektor parallel oder antiparallel zu \vec{B}_0 auszurichten. Dabei ist der parallele Zustand energetisch geringfügig günstiger als der antiparallele. Durch die Boltzmann-Gleichung lässt sich beschreiben, in welchem Verhältnis die Protonen sich auf die Energiezustände verteilen:

$$\frac{p_{\uparrow}}{p_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} = e^{\frac{\hbar B_0}{kT}}$$

k ist die Boltzmann-Konstante und \hbar das Plancksche Wirkungsquantum. p_{\uparrow} stellt die Anzahl der Protonen mit antiparalleler (energetisch ungünstigerer) Ausrichtung dar, p_{\downarrow} die Anzahl der Protonen mit paralleler Ausrichtung zu \vec{B}_0 . ΔE , der Unterschied zwischen den Energieniveaus, ist jedoch so gering, dass die thermische Energie (T) bei Zimmertemperatur ausreicht, um Protonen von einem in den anderen Zustand zu überführen, sodass sich eine geringe Besetzungszahldifferenz von 10^{-6} errechnet. D.h. auf 1 Million Protonen wählen nur 10

mehr die parallele als die antiparallele Ausrichtung. Trotzdem ist aufgrund der hohen Protonendichte in biologischen Geweben eine makroskopische Magnetisierung messbar, welche sich aus der Vektorsumme der magnetischen Momente der einzelnen Spins berechnet. Da die Präzession der Spins um die Feldrichtung von \vec{B}_0 nicht untereinander synchron erfolgt, heben sich die Aufklappwinkel von $\vec{\mu}$ zu \vec{B}_0 der einzelnen Spins gegeneinander auf und die resultierende sogenannte Longitudinalmagnetisierung \vec{M} ist vollständig parallel zu \vec{B}_0 .

Die Vorbereitung im Rahmen des MR-Experiments erfolgt durch das Einbringen des Patienten in das statische Magnetfeld. Dadurch wird wie oben beschrieben im Gewebe die Längsmagnetisierung in der Richtung der Bohrung erzeugt.

2.2.1.3 Hochfrequenzanregung

Wird z.B. mithilfe einer Hochfrequenzspule, auch RF-Spule genannt (RF steht für „radio frequency“), zusätzlich zum konstanten Magnetfeld \vec{B}_0 ein zeitlich veränderliches Magnetfeld $\vec{B}_1(t)$ eingestrahlt, so ist das am Kern anliegende Feld gerade die Vektorsumme der beiden Felder. Wenn die Richtung von $\vec{B}_1(t)$ senkrecht zu \vec{B}_0 ist und die Frequenz mit der Larmorfrequenz der Spins übereinstimmt, kommt es zu einer Synchronisation der Präzession (Phasenkohärenz). Als Folge bewegt sich die Richtung der Nettomagnetisierung ($\vec{M}(t)$) auf einer spiralförmigen Bahn aus der Ruhelage. Diese Präzession der Magnetisierung, die sogenannte Quermagnetisierung ist messbar, da sie in einer senkrecht zu \vec{B}_0 angebrachten Leiterschleife (Empfangsspule) eine Spannung induziert. Der erreichte Winkel zwischen \vec{B}_0 und $\vec{M}(t)$ wird als Flipwinkel α bezeichnet und ist abhängig von der Stärke und Dauer der Einwirkung von $\vec{B}_1(t)$. Der Hochfrequenzpuls (RF-Puls) wird benannt nach der Größe des Flipwinkels. Wird die Energie lange genug appliziert und ist sie stark genug, kann die Magnetisierung sogar invertiert werden (180°-Puls oder Inversionspuls), d.h. mehr Kerne sind antiparallel zu \vec{B}_0 ausgerichtet als parallel.

2.2.1.4 Relaxation

Endet diese Energieeinstrahlung, kommt es in der Relaxationsphase mit derselben Resonanzfrequenz wieder zu einer Energieabstrahlung. Der exponentielle Abfall des MR-Signals wird dann mit einer entsprechenden Antenne gemessen.

Der Relaxationsvorgang kann durch zwei Parameter charakterisiert werden, die von Gewebe zu Gewebe verschieden sind und unterschiedliche Vorgänge zum Ausdruck bringen: Die auch feldstärkeabhängige sogenannte Spin-Gitter-Relaxation (T1) bringt die Rückkehrgeschwindigkeit in die Längsmagnetisierung der Gleichgewichtslage zum Ausdruck, die Spin-Spin-Relaxation (T2) die Verfallgeschwindigkeit der Quermagnetisierung. Bestimmend für die Stärke des aufgezeichneten Signals sind neben den in der Probe vorgegebenen T1- und T2-

Werten zwei weitere experimentelle Parameter: die Stärke der eingestrahlten Energie und der Zeitpunkt, zu dem die abgestrahlte Energie aufgezeichnet wird. Aus hier nicht näher zu erläuternden Gründen werden diese als Kippwinkel α und Echozeit TE bezeichnet. Die Signalstärke des Einzelexperiments ist so gering, dass vielfache Wiederholungen der einzelnen Phasen durchlaufen werden müssen. Zur Verkürzung der Messzeit können diese meist nicht die völlige Relaxation abwarten. Sie finden daher auf einem (nach einigen Wiederholungen) vom Ausgangsniveau verschiedenen Gleichgewichtsniveau statt. Aus diesem Grund ist die sogenannte Repetitionszeit TR ein weiterer Parameter, der die aufgezeichnete Signalstärke beeinflusst. Durch verschiedene Kombinationen dieser Parameter lassen sich unterschiedliche sogenannte Wichtungen des Signals erzielen, z.B. für T1, T2 oder Spindichte.

Als Repetitionszeit TR einer Sequenz wird der zeitliche Abstand zwischen zwei Anregungen derselben Schicht bezeichnet. TR bestimmt die Zeitspanne, in der sich die Longitudinalmagnetisierung erholen kann, und damit, wie viel Magnetisierung für die nächste Anregung zur Verfügung steht. Ist die Repetitionszeit länger als das Vierfache der T₁-Zeit eines Gewebes, so erholt sich die Magnetisierung nahezu vollständig.

2.2.1.4.1 Spin-Gitter-Relaxationszeit T1, longitudinale Relaxation

Die auch feldstärkeabhängige sogenannte Spin-Gitter-Relaxation bringt die Rückkehrgeschwindigkeit in den Gleichgewichtszustand parallel zu \vec{B}_0 zum Ausdruck. Die Zerfallszeitkonstante T₁ charakterisiert den Verlauf dieses Prozesses.

$$M = M_0 \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{T_1}\right)} \right)$$

Durch die thermische Bewegung aller in der Probe vorhandenen elektrischen und magnetischen Momente wird ein breites Spektrum elektrischer Wechselfelder erzeugt, die Übergänge zwischen den Spin-Niveaus induzieren können. Frei werdende oder benötigte Energie wird mit der Gesamtheit der umgebenden Momente ausgetauscht – daher die Bezeichnung Spin-Gitter-Relaxation. Durch diese thermisch induzierten Übergänge geht das System in den Gleichgewichtszustand zurück. Die Übergangswahrscheinlichkeit hängt von der (materialabhängigen) Dichte der Wechselfelder im Festkörper ab.

2.2.1.4.2 Spin-Spin-Relaxationszeit T2, transversale Relaxation

Im Gegensatz zum thermischen Gleichgewicht sind nach einer Anregung alle Spins zunächst phasenkohärent, das heißt, die transversale Komponente aller magnetischen Momente aller Kerne bildet z.B. mit der x-Achse den gleichen Winkel. Nur durch diese Phasengleichheit addieren sich die Vektoren der einzelnen magnetischen Momente zu einem makroskopisch messbaren Signal. Der Verlust der Nettomagnetisierung in der Transversalebene kommt durch Wechselwirkung der Spins untereinander zustande. Die Spin-Spin-Relaxation beschreibt den

Verlust der Phasenkohärenz und kann unter Verwendung der Zeitkonstante T_2 ebenfalls mit einer Exponentialfunktion beschrieben werden:

$$M = M_0 e^{-\left(\frac{t}{T_2}\right)}.$$

Die T2-Zeit ist umso kürzer, je stärker die Kopplung benachbarter Spins ist. Daher ist sie extrem kurz in Festkörpern und lang in Flüssigkeiten.

2.2.1.4.3 Effektive transversale Relaxationszeit T_2^*

Zusätzlich zur Spin-Spin-Wechselwirkung gibt es eine zweite Ursache für das Dephasieren der Spins, die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Da die lokale Larmorfrequenz von der Stärke des \vec{B}_0 -Feldes bestimmt wird, bewirken Inhomogenitäten von \vec{B}_0 stetig steigende Phasendifferenzen und die Gesamtkohärenz nimmt ab. Um die beiden Zerfallskomponenten zu unterscheiden, wird allgemein eine effektive transversale Relaxationszeit T_2^* definiert.

2.2.1.5 Bildgebung

Die bisher beschriebenen Mechanismen von Anregung und Relaxation weisen bis auf lokale Feldinhomogenitäten keinerlei Ortsabhängigkeit auf, sind also zur Erzeugung von Bildern ungeeignet. Im Folgenden sollen die Prinzipien der Bildgebung mittels magnetischer Resonanz dargestellt werden.

Indem zusätzlich zum B_0 -Feld ein ortsveränderliches magnetisches Zusatzfeld, ein sogenanntes Gradientenfeld, erzeugt wird, werden gezielt abhängig vom Ort der magnetischen Momente unterschiedliche Larmorfrequenzen induziert.

2.2.1.5.1 Schichtselektion

Durch einen Gradienten während der HF-Einstrahlung wird die Larmorfrequenz ortsabhängig, sodass nur in einer dünnen Schicht die Resonanzbedingungen erfüllt sind. Die Breite der Schicht lässt sich durch die Gradientenstärke bestimmen, die Orientierung der Schicht durch die Richtung des Gradienten.

Als Repetitionszeit TR einer Sequenz wird der zeitliche Abstand zwischen zwei Anregungen derselben Schicht bezeichnet, in der sich die Longitudinalmagnetisierung erholen kann. Ist die Repetitionszeit länger als das Vierfache der T_1 -Zeit eines Gewebes, so erholt sich die Magnetisierung nahezu vollständig.

2.2.1.5.2 Frequenzkodierung

Zur erforderlichen Ortskodierung innerhalb der Schichtebene wird während der Relaxation ein

weiterer Gradient senkrecht zur Schichtselektionsrichtung geschaltet. Dadurch kommt es zu einer Dispersion der Larmorfrequenzen innerhalb der Schichtebene. Das abgestrahlte Signal ist eine Überlagerung verschiedener Frequenzkomponenten, die sich durch Fourier-Transformation in die einzelnen Komponenten zerlegen lässt. Die Frequenz einer jeden Komponente erlaubt ihre Zuordnung zu einer Position entlang des Lese- oder Frequenzkodiergradienten.

2.2.1.5.3 Phasenkodierung

Ein weiterer Gradient, der zwischen HF-Anregung und Auslese senkrecht zum Schichtselektions- und zum Lesegradienten geschaltet wird, bewirkt eine ortsabhängige Phasenverschiebung des Signals. Das von der Empfängerspule registrierte Signal besteht somit aus einer Überlagerung unterschiedlicher Frequenzen mit jeweils variierender Phase. Um schließlich ein MRT-Bild zu erhalten, kann mittels des Verfahrens der 2D-Fouriertransformation eine Umwandlung des empfangenen Signals in eine ortsbezogene Darstellung stattfinden. Hierbei wird zu jedem Bildelement eine Signalamplitude gemessen, welche ein Maß für die Protonendichte ist.

2.2.1.6 MR-Sequenzen

Als Sequenz wird die Gesamtheit aller HF- und Gradientenpulse bezeichnet, die nötig sind, um ein oder mehrere Bilder rekonstruieren zu können. Im Folgenden werden nur die Sequenzen beschrieben, die den in dieser Arbeit verwandten funktionellen Bildgebungsmethoden zugrunde liegen.

2.2.1.6.1 FLASH-Sequenz

Die Bilderzeugung bei der FLASH-Sequenz (fast low angle shot – FLASH) basiert auf einem Gradientenecho. Dabei wird eine Fokussierung der Magnetisierung dadurch erreicht, dass ein bipolarer Schichtselektionsgradient verwendet wird, bei dem nach Abschalten der HF-Anregung die Amplitude invertiert wird. Bei der FLASH-Sequenz unterliegt die angeregte Magnetisierung die ganze Zeit dem T_2^* -Zerfall. Die Zeit zur Aufnahme einer einzelnen fourierkodierten Bildzeile ist sehr kurz, ein TR von 10 ms bei 4 ms Echozeit ist auch auf gewöhnlichen MR-Tomographen möglich. Daraus ergeben sich Bildaufnahmezeiten im Sekundenbereich.

2.2.1.6.2 EPI-Sequenz

Eine extreme Form der Gradientenecho-Bildgebung stellen die EPI-Sequenzen dar [Mansfield1977]. Dabei werden nach einer Anregung der Schicht mehrere, im Extremfall alle Zeilen eines Bildes aufgenommen.

Die angeregte Transversalmagnetisierung wird durch bipolare Gradientenpulse in

Ausleserichtung immer wieder refokussiert, zwischen den Pulsen findet die Phasenkodierung der Zeilen statt. Ein Nachteil der EPI-Sequenz ist, dass alle Zeilen des Bildes zu einer unterschiedlichen Zeit nach der Anregung aufgenommen wurden. Der T_2^* -Zerfall der Magnetisierung unterscheidet sich für alle Zeilen, wodurch EPI-spezifische Bildfehler (Verzerrungen, Artefakte) entstehen. Da der T_2^* -Zerfall sehr schnell vonstatten geht, muss auch die Bildaufnahme entsprechend schnell erfolgen. Aus diesem Grund stellen EPI-Sequenzen hohe Anforderungen an das Gradientensystem eines MR-Tomographen.

Die TR einer Sequenz bezeichnet den zeitlichen Abstand zwischen zwei Anregungen derselben Schicht. Da bei EPI-Sequenzen nach einer Anregung ein komplettes Bild aufgenommen wird, gibt TR in diesem besonderen Fall den Zeitabstand zweier Bilder der gleichen Schicht an.

2.2.2 Vorbereitung der Messung

2.2.2.1 Vorbereitung der Studienteilnehmer

Nachdem ihre Eignung für eine magnetresonanztomographische Untersuchung geprüft worden war (kein Herzschrittmacher, keine metallischen Implantate, keine Schwangerschaft), wurden die Studienteilnehmer im Gespräch über die Risiken der Untersuchung aufgeklärt und wurde das Einverständnis für ein funktionelles MRT sowie bei den Tumorpatienten zusätzlich über eine dynamische Perfusionsmessung eingeholt. Anschließend wurde das verwandte Paradigma „sequentielle Finger-Daumen-Opposition“ geübt und es wurden die notwendigen Kommandos, „Start“ für den Beginn und „Stopp“ zum Beenden der Bewegung, erklärt.

Vor Betreten des Raumes, in dem der Tomograph steht, wurde jeder aufgefordert, alle metallischen Materialien abzulegen.

Die Patienten erhielten als venösen Zugang eine 20-Gauge-Venenverweilkanüle (rosa) in der Armbeuge oder seltener auf dem Handrücken und wurden über den entlüfteten Verlängerungsschlauch an den Kontrastmittel-Injektor angeschlossen.

2.2.2.1.1 Lagerung

Die Studienteilnehmer wurden so weit wie möglich in die Kopfspule hineingelagert. Um die Kommunikation mit dem Untersucher an der Steuerkonsole zu gewährleisten und um das Gehör vor dem lauten Untersuchungsgeräusch zu schützen, wurden Kopfhörer verabreicht. Die Kopfposition wurde mithilfe eines Vakuumkissens fixiert, welches sich nach Auspumpen der Luft der individuellen Kopfform optimal anpasste und somit sehr gute Stabilität und zusätzlich eine für die lange Untersuchungszeit von 30 bis 45 Minuten ausreichende Bequemlichkeit gewährleistete. Auf Wunsch erhielten die zu Untersuchenden eine Knierolle und eine Decke, um die Messung so angenehm wie möglich zu machen.

2.2.2.2 Vorbereitung des Kontrastmittelinjektors

In einen 2-Phasen-Hochdruck-Kontrastmittelinjektor (Spectris, Medrad, Pittsburg, USA) wurden in einen Kolben 20 ml gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (Magnevist, Schering, Berlin) und in den zweiten ca. 50 ml physiologische Kochsalzlösung aufgezogen. Anschließend wurde ein Verlängerungsschlauch angeschlossen und mit einem Teil der Kochsalzlösung entlüftet.

2.2.3 Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchungen wurden mit einem 1,5-Tesla-Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mithilfe der Standard-Kopfspule, einer Birdcage Sende- und Empfangsspule, durchgeführt.

Um eine möglichst exakte Überlagerbarkeit der funktionellen bzw. dynamischen mit den morphologischen Bildern zu gewährleisten, wurde stets das gesamte Studienprotokoll in einem Messtermin durchgeführt. Folgende Sequenzen wurden bei allen Studienteilnehmern aufgenommen:

- Scout
- Shim
- EPI-Probe-Messung
- anatomische PD- und T2-gewichtete Referenzbilder
- anatomische T1-gewichtete Referenzbilder
- funktionelles MRT bei motorischer Aktivierung der rechten Hand
- funktionelles MRT bei motorischer Aktivierung der linken Hand.

Zusätzlich erhielten die Patienten noch eine

- Messung der Tumorperfusion
- anatomische T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe.

Letztere konnte, wenn anschließend eine Bestrahlung geplant war, durch eine T1-gewichtete 3D-Gradientenechosequenz ersetzt werden.

Insgesamt betrug die reine Untersuchungszeit der Probanden ca. 30 Minuten, der Patienten ca. 45 Minuten.

2.2.3.1 Anatomische Sequenzen

Die anatomischen Referenzbilder erfüllten mehrere Zwecke:

- Anhand der morphologischen, d.h. der T2-, Protonen- und nativen T1-gewichteten Bilder konnte der primäre Motorcortex annäherungsweise lokalisiert und die Schichtpositionierung der funktionellen Messungen durchgeführt werden.
- Nach Auswertung der funktionellen Daten fungierten sie als Hintergrundbilder zur genaueren anatomischen Lokalisierung der aktivierten Areale.
- Lage und Größe des Hirntumors konnten insbesondere anhand der kontrastmittelgestützten, T1-gewichteten Bilder bestimmt werden.
- Nicht zuletzt wurde hiermit die Positionierung der Perfusionsmessung im Tumor vorgenommen.

Zuerst wurde ein schnelles Positionierungsbild, ein sogenannter Scout, in sagittaler, koronarer und transversaler Schnittrichtung aufgenommen. Anhand dessen konnten die folgenden Sequenzen positioniert werden.

Anschließend erfolgte der Shim, d.h. die Justage von Magnetfeldkorrekturspulen innerhalb des MRT-Gerätes zum Ausgleich patientenabhängiger Magnetfeldinhomogenitäten (Ramm et al. 1986).

Die morphologischen Referenz-Sequenzen sollten möglichst das gesamte Gehirn abdecken, mindestens aber die supratentoriellen Strukturen. Dafür wurden Sequenzen mit 21 Schichten ausgewählt, die jeweils 5 mm dick waren und einen Abstand von 0,5 mm zueinander hatten. Die Schichtpakete wiesen also eine Gesamtdicke von 115 mm auf, sodass eine ausreichende Abdeckung gewährleistet war.

Tabelle 5: Gemeinsame Parameter der anatomischen MR-Sequenzen

Schichtzahl	Schichtdicke	Schichtdistanz	field of view
21	5 mm	0,5 mm	230 mm

2.2.3.1.1 EPI-Probemessung

Bei den FID-EPI-Sequenzen (freier Induktionszerfall – free induction decay – FID), die den funktionellen Messungen als Grundlage dienen, war ein Offcenter-Shift, d.h. eine Verschiebung des Schichtpaketes in der Schichtebene, technisch nicht möglich. Die übrigen verwendeten anatomischen Referenzsequenzen lassen dies jedoch zu. Bei Übernahme der

Schichtpositionen und -winkelungen von den anatomischen Sequenzen auf die funktionelle Messung kann ein versehentlicher Offcenter-Shift nicht übernommen werden. Somit wäre eine exakte Überlagerung der funktionellen Daten auf die anatomischen Referenzbilder nicht ohne Weiteres möglich. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer vorgeschalteten EPI-Sequenz, deren Schichtposition alle nachfolgenden Sequenzen übernehmen können.

Anhand des sagittalen Scouts erfolgte die Positionierung der 21-schichtigen EPI-Sequenz paratransversal parallel zur AC-PC-Linie (gedachte Verbindungslinie zwischen der vorderen und hinteren Balkenkommissur). Mit dem koronaren Scout wurde die gerade Einstellung des Patienten bzw. Probanden in der Kopfspule überprüft und eine seitliche Neigung gegebenenfalls durch Kippung des Schichtpaketes nach sagittal korrigiert.

Tabelle 6: Sequenzspezifische Parameter der EPI-Probe-Sequenz

Matrixgröße	Echozeit TE	Repetitionszeit TR	Messzeit
128 x 128 Pixel	66 ms	4000 ms	2 s

2.2.3.1.2 PD-T2-Doppelecho-Sequenz

In gleicher Position wurde eine Protonen- und T2-gewichtete Doppel-Spinecho-Sequenz aufgenommen.

Tabelle 7: Sequenzspezifische Parameter der PD-T2-Doppelecho-Sequenz

Matrixgröße	Echozeit TE	Repetitionszeit TR	Anregungswinkel	Messzeit
256 x 256 Pixel	22 / 90 ms	3800 ms	90°	3 min 30 s

2.2.3.1.3 T1-Spinecho-Sequenz

Vor der funktionellen Bildgebung wurde noch eine T1-gewichtete Spinecho-Sequenz akquiriert. Die Schichtpositionierung und Parameter blieben zu den vorhergehenden Sequenzen identisch.

Bei den Patienten wurde die T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe noch einmal wiederholt.

Tabelle 8: Sequenzspezifische Parameter der T1-Spinecho-Sequenz

Matrixgröße	Echozeit TE	Repetitionszeit TR	Anregungswinkel	Messzeit
256 x 256 Pixel	14 ms	735 ms	70°	3 min 20 s

2.2.3.1.4 3D-T1-MP-Rage-Sequenz

Falls bei einem Patienten eine Bestrahlung geplant war, kam anstelle der transversalen T1- eine 3D-Turbo-FLASH-Gradientenecho-Sequenz zum Einsatz.

Tabelle 9: Parameter der T1-MP-Rage-Sequenz

Matrixgröße	Echozeit TE	Repetitionszeit TR	Anregungswinkel	Messzeit
256 x 256 Pixel	4 ms	11,4 ms	15°	10 min 30 s

Schichtzahl	Schichtdicke	Schichtdistanz	Field of View	3D-Blockdicke
180	effektiv 1mm	0 mm	250 mm	180 mm

2.2.3.2 Funktionelles MRT

Im Anschluss an die anatomischen Messungen, aber vor der Kontrastmittelapplikation, erfolgte die 9-schichtige, funktionelle Messung. Die Sequenzparameter entsprachen denen der EPI-Probe, wobei eine funktionelle Messung, im folgenden „Run“ genannt, aus 120 Wiederholungen derselben FID-EPI-Sequenz von je 4 Sekunden bestand. Daraus ergibt sich eine Messzeit pro Run von 8 Minuten. Die Schichtpositionen waren je nach Positionierung der vorangegangenen Sequenzen relativ zum Motorcortex hierbei identisch mit den Schichten 1 bis 9 bzw. 2 bis 10 der anatomischen Sequenzen und deckten den Bereich des Gehirns zwischen Vertex und Corpus callosum ab.

Tabelle 10: Sequenzspezifische Parameter der funktionellen MRT

Matrixgröße	Echozeit TE	Repetitionszeit TR	Schichten	Messzeit
128 x 128 Pixel	66 ms	4000 ms	9	8 min

Untersucht wurden mittels des Paradigma „sequenzielle Finger-Daumen-Opposition“ (*Abbildung 2*) zuerst ein Run der rechten und dann ein zweiter Run der linken Hand. Über Kopfhörer wurden die Studienteilnehmer aufgefordert, im Takt eines Metronoms (1 Hz) mit den Fingern abwechselnd den Daumen zu berühren. Hierbei wurde ein sogenanntes Block-Design verwandt, d.h. auf 40 Sekunden Fingerbewegungen folgten jeweils 40 Sekunden Pause, während derer die Hand entspannt und unbewegt bleiben sollte. Das entspricht also 10 Messwiederholungen unter Aktivitäts- und 10 Messwiederholungen unter Ruhebedingungen. Für einen 6 Minuten dauernden Run wurden 6 Aktivitäts-Ruhe-Zyklen durchlaufen.

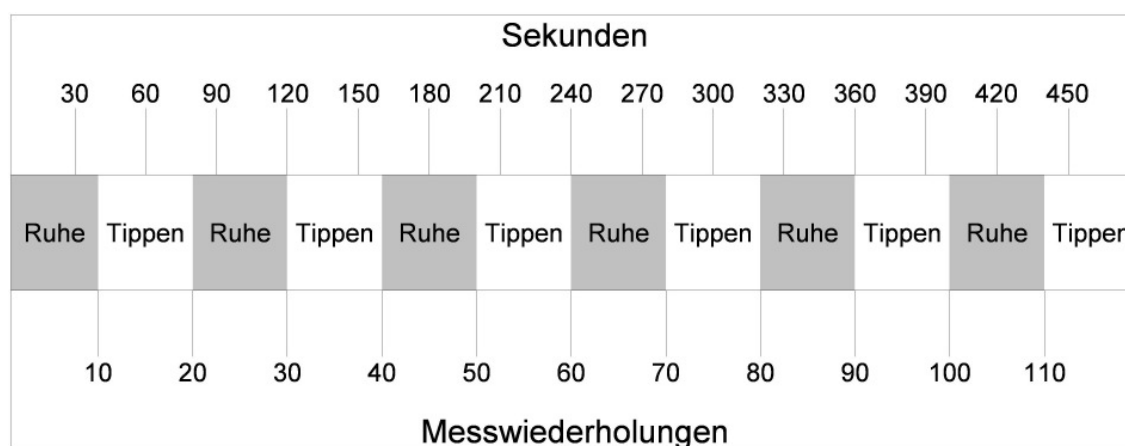


Abbildung 2: Schema des verwandten Paradigma

Die zu bewegende Hand sollte während der Untersuchung bequem auf dem Bauch des Patienten bzw. Probanden liegen. Dies ermöglichte dem Untersucher an der Steuerkonsole, über eine im MRT-Gerät integrierte Kamera zu überwachen, ob der Studienteilnehmer suffizient mitarbeiten konnte.

2.2.3.3 Dynamische Perfusions-MRT

Bei den Patienten wurde danach anhand der anatomischen Bilder der Tumor lokalisiert und diejenige Schicht ausgewählt, die im Zentrum des Tumors lag. In dieser Position und Schichtklippung erfolgte die Perfusionsmessung, die aus 12 Wiederholungen von 60 Messungen in einer Schicht mit einem zeitlichen Abstand von nur einer Sekunde bestand. Zwischen den 12 Wiederholungen wurde aus technischen Gründen eine zusätzliche Pause von einer Sekunde eingefügt. Insgesamt wurden also 720 dynamische Bilder der gewählten Schicht aufgenommen. Dazu wurde eine flusskompensierte, schnelle, inversionspräparierte Gradienten-echosequenz (Turbo-FLASH) verwandt:

Tabelle 11: Parameter der Perfusionssequenz

Matrixgröße	Echozeit TE	Repetitionszeit TR / Inversionszeit TI	Anregungswinkel	Messzeit
64 x 128 Pixel	4,2 ms	11 ms / 300 ms	25°	12 x 1 min

Schichtzahl	Schichtdicke	Messwiederholungen	Field of View	Schichtdistanz
60	5 mm	12	230 mm	- 5 mm

Die Messung wurde gestartet und nach den ersten 5 Sekunden der Untersuchung bekamen die Patienten eine Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht über den Hochdruck-Injektor verabreicht; das entspricht 0,2 ml/kg Körpergewicht. Die Injektionszeit für das Kontrastmittel war dabei festgelegt auf 4 Sekunden. Anschließend wurde mit konstanter Flussrate über 6 Sekunden mit isotoner Kochsalzlösung (0,3 ml/kg Körpergewicht) nachgespült. Die Flussrate entsprach somit je nach Körpergewicht des Patienten zwischen 3 ml/s und 5 ml/s. Der Zustand des Patienten wurde kontrolliert, um im Falle einer allergischen Reaktion eingreifen zu können. Das verwandte Kontrastmittel war Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin).

Direkt im Anschluss an die Messung wurden die Daten automatisch auf eine Bildmatrix von 128 x 128 Bildelementen interpoliert durch Auffüllen der 64 nicht gemessenen k-Raumzeilen mit Nullen (zero filling). Daraus resultierte eine Größe der interpolierten Volumenelemente von 1,8 x 1,8 x 5 mm³.

2.3 Datennachverarbeitung

Alle Daten von der Festplatte der MRT-Konsole wurden per FTP (file transfer protocol – FTP) über das interne Netzwerk auf eine Unix-Workstation transferiert (O², Silicon Graphics, Kalifornien). Dort wurde zunächst eine Sicherheitskopie der unverarbeiteten Daten auf CD angelegt.

2.3.1 Verarbeitung der morphologischen Daten

2.3.1.1 MPR

Wenn eine MP-Rage-Sequenz gemessen wurde, erfolgte direkt auf der Konsole des MRT die multiplanare Rekonstruktion der T1-gewichteten Schnittbilder nach KM-Gabe aus dem 3D-Datensatz, orientiert an der Schichtlage der vor Kontrastmittelgabe gemessenen T1-Sequenz.

2.3.1.2 Evaluation der T2- und Postkontrast-T1-Bilder

Die Daten wurden auf einen PC transferiert und in die Software Amira Version 2.3 (ZIB, Berlin) geladen.

Anhand der T2-gewichteten Bilder wurde mittels eines individuellen Schwellenwerts semiautomatisch das perifokale Ödem segmentiert und volumetriert.

Anhand der kontrastmittelgestützten, T1-gewichteten Bilder wurde der anreichernde Bereich des Tumors mittels eines individuellen Schwellenwerts semiautomatisch segmentiert und volumetriert.

Zudem wurde dreidimensional die kürzeste Trajektorie zwischen der äußeren Grenze des Tumors und dem Hand-Omega der Zentralregion manuell eingezeichnet und gemessen.

Über eine semiautomatische Schwellenwertanalyse wurde die Weite bzw. das Volumen des Sulcus centralis beiderseits bestimmt und davon zur weiteren Verwendung der Asymmetriekoeffizient (AC) berechnet.

$$AC = 100 \cdot \frac{V_{ips} - V_{kon}}{0,5 \cdot (V_{ips} + V_{kon})}$$

2.3.2 Verarbeitung der funktionellen Daten mittels einer VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertungsmethode

2.3.2.1 Theorie

Da die Signaländerungen, die aufgrund des BOLD-Effekts beim funktionellen MRT gemessen werden können, nur wenige Prozent betragen und kaum höher ausfallen als das Rauschen, kann die Aktivierung nicht durch einfachen Bildvergleich von Aufnahmen während der Aktivierung oder einer Ruhephase erfolgen. Es bedarf stattdessen einer statistischen

Auswertung. Diese soll diejenigen Areale erkennen, welche zeitgleich zu dem vom Patienten ausgeführten Paradigma Aktivität oder Ruhe erkennen lassen. Dazu wird üblicherweise für jeden gemessenen Voxel der Zeitverlauf der Signalintensität mit einer binären Referenzfunktion verglichen. Letztere ist eine Rechteckfunktion mit den Zuständen 0 und 1, die sich im Falle eines Block-Designs, wie es in dieser Studie verwandt wurde, abwechseln. Die Korrelation der beiden Funktionen erfolgt dann üblicherweise mittels Students-t-Test, dem Kolmogorov-Smirnov-Test oder linearer Korrelationsanalyse. Hierbei werden diejenigen Voxel zuverlässig als aktiv erkannt, deren Signalverlauf eine gute zeitliche Übereinstimmung mit der Referenzkurve aufweist. Eine quantitative Aussage über die Stärke der Signaländerung lässt sich mit diesen Methoden jedoch nicht treffen, da der Korrelationskoeffizient eine starke Abhängigkeit zeigt vom individuellen Rauschniveau und den gewählten Schwellenwerten. Diese Methoden sind vor allem zu wählen, wenn der Ort einer Aktivierung gesucht wird. Im vorliegenden Fall ist bekannt, dass die Aktivierung im Gyrus praecentralis zu finden ist, und es soll speziell in diesem Areal die Stärke der Aktivierung betrachtet werden. Hierfür müssen die absoluten Werte der Signaländerung herangezogen werden.

Dies kann geschehen durch Berechnung der Differenz der MR-Signalintensitäten jedes Volumenelementes zwischen Ruhe- und Aktivitätsphase. Um die Signaldifferenz ΔS zwischen Ruhe und Aktivierung zu erhalten, wird für jeden gemessenen Voxel die Summe aller MR-Signalintensitätswerte der Ruhephasen von der Summe aller Intensitätswerte der Aktivierungsphasen subtrahiert.

$$\Delta S = \sum S_{Aktivität} - \sum S_{Ruhe}$$

Im Idealfall zeigen nur die Volumenelemente in aktivierten Regionen eine Signalanhebung und somit positive Signaldifferenzwerte, und in der nicht aktivierten Umgebung heben sich die Signalintensitäten von Ruhe und Aktivierung auf.

In der Praxis führen Signalfluktuations durch die begrenzte Sensitivität des Empfangskanals oder durch zufällige oder physiologische Signalschwankungen im Messvolumen zu Rauschen, das zu symmetrischen und normalverteilten Abweichungen der Signaldifferenzwerte führt. Die Verteilung des Rauschsignals lässt sich dementsprechend per definitionem als Gaußverteilung beschreiben. Dieses Rauschen führt somit auch in den nicht aktivierten Bereichen zu Signaldifferenzwerten, die verschieden von Null sind. Dabei ist in nicht aktivierten Arealen die Gaußverteilung des Signals aber symmetrisch um den Wert Null.

Um die aktivierten Voxel zu extrahieren und vom Rauschen zu trennen, wurde ein statistisches Modell herangezogen: Die Verteilung der Signaldifferenzwerte ΔS der Volumenelemente in einem untersuchten Bereich kann in zwei Anteile unterteilt werden, eine Rauschverteilung und eine Verteilung der aktivierten Voxel (entsprechend den angepassten Kurven in Abbildung 3).

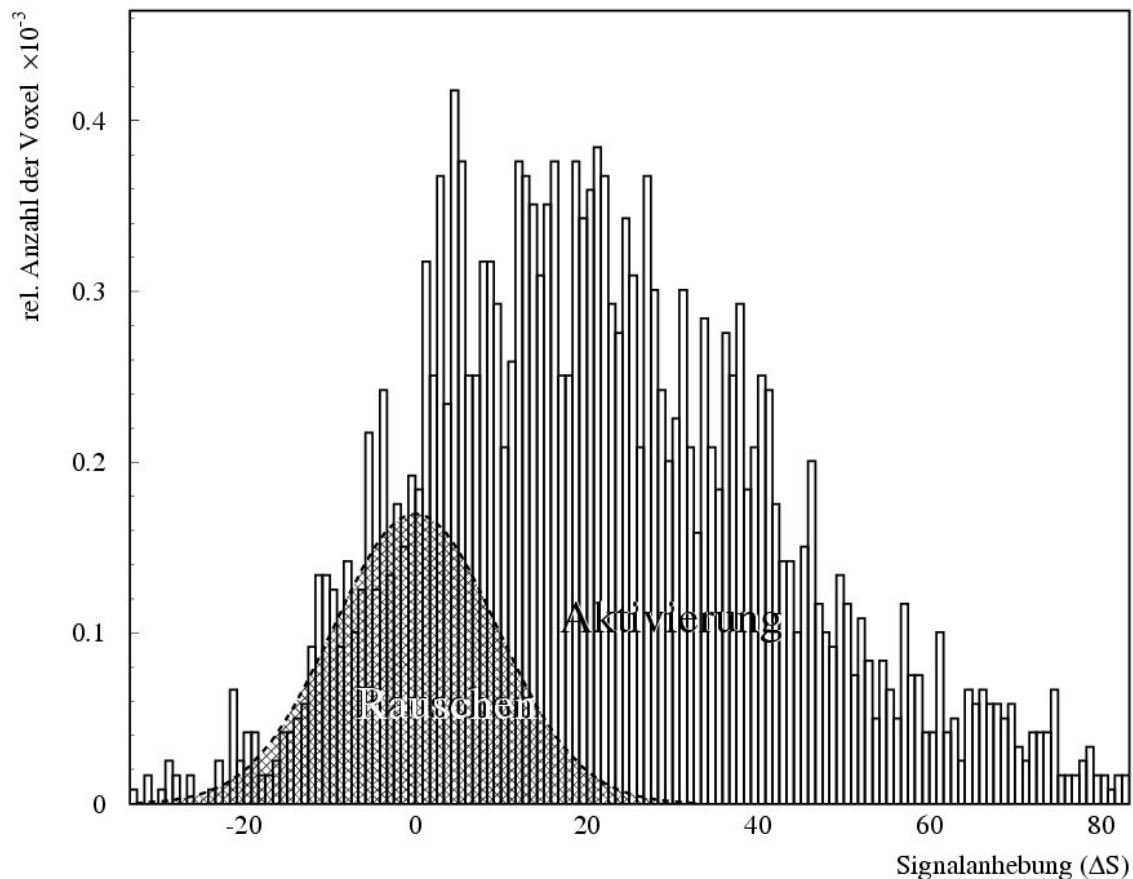


Abbildung 3: Schema des zu Grunde liegenden statistischen Modells

Dargestellt ist die Verteilung der normalisierten BOLD-Signaländerungen ΔS der Voxel des primären motorischen und sensorischen Kortex von 4 Patienten. Die Verteilung kann in zwei Anteile unterteilt werden: eine Rauschverteilung und eine Verteilung der aktivierten Pixel. Gerastert eingezeichnet ist die glockenförmige, Gauß'sche Verteilung des Rauschens mit einem Mittelwert von Null, außerhalb verbleibt die Verteilung der aktivierten Voxel, deren Mittelwert die mittlere Aktivierung repräsentiert.

Das Rauschen ist per definitionem symmetrisch um den Nullwert verteilt. Dadurch heben sich die akkumulierten Signaldifferenzwerte des Rauschens unter Null mit den akkumulierten Signaldifferenzwerten des Rauschens über Null auf, sodass nur noch das Signal der Aktivierung übrig bleibt. Das Aufaddieren aller Signalintensitäten im VOI entspricht also der Gesamtaktivierung $\sum \Delta S$. Voraussetzung dafür ist, dass innerhalb des VOI keine deaktivierten Voxel vorliegen. Ferner wurde vorausgesetzt, dass durch eine genügende Anzahl von Wiederholungen der Signal-Rausch-Abstand so groß ist, dass keine aktivierten Voxel aufgrund des Rauschens als Signale mit einer Signalintensität kleiner als Null gemessen wurden.

Die Anzahl der Voxel mit negativen Intensitätswerten repräsentiert die Hälfte der Anzahl der Rauschvoxel. Subtrahiert man zweimal die Anzahl der Voxel mit negativer Signalintensität von

der Gesamtanzahl der Voxel, erhält man die Anzahl der aktivierten Voxel (N_{akt})

$$N_{gesamt} - 2N_{\Delta S < 0} = N_{akt}$$

bzw. durch Multiplikation mit dem Voxelvolumen die Größe des aktivierten Volumens (V_{akt}).

Die Gesamtaktivierung durch die Anzahl der aktivierten Voxel geteilt ergibt die mittlere Aktivierung bzw. Signalamplitude ($\overline{\Delta S}$).

$$\left(\frac{\sum \Delta S}{V_{akt}} \right) = \overline{\Delta S}$$

Als weitere Voraussetzung muss die mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ größer sein als die doppelte Standardabweichung des Rauschens σ_R . Andernfalls würde eine signifikante Anzahl aktivierter Voxel negative Signaldifferenzwerte aufweisen.

2.3.2.2 Bewegungsartefakte und deren Korrektur

Die funktionelle MRT reagiert äußerst sensitiv auf jede Art von Kopfbewegung: Der Verlauf des MR-Signals soll Voxel für Voxel untersucht werden. Daher ist es wichtig, dass ein gemessenes Voxel zu jeder Zeit demselben Gehirnvolumen entspricht. Kopfbewegungen führen jedoch zu einer Verschiebung des Gehirnes gegenüber dem Messfeld, so dass die voxelweise statistische Auswertung unzuverlässig wird. Obwohl die Studienteilnehmer instruiert werden, nur die Hände zu bewegen, kommt es während der Finger-Daumen-Opposition häufig zu einer unwillkürlichen, stützenden Kontraktion der Schultermuskulatur, die zu einem geringfügigen Einziehen und Anheben des Kopfes führen kann. Insbesondere solche Bewegungen, die mit dem Ablauf des Paradigma korreliert sind, machen sich bei der statistischen Auswertung der Daten störend bemerkbar. Hajnal et al. [Hajnal1994] haben gezeigt, dass schon Bewegungen von weniger als 1 mm zu scheinbaren Aktivierungen führen, die in Wirklichkeit auf die Bewegung zurückzuführen sind.

Um die Qualität der Datenanalyse zu erhöhen, wurde vor der funktionellen Auswertung eine Bewegungskorrektur durchgeführt. Das verwandte Programm auf der Basis von AIR 3.0 (Automated Image Registration, UCLA, USA) wandelt jedes Schichtpaket in einen Volumendatensatz um. Einer der 120 Volumendatensätze dient als Referenzdatensatz. Die übrigen Volumina werden durch Verschiebung in allen 3 Ebenen der Lage der Referenzdaten angenähert. Anschließend werden die Volumina zur weiteren Verarbeitung wieder in Einzelschichten zerteilt.

Der Erfolg der Bewegungskorrektur wurde anhand der im Folgenden berechneten funktionellen Parameterkarten vorgenommen (siehe Abschnitt 2.3.2.5): Bei ungenügender Korrektur der Kopfbewegungen zeigen sich dort Scheinaktivierungen an den Grenzflächen von Geweben mit stark unterschiedlichem Signal, vor allem an den Grenzflächen zwischen signalreichem Liquor

cerebrospinalis und dem signalarmen Gehirngewebe. Wenn ein Messvoxel, das sich zunächst im Hirngewebe befand, durch eine Verschiebung des Kopfes gegen das Messfeld anschließend im Liquorraum eines Sulcus liegt, kommt es im Zeitverlauf der Messung zu einem Signalanstieg. Da auch der BOLD-Effekt als Ausdruck tatsächlicher kortikaler Aktivierung einen Signalanstieg zur Folge hat, erscheint die Grenzfläche deutlich aktiviert. Auf der gegenüberliegenden Seite des Sulcus kommt es umgekehrt zu einem Signalabfall, was als „negative Aktivierung“ in Erscheinung tritt. Der gleiche Mechanismus führt zum Teil auch zu Scheinaktivierungen an den Rändern des Tumors, da sich Tumoren auf den T2*-gewichteten Bildern zumeist deutlich hyperintens darstellen.

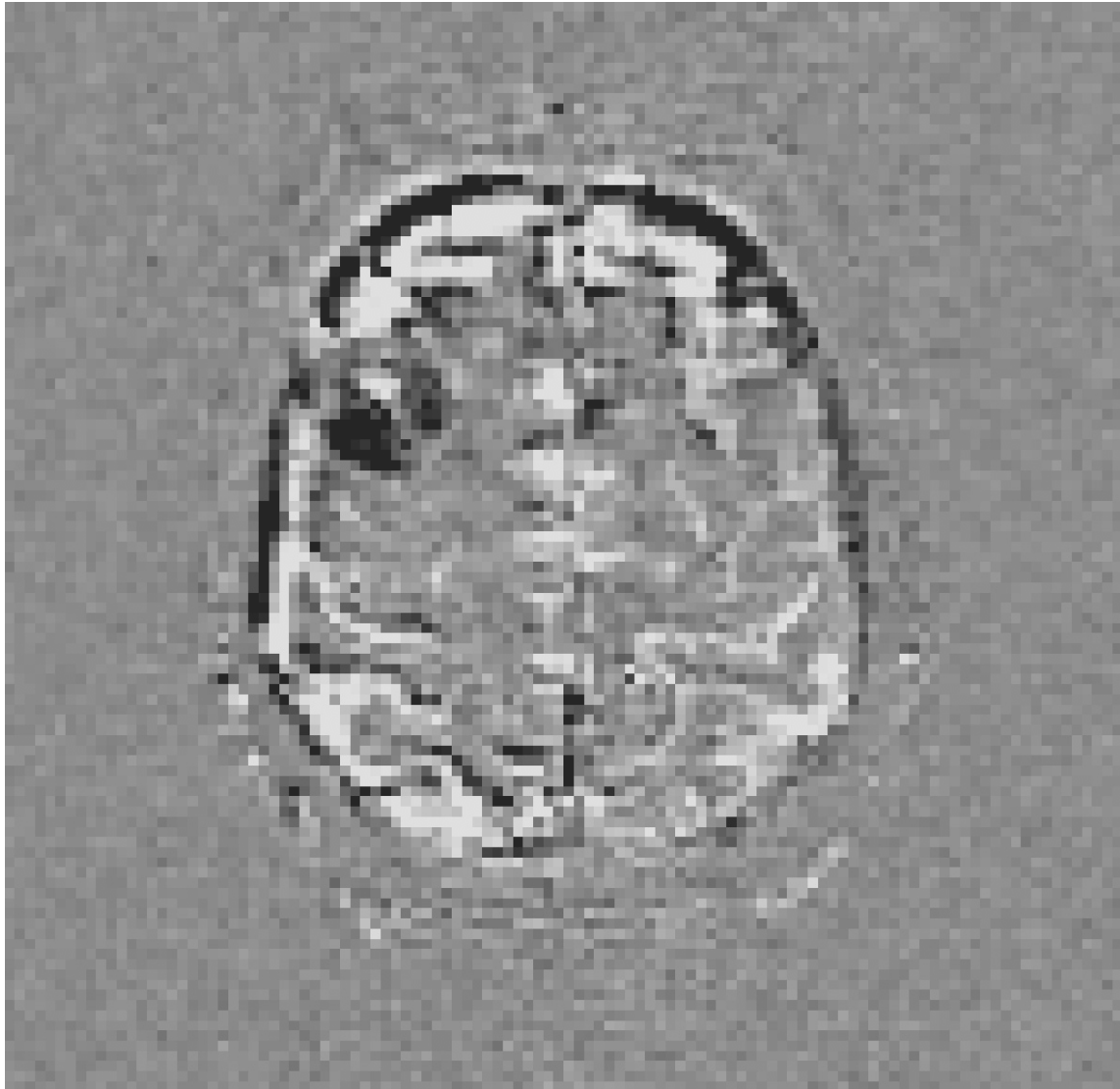


Abbildung 4: Parameterkarte der Signaldifferenzverteilung mit Bewegungsartefakten. Die Subtraktionsfehler entlang der Sulci treten als Scheinaktivierungen in Erscheinung.

2.3.2.3 Korrektur des Einschwing-Effektes

Die Signalintensitäten der 1. und 2. Messwiederholung eines funktionellen Runs weichen aufgrund eines EPI-Einschwing-Effekts häufig im gesamten Bildbereich von den Signalintensitäten der späteren Messwiederholungen ab. Aus diesem Grund wurden die Bilddaten der 1. und 2. funktionellen Messwiederholung verworfen. Diese gehörten zur Ruhebedingung. Damit dennoch die Anzahl von Messwiederholungen unter Ruhe- und Aktivitätsbedingung gleich war, wurden die Messdaten der 3. und 4. Messwiederholung verdoppelt und anstelle der verworfenen Daten in den Datensatz eingefügt.

2.3.2.4 Normierung

Abhängig unter anderem von der Anatomie und der Lage des Studienteilnehmers innerhalb der Kopfspule variiert die Signalintensität der aufgenommenen Bilder auch zwischen den Studienteilnehmern und zwischen den einzelnen funktionellen Runs. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Datensätze der Patienten untereinander, aber auch der funktionellen Scans der rechten und linken Hand zu gewährleisten, wurden die gemessenen Signalintensitäten zunächst normiert: Es wurden mithilfe eines selbst verfassten Scripts auf der Basis der Programmierumgebung IDL[®] (Creaso GmbH, Gilching) die Signalintensitäten aller gemessenen Voxel innerhalb eines funktionellen Runs in einem Histogramm aufgetragen. Dieses Histogramm zeigt 2 Maxima: eines in einem Intensitätsbereich, der den niedrigen Signalintensitäten des Rauschens (z.B. im Bereich der den Kopf umgebenden Luft) entspricht, und ein weiteres in einem Intensitätsbereich, der dem Hirnparenchym entspricht. Dieser Signalwert S mit der höchsten Frequenz jenseits des Rauschens lag bei den Patienten im Bereich von 477–1031 mit einem Mittelwert von 867. Mithilfe eines Korrekturfaktors wurde die Lage dieses Maximums für jede funktionelle Messung auf den Wert 1000 korrigiert.

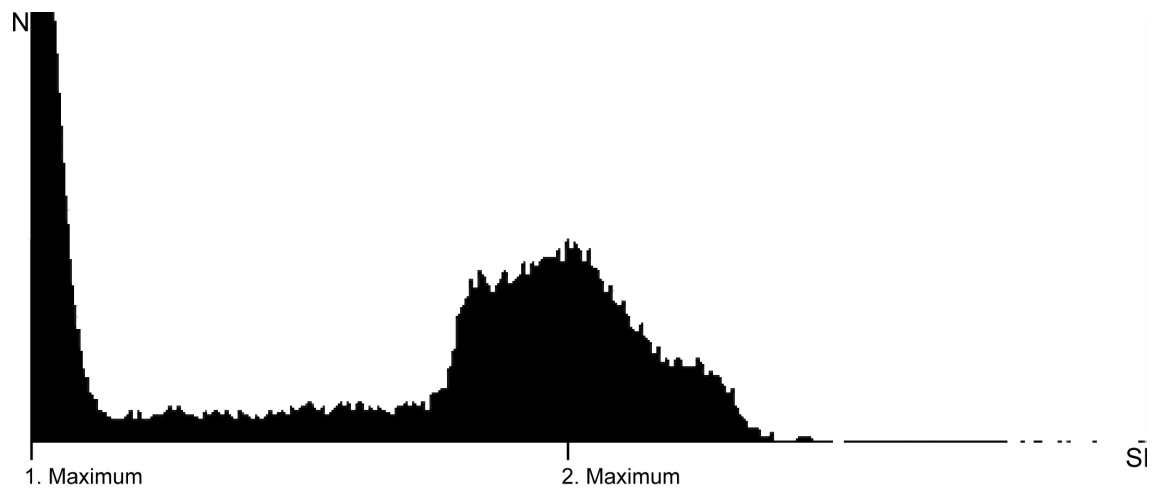


Abbildung 5: Histogramm aller Signalintensitäten der Voxel aus einer EPI-Messwiederholung.

Das erste Maximum der Signalintensitäten entstammt vorwiegend den Voxel außerhalb des Kopfes, das zweite vorwiegend denen des Hirnparenchyms.

2.3.2.5 Berechnung der Signaldifferenzkarten:

Die Auswertungen der Daten wurden ebenfalls mithilfe selbst verfasster Skripte auf der Basis der Programmierumgebung IDL[®] (Creaso GmbH, Gilching) vorgenommen und enthielten folgende Schritte:

Wie schon im Abschnitt 2.2.3.2 beschrieben, wird das MR-Signal jedes Volumenelementes zu 120 Zeitpunkten aufgenommen, abwechselnd während einer Ruhe- oder Aktivitätsphase. Um die Signaldifferenz ΔS zwischen Ruhe und Aktivierung zu erhalten, wurde für jeden gemessenen Voxel die Summe aller MR-Signalintensitätswerte der Ruhephasen von der Summe aller Intensitätswerte der Aktivierungsphasen subtrahiert.

$$\Delta S = \sum S_{\text{Aktivität}} - \sum S_{\text{Ruhe}}$$

Die aus den berechneten Werten erhaltenen Bilder, die Signaldifferenzkarten aller 9 Schichten, zeigen jetzt im Idealfall nur die aktivierten Regionen als Signalanhebung. In der nicht aktivierten Umgebung findet sich nur Rauschen, da sich hier die Signalintensitäten von Ruhe und Aktivierung aufheben.

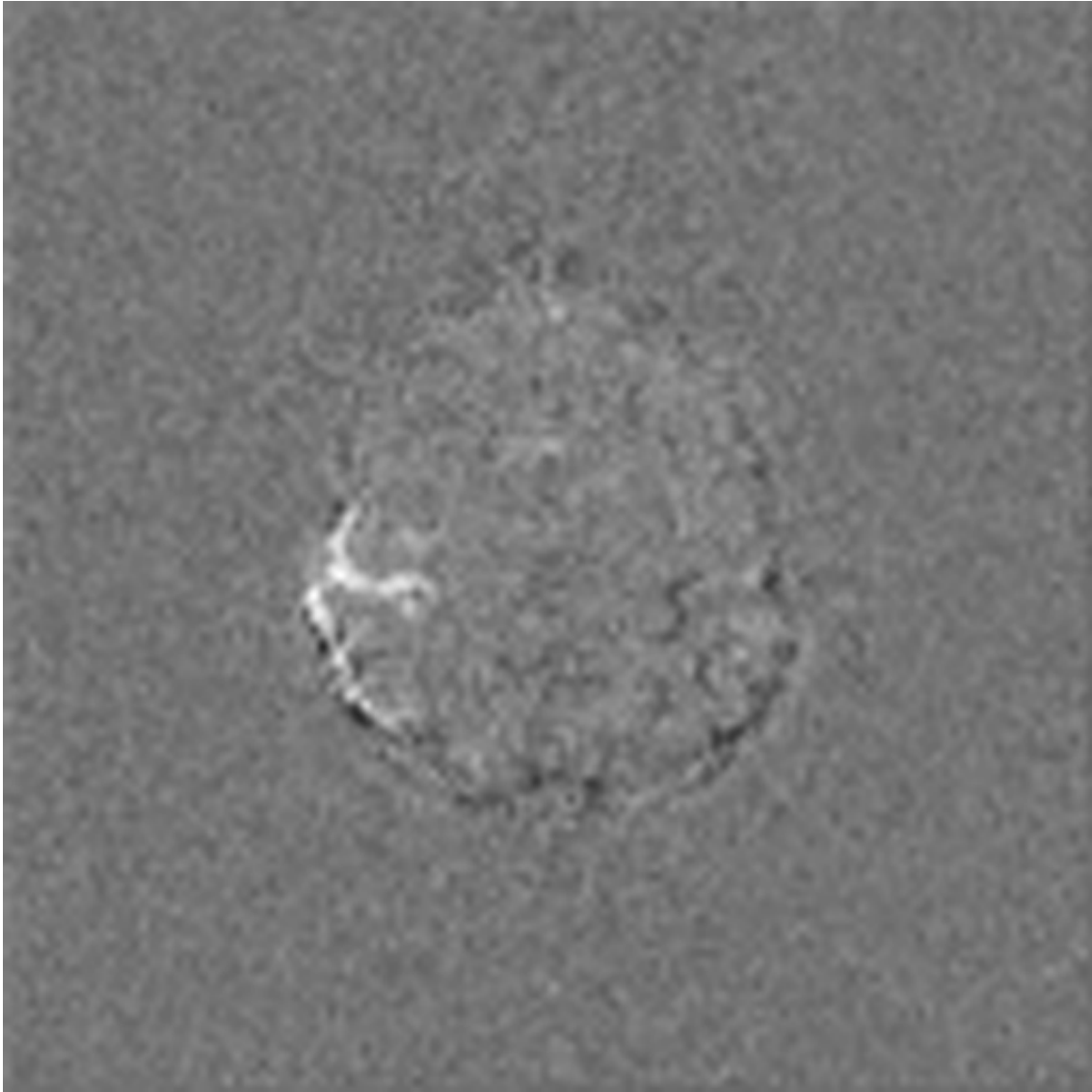


Abbildung 6: Parameterkarte der Signaldifferenzverteilung eines Probanden bei Aktivierung der linken Hand.

Zur Darstellung kommt der Gyrus praecentralis der rechten Hemisphäre.

Wie in Abschnitt 2.3.2.2 erläutert, wurde durch Betrachten der Signaldifferenzverteilung der Erfolg der Bewegungskorrektur überprüft.

Zur besseren anatomischen Orientierung wurden diese mit den morphologischen Bildern der Patienten fusioniert.

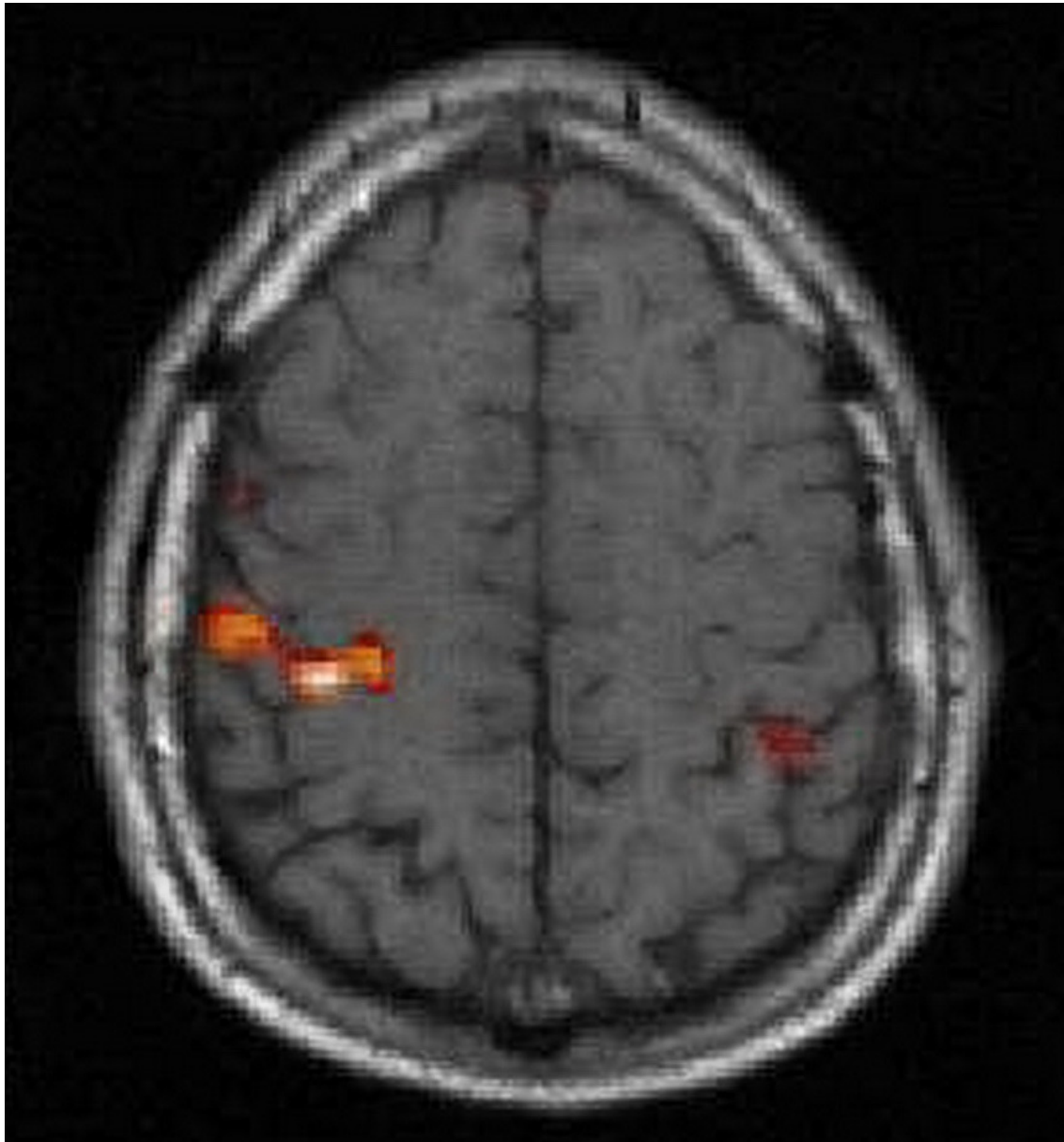


Abbildung 7: Überlagerung der aktivierten Bereiche aus einer Signaldifferenz-Map auf ein T1-gewichtetes Bild.

Das farbig markierte, aktivierte Areal bei Aktivierung der linken Hand deckt sich mit dem Sulcus centralis der rechten Hemisphäre (gleicher Proband wie in Abbildung 6).

2.3.2.6 Eliminierung linearer Trends

Aufgrund eines linearen Trends in der EPI-Messung kann der Rauschmittelwert verschieden von Null sein. Ein Rauschmittelwert $\overline{\Delta R} > 0$ führt zu einer Unterschätzung des Rauschanteils und damit zu einer Überschätzung des Anteils aktivierter Voxel an der Gesamtanzahl der Voxel. Umgekehrt führt ein Rauschmittelwert $\overline{\Delta R} < 0$ zu einer Unterschätzung des Anteils aktivierter Voxel.

Mittels eines VOI im Marklager außerhalb des aktivierten Bereiches wurde überprüft, ob der Mittelwert des Rauschens der Signaldifferenzverteilung tatsächlich bei Null lag. Gegebenenfalls wurde der Datensatz zur weiteren Berechnung dann um den Betrag der Abweichung korrigiert.

2.3.2.7 Extraktion der funktionellen Aktivierung

Auf der Basis der Signaldifferenzkarten wurde die interessierende Region, der primäre sensomotorische Kortex, per Hand mittels VOI in allen 9 Schichten ausgewählt. Dabei wurden die einzelnen Signaldifferenzwerte der ausgewählten Voxel erfasst.

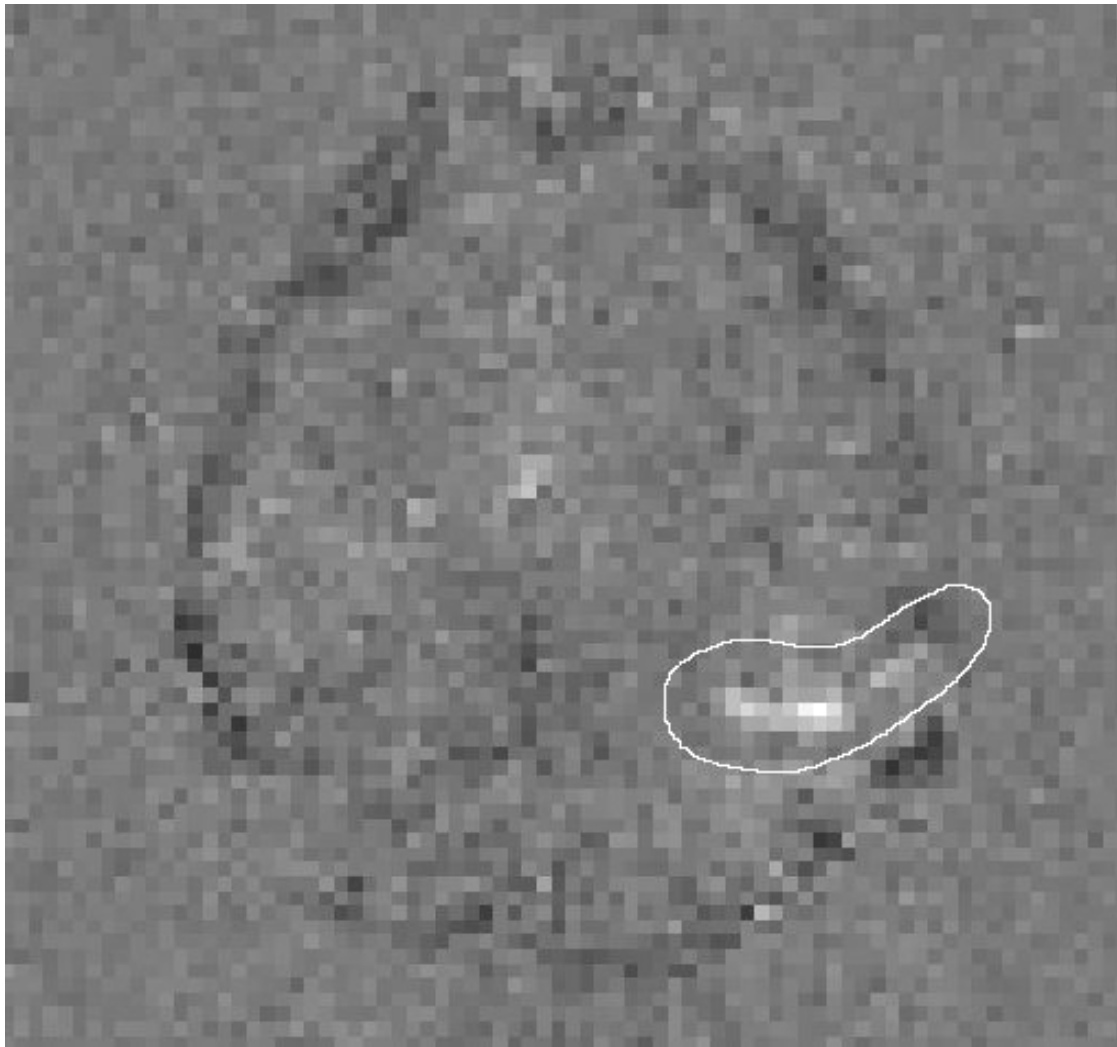


Abbildung 8: Parameterkarte der Signaldifferenzverteilung einer Patientin mit einem Astrozytom II° bei Aktivierung der rechten Hand. Zur Darstellung kommt der Gyrus praecentralis der linken, gesunden Hemisphäre. Hell umrandet ist die zur Auswertung herangezogene ROI.

Um methodische Unsicherheiten auszugleichen, wurde dieser Vorgang für jeden funktionellen Run dreimal durchgeführt und es wurden anschließend daraus wie in Abschnitt 2.3.2.1 beschrieben die Gesamtaktivierung $\sum \Delta S$, die Größe des aktivierten Areals V_{akt} und die mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ für jeden funktionellen Run bestimmt. Zur weiteren Verwendung wurden die Mittelwerte dieser Aktivierungsparameter aus den drei Durchgängen berechnet.

2.3.2.8 Berechnung der Asymmetrie der funktionellen Aktivierung

Wegen der großen interindividuellen Varianz der BOLD-Aktivierung wurde für alle 3 Parameter (Gesamtaktivierung, mittlere Aktivierung und aktiviertes Volumen) als individuelle Referenz die BOLD-Aktivierung der Gegenseite herangezogen.

D.h. in der Kontrollgruppe wurde der Asymmetriekoeffizient (AC) links gegen rechts verwandt:

$$AC = 100 \cdot \frac{l - r}{0,5 \cdot (l + r)}$$

Und bei den Patienten wurde der Asymmetriekoeffizient der zum Tumor ipsilateralen Seite gegen die kontralaterale Seite berechnet:

$$AC = 100 \cdot \frac{ips - kon}{0,5 \cdot (ips + kon)}$$

2.3.3 Verarbeitung der funktionellen Daten mittels einer statistischen Standard-Auswertungsmethode als Referenz

Als Referenz wurden die Daten der Probanden zusätzlich mit der kommerziell erhältlichen fMRT-Software Brain-Voyager QX Version 1.6.1 (Maastricht, Die Niederlande) ausgewertet.

Das im Folgenden beschriebene Auswertungsverfahren wurde dem von uns implementierten Verfahren so weit wie möglich angepasst.

2.3.3.1 Bewegungsartefakte und deren Korrektur

Es wurde eine dreidimensionale Bewegungskorrektur mittels trilinearer Interpolation angewandt.

2.3.3.2 Korrektur des Einschwing-Effektes

Die ersten 2 Messwiederholungen jedes funktionellen Runs wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

2.3.3.3 Eliminierung linearer Trends

Zur Eliminierung linearer Trends über den Messzeitraum wurde die Bildintensität der funktionellen Scans einer zeitlichen Tiefpass-Filterung unterzogen.

2.3.3.4 Zusätzliche Datenvorverarbeitung

Zusätzlich zu der hier präsentierten Methode führte die Brain-Voyager-Software folgende Vorverarbeitungsschritte aus:

- eine Schicht-Messzeit-Korrektur mittels Sinc-Interpolation (Sinus cardinalis – Sinc); Die Akquisition von MRT-Schichten kann in aufsteigender Reihenfolge oder verschachtelt erfolgen. In letzterem Fall kann die Zeit zwischen der ersten Akquisition einer Schicht und der nächsten innerhalb eines funktionellen Runs geringfügig variieren. Da sich diese Varianz bei der folgenden statistischen Auswertung störend bemerkbar machen kann, wird sie mit diesem Verfahren ausgeglichen,
- eine räumliche Glättung der Daten mittels eines 2D-Gauß-Filters mit 4 mm Halbwertsbreite (FWHM) (2 Pixel pro Richtung).

2.3.3.5 Berechnung der funktionellen Parameterkarten

Die Berechnung der Parameterkarten der funktionellen Aktivierung erfolgte auf der Basis der allgemeinen linearen Modelle (general linear models – GLM). Es wurden ein einzelner Prädiktor und als Schwellenwert ein p-Wert von 0,001 gewählt. Nur positiv korrelierende Cluster mit einer Größe von mindestens 10 cm³ wurden akzeptiert.

Die parametrischen Bilder wurden mit den anatomischen Bildern koregistriert und zu einem 3D-Datensatz mit einer isometrischen Voxelgröße von 1 mm³ interpoliert.

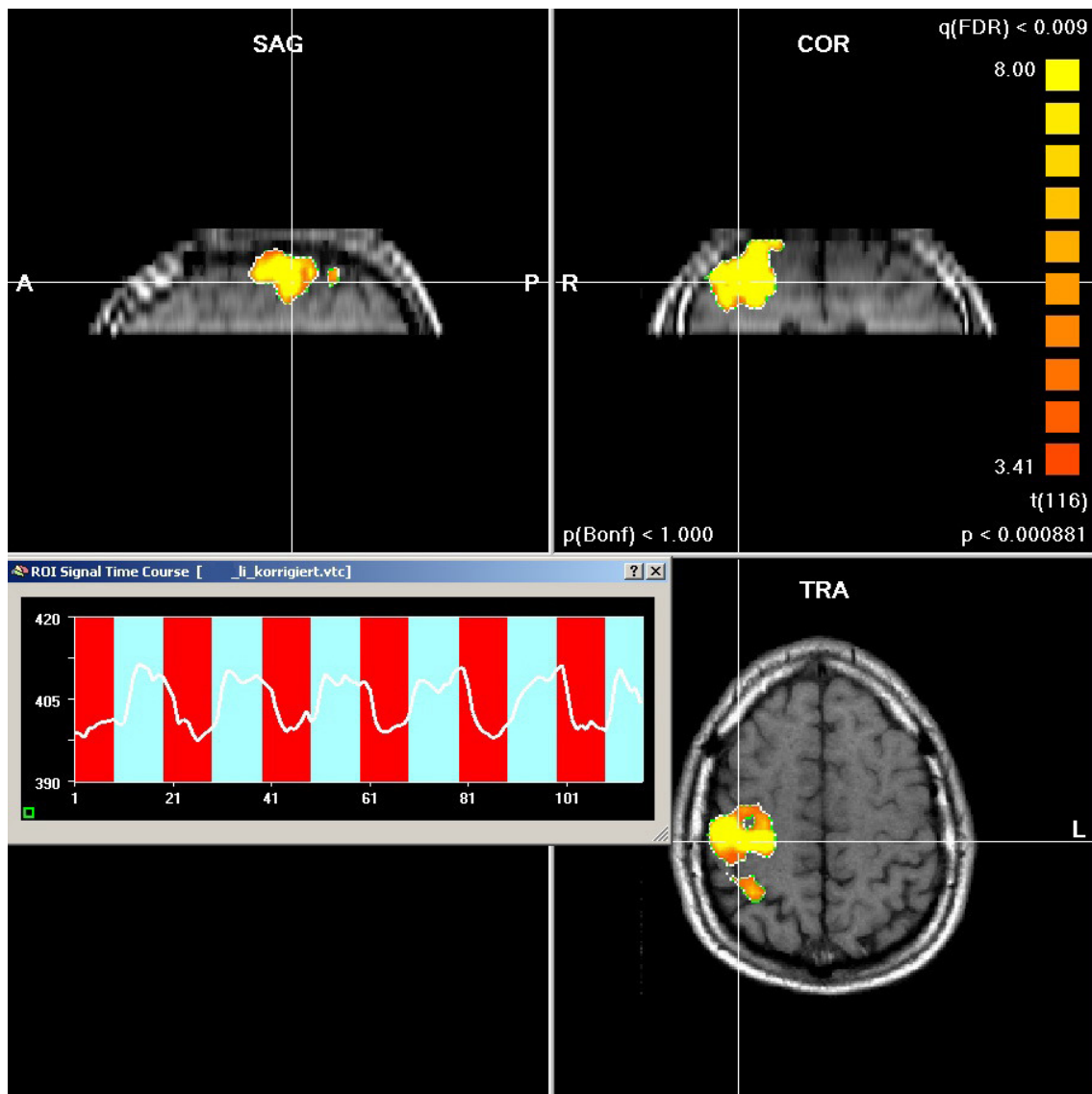


Abbildung 9: Überlagerung des aktivierten Clusters auf ein zum 3D-Datensatz interpoliertes, T1-gewichtetes Bild.

Das farbig markierte, aktivierte Areal bei Fingertippen mit der linken Hand deckt sich mit dem Gyrus praecentralis der rechten Hemisphäre (gleicher Proband wie in Abbildung 6 und Abbildung 7). Mit dargestellt ist die gemittelte Signal-Zeit-Kurve des Clusters.

2.3.3.6 Extraktion der funktionellen Aktivierung

Der Aktivierungs-Cluster, der in der Zentralregion gelegen war, wurde manuell selektiert und mithilfe einer automatischen Segmentierung des interessierenden Volumens (VOI) ausgewertet.

Die VOI-Analyse beinhaltet die Ausgabe der Anzahl der aktivierten Voxel des Clusters. Daraus wurde durch Multiplikation mit dem Volumen eines Voxels das aktivierte Volumen bzw. Cluster-Volumen berechnet.

Des Weiteren wurden die durch den festgelegten Schwellenwert definierten T-Werte und die assoziierten p-Werte des VOI erfasst.

Daneben wurden die folgenden zwei Werte registriert, die laut Herausgeber der Software die Aktivierungsstärke besser definieren als das Cluster-Volumen, da sie neben der Größe des aktivierten Areals auch die Signifikanz berücksichtigen:

- die T-gewichtete Masse, die das Produkt aus dem Cluster-Volumen und dem T-Wert darstellt, und
- die p-gewichtete Masse als das Produkt aus p-Wert und Cluster-Volumen.

2.3.3.7 Berechnung der Asymmetrie der funktionellen Aktivierung

Wegen der großen interindividuellen Varianz der BOLD-Aktivierung wurde für alle 5 Parameter (Cluster-Volumen, p-Wert, T-Wert, p-gewichtete Masse, T-gewichtete Masse) der Asymmetriekoeffizient (AC) der linken gegen die rechte Hemisphäre berechnet:

$$AC = 100 \cdot \frac{l - r}{0,5 \cdot (l + r)}$$

2.3.4 Verarbeitung der dynamischen Daten

Unter dem Begriff Perfusion wird im Folgenden die Versorgung des Gewebes mit Blut, also die mikrovaskuläre Zirkulation verstanden. Die Perfusion als funktioneller Parameter der Gewebsvitalität wird allgemein in der Einheit [ml Blut pro 100g Gewebe in der Minute] angegeben. Eine genaue Quantifizierung der Perfusion ist von diagnostischem Wert.

Im Folgenden wird auf die MR-Verfahren zur Messung der mikrovaskulären Blutversorgung des Gewebes näher eingegangen. Neben anderen lassen sich zwei entscheidende Parameter der Durchblutung mit deren Hilfe bestimmen: das cerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume – CBV), das den Gefäßreichtum eines Gewebes charakterisiert, und der cerebrale Blutfluss (cerebral blood flow – CBF), das Maß der Perfusion [Uematsu2001, Knopp1999 Lev1999, Roberts2001].

Das Grundprinzip aller Techniken zur Perfusionsmessung mittels MRT basiert auf der Beobachtung der An- und Abflutung markierten Blutes im Gehirn durch wiederholte Messung derselben Region in kurzen zeitlichen Abständen. Dabei wird das Blut üblicherweise durch die intravenöse Gabe eines kurzen Kontrastmittelbolus markiert. Eine Ausnahme bildet davon nur die Technik des arteriellen Spin-Labeling, bei der das Blut durch einen Inversionspuls markiert wird. Da sich mit der Spin-Labeling Methode jedoch nur das CBF messen lässt, aber nicht das CBV, werden im Folgenden nur die kontrastmittelgestützten, dynamischen MR-Methoden zur Perfusionsmessung behandelt.

Durch den Ein- und Ausstrom des markierten Blutes ändert sich das Signal im Zeitverlauf und es lässt sich für jedes einzelne gemessene Bildelement eine Signal-Zeit-Kurve erstellen. Das Blutvolumen ist proportional zum Integral unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und unabhängig von der genauen Form des Bolus. Findet sich ein Referenz-Voxel, der zu 100% mit Blut gefüllt ist, lässt sich für alle Voxel das relative lokale Blutvolumen in Prozent berechnen. Um den Blutfluss zu berechnen, könnte die Ein- oder Auswaschkurve des Kontrastmittels gemessen werden, deren Steigung im Idealfall (bei rechteckigem Eingangsbolus) gerade dem lokalen Blutfluss entspricht. [Kety1994]

Die Techniken der Perfusionsmessung mittels der kontrastmittelgestützten, dynamischen MRT beruhen auf zwei unterschiedlichen kontrastgebenden Mechanismen: dem Relaxationseffekt [siehe Abschnitt 2.3.4.1.2] und dem Suszeptibilitätseffekt [siehe Abschnitt 2.3.4.1.1].

2.3.4.1.1 Suszeptibilitätsgewichtete dMRT

Die in der neuroradiologischen Diagnostik am häufigsten eingesetzte Methode zur Visualisierung der cerebralen Perfusion beruht auf der Verwendung des Suszeptibilitätseffektes. Der Suszeptibilitätseffekt nach Applikation eines KM-Bolus entsteht durch die großen Unterschiede der einzelnen Suszeptibilitäten des sich einerseits intravasal befindlichen KM und andererseits des Wassers, welches sich in dem das Gefäß umgebenden Gewebe befindet. Durch diese Differenz resultieren bei intakter Blut-Hirn-Schranke (BHS) am Gefäß-Gewebe-Übergang starke lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Mit T2- bzw. T2*-gewichteten Sequenzen führen diese dann zu einer auf den erhaltenen Aufnahmen sichtbaren Signalreduktion, welche sich weit über den eigentlichen Gefäßdurchmesser in das Gewebe fortsetzt [Villringer1988]. Das Ausmaß der Signalreduktion ist seinerseits wiederum abhängig von dem lokalen Blutfluss und dem Blutvolumen [Albert1993]. Durch Verwendung schneller Gradientenecho-EPI-Sequenzen ist es möglich, in einem Untersuchungsgang mehrere Schichten zu akquirieren und die zuführende Arterie in den Abbildungsbereich einzubeziehen. Daraus lässt sich der arterielle Signal-Zeit-Verlauf bestimmen, mit dessen Hilfe schließlich das relative cerebrale Blutvolumen berechnet wird [Rempp1994].

Problematisch wird die genaue Bestimmung von Blutfluss und Blutvolumen mit Hilfe von T2*-gewichteten Sequenzen, wenn eine Störung der BHS vorliegt, wie bei einem Tumor. In diesem Fall erfolgt während der ersten Passage des Bolus eine Erniedrigung des Suszeptibilitätseffektes durch teilweise entgegengesetzte Signalbeiträge des zum einen sich intravasal befindlichen KM und des zum anderen niedrigen extravasierten KM-Anteils. Zusätzlich führt das sich im extrazellulären Raum anreichernde KM zu einer T1-Verkürzung, woraus wiederum ein Anstieg der gemessenen Signalintensität folgt. Beide hier beschriebenen Effekte zusammen bewirken letztlich eine Verminderung des Suszeptibilitätseffektes, was zu einer Unterschätzung des Tumorblutvolumens führt [Aronen1994, Zhu2000].

Mit den herkömmlichen Auswertungsmethoden kommt es im Falle einer gestörten Blut-Hirn-Schranke durch den Kontrastmittelaustritt in das Gewebe während des Bolusdurchgangs zu

Fehlern in der Berechnung der Perfusionswerte. Die Extravasation des Kontrastmittels führt zu Veränderungen der Signal-Zeit-Kurve. In T2- oder T2*-gewichteten Perfusionsmessungen führt dies zu einem anhaltenden Signalabfall im schrankengestörten Bereich durch das sich anreichernde Kontrastmittel [Barbier1999, Heiland1999, Uematsu2000]. Zudem lässt sich das CBV nicht absolut quantifizieren, da kein linearer Zusammenhang besteht zwischen dem CBV und der Signaländerung [Rosen1991]. Daher wurde in der vorliegenden Studie zur Messung des Tumorblutvolumens auf die Relaxationsgewichtete dMRT zurückgegriffen.

2.3.4.1.2 Relaxationsgewichtete dMRT

Grundlage hierbei ist der Relaxationseffekt, der durch die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den freien Spins der paramagnetischen Ionen des KM und den Spins der Wasserprotonen entsteht. Dieser Effekt bewirkt eine Verkürzung der beiden Relaxationszeiten T1 und T2, wobei allerdings die T2-Reduktion aufgrund der deutlich kürzeren T2-Zeiten gegenüber den T1-Zeiten geringer ausfällt.

Im Blut und Gewebe besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Gewebkonzentration und der T1-Relaxationsrate [Strich1985, Koenig1986]. Durch die vorwiegende Verkürzung der T1-Relaxationszeit stellt sich der Relaxationseffekt gut auf T1-gewichteten, Turbo-FLASH-Sequenzen dar. Diese zeichnen sich neben einem guten T1-Kontrast auch durch eine gute räumliche und hohe zeitliche Auflösung aus und eignen sich somit sehr gut für die dMRT [Essig2000]. Mit der Verwendung von kleinen KM-Konzentrationen ist durch die dann vorhandene proportionale Signaländerung zur verabreichten Gd-DTPA-Konzentration (Kontrastmittel: Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure-Chelatkomplex – Gd-DTPA) eine Bestimmung des Gefäßvolumens möglich. Beim Vorliegen einer BHS-Störung wird das ermittelte Gefäßvolumen jedoch überschätzt, da durch Extravasation des KM zu dem eigentlichen Gefäßsignal noch dieser extravasierte Signalbeitrag gemessen wird [Bruening1996].

2.3.4.2 Theorie der Auswertung

Methoden zur Berechnung der Perfusion beruhen auf der Verabreichung von Trägermolekülen, sogenannten Tracern, die sich bei ihrer Passage durch das Kapillarbett eindeutig abgrenzen lassen. Schon lange sind verschiedene Methoden zur Auswertung der Kinetik eines Tracers bekannt, zum Beispiel das Kety-Modell zur Analyse von Aktivitäts-Zeit-Verläufen bei nuklearmedizinischen Perfusionsstudien [Kety1951].

Generell unterschiedlich ist die Auswertung in Abhängigkeit davon, ob der Tracer die Blutbahn verlassen kann oder nicht. Bleibt der Tracer in den Gefäßen, so lassen sich unter Verwendung der Indikatorverdünnungstheorie [Zierler1962] aus der Tracerkinetik der lokale Blutfluss und das lokale Blutvolumen, das Verteilungsvolumen des Tracers, berechnen. Diese Modelle werden als 2-Kompartiment-Modelle bezeichnet, da sie zwischen Gewebe und intravaskulärem Raum unterscheiden.

Bei einer schnellen Extravasation mit vollständigem Konzentrationsausgleich zwischen Tracer und Gewebe im Kapillarbett ist die Unterscheidung von Gewebe- und Blut-Kompartiment nicht mehr möglich, das Verteilungsvolumen des Tracers ist das gesamte Gewebe (1-Kompartiment-Modell). Dann können nur noch die Menge des zugelieferten Tracers und damit der lokale Blutfluss, nicht aber das Blutvolumen bestimmt werden.

Im Gehirn verhindert im Normalfall die Blut-Hirn-Schranke eine Extravasation des Kontrastmittels. Aus diesem Grund sind im Regelfall die 2-Kompartiment-Modelle zur Auswertung der Messkurven anwendbar.

Im Folgenden sind die Grundannahmen des von uns verwandten Modells dargestellt. Da eine weitgehend lineare Beziehung zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Veränderung der T1-Zeit angenommen werden kann [Koenig1986], ist das Blutvolumen proportional zum Integral unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und unabhängig von der genauen Form des Bolus. Findet sich ein Referenz-Voxel, der zu 100% mit Blut gefüllt ist, lässt sich für alle Voxel das relative lokale Blutvolumen in Prozent berechnen.

Um den Blutfluss zu berechnen, könnte bei rechteckigem Eingangsbolus die Ein- oder Auswaschkurve des Kontrastmittels gemessen werden, deren Steigung gerade dem lokalen Blutfluss entspricht. In der Praxis kann eine solche Bolusform aber nicht erreicht werden. Da die Kontrastmittelpartikel unterschiedliche Wege durch einen Voxel zurücklegen, die sich in den Durchlaufzeiten unterscheiden, führt die Dispersion zu einer Verzögerung und Verbreiterung des Bolus. Deswegen muss aus den real gemessenen Kurven die Abhängigkeit von der genauen Form des Eingangsbolus herausgerechnet werden. Diese wird als arterielle Eingangsfunktion bezeichnet (arterial input function – AIF). Die Menge an Kontrastmittel, die einen Voxel erreicht, ist proportional zum Fluss und zur Konzentration in der zuführenden Arterie und mithin der AIF.

Bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke tritt Kontrastmittel in den Extrazellulärraum über und reichert sich dort während der Messung an. Da jedoch die in der dMRT als Kontrastmittel verwandten Gadolinium-Chelate nicht frei diffundieren können und einige Sekunden bis eine Minute benötigen, um zu extravasieren [Verstraete1994], sind weder 1-Kompartiment-Modelle noch 2-Kompartiment-Modelle geeignet, die Perfusionsverhältnisse bei einem höhergradigen hirneigenen Tumor oder einer Metastase adäquat zu beschreiben. 3-Kompartiment-Modelle berücksichtigen die langsame Extravasation bei der Berechnung des Blutvolumens, um keine falschen CBV-Werte zu erhalten. Die exakte mathematische Kurvenanpassung in jedem Voxel erfordert jedoch viel Rechenzeit und setzt ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis der Messung voraus. Als zusätzlichen Messwert erhält man das Produkt aus Gefäßpermeabilität und Gefäßoberfläche.

In der vorliegenden Studie wurde zur quantitativen Auswertung der kontrastmittelgestützten, dynamischen MR-Bilder ein leicht modifiziertes pharmakokinetisches 3-Kompartimente-Modell

benutzt. Der Algorithmus der Datenanalyse ist ausführlich von Lüdemann et al. [Lüdemann2000] beschrieben. Das Modell geht von einem intravasalen (V_b) und zwei interstitiellen (extravasalen, extrazellulären) Kompartimenten aus, darunter ein schnell anreicherndes (V_{si}) und ein langsam anreicherndes Kompartiment (V_{li}), die Kontrastmittel mit dem Blut austauschen können.

Unter dieser Annahme beinhaltet die Signaländerung eines einzelnen gemessenen Voxels unabhängige Signalbeiträge ΔS_b vom im Blut enthaltenen Kontrastmittel und ΔS_i vom extravasierten Kontrastmittel:

$$\Delta S = \Delta S_b + \Delta S_i$$

Des Weiteren unterscheidet das Modell 2 Anteile der arteriellen Kontrastmittelanflutungskurve bzw. der arteriellen Eingangsfunktion $C_p(t)$, die Bolus-Phase und eine zweite Phase, in der das Kontrastmittel sich zunehmend gleichmäßig mit dem Blut mischt. Die besonders hohe Kontrastmittelkonzentration während des Bolusdurchgangs führt zu einer stärkeren Kontrastmittelextravasation in den ersten Sekunden nach der Bolusankunft im Vergleich zu der späteren Phase, wenn die Kontrastmittelkonzentration ein Äquilibrium erreicht hat.

Wenn man in einer vereinfachten Betrachtung annimmt, dass die Kontrastmittelanflutungskurve einer idealen Stufenfunktion entspricht, sollte eine Exponentialfunktion geeignet sein, die Extravasation des Kontrastmittels zu beschreiben bis zu dem Zeitpunkt, in dem ein Äquilibrium zwischen Blutplasma und Interstitium erreicht ist:

$$S(t) = S(1 - e^{-kt})$$

Da der Abfall der Kontrastmittelkonzentration im Blut während der ersten 3 Minuten nach dem Bolus vergleichsweise gering ist (ca. 15%), kann deshalb die Rate der Extravasation während dieser Zeit als annäherungsweise konstant angenommen werden. Die verstärkte Kontrastmittelextravasation während der Bolus-Phase kann ebenfalls beschrieben werden durch einen weiteren Signalbeitrag desselben Typs. Daher kann das Signal des extravasierten Kontrastmittels folgender Funktion angepasst werden:

$$S(t) = S_{si}(1 - e^{-k_s t}) + S_{li}(1 - e^{-k_l t})$$

Der Index l zeigt den langsamen Signalanstieg und der Index s den schnellen Signalanstieg in den Signalintensitätsbeiträgen S_{li} und S_{si} und den Zeitkonstanten k_l und k_s an. Die inversen Kontrastmittelaustauschzeiten $1/k_l$ und $1/k_s$ zwischen Blut und den zwei interstitiellen Kompartimenten können so per Kurvenanpassung bestimmt werden.

Es ist bekannt, dass der Anteil des aktiven transmembranösen Transports am Gesamtaustauschvolumen bei niedermolekularen Kontrastmitteln wie dem hier verwandten Gd-DTPA vernachlässigbar klein ist und dass keine Aufnahme von Gd-DTPA in die Zellen erfolgt.

Daher geht nur der bidirektionale passive Austausch des Kontrastmittels durch Diffusion zwischen dem intraarteriellen Blutplasma und den zwei interstitiellen Kompartimenten in die Berechnung ein. Die Stärke des Austauschflusses ist somit proportional zum Konzentrationsgradienten ($C_b - C_{si}$ oder $C_b - C_{li}$ [mol/cm³]) zwischen diesen Kompartimenten, so dass sich die korrespondierenden Konzentrationen des Kontrastmittels in den einzelnen Kompartimenten des zugrunde liegenden 3-Kompartiment-Modells für die erste und zweite Minute vereinfacht mit der folgenden Gleichung beschreiben lassen:

$$C_i(t) = C_b \frac{V_{si}}{V_{si} + V_{li}} (1 - e^{k_s t}) + C_b \frac{V_{li}}{V_{si} + V_{li}} (1 - e^{k_l t})$$

Außerdem hängt die Stärke des Austauschflusses ab von der Permeabilität P [cm/s] und der Austauschfläche A [cm²], d.h. der Oberfläche der Gefäßwand. Das zugrunde liegende kinetische Modell [Tofts1999] beschreibt den Indikатораustausch über die Konzentration im Blutplasma C_b , die Konzentration im interstitiellen Raum C_i , die Austauschkonstante k und den Volumenkoeffizienten v über den gesamten zeitlichen Verlauf in Form einer Differenzialgleichung:

$$\frac{dC_i}{dt} = k \left(C_b - \frac{C_i}{v} \right)$$

Das kinetische Modell kann somit in physiologischen Parametern ausgedrückt werden und lautet dann:

$$\frac{dC_{si}}{dt} = \frac{P_s A}{V_{si}} (C_b - C_{si}) \text{ bzw. } \frac{dC_{li}}{dt} = \frac{P_l A}{V_{li}} (C_b - C_{li})$$

Da Gefäße annähernd zylindrische Form aufweisen, gilt $A = 2V_b / r$. Somit kann man die Austauschfläche in der Formel folgendermaßen ersetzen:

$$\frac{dC_{si}}{dt} = \frac{2P_s V_b}{r V_{si}} (C_b - C_{si}) \text{ bzw. } \frac{dC_{li}}{dt} = \frac{2P_l V_b}{r V_{li}} (C_b - C_{li})$$

Da alle drei Kompartimente innerhalb eines Voxels nebeneinander vorhanden sind, tragen zum Signal-Verlauf jedes Voxels in der dynamischen MRT die Signal-Zeit-Kurven von Blut, schnell anreicherndem Interstitium und langsam anreicherndem Interstitium bei. Diese gilt es zu trennen.

Das Modell geht davon aus, dass die Kontrastmittelkonzentration im Blut nicht wesentlich beeinflusst wird von der Extravasation innerhalb des Voxels. Daher ist nach Eintritt des Äquilibrium die Kontrastmittelkonzentration im Blut überall gleich und das Signal des intravasalen Kompartiments $C_b(t)$ entspricht dem der AIF.

Für die weitere Berechnung wird angenommen, dass der Zeitverlauf $C_b(t)$ für jeden Voxel gleich der AIF ist. Somit muss $C_b(t)$ nur einmal bestimmt werden. Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit ändert sich je nach Gefäßtyp und verändert den Kurvenverlauf des Bolus, welcher sich individuell streckt und verzögert.

Mithilfe der AIF können durch Anpassung mit der Signal-Zeit-Kurve des Tumors aus den ersten 4 Sekunden, in denen noch nahezu kein Kontrastmittel extravasiert ist, die von der Permeabilität abhängigen Faktoren $2P_s/\bar{r}$ und $2P_l/\bar{r}$ der Signalverläufe der Voxel in die Beiträge aller 3 Kompartimente ($C_b(t)$, $C_{sl}(t)$, $C_{ll}(t)$) und Teilvolumina (V_b , V_{si} , V_{li}) zerlegt werden. Die Bolusintensität spiegelt das Blutvolumen wider.

2.3.4.3 Bewegungskorrektur

Auch für die dynamische MRT ist es wichtig, dass ein gemessenes Voxel zu jeder Zeit demselben Gehirnvolumen entspricht, da die Anflutung des Kontrastmittels voxelweise über den Zeitraum von 12 Minuten verfolgt werden soll. Gefäße und zum Teil auch pathologisch verändertes Hirnparenchym weisen gegenüber normalem Hirnparenchym veränderte Kontrastmittel-Anflutungsgeschwindigkeiten auf. Kopfbewegungen führen daher durch eine Verschiebung des Gehirnes gegenüber dem Messfeld zu Ungenauigkeiten in der voxelweisen Auswertung oder verhindern diese ganz.

Um diesen Störfaktor weitestgehend auszuschalten, wurden auch die dynamischen Daten an eine Silicon-Graphics-O₂-Workstation übertragen und vor der Auswertung der Bewegungskorrektur auf der Basis von AIR 3.0 (Automated Image Registration, UCLA, USA) unterzogen. Da es sich bei der dynamischen Messung um eine Einzelschicht handelte, korrigierte das Programm nur Verschiebungen oder Drehungen innerhalb der Schichtebene, wobei eine der 720 Messwiederholungen als Referenzdatensatz diente, dem die anderen angenähert wurden.

Um den Erfolg der Bewegungskorrektur zu kontrollieren, wurden die Daten anschließend in ein 3D-USHORT-File umgewandelt mit der Software Viewit (IGT, University of Illinois, USA), an einen Apple-Macintosh-Computer transferiert und mit dem Programm NIH-Image (RSB, NIMH, USA) am Monitor die 720 Messwiederholungen im Schnelldurchlauf durchgeblättert, sodass eventuelle Kopfbewegungen, ähnlich einem Daumenkino, vom Betrachter registriert werden konnten. Bei einer Patientin zeigte sich hierbei noch eine deutliche Bewegung des Kopfes im Zeitverlauf, so dass bei ihr keine weitere dynamische Auswertung erfolgte.

2.3.4.4 Korrektur von Sättigungseffekten

Um Sättigungseffekte auf den Signalverlauf auszuschließen, wurden aus dem Originaldatensatz die ersten fünf Bilder der ersten dynamischen Serie verworfen. Zusätzlich wurden, da aus technischen Gründen eine Pause von einer Sekunde zwischen den zwölf Messwiederholungen der dynamischen Untersuchung lag, auch die ersten Bilder der zweiten bis zwölften Serie verworfen. Die entstandenen zeitlichen Lücken von jeweils 2 Sekunden in der dynamischen Messung wurden durch Kopie des letzten Bildes der vorherigen und des zweiten Bildes der folgenden Serie gefüllt. Dabei wurden die zwölf einzelnen Serien in einen gemeinsamen 3D-Datensatz zusammengefasst.

2.3.4.5 Bestimmung der AIF

Anhand der dynamischen Bilder wurden zwei Voxel ausgewählt, die in arteriellen Gefäßen lagen (NIH-Image). Dabei wurden nur Gefäßkaliber akzeptiert, die eine Größe von mehreren Voxeln aufwiesen. Die Signalvarianz in großen Gefäßen ist extrem hoch und wird hauptsächlich durch die Änderung der Kontrastmittelkonzentration des durchströmenden Blutes beeinflusst.

Mithilfe einer eigens programmierten Fortran-77-Software wurde anschließend auf der O2-Workstation durch gleichzeitige Kurvenanpassung des MR-Signalverlaufs in diesen 2 Voxeln die AIF bestimmt. Die Anpassungsfunktion der AIF bestand aus einer Gamma-Variate des Bolus und einer doppelt exponentiellen Blutauswaschfunktion und wurde für beide Voxel gleichzeitig angepasst.

Aufgrund der Annahme, dass der Anteil des extravasierten KM am Signal vernachlässigbar klein ist, entspricht das Signal der beiden AIF-Voxel dem der KM-Konzentration im Blut. Es wird angenommen, dass sich die Zeitverläufe beider Voxel nur in der Intensität, der Bolusbreite, dem Signaloffset und der Ankunftszeit t_0 unterscheiden.

2.3.4.6 MR-Signal-Konvertierung

Die MR-Signalintensität einer inversionspräparierten Gradientenechosequenz hängt ab von den Relaxationszeiten T1 und T2 und deren komplette Beschreibung ist komplex [Larsson1996, Vallee1997]. Daher wurde, um das MR-Signal in die Konzentration umzurechnen, eine vereinfachte phänomenologische Funktion verwandt, die experimentell mit Kontrastmittelproben angepasst wurde und weniger Rechenzeit benötigt [Lüdemann2000]:

$$S = g \frac{1 - h_1 e^{-h_2 C_{Gd}} - h_3 e^{-h_4 C_{Gd}}}{1 - h_5 e^{-h_6 C_{Gd}}} e^{-h_7 C_{Gd}}$$

Dabei sind g und h frei gewählte Bezeichnungen für Konstanten und C_{Gd} steht für die KM-Konzentration.

2.3.4.7 Berechnung der Parameterkarten

Für die weitere Auswertung werden die für den Zeitverlauf der KM-Konzentration im Blut durch die erste Anpassung bestimmten Anpassungsparameter konstant gehalten. Zur weiteren Evaluation der dynamischen MRT wurde für jeden einzelnen Voxel die so bestimmte AIF variiert bezüglich Intensität, Bolusankunftszeit und Bolusstreckung.

Eine individuelle Kurvenanpassung geschah dann für jeden Voxel einzeln, um die anteiligen Volumina der Gewebekompartimente Blutvolumen (V_b), schnell anreicherndes interstitielles Volumen (V_{si}) und langsam anreicherndes interstitielles Volumen (V_{li}) zu berechnen. Im Gegensatz zu den üblicherweise genutzten T2*-Perfusionsmesstechniken erlaubt diese Methode die absolute Quantifizierung der Volumina der Kompartimente.

Aus den Ergebnissen der Anpassungsprozedur wurden Parameterkarten des Volumens des intravasalen Kompartiments erstellt, das dem rCBV entspricht.

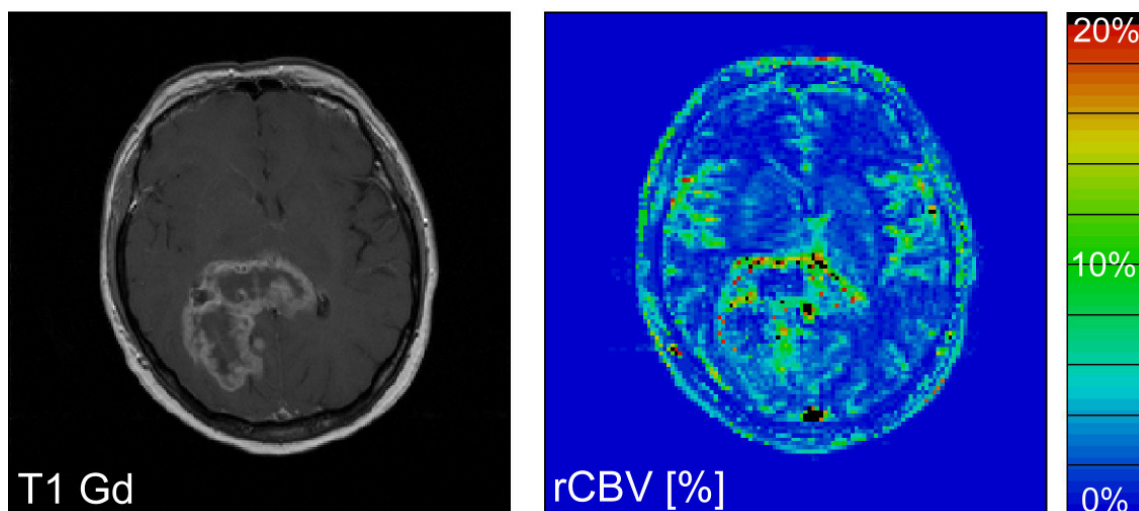


Abbildung 10: Parameterkarte des Blutvolumens in Prozent vom Gesamtvolumen (rCBV [%]) und axiales, T1-gewichtetes Bild nach Kontrastmittelgabe (T1 Gd) bei einem Patienten mit einem Glioblastom im Splenium corporis callosi. Die prozentualen Gefäßvolumina sind Voxel für Voxel farbkodiert aufgetragen. Der Tumor zeigt deutlich erhöhtes Blutvolumen im Randbereich und erniedrigte Perfusion in der zentralen Nekrosezone.

2.3.4.8 Extraktion des Tumorblutvolumens

Als letzter Schritt wurde das mittlere Blutvolumen des Tumors bestimmt (NIH-Image), indem auf den morphologischen Bildern der Tumor mithilfe einer ROI eingezeichnet wurde und diese ortsgetreu auf die korrelierenden Areale der Parameterkarte des rCBV übertragen wurde. Die rCBV-Werte innerhalb der ROI wurden extrahiert und der Mittelwert berechnet.

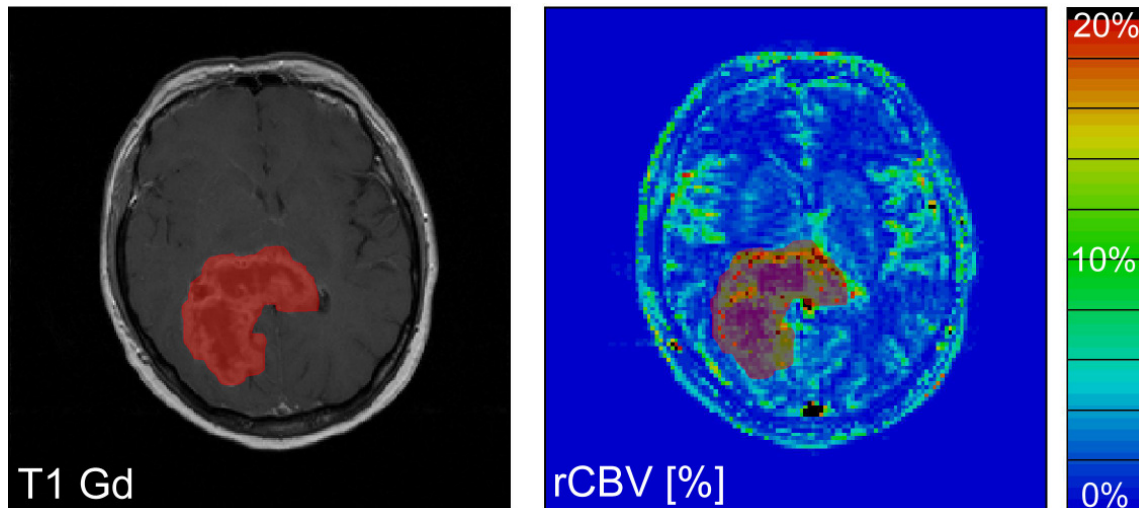


Abbildung 11: Illustration der ROI-Wahl und -Übertragung.
Die rot markierte Fläche entspricht dem anreichernden Anteil des Tumors und dem Bereich, aus dem die rCBV-Werte extrahiert wurden.

Durch Multiplikation des mittleren Tumorblutvolumens mit dem Tumolvolumen wurde das Gesamtblutvolumen im Tumor bestimmt. Neben den oben aufgeführten Werten wurde zusätzlich die Standardabweichung des mittleren rCBV berechnet.

2.4 Versuchsaufbau

2.4.1 Vorversuche

Die ersten Versuche, die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführt wurden, sollten zur Testung der Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Methode dienen.

2.4.1.1 Wiederholte Auswertung desselben Datensatzes

Die funktionelle Aktivierung bei Fingertippen der rechten Hand eines Probanden wurde wiederholt extrahiert wie in Abschnitt 2.3.2.7 beschrieben. Bei jeder Wiederholung der Auswertung wurde das VOI erneut eingezeichnet. Dabei wurden die VOI-Größen variiert von ganz exakter, enger Einzeichnung des sensomotorischen Kortex bis zu weitläufiger, großer Umfassung der Zentralregion, auch wenn dabei große, nicht aktivierte Bereiche eingeschlossen wurden.

Die fMRT wurde 36-mal ausgewertet. Dabei wurden VOI-Größen zwischen 419 Voxeln (7,44 cm³) bei sehr enger Umfahrung des Sulcus centralis und 1279 Voxeln (22,71 cm³) bei weiträumiger Umfahrung des primären sensorischen und motorischen Kortex gewählt.

2.4.1.2 Wiederholte fMRT desselben Probanden

Ein weiterer Proband wurde wie im Abschnitt 2.2.2.1 trainiert und gelagert und wie im Abschnitt 2.2.3 untersucht mit dem Unterschied, dass in einer Untersuchungssitzung sechs funktionelle Runs der rechten Hand gemessen wurden. Die Auswertung erfolgte für alle sechs fMRTs wie in Abschnitt 2.3.2.1 bis 2.3.2.7 beschrieben.

2.4.1.2.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Für jeden funktionellen Run wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung der drei Aktivierungsparameter (Gesamtaktivierung, aktiviertes Volumen und mittlere Aktivierung) der drei Auswertungswiederholungen berechnet. Die Mittelwerte wurden als Aktivierungsparameter für die weitere Auswertung herangezogen.

Aus den sechs funktionellen Runs wurden die Mittelwerte und Standardabweichung der drei gemittelten Aktivierungsparameter erfasst. Es wurde überprüft, ob die Aktivierungsparameter im Verlauf der sechs Runs einem Signalverlust unterliegen (bivariate Korrelation nach Spearman) und ob die Schwankungen der mittleren Aktivierung und des aktivierten Volumens korrelieren (bivariate Korrelation nach Pearson). Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

2.4.2 Vergleich der VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertungsmethode mit einer statistischen Standard-Auswertungsmethode bei gesunden Probanden

Zur Validierung der eigens entwickelten, schwellenwertunabhängigen, VOI-basierten fMRT-Auswertungsmethode soll diese im Folgenden mit einer der üblicherweise verwandten statistischen Auswertungen verglichen werden. Als Referenz diente uns die fMRT-Auswertung des Brain-Voyager QX Version 1.6.1 (Maastricht, Niederlande), einer kommerziell erhältlichen, eigens zu diesem Zweck bestimmten Software.

Die Probanden wurden nicht nach Händigkeit sortiert. Die fMRT-Daten aller Probanden wurden nacheinander mit beiden Verfahren ausgewertet wie in den Abschnitten 2.3.2 und 2.3.3 beschrieben.

2.4.2.1 VOI-basierte, schwellenwertunabhängige, quantitative Auswertung

Bei der VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertung wurde in Anbetracht der Ergebnisse der Vorversuche (s. Abschnitt 3.1) eine Gesamtgröße des VOI um den SensoMotorcortex von im Mittel ca. 1000 Voxeln gewählt. Diese sollte zwischen dem Zwei- und Vierfachen des aktivierten Volumens liegen.

Die Auswertung der fMRT wurde für jeden Probanden dreimal durchgeführt mit unterschiedlich begrenzten VOIs, die die geforderte Größe aufwiesen und die aktivierte Region einschlossen, um die relative methodische Abweichung durch das Rauschen und durch das manuell definierte VOI zu messen und auszugleichen.

Es wurden aus den drei Auswertungen folgende Parameter und deren Asymmetriekoeffizienten bei jedem funktionellen Run erhoben:

- aktiviertes Volumen
- mittlere Aktivierung
- Gesamtaktivierung.

2.4.2.1.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Für jeden einzelnen Probanden wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung der drei Aktivierungsparameter der ipsilateralen und der kontralateralen Hemisphäre der drei Auswertungen berechnet. Die Mittelwerte wurden als Aktivierungsparameter für die weitere Gruppenauswertung herangezogen.

In der Probandengruppe wurde die BOLD-Aktivierung der linken mit der rechten Hemisphäre verglichen. Mittelwerte und Standardabweichung der drei Aktivierungsparameter der linken und der rechten Hemisphäre und die zugehörigen Asymmetriekoeffizienten der Gruppe wurden erfasst.

Die Asymmetriekoeffizienten der drei Parameter der funktionellen Aktivierung der Kontrollgruppe wurden gegen den Erwartungswert 0 getestet. Dabei wurden rechts- und linkshändige Probanden gleich behandelt. Die Asymmetriekoeffizienten der Aktivierungsparameter wurden als normalverteilt angenommen, sodass zur Auswertung der Students-t-Test herangezogen wurde.

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

2.4.2.2 Statistische Standard-Auswertungsmethode

Bei der statistikbasierten Auswertung mit dem Brain-Voyager wurden folgende Parameter und deren Asymmetriekoeffizienten bei jedem funktionellen Run erhoben:

- Clustervolumen
- T-Werte
- p-Werte
- T-gewichtete Masse als das Produkt aus dem Cluster-Volumen und dem T-Wert
- p-gewichtete Masse als das Produkt aus p-Wert und Cluster-Volumen.

2.4.2.2.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Auch hier wurde die BOLD-Aktivierung der linken mit der rechten Hemisphäre verglichen. Mittelwerte und Standardabweichung der fünf Aktivierungsparameter der linken und der rechten Hemisphäre und die zugehörigen Asymmetriekoeffizienten der Gruppe wurden erfasst.

Die Asymmetriekoeffizienten der fünf Parameter der funktionellen Aktivierung der Kontrollgruppe wurden gegen den Erwartungswert 0 getestet. Dabei wurden rechts- und linkshändige Probanden gleich behandelt. Die Asymmetriekoeffizienten der Aktivierungsparameter wurden als normalverteilt angenommen, sodass zur Auswertung der Students-t-Test herangezogen wurde. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

2.4.2.3 Vergleich der Auswertungsmethoden

2.4.2.3.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Die mit beiden Methoden berechneten aktivierten Volumina und deren Asymmetriekoeffizienten wurden verglichen. Dazu wurde als nichtparametrischer Test der Wilcoxon-Test herangezogen. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

2.4.3 Vergleich der fMRT bei gesunden Probanden und Patienten mit Hirntumoren

Zur Beantwortung der Frage, ob eine Beeinträchtigung der BOLD-Antwort bei Patienten mit Hirntumoren auf der tumortragenden Seite vorliegt und wie stark sie ist, wurden die fMRT-Daten der Patienten ebenfalls wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ausgewertet. Die Aktivierungsparameter wurden mit denen der Probanden verglichen.

Bei der VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertung der Patientendaten wurde in Anbetracht der Ergebnisse der Vorversuche eine Gesamtgröße des VOI um den Sensomotorcortex von im Mittel ca. 900 Voxeln gewählt. Diese sollte zwischen dem Zwei- und Vierfachen des aktivierten Volumens liegen.

Die Auswertung der fMRT wurde für jeden Patienten dreimal durchgeführt mit unterschiedlich begrenzten VOIs, die die geforderte Größe aufwiesen und die aktivierte Region einschlossen, und gemittelt, um die relative methodische Abweichung durch Rauschen und durch das manuell definierte VOI auszugleichen.

2.4.3.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Für jeden einzelnen Patienten wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung der drei Aktivierungsparameter der ipsilateralen und der kontralateralen Hemisphäre der drei Auswertungen berechnet. Die Mittelwerte wurden als Aktivierungsparameter für die weitere Gruppenauswertung herangezogen.

In der Patientengruppe wurde die BOLD-Aktivierung der tumortragenden mit der kontralateralen Seite verglichen. Mittelwerte und Standardabweichung der drei Aktivierungsparameter der ipsilateralen und der kontralateralen Hemisphäre und die zugehörigen Asymmetriekoeffizienten der Patientengruppe wurden erfasst. Die Asymmetriekoeffizienten der Parameter der funktionellen Aktivierung wurden gegen den Erwartungswert 0 getestet. Zur Auswertung wurde der Students-t-Test herangezogen.

Zum Vergleich der Patienten- mit der Probandengruppe wurden bei einem Teil der Probandengruppe die Hemisphären rechts gegen links getauscht und daraus erneut die Asymmetriekoeffizienten berechnet, um eine zu der Rechts-links-Verteilung der tumortragenden Hemisphären der Patienten gleichverteilte Referenz zu bilden. Die daraus berechneten Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Aktivierungsparameter beider Seiten und die zugehörigen Asymmetriekoeffizienten wurden erfasst. Die Asymmetriekoeffizienten der Parameter der funktionellen Aktivierung wurden gegen den Erwartungswert 0 getestet. Zur Auswertung wurde der Students-t-Test herangezogen.

Die Aktivierungsparameter und Asymmetriekoeffizienten der Patientengruppe wurden mit denen der gemischten Probandengruppe verglichen. Dazu wurde als nichtparametrischer Test der Mann-Whitney-Test herangezogen. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

2.4.4 Einflussfaktoren auf die funktionelle Aktivierung bei Patienten mit Hirntumoren

Zur Beantwortung der Frage, welche Eigenschaften eines Tumors Einfluss auf die BOLD-Antwort bei Patienten mit Hirntumoren auf der tumortragenden Seite nehmen, wurden aus den morphologischen Bildern wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben folgende Daten extrahiert:

- Asymmetriekoeffizient des Volumens des Sulcus centralis
- Ödemvolumen
- Abstand zwischen Tumoroberfläche und Motorcortex
- Tumolvolumen
- mittleres rCBV im Tumor
- Gesamtblutvolumen im Tumor

2.4.4.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Die Asymmetriekoeffizienten der ipsilateralen vs. der kontralateralen Seite wurden korreliert mit den aus den morphologischen Bildern extrahierten Tumorcharakteristika. Die Korrelationsanalyse erfolgte mit dem nichtparametrischen Spearman-Rho-Test.

Zusätzlich wurde mit dem Mann-Whitney-Test untersucht, ob das Vorhandensein eines Ödems im Motorcortex das BOLD-Signal beeinflusst.

Mittels des Kruskal-Wallis-Tests wurde untersucht, ob die Tumortypen (Metastase, niedriggradiges Gliom, hochgradiges Gliom) sich bezüglich der Asymmetriekoeffizienten der Aktivierungsparameter oder bezüglich ihrer Durchblutung unterscheiden. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Vorversuche

3.1.1 Wiederholte Auswertung desselben Datensatzes

Über eine weite Spanne der Größe des markierten Bereichs von ca. 600 bis 1100 Voxeln bzw. $10,7 \text{ cm}^3$ bis $19,3 \text{ cm}^3$ (\approx der zweifachen bis vierfachen Größe des aktivierten Volumens) konnte keine signifikante Änderung der berechneten Parameter „Anzahl der aktivierten Voxel“ und „mittlere Aktivierung“ beobachtet werden. Die Ergebnisse sind im Einzelnen im Anhang (Tabelle 20) aufgeführt.

Bei allen Auswertungen, bei denen die Größe des markierten Areals in diesem Bereich lag, betrug die mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S} = 1,83\%$ mit einer relativen Standardabweichung $\sigma_{\Delta S} = 3,1\%$. Die mittlere Anzahl aktivierter Voxel betrug $\overline{N} = 245,22$ bzw. das mittlere aktivierte Volumen $\overline{V} = 4,35 \text{ cm}^3$ mit einer relativen Standardabweichung von $\sigma_V = 8,4\%$.

Für VOIs, die kleiner als 600 Voxel sind, ist die Anzahl der aktivierten Voxel reduziert und die mittlere Aktivierung erhöht. Für VOIs, die größer als 1100 Voxel sind, ist die Anzahl der aktivierten Voxel erhöht und die mittlere Aktivierung reduziert.

Die Abhängigkeit der Anzahl der aktivierten Voxel und der mittleren Aktivierung von der Größe des markierten VOI dieses Probanden zeigt Abbildung 12.

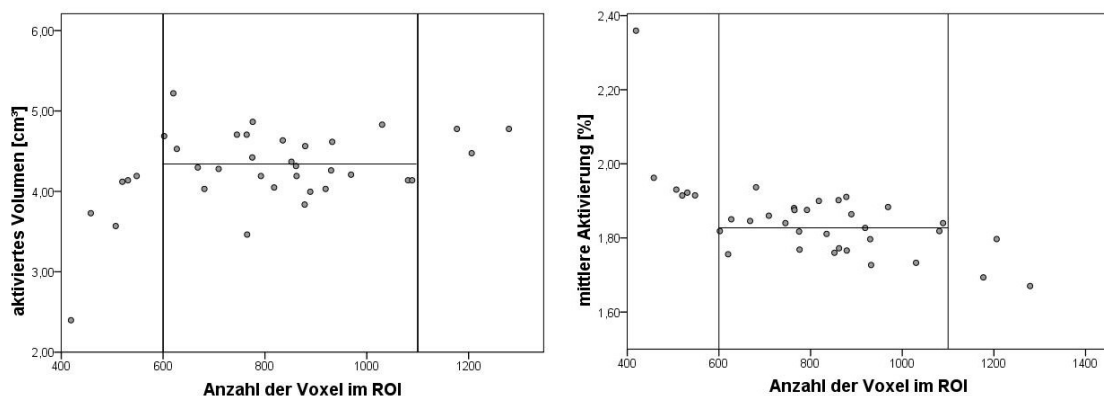


Abbildung 12: Bei einem Probanden bestimmte Messabweichung der normalisierten mittleren Aktivierung und der Anzahl der aktivierten Voxel bei wiederholter Auswertung derselben fMRT unter Verwendung verschiedener VOI-Größen.

3.1.2 Wiederholte fMRT desselben Probanden

Die 3-fache Auswertung aller funktionellen Runs erlaubte, die mittlere relative methodische Abweichung durch Rauschen und VOI-Wahl abzuschätzen durch die Berechnung der Standardabweichung zwischen den drei Auswertungen jedes einzelnen funktionellen Runs. Die mittlere methodische Abweichung bei dreifacher Auswertung betrug für die mittlere Aktivierung $\sigma_{\Delta S} = 3,11\%$ und für das aktivierte Volumen $\sigma_V = 6,11\%$. Die methodische Genauigkeit der mittleren Aktivierung als Maß der Aktivierungsstärke ist 1,96-mal so hoch wie die der Ermittlung der Größe des aktivierten Areal.

Bei allen Messwiederholungen betrug die aus den 3 Auswertungsdurchgängen gemittelte Signalamplitude $\overline{\Delta S} = 1,67$. Die mittlere Anzahl aktivierter Voxel betrug $\overline{N} = 595,39$ bzw. das mittlere aktivierte Volumen $\overline{V} = 10,57 \text{ cm}^3$. Die Ergebnisse sind im Einzelnen im Anhang (Tabelle 21) aufgeführt.

Die Reproduzierbarkeit der gesamten Prozedur war um das 3,8-fache besser bezüglich der Aktivierungsstärke, $\sigma_{\Delta S} = 4,59\%$, als bezüglich des aktivierten Volumens, $\sigma_V = 17,45\%$.

Die Standardabweichung der Aktivierungsstärke und des aktivierten Volumens waren 1,5-mal ($\overline{\Delta S}$) bzw. 2,9-mal (\overline{V}) höher zwischen den Messungen als zwischen den Auswertungen innerhalb einer Messung.

Ein linearer Trend der Messergebnisse in Verlauf zeigte sich nicht. Die Schwankungen der Aktivierungsparameter $\overline{\Delta S}$ und \overline{V} zeigten keine signifikante Korrelation.

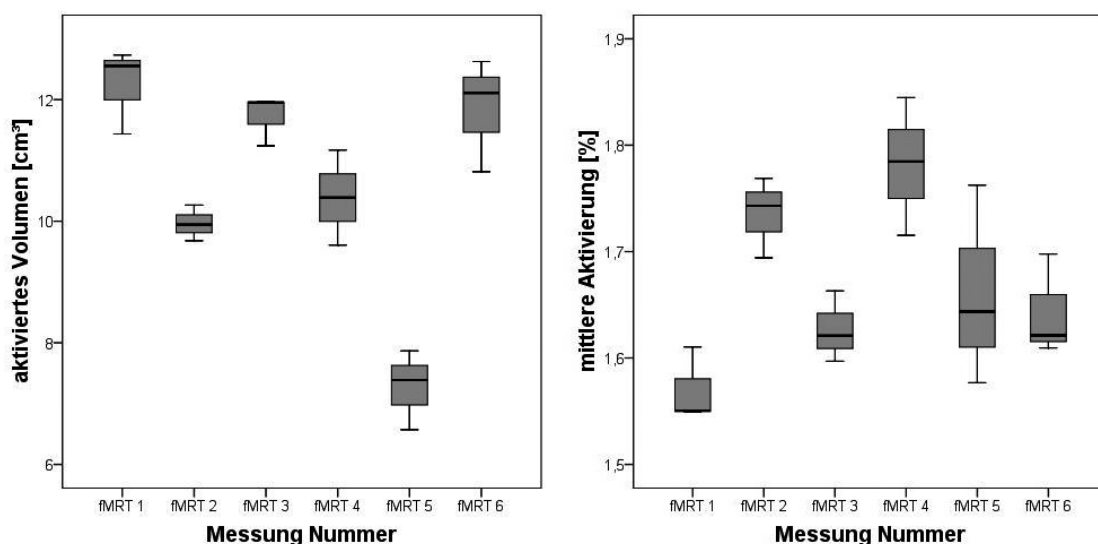


Abbildung 13: Varianz der normalisierten mittleren Aktivierung und der Anzahl der aktivierten Voxel bei wiederholter fMRT desselben Probanden.

3.2 Vergleich der VOI-basierten, schwellenwertunabhängigen, quantitativen Auswertungsmethode mit einer statistischen Standard-Auswertungsmethode bei gesunden Probanden

3.2.1 VOI-basierte, schwellenwertunabhängige, quantitative Auswertung

Die 3-fache Auswertung aller funktionellen Runs erlaubte, die mittlere relative methodische Abweichung durch Rauschen und VOI-Wahl abzuschätzen durch die Berechnung der Standardabweichung zwischen den drei Auswertungen jedes einzelnen funktionellen Runs. Die mittlere methodische Abweichung bei dreifacher Auswertung betrug für die mittlere Aktivierung $\sigma_{\Delta S} = 2,76\%$ und für das aktivierte Volumen $\sigma_V = 6,34\%$. Die methodische Genauigkeit der mittleren Aktivierung als Maß der Aktivierungsstärke ist 2,3-mal so hoch wie die der Ermittlung der Größe des aktivierten Areals. Die Messwerte sind im Anhang (Tabelle 22) aufgeführt.

Bei allen untersuchten Probanden war die mittlere Aktivierung mehr als zweimal so hoch wie die Standardabweichung des Rauschsignals: Die mittlere Aktivierung ($\overline{\Delta S}$) durch die Standardabweichung des Rauschsignals ($\sigma_{\Delta R}$) geteilt ergab Werte zwischen 2,50 bis 5,21 und betrug im Mittel $\Delta S / \sigma_{\Delta R} = 3,74 \pm 0,78$. Die Messwerte sind im Anhang (Tabelle 23) aufgeführt.

Tabelle 12: Ergebnisse der VOI-Analyse der Probanden

Mittelwerte der funktionellen Aktivierungsparameter und deren Standardabweichung (SD) der linken (L) und der rechten (R) Hemisphäre: aktivierte Volumen (V), mittlere normalisierte relative Signalanhebung ($\overline{\Delta S}$), Gesamtaktivierung ($\sum \Delta S$), Asymmetriekoeffizient (AC) der drei Parameter.

	V_L [cm ³]	V_R [cm ³]	$\overline{\Delta S}_L$ [%]	$\overline{\Delta S}_R$ [%]	$\sum \Delta S_L$	$\sum \Delta S_R$
Mittelwert	7,40	6,50	2,32	2,23	553322	481616
SD	2,35	2,24	0,63	0,47	154323	173543
Signifikanz [p =]	0,043		0,39		0,006	
AC [%]	13,27		2,6		15,8	
$\sigma(AC)$	24,89		12,7		20,6	

Die Probanden zeigten eine größere Aktivierung bei Fingertippen mit der rechten Hand als bei Fingertippen mit der linken Hand: Das durchschnittliche aktivierte Volumen des linken Motorcortex bei Aktivität der rechten Hand betrug $V_L = 7,4 \pm 2,35 \text{ cm}^3$ und war signifikant größer ($p = 0,043$) als das aktivierte Volumen der rechten Zentralregion bei Aktivität der linken Hand $V_R = 6,5 \pm 2,24 \text{ cm}^3$. Der mittlere Asymmetriekoeffizient des aktivierten Volumens betrug $AC = 13,3 \%$

Die mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Hemisphären.

Die Gesamtaktivierung $\sum \Delta S$ war jedoch hochsignifikant zugunsten der linken Zentralregion lateralisiert ($p = 0,006$). Der Asymmetriekoeffizient der Gesamtaktivierung war geringfügig höher als der des aktivierten Volumens und lag bei $AC(\sum \Delta S) = 15,8\%$.

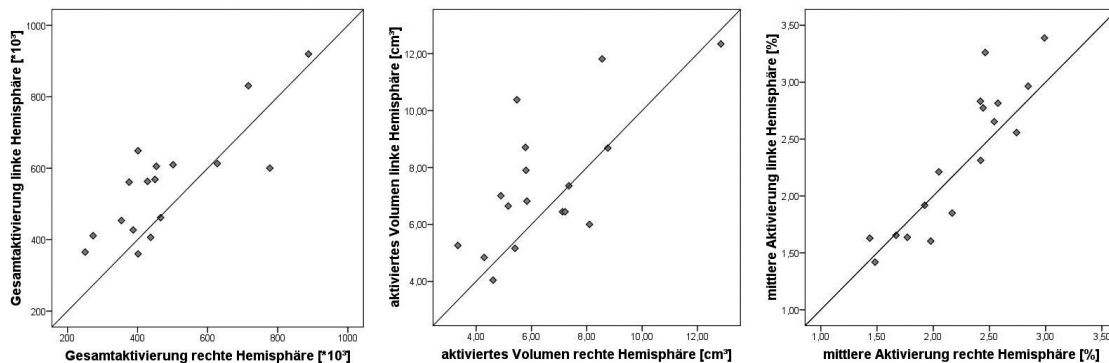


Abbildung 14: Darstellung der Aktivierungsparameter der VOI-Auswertung der Probanden als Diagramm.

Aufgetragen ist die rechte gegen die linke Hemisphäre. Gesamtaktivierung (links), aktivierte Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.2.2 Statistische Standard-Auswertungsmethode

Die statistische T-Test-Analyse durch die Software Brain-Voyager zeigt keine Lateralisierung bezüglich der statistischen Aktivierungsparameter (Abbildung 15).

Der mittlere T-Wert und der assoziierte p-Wert sowie die T- und p-gewichtete Masse der beiden Hemisphären zeigten statistisch keinen Unterschied (Tabelle 13). Die Messwerte sind im Einzelnen im Anhang (Tabelle 24) aufgeführt.

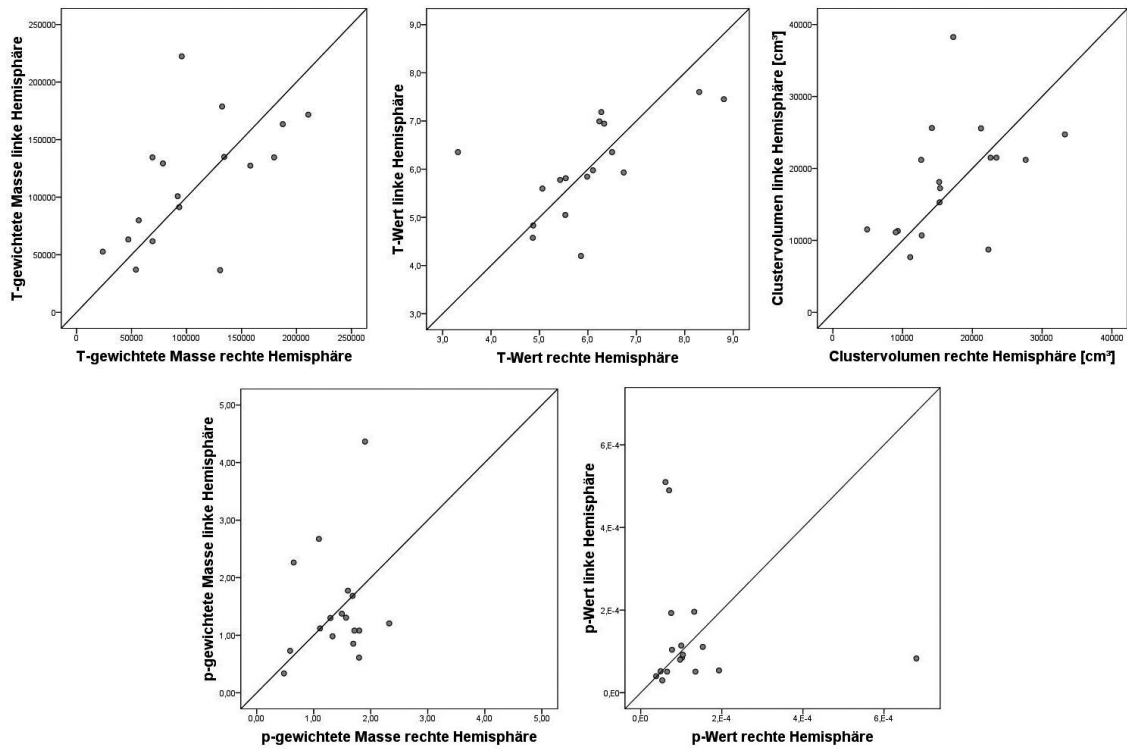


Abbildung 15: Darstellung der Aktivierungsparameter der statistischen Auswertung der Probanden

Aufgetragen sind die Hemisphären gegeneinander: T-gewichtete Masse (oben links), T-Wert (oben Mitte), Clustervolumen (oben rechts), p-gewichtete Masse (unten links), p-Wert (unten rechts).

Tabelle 13: Ergebnisse der T-Test-Analyse der Probanden

Mittelwerte der funktionellen Aktivierungsparameter und deren Standardabweichung (SD) der linken (L) und der rechten (R) Hemisphäre: aktivierter Cluster (VOI), T-Wert, p-Wert, T-gewichtete Masse (TWM), p-gewichtete Masse (PWM), Asymmetriekoeffizient (AC) von allen Parametern.

	VOI_L [cm³]	VOI_R [cm³]	T-Wert _L	T-Wert _R	P-Wert _L [10 ⁻⁵]	P-Wert _R [10 ⁻⁵]	TWM _L [cm³]	TWM _R [cm³]	PWM _L [10 ⁻³ cm³]	PWM _R [10 ⁻³ cm³]
Mittelwert	18,3	16,9	6,02	5,99	13,7	12,8	113	106,6	1,46	1,42
SD	7,9	7,3	1	1,27	14,4	14,8	53,74	54,28	0,95	0,5
Signifikanz [p =]	0,438		0,772		0,926		0,538		0,651	

AC [%]	-8,28	-1,41	1,88	-7,31	6,29
--------	-------	-------	------	-------	------

3.2.3 Die Auswertungsmethoden im Vergleich

Die Asymmetriekoeffizienten der statistischen Parameter waren deutlich kleiner (-8,28%–6,29%) als bei der VOI-Analyse (2,6%–15,8%). Keiner der 5 Aktivierungsparameter der statistischen Auswertung zeigte eine signifikante Lateralisierung zugunsten einer Hemisphäre.

Die statistische Auswertung ergab im Vergleich zur VOI-Methode deutlich größere aktivierte Volumina (Abbildung 16): im Mittel $18,3 \text{ cm}^3 \pm 43,2\%$ vs. $7,4 \text{ cm}^3 \pm 34,4\%$ für die linke ($p = 0,001$) und $16,9 \text{ cm}^3 \pm 43,2\%$ vs. $6,5 \text{ cm}^3 \pm 31,8\%$ für die rechte Hemisphäre ($p < 0,001$). Mit beiden Techniken ist das aktivierte Volumen der linken Hemisphäre ca. 1 cm^3 größer als das der rechten Hemisphäre.

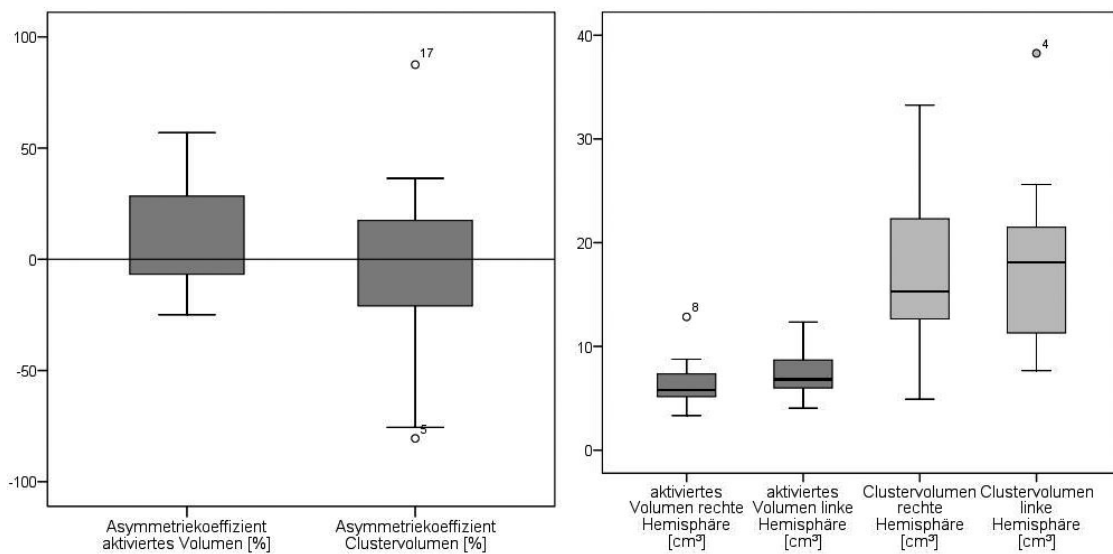


Abbildung 16: Vergleich der Größen des aktivierten Hirnareals bei Auswertung mit der VOI-Methode (aktiviertes Volumen) und mit der statistischen Standard-Auswertungsmethode (Clustervolumen).

Die Boxen in der linken Graphik stellen die Asymmetriekoeffizienten dar, die Boxen in der rechten Graphik die Volumina bei Aktivierung der rechten bzw. linken Hemisphäre.

3.3 Vergleich von fMRT bei gesunden Probanden und Patienten mit Hirntumoren

3.3.1 Gemischte Kontrollgruppe

Die Probanden zeigten nach Seitenwechsel der Aktivierungsparameter entsprechend der Rechts-links-Verteilung der tumortragenden (ipsilateralen) und kontralateralen Hemisphären der Patienten nur noch geringe Asymmetrie zwischen den Hemisphären (Tabelle 14).

Tabelle 14: Funktionelle Aktivierungsparameter und deren Standardabweichung (SD) der gemischten Kontrollgruppe über beide Hemisphären:

aktiviertes Volumen (V_{mix}), mittlere normalisierte relative Signalanhebung ($\overline{\Delta S}_{mix}$), Gesamtaktivierung ($\sum \Delta S_{mix}$).

	V_{ips} [cm ³]	V_{kon} [cm ³]	$\overline{\Delta S}_{ips}$ [%]	$\overline{\Delta S}_{kon}$ [%]	$\sum \Delta S_{ips}$	$\sum \Delta S_{kon}$
Mittelwert	6,72	7,19	2,26	2,28	502364	532573
SD	2,01	2,61	0,51	0,59	151092	182613
Signifikanz [p =]	0,95		0,95		0,48	
AC [%]	0,46		-0,21		4,54	
$\sigma(AC)$	28,4		12,52		25,88	

Die Asymmetriekoeffizienten betragen 4,54 für die Gesamtaktivierung, -0,21 für die mittlere Aktivierung und 0,46 für das aktivierte Volumen. Damit war keine signifikante Lateralisierung der Aktivierung nachweisbar (Abbildung 17).

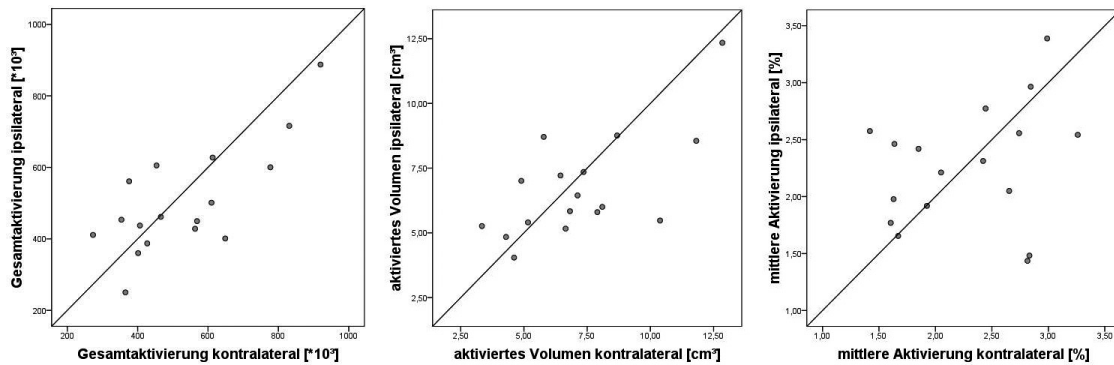


Abbildung 17: Darstellung der Aktivierungsparameter der gemischten Probandengruppe als Diagramm.

Aufgetragen ist der der ipsilateralen Hemisphäre der Patienten entsprechende Motorcortex gegen den der kontralateralen Hemisphäre der Patienten entsprechenden Motorcortex: Gesamtktivierung (links), aktivierte Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.3.2 Patientengruppe

In der Patientengruppe wurden die gleichen Parameter akquiriert wie in der Probandengruppe. Hier wurde jedoch der Asymmetriekoeffizient der ipsilateral zum Tumor liegenden gegen die kontralaterale Hemisphäre berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Funktionelle Aktivierung und Standardabweichung (SD) der Patienten der ipsilateralen (ips) und der kontralateralen (kon) Hemisphäre: aktivierte Volumen (V), mittlere normalisierte relative Signalanhebung ($\overline{\Delta S}$), Asymmetriekoeffizient (AC) von beiden Parametern.

	V_{ips} [cm ³]	V_{kon} [cm ³]	$\overline{\Delta S}_{ips}$ [%]	$\overline{\Delta S}_{kon}$ [%]	$\sum \Delta S_{ips}$	$\sum \Delta S_{kon}$
Mittelwert	5,74	7,39	1,95	2,4	379136	563988
SD	1,67	2,26	0,45	0,71	158475	184354
Signifikanz [p =]	0,002		0,002		<0,001	
AC [%]	-24,3		-19,5		-42,4	
$\sigma(AC)$	31,6		25,7		29,11	

Die 3-fache Auswertung aller funktionellen Runs ermöglichte die Abschätzung der mittleren relativen methodischen Abweichung durch Rauschen und VOI-Wahl durch die Berechnung der Standardabweichung zwischen den drei Auswertungen jedes einzelnen funktionellen Runs. Die mittlere methodische Abweichung bei dreifacher Auswertung betrug für die mittlere Aktivierung $\sigma_{\Delta S} = 3,01\%$ und für das aktivierte Volumen $\sigma_V = 8,54\%$. Die methodische Genauigkeit der mittleren Aktivierung als Maß der Aktivierungsstärke ist 2,8-mal so hoch wie die der Ermittlung der Größe des aktivierten Areals. Die Messwerte sind im Anhang (Tabelle 25) aufgeführt.

Die Patienten zeigten eine größere Aktivierung in der kontralateralen als in der ipsilateralen Hemisphäre (Abbildung 18): Das durchschnittliche aktivierte Volumen der kontralateralen Hemisphäre betrug $V_{kon} = 7,39 \pm 2,26 \text{ cm}^3$ und war signifikant größer ($p = 0,002$) als das aktivierte Volumen der ipsilateralen Zentralregion $V_{ips} = 5,74 \pm 1,67 \text{ cm}^3$. Der mittlere Asymmetriekoeffizient des aktivierten Volumens betrug $AC(V) = -24,3\%$. Die durchschnittliche mittlere Aktivierung der kontralateralen Hemisphäre betrug $\overline{\Delta S}_{kon} = 2,4 \pm 0,71\%$ und war signifikant größer ($p = 0,002$) als die durchschnittliche mittlere Aktivierung der ipsilateralen Zentralregion $\overline{\Delta S}_{ips} = 1,95 \pm 0,45\%$. Der mittlere Asymmetriekoeffizient davon betrug $AC(\overline{\Delta S}) = -19,5\%$. Der mittlere Asymmetriekoeffizient der Gesamtaktivierung betrug $AC(\sum \Delta S) = -42,4\%$ und war hochsignifikant ($p < 0,001$) zugunsten der kontralateralen Hemisphäre lateralisiert.

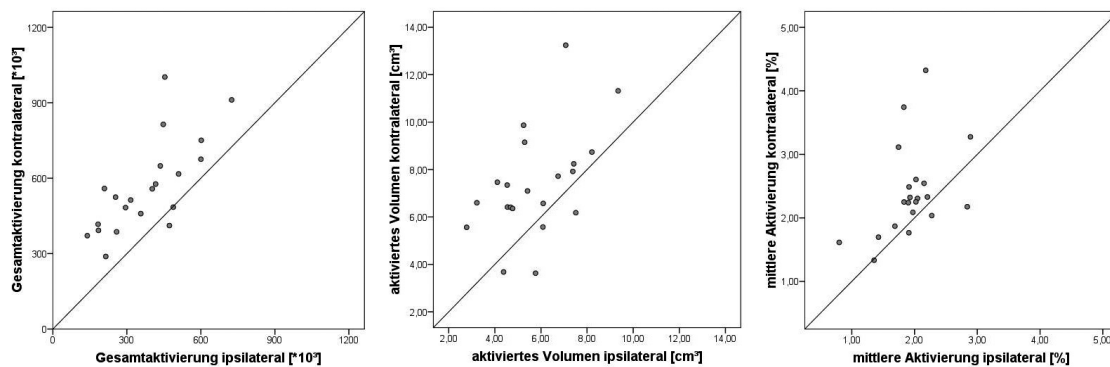


Abbildung 18: Darstellung der Aktivierungsparameter der Patienten als Diagramm. Aufgetragen ist die ipsilaterale gegen die kontralaterale Hemisphäre. Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

Die mittlere Aktivierung aller bis auf einen ($\Delta S / \sigma_{\Delta R} = 1,54\%$) untersuchten Patienten war, wie bei den Probanden, mehr als zweimal so hoch wie die Standardabweichung des Rauschsignals: Die mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ durch die Standardabweichung des Rauschsignals $\sigma_{\Delta R}$ geteilt ergab Werte zwischen 2,47% bis 8,54%, im Mittel $\overline{\Delta S} / \sigma_{\Delta R} = 3,83 \pm 1,34\%$. Die Messwerte sind im Anhang (Tabelle 26) aufgeführt.

3.3.3 Vergleich von Patientengruppe und Kontrollgruppe

Wie in Abbildung 19 dargestellt unterschied sich die ipsilaterale Gesamtaktivierung der Tumorgruppe signifikant von der der gemischten Kontrollprobanden ($p = 0,04$). Das ipsilaterale aktivierte Volumen der Tumorpatienten war um 16,5% kleiner als das der Kontrollgruppe. Der Unterschied war jedoch nicht mehr statistisch signifikant ($p=0,056$). Auch bezüglich der mittleren Aktivierung ipsilateral zeigte sich statistisch kein Unterschied. Es ließ sich ein Abfall der mittleren Aktivierung in der tumorbefallenen Hemisphäre um 31% gegenüber der der gemischten Probandengruppe beobachten.

Die Aktivierungsparameter des kontralateralen Sensomotorcortex der Patientengruppe unterschieden sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 16 zusammengetragen.

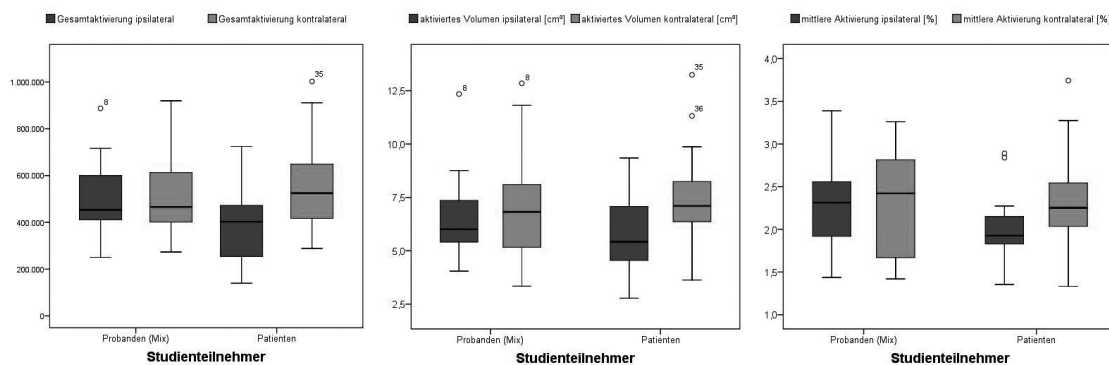


Abbildung 19: Die ipsilateralen und kontralateralen Aktivierungsparameter der Tumorgruppe im Vergleich zu denen der gemischten Probandengruppe. Gesamtaktivierung (links), aktivierte Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

Tabelle 16: Ergebnisse der statistischen Auswertung bei Vergleich der Patientengruppe mit der gemischten Probandengruppe.

Angegeben sind die Signifikanzen berechnet mit dem Mann-Whitney-Test für die drei Aktivierungsparameter ipsilateral und kontralateral sowie deren Asymmetriekoeffizienten.

	$\sum \Delta S_{ips}$	$\sum \Delta S_{kon}$	AC ($\sum \Delta S$) [%]	V_{ips} [cm ³]	V_{kon} [cm ³]	AC(V) [%]	$\overline{\Delta S}_{ips}$ [%]	$\overline{\Delta S}_{kon}$ [%]	AC($\overline{\Delta S}$) [%]
Signifikanz	0,039	0,561	<0,001	0,056	0,839	0,007	0,17	0,75	0,01

Der Asymmetriekoeffizient der Gesamtaktivierung bei den Tumorpatienten von $AC_{pat}(\sum \Delta S) = -42,4\%$ unterschied sich hoch signifikant ($p < 0,001$) von dem der gemischten Probanden ($AC_{prob}(\sum \Delta S) = 0,46\%$). Der Asymmetriekoeffizient des aktivierten Volumens bei den Tumorpatienten von $AC_{pat}(V) = -24,3\%$ unterschied sich ebenfalls signifikant ($p = 0,007$) von dem der gemischten Probanden ($AC_{prob}(V) = 4,54\%$). Der Asymmetriekoeffizient der mittleren Aktivierung bei den Tumorpatienten von $AC_{pat}(\overline{\Delta S}) = -19,5\%$ unterschied sich ebenfalls signifikant ($p = 0,01$) von dem der gemischten Probanden ($AC_{prob}(\overline{\Delta S}) = -0,21\%$).

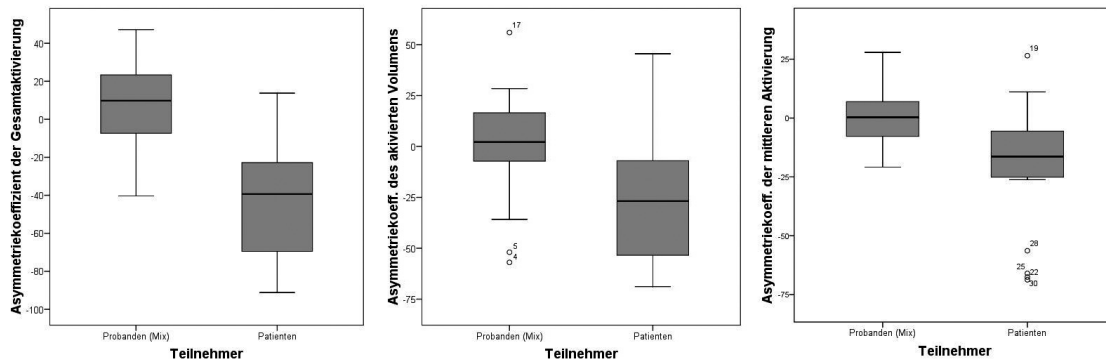


Abbildung 20: Die Asymmetriekoeffizienten der Tumorgruppe im Vergleich zu denen der gemischten Probandengruppe. Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.4 Einflussfaktoren auf die funktionelle Aktivierung bei Patienten mit Hirntumoren

Die einzelnen Quellwerte der untersuchten Patienten sind in im Anhang (Tabelle 27) aufgeführt.

3.4.1 Tumolvolumen

Das Volumen der untersuchten Tumoren betrug zwischen $2,5 \text{ cm}^3$ und 120 cm^3 bei einem Mittelwert von $28,2 \text{ cm}^3$.

Das Tumolvolumen korrelierte nicht mit dem Asymmetriekoeffizienten der BOLD-Aktivierungsparameter (Abbildung 21).

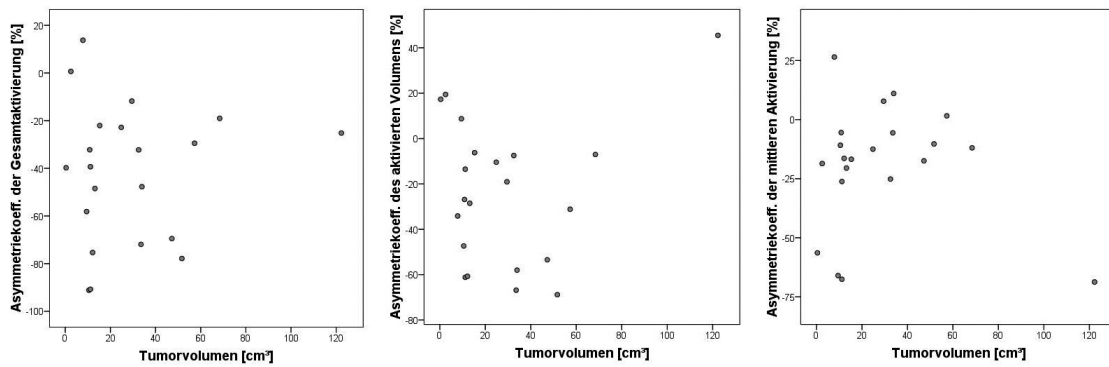


Abbildung 21: Darstellung des Einflusses des Tumorzvolumens auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.

Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der BOLD-Aktivierung gegen das Tumorzvolumen: Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.4.2 Tumorblutvolumen

Das mittlere, individuelle, fraktionale Blutvolumen im Tumor reichte von 0,7% bis 8,1% und betrug im Mittel aller Tumoren $3,4 \pm 1,58\%$.

Die Asymmetrie der BOLD-Signalamplitude $AC(\overline{\Delta S})$ zeigte eine inverse Korrelation mit dem fraktionalen Tumorblutvolumen ($p < 0,05$). Die Asymmetrie der mittleren Aktivierung war somit geringer ausgeprägt bei Patienten mit stärker vaskularisierten Tumoren (Abbildung 22):

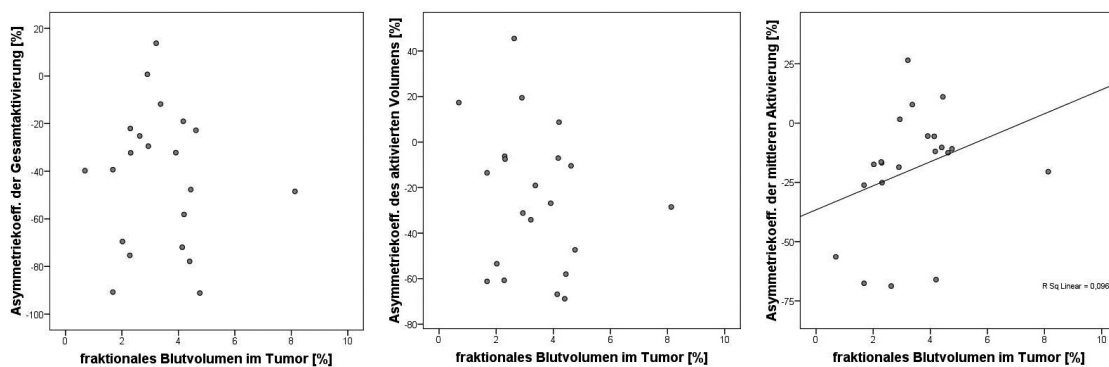


Abbildung 22: Darstellung des Einflusses des fraktionalen Tumorblutvolumens auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.

Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der BOLD-Aktivierung gegen das fraktionale Tumorblutvolumen: Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

Das mittlere Gesamtblutvolumen im Tumor reichte von 0,003 ml bis 3,216 ml und betrug im Mittel aller Tumoren $0,98 \pm 0,91$ ml.

Zwischen dem Gesamtblutvolumen und den Asymmetriekoeffizienten der Aktivierungsparameter zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Abbildung 23).

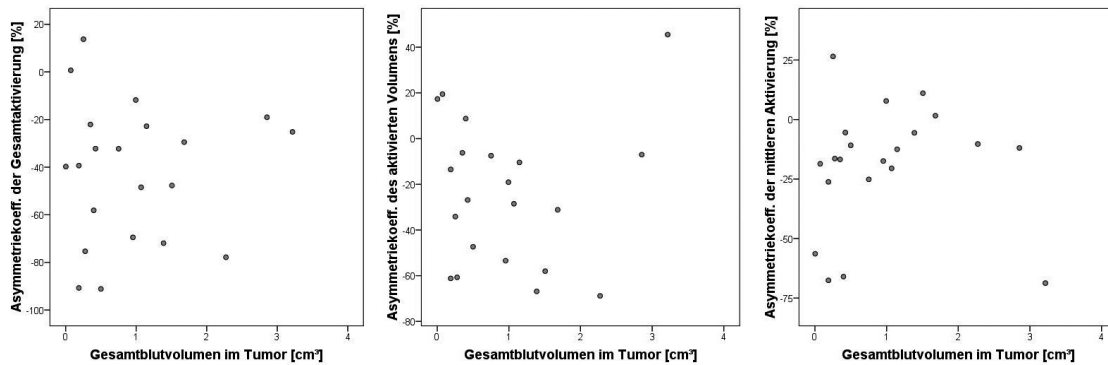


Abbildung 23: Darstellung des Einflusses des Gesamtblutvolumens im Tumor auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.

Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der BOLD-Aktivierung gegen das Gesamtblutvolumen im Tumor: Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.4.3 Tumorart

Die Tumoren waren unterteilt in 3 Gruppen (Tabelle 17): hochgradige Gliome (WHO III° und WHO IV°), niedriggradige Gliome (WHO II°) und Metastasen.

Tabelle 17: Auflistung der Asymmetriekoeffizienten der drei Aktivierungsparameter und des fraktionalen Blutvolumens getrennt nach Tumorart

	Metastasen	niedriggradige Gliome	hochgradige Gliome
$AC(\sum \Delta S) \pm SD$	$- 43,41 \pm 46,02$	$- 52,26 \pm 26,76$	$- 38,36 \pm 27,61$
$AC(V) \pm SD$	$- 3,52 \pm 37,96$	$- 33,35 \pm 23,7$	$- 25,57 \pm 33,12$
$AC(\overline{\Delta S}) \pm SD$	$- 28,6 \pm 24,4$	$-26,94 \pm 25,3$	$- 14,52 \pm 26,9$
rCBV \pm SD [%]	$2,78 \pm 2,04$	$2,12 \pm 0,52$	$3,98 \pm 1,5$

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Asymmetriekoeffizienten der Gesamtaktivierung, der mittleren Aktivierung oder des Volumens

des aktivierten Areals (Abbildung 24) die drei Tumorgruppen unterschieden sich jedoch signifikant hinsichtlich ihres fraktionales Blutvolumens ($p = 0,039$), betrachtet man nur die Gruppe der Gliome, so zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied des rCBV zwischen hochgradigen und niedriggradigen Gliomen ($p = 0,007$).

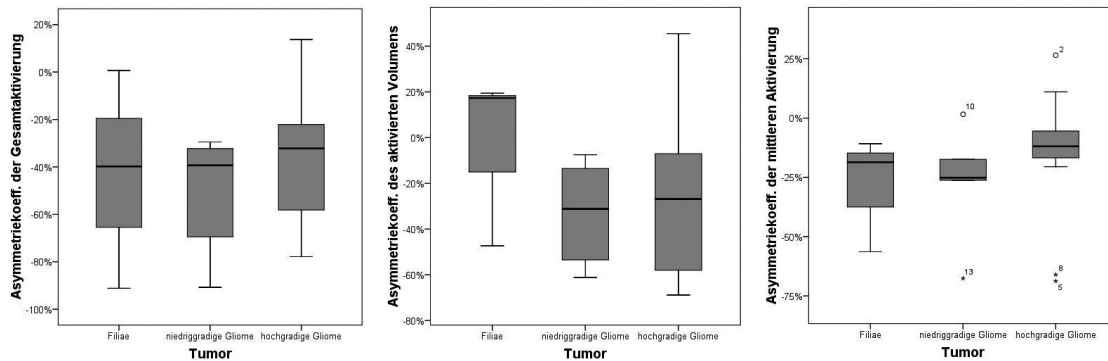


Abbildung 24: Die Asymmetriekoeffizienten der 3 verschiedenen Tumorguppen im Vergleich (Filiae, niedriggradige Gliome, hochgradige Gliome): Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.4.4 Abstand des Tumors vom Motorcortex

Der Abstand des Tumors vom Hand-Omega des Motorcortex betrug zwischen 0 mm und 37 mm. Die mittlere Distanz war $18 \pm 12,2$ mm groß.

Über die gesamte Streubreite der Distanzen zwischen Tumor und Motorcortex zeigte sich eine Erniedrigung der mittleren BOLD-Aktivierung und des aktivierten Areals in der tumortragenden Hemisphäre.

Es fand sich auch keine signifikante Korrelation ($p = 0,057$) zwischen dem Abstand des Tumors zum Motorcortex und dem Asymmetriekoeffizienten der Gesamtaktivierung (Abbildung 25): Als Trend zeigten die vom Tumor entfernter liegenden Motorkortices weniger Abweichung der BOLD-Signalamplitude als die dichter benachbarten.

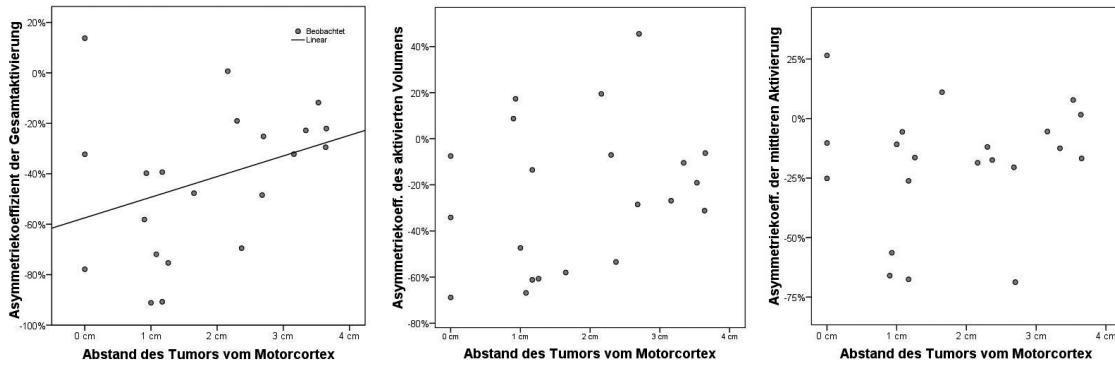


Abbildung 25: Darstellung des Einflusses des Abstandes des Motorcortex zum Tumor auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.

Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der BOLD-Aktivierung gegen den Abstand zwischen Tumor und Motorcortex: Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.4.5 Ödem

Das Volumen des Perifokalödems reichte von 5,4 cm³ bis 140,5 cm³ und betrug im Mittel 40,68 ± 34,07 cm³.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen des Ödems und den Asymmetriekoeffizienten der drei BOLD-Aktivierungsparameter gefunden werden (Abbildung 26).

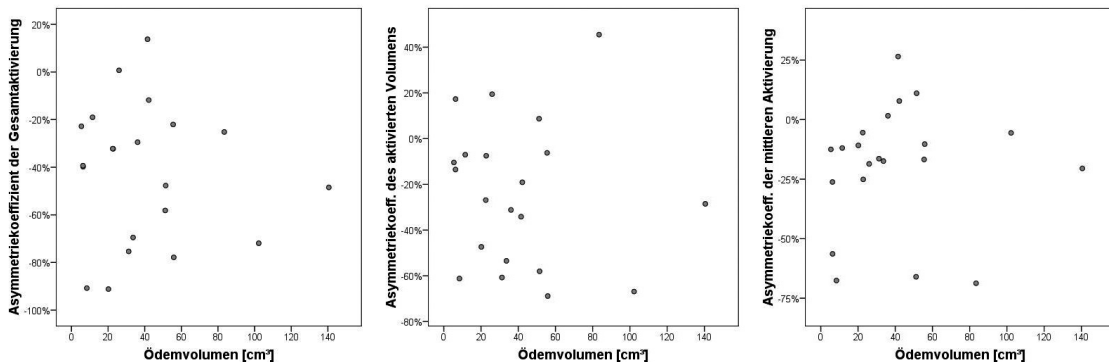


Abbildung 26: Darstellung des Einflusses des Ödemvolumens um den Tumor auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.

Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der BOLD-Aktivierung gegen das Volumen des peritumoralen Ödems: Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

Bei 13 Patienten lag der primäre sensomotorische Kortex innerhalb des Ödems. Bei den anderen 8 Patienten reichte das Ödem nicht an diesen Bereich heran. In Tabelle 18 sind die Ergebnisse aufgeführt.

Tabelle 18: Asymmetriekoeffizienten der drei Aktivierungsparameter getrennt nach Lage des Motorcortex im Ödem oder außerhalb des Ödems.

	$AC(\sum \Delta S)$		$AC(\overline{\Delta S})$		$AC(V)$	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Motorcortex im Ödem?						
Mittelwert [%]	-55,43	-21,21	-27,33	-6,74	-28,52	-17,39
SD	23,86	24,84	27,46	17,35	36,45	22,23
Signifikanz [p =]	0,003		0,268		0,301	

Diese Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Asymmetriekoeffizienten der mittleren Aktivierung oder des aktivierten Volumens. Die Asymmetrie der Gesamtaktivierung war jedoch signifikant ($p = 0,003$) stärker ausgeprägt, wenn der Motorcortex sich im Ödem befand (Abbildung 27).

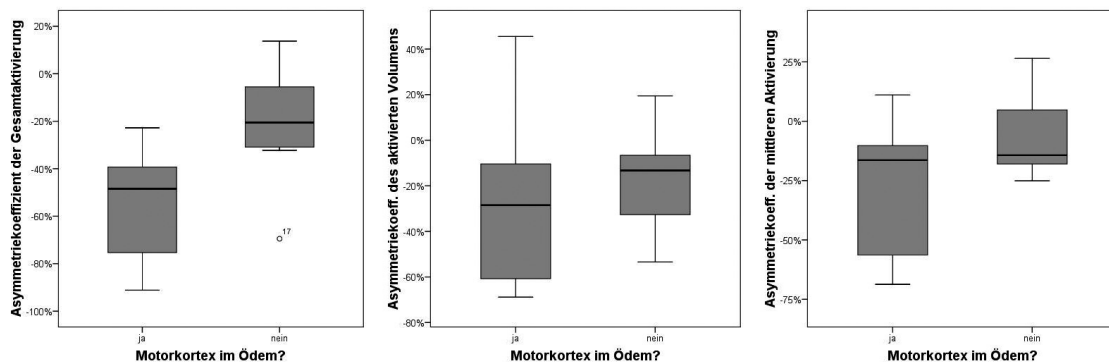


Abbildung 27: Die Asymmetriekoeffizienten bei Lage des Motorcortex im Ödem (linke Boxen) im Vergleich zu denen bei Lage des Motorcortex außerhalb des Ödems (rechte Boxen): Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

3.4.6 Sulcusvolumen

Das Volumen des Sulcus centralis war ipsilateral zum Tumor gegenüber der Gegenseite deutlich reduziert ($p < 0,006$). Das Volumen des Sulcus centralis reichte ipsilateral von $0,41 \text{ cm}^3$ bis $7,66 \text{ cm}^3$ und betrug im Mittel $3,59 \pm 1,71 \text{ cm}^3$ und kontralateral von $0,47 \text{ cm}^3$ bis $7,79 \text{ cm}^3$ und betrug im Mittel $4,72 \pm 1,68 \text{ cm}^3$ (Tabelle 19).

Tabelle 19: Volumen des Sulcus centralis (VoIS) der ipsilateralen (ips) und der kontralateralen (kon) Hemisphäre und Asymmetriekoeffizient (AC) von beiden Parametern

	$VoIS_{ips}$	$VoIS_{kon}$	AC
Mittelwert	3,59	4,72	-29,16
SD	1,71	1,68	36,66

Die Asymmetriekoeffizienten der Gesamtaktivierung und des aktivierten Volumens zeigten eine signifikante Korrelation zum Asymmetriekoeffizienten des Volumens des Sulcus centralis ($p < 0,05$). Der Asymmetriekoeffizient der mittleren Aktivierung zeigte keine signifikante Korrelation zum Asymmetriekoeffizienten des Sulcusvolumens (Abbildung 28).

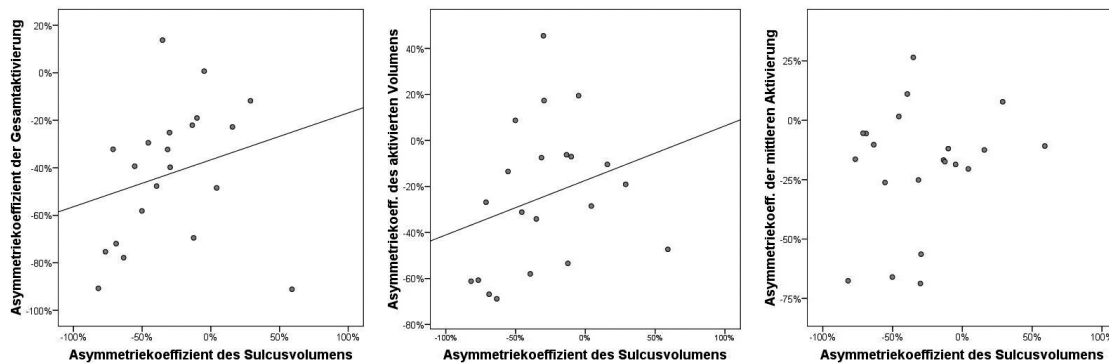


Abbildung 28: Darstellung des Einflusses der Asymmetrie des Volumens des Sulcus centralis als Maß der raumfordernden Wirkung des Tumors auf die Aktivierungsparameter als Diagramm. Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der BOLD-Aktivierung gegen den Asymmetriekoeffizienten des Sulcusvolumens: Gesamtaktivierung (links), aktiviertes Volumen (Mitte), mittlere Aktivierung (rechts).

4 Diskussion

Die fMRT ist inzwischen ein etabliertes Bildgebungsverfahren, welches in der klinischen Routine vor allem in der präoperativen Phase der Hirntumorchirurgie genutzt wird. Verschiedene Autoren beobachteten bei einem Teil ihrer Patienten in diesem Rahmen eine erschwerte oder gar keine Detektierbarkeit der funktionellen Aktivierung in der Nähe von Hirntumoren [Holodny1999, Holodny2000, Schreiber2000, Fujiwara2004].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mithilfe einer eigens entwickelten Auswertungsmethode den Einfluss von Hirntumoren auf den BOLD-Effekt zu belegen und zu quantifizieren. Um die Mechanismen dieser Einflussnahme näher zu beleuchten, sollten ferner verschiedene Charakteristiken der Tumoren in Relation zur Aktivierungsminderung gesetzt werden, speziell Vaskularisation, Tumorart, Massenwirkung und Perifokalödem.

Zum ersten Mal wurden die drei Aktivierungsparameter mittlere Aktivierung, aktiviertes Volumen und Gesamtaktivierung bei Patienten mit Hirntumoren und gesunden Probanden quantifiziert. Die Methode lieferte weitgehend unabhängig von der Wahl des VOI reproduzierbare Ergebnisse. Es zeigte sich eine diskrete Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre bei den Probanden, die sich mit einer statistischen Referenzmethode nicht darstellen ließ. Des Weiteren ließ sich mit der hier vorgestellten Methode bei allen Patienten Aktivierung in der Zentralregion der Tumortragenden Hemisphäre nachweisen. Es fand sich eine signifikant höhere Asymmetrie zwischen den Hemisphären der Tumorpatienten als zwischen denen der Kontrollgruppe. Die Aktivierung in der Tumortragenden Hemisphäre war deutlich reduziert, während sich kein Unterschied ergab zwischen der Aktivierung der Zentralregion der gesunden Hemisphäre der Tumorpatienten und der zentralen Aktivierung gesunder Probanden. Erstmals wurde in gleicher Sitzung auch das fraktionale Blutvolumen im Tumor quantifiziert und mit der Asymmetrie der funktionellen Aktivierung korreliert. Die Seitenasymmetrie der Aktivierungsstärke zeigte eine inverse Korrelation zum fraktionalen Blutvolumen im Tumor. Zudem zeigte sich eine stärkere Minderung der Aktivierung, wenn der Motorcortex innerhalb des Ödems lag, und ein kleinerer aktivierter Bereich, je stärker der Sulcus centralis komprimiert war. Die Größe der Tumors oder des Perifokalödems und der Abstand des Tumors vom Motorkortex ließen keinen Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der BOLD-Aktivierung erkennen.

Die hier verwandte Technik erlaubt uns, individuelle, reproduzierbare, quantitative Werte der mittleren Aktivierung und des aktivierten Volumens zu erzeugen. Die Technik verwendet ein A-priori-VOI, welches anhand der Parameterkarten der Signaldifferenz ausgewählt wurde. Alternativ besteht die Möglichkeit einer einfacheren, semiautomatischen Auswahl des VOI durch Anwendung statistischer Methoden auf denselben Datensatz, da gezeigt werden konnte, dass die Ergebnisse in dem weiten Bereich von VOI-Größen, der hier untersucht wurde, weitgehend unabhängig sind von der Wahl des VOI. Wurde das VOI jedoch deutlich überdimensioniert, stieg das aktivierte Volumen, während die mittlere Aktivierung geringer ausfiel. Dies ist erklärlich durch die Einbeziehung weiterer an motorischer Aktivität beteiligter Hirnareale, wie zum Beispiel

des prämotorischen Kortex (Brodmann-Areal (BA) 6) oder parietaler Kortexareale (BA 5, 7, 39, 40), die üblicherweise jedoch eine geringere Aktivierung zeigen als der primäre motorische Kortex [Mattay1998]. Häufig führen motorische Stimulationsparadigmen auch zu sensorischer Aktivierung und umgekehrt. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass die Gyri prae- und postcentralis nicht willkürlich trennbar sind [Dymarkowski1998]. Neurowissenschaftlich sind überlappende Funktionen dieser beiden Areale postuliert [Geyer1996] und mittels intraoperativer Stimulation belegt [Sobel1993]. Zudem wird kontrovers diskutiert, ob die sensorischen Reize während eines Finger-Tippen-Paradigmas zum Gesamtsignal beitragen. Jäncke et al. [Jäncke1998] konnten keinen Beitrag beobachten, während Stippich et al. [Stippich2000] eine regelhaft erhöhte kontralaterale Aktivierung des primären sensorischen Kortex nachweisen konnten. In unserer Studie haben wir daher auf den Versuch verzichtet, die motorische und sensorische Aktivierung zu trennen. Die Aktivierung umfasste immer die Aktivierung des primären motorischen und des primären sensorischen Kortex. Die Erhöhung der Signalamplitude und die Verminderung des aktivierten Volumens bei zu klein gewähltem VOI beruhen auf dem fehlenden Einschluss peripher an der primärmotorischen Aktivierung beteiligter Voxel.

Die in der vorliegenden Studie verwandte Methode normalisiert die Signaldifferenz auf den Signalwert, der über die Gesamtheit der Bilder einer fMRT-Messung mit der höchsten Frequenz oberhalb des Rauschens vorkommt. Der Vorteil dieser Art der Normalisierung ist, dass die große Ausgangsdatenmenge statistische Unsicherheiten weitgehend ausräumt. Alternativ lässt sich die Signaländerung voxelweise auf den Ausgangswert des Voxels normalisieren [Krings1999], um die Änderungen der Relaxivität berechnen zu können. Letzteres erlaubt eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Zentren und Aufnahmetechniken, ist aber bezüglich der Reduktion von Ungenauigkeiten, die durch Rauschen bedingt sind, dem hier verwandten Ansatz unterlegen, da der Normierung auf die maximale Frequenz ein 128^2 -mal so hohes Datenvolumen zur Verfügung steht.

Die Methode, die hier zur Auswertung der fMRT verwandt wurde, setzt Zweierlei voraus: Erstens dürfen in dem VOI keine Voxel mit einem Signalabfall unter Aktivität eingeschlossen sein. Solche „negativen Aktivierungen“ sind beschrieben [Allison2000, Bense2001, Rauch1998], wurden bisher jedoch nicht während eines Finger-Tapping-Paradigmas in der Nachbarschaft der kontralateralen Gyri prae- und postcentralis gefunden. Diese negativen Aktivierungen werden zumeist als Folge einer neuralen Inhibition gewertet [Bense2001], die in der untersuchten Region nur im sensorischen Kortex unter lang dauernder Applikation von Schmerzreizen in einer PET-Studie nachgewiesen wurde [Akbarian1992]. Solche „negativen Aktivierungen“ würden durch Ausschluss einer signifikanten Anzahl deaktivierter Voxel falsch erhöhte Werte der mittleren Aktivierung verursachen und eine Unterschätzung des aktivierten Volumens hervorrufen. Ein derartiges Phänomen konnte jedoch auf den Parameterkarten nicht beobachtet werden. Zum sicheren Ausschluss „negativer Aktivierungen“ empfiehlt sich die vorherige Anwendung statistischer Methoden. In der statistischen Auswertung der Probanden fand sich in keinem Fall eine „negative Aktivierung“ im interessierenden Bereich. Zweitens erfordert die Trennung der Signalverteilung in Rauschen und Aktivierung ein bestimmtes Signal-

zu-Rausch-Verhältnis der fMRT-Rohdaten. Die Anzahl der Voxel mit einem mittleren Signalanstieg unterhalb des Rauschlevels sollte möglichst klein sein. Wenn das mittlere statistische Rauschen kleiner ist als die mittlere Aktivierung, dann hat die resultierende Signalverteilung einen wesentlichen Anteil von Voxeln mit negativen Werten. Aktivierte Voxel mit Werten, die kleiner als Null sind, werden aber mit dieser Methode nicht berücksichtigt. Im vorliegenden Fall war die Summe der Standardabweichungen der Signalverteilungen von Rauschen und Aktivierung typischerweise kleiner als die mittlere Aktivierung. Die Anzahl der aktivierten Voxel mit negativen Werten kann abgeschätzt werden anhand der mittleren Aktivierung, der Standardabweichung der mittleren Aktivierung und der des Rauschens und bewegt sich im Falle der Probandenmessungen zwischen 5% und 12%, so dass eine Unterschätzung des aktivierten Volumens von 10% bis 24% resultiert. Es ist jedoch zu erwägen, ob es sinnvoll ist, solche Voxel als aktiviert zu klassifizieren. Eine extrem niedrige Aktivierungsstärke kann durch Partialvolumeneffekte verursacht sein oder es kann sich um Voxel handeln, die nur peripher in die neuronale Aktivierung einbezogen sind. Solche Voxel müssen eventuell nicht berücksichtigt werden und es könnte sogar sinnvoll sein, sie auszuschließen. Andererseits kann die sehr geringe Aktivierung auch durch ein nur geringes venöses Blutvolumen des Voxels verursacht sein und der Signalanstieg nur auf dem kapillären Anteil der Gefäßreaktion beruhen [Krings1999], sodass es in diesem Fall von Vorteil wäre, diese Voxel einzuschließen. Die Treffsicherheit der neuen Methode ist noch abschließend zu validieren, z.B. mittels Bildgebungstechniken, die es erlauben, hochauflösend den Blutfluss zu bestimmen.

Die Genauigkeit der neuen Auswertungsmethode war signifikant besser für die Werte der Aktivierungsstärke als für die des aktivierten Volumens und das aktivierte Volumen, das mit der statistischen Methode berechnet wurde, war deutlich größer als das, welches mit unserer VOI-basierten Technik bestimmt wurde. Der Hauptgrund für diese beiden Umstände dürfte in der Datenvorverarbeitung zu suchen sein. Die Bildglättung mit einem 3D-Gauß-Filter von 4mm FWHM verteilt die Aktivierung über ein größeres Volumen als das, aus dem sie eigentlich stammt. Hier wurde der kleinstmögliche Filterwert von ca. 2 Voxeln gewählt. Eine weitere Reduktion derartiger Partialvolumeneffekte durch Wahl eines kleineren Kernels ist somit nicht möglich. Als weitere Folge der Datenglättung wurden die statistischen Daten aus einem Cluster erzeugt, der eine große Anzahl nicht oder nicht nennenswert aktivierter Voxel enthielt. Im Gegensatz zu der VOI-Methode, bei der gezeigt werden konnte, dass die gemessene Aktivierungsstärke von der VOI-Größe als einzigem frei wählbaren Parameter nicht wesentlich abhängt, sind das Volumen des Clusters und die Parameter, die in der Software Brain-Voyager verwendet werden, untrennbar miteinander verbunden. Die Grenzen und die Größe des über den p-Wert definierten, aktivierten VOI hängen vom Rauschen und von Kopfbewegungen während der Messung ab. Ein höheres Rauschlevel oder Kopfbewegungen erniedrigen den p-Wert und damit auch die Größe des aktivierten Clusters. Dies sind mögliche Erklärungen dafür, warum die Technik in der Lage ist, signifikante Unterschiede in der Aktivierung beider Hemisphären gesunder Probanden, die ein Finger-Tapping-Paradigma ausführen, zu finden, während dies mittels der statistischen Referenzmethode nicht gelang.

Auch in anderen Studien mit motorischen Paradigmen, die statistische fMRT-Auswertungsverfahren verwandten, gelang es nicht, Unterschiede zwischen den Hemisphären zu finden [Cao1998, Cramer1997, Liu2005], obwohl Unterschiede bezüglich der Aktivierungsmuster der dominanten Hand gegenüber der nicht dominanten Hand beschrieben sind [Dassonville1997, Jäncke1998, Kim1993]. Die Probanden zeigten ein größeres aktiviertes Areal im primären sensomotorischen Kortex der linken als in der rechten Hemisphäre, wohingegen die mittlere Aktivierung, also die BOLD-Amplitude, keine signifikante Seitenasymmetrie zeigte. Das BOLD-Signal beruht auf der Gefäßreaktion auf neurale Aktivität [Grinvald1991, Villringer1994]. Diese Gefäßreagibilität sollte bei gesunden Probanden in beiden Hemisphären gleich gut funktionieren mit der Folge einer seitengleichen Signaldifferenz. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt. Eine größere mittlere Kortexoberfläche in histologischen Präparaten entlang der Gyri prae- und postcentralis der linken im Vergleich zur rechten Hemisphäre bei Rechtshändern ist in der Literatur vorbeschrieben [White1994]. Auch die Asymmetrie in 64% der Fälle mit einem mittleren Asymmetriekoeffizienten von 7,2% [White1994] stimmt mit unserer Standardabweichung überein. Mittels MR-Morphometrie an ausschließlich männlichen Probanden wurden Sulcustiefen von gleichem Ausmaß in beiden Hemisphären bis hin zu deutlichen Unterschieden gefunden [Amunts1996, Amunts2000]. Die Asymmetriekoeffizienten waren dabei aber kleiner als in unseren Messungen. Die Unterschiede können zum Beispiel daher resultieren, dass wir in der vorliegenden Arbeit das funktionell aktive Volumen gemessen haben, in den MR-Studien aber nur die reine Sulcustiefe gemessen wurde, unabhängig von der Ausdehnung der sensomotorischen Repräsentation. Basierend auf dem, was über die topischen Interaktionen zwischen Neuronen und ihren peripheren Zielorganen bekannt ist, sind volumetrische Messungen, die eine größere rechte Hand bei Rechtshändern zeigen konnten [Purves1994], eine mögliche Erklärung.

Die Abfolge der fMRT-Untersuchung war immer gleich und begann mit dem Finger-Tippen der rechten, bei dem Gros der Probanden somit der dominanten Hand. Es gibt Hinweise auf Habituationseffekte in der fMRT bei auditorischer Stimulation [Rabe2006]. Für die motorische Stimulation mittels eines Block-Design-Finger-Tippen-Paradigmas konnten wir bei wiederholter Messung desselben Probanden trotz Schwankungen in den Ergebnissen keine abnehmende Tendenz der Aktivierung im Verlauf erkennen und somit auch keine Habituation nachweisen. Eine Beeinflussung der Rechts-links-Testung bei den Probanden durch die Abfolge der Testaufgaben ist somit nicht anzunehmen. Auch andere Arbeitsgruppen konnten eine ähnliche Variation in der Anzahl der aktivierten Voxel bei wiederholten Messungen finden [Mattay1996]. Da bei den Patienten die Tumoren sowohl in der dominanten als auch in der nicht dominanten Hemisphäre vorkamen, berechnet sich der Asymmetriekoeffizient zum Teil mit der Aktivierung der dominanten Hemisphäre im Dividenden, zum Teil im Divisor, sodass die Asymmetrie betont oder gemildert sein kann durch die präexistente Asymmetrie aufgrund der Hemisphärendominanz. Der Unterschied in der Anzahl der Patienten, deren Tumor in der dominanten Hemisphäre lag, und derjenigen Patienten, bei denen er in der nicht dominanten Hemisphäre wuchs, war gering, sodass eine signifikante Beeinflussung des Gesamtergebnisses

durch diesen Effekt nicht anzunehmen ist.

Die Verwendung der fMRT bei Patienten mit Hirntumoren ist weit verbreitet und in verschiedenen Studien eine Beeinträchtigung der Aktivierbarkeit in der Nähe des Tumors postuliert: Carpentier et al. untersuchten 44 Patienten mit supratentoriellen Tumoren und zum Vergleich 22 gesunde Probanden mittels fMRT und beschrieben qualitativ die Veränderung der motorischen Aktivierungsmuster [Carpentier2001]. In einem Fallbericht beobachteten Holodny et al. eine verminderte BOLD-Aktivierung angrenzend an ein Glioblastom [Holodny1999]. In einer späteren Studie an 10 Patienten mit verschiedenen intra- und extraaxialen Tumoren konnten die Autoren dieses für die Gruppe der noch nicht operierten Tumoren bestätigen [Holodny2000]. In dieser Studie wurden zwar Ödemvolumen, Tumolvolumen und Abstand zum Tumor gemessen, eine Korrelation mit der Aktivierungsminderung wurde jedoch nicht durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurde die verminderte funktionelle Aktivierung ipsilateral zu einem Tumor zudem mit einer höheren Genauigkeit quantifiziert. Ulmer et al. fanden bei 27% von 50 Patienten mit cerebralen Läsionen in der Nähe eloquenter Areale ein vermindertes aktiviertes Volumen in der fMRT [Ulmer2004]. Roux et al. untersuchten 8 Patienten mit durch perirolandisches Tumorwachstum bedingten Paresen und konnten weder in der fMRT noch mittels direkter kortikaler Stimulation Restaktivität nachweisen. Sie fanden jedoch postoperativ eine rasche Verbesserung der Motorik und eine wiedererlangte Aktivierung in der fMRT [Roux2000]. Pujol et al. konnten bei 18% ihrer Patienten mit perirolandischen Tumoren keine fMRT-Aktivierung nachweisen und dies mit intraoperativen Stimulationsverfahren bestätigen. Auch bei diesen Patienten lag eine Parese vor und die Zentralregion war direkt durch den Tumor infiltriert [Pujol1998]. Fujiwara et al. fanden bei 3 von 12 Patienten ohne Paresen keine funktionelle Aktivierung und ein kleineres aktiviertes Areal bei 4 weiteren [Fujiwara2004]. Diese Studien verwenden zur Auswertung jedoch statistische Verfahren. Wie oben dargelegt führen Gauß-Filter und die willkürliche Wahl des Schwellenwertes bei der Verwendung der üblichen statistischen Methoden zu Variationen in der Ausdehnung des aktivierten Volumens. Je nach Wahl des Schwellenwertes werden mehr oder weniger Voxel als aktiviert erkannt und angezeigt [Yetkin1996, Beisteiner2000]. Mit der hier vorgestellten Methode ließ sich bei allen Patienten Aktivierung in der Zentralregion der tumortragenden Hemisphäre finden, auch bei einer Reduktion der Aktivierungsstärke von bis zu 50% im Vergleich zur gesunden Seite. Die VOI-basierte Auswertung scheint somit auch bei Patienten eine höhere Sensitivität zu bieten als die statistische Auswertung.

Während in den meisten anderen der oben erwähnten Studien mit Finger-Tippen-Paradigmen die Geschwindigkeit der Bewegungen nicht vorgegeben war, wurde in der hier vorgestellten Studie eine feste Tipp-Frequenz von 1 Hz mittels eines Metronoms vorgegeben und die Einhaltung der Tipp-Rate überwacht. Da in verschiedenen Studien eine Abhängigkeit der Amplitude und des Volumens der Aktivierung von der Tipp-Geschwindigkeit nachgewiesen werden konnte [Rao1996, Jäncke1998], ist denkbar, dass die unterschiedlichen Resultate der verschiedenen Untersuchungen auch durch unterschiedliche Tipp-Frequenzen mitbedingt sind. Zumal es nicht unwahrscheinlich ist, dass eine motorische Aufgabe auf der oftmals paretischen, tumorbefallenen Seite langsamer ausgeführt wird. Die aufgewendete Kraft beim Tippen zeigt

dagegen keinen Einfluss auf die Aktivierung [Dettmers1996] und wurde hier somit auch nicht vorgegeben oder überwacht.

Während wenig bekannt ist bezüglich der möglichen Mechanismen, die den BOLD-Effekt beeinflussen, gibt es doch zumindest Spekulationen. Da die BOLD-basierte fMRT eine indirekte Methode zur Darstellung der Hirnfunktion ist, kann die verminderte Aktivierung in der fMRT auf verschiedenen Ebenen verursacht sein. Auf oberster Ebene kann die neurovaskuläre Kopplung gestört sein, entweder auf der Ebene der Verbindung zwischen Neuron und Gefäß oder durch verminderte Reaktionsfähigkeit des Gefäßes. Des Weiteren können die Sauerstoffextraktion und damit das Verhältnis von oxygeniertem zu deoxygeniertem Hämoglobin verändert sein. Nicht zuletzt kann eine wirkliche Minderung der neuronalen Aktivität vorliegen. Hirntumoren verändern einige der für den BOLD-Kontrast ausschlaggebenden Eigenschaften des Hirngewebes: Sie induzieren die Proliferation pathologischer Gefäße in ihrer Umgebung, sodass sich Dichte, Kaliber und Topographie der kortikalen Blutgefäße ändern und sich das Blutvolumen erhöht. Die Blut-Hirn-Schranke ist gestört im Tumor und durchlässig in seiner Umgebung. Es resultiert ein vasogenes Ödem. PET-Studien an Patienten mit Gliomen haben eine erniedrigte Sauerstoffausschöpfung im Tumor und eine globale Erhöhung im Kortex finden können. In der gleichen Studie fand sich eine Erniedrigung des Blutflusses im Kortex [Beaney1985, Rhodes1983, Ito1982]. Innerhalb der Infiltrationszone ist die kortikale Ultrastruktur gestört. Präexistente Blutgefäße sind ihrer Gliascheide beraubt, da reaktive Astrozyten ihre Ausläufer retrahieren. Obwohl Neurone zunächst die Infiltration unbeschadet überstehen, selbst wenn sie von neoplastischen Zellen umgeben sind, wird ihr Kontakt zu Astrozyten und Kapillaren vermindert oder bricht ab. Der kortikale Neurotransmittergehalt und das biochemische Gleichgewicht (ATP, pH, Glukose, Laktat etc. [Hossmann1992, Linn1989]) sind verändert. Insbesondere ist die Freisetzung von Stickoxyd (NO) durch reaktive Astrozyten und Macrophagen an der Grenze zwischen Tumor und gesundem Gewebe potenziell in der Lage, den CBF zu erhöhen [Whittle1996]. Mit invasiven Methoden konnte gezeigt werden, dass das Blutvolumen im Hirn mit zunehmender Nähe zu einem Hirntumor geringer wird, während der interstitielle Wassergehalt ansteigt im Sinne eines perifokalen Ödems, und mit ihm der Druck im Gewebe [Penn1977]. Zudem wies eine Vorstudie mittels dynamischer MR-Perfusionsmessung ein reduziertes regionales Blutvolumen und verringerten regionalen cerebralen Blutfluss im perifokalen Ödem von Hirntumoren nach [Uematsu2003], was sich in manchen Fällen auch auf Parameterkarten des fraktionierten Blutvolumens nachweisen lässt (vergleiche Abbildung 1). Andere Studien konnten einen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant reduzierten Blutfluss im Perifokalödem jedoch nicht bestätigen [Ito1982]. Im Falle eines reduzierten Gefäßvolumens oder Blutflusses durch ein perifokales Ödem wäre eine Beeinträchtigung der BOLD-Signalamplitude in der Nähe eines Tumors anzunehmen. Überraschenderweise konnte in unserer Untersuchung keine signifikante Korrelation der BOLD-Signalamplitude mit der Asymmetrie der Volumina des Sulcus centralis als Maß der Massenwirkung des Tumors und des Perifokalödems gefunden werden, wohingegen das aktivierte Volumen und die Gesamtaktivierung mit zunehmender Kompression des Sulcus centralis stärker beeinträchtigt waren. Zudem war die Asymmetrie der Gesamtaktivierung

signifikant stärker ausgeprägt, wenn der Motorcortex im Ödem lag. Die Größe des Ödems war dabei irrelevant. Ein weiterer Hinweis darauf, dass die Massenwirkung des Tumors mit seinem Perifokalödem einer der zentralen Mechanismen ist, die den BOLD-Effekt beeinträchtigen, findet sich in einer Studie von Liu et al., in der auch in der Nähe extraaxialer Tumoren eine Verringerung der BOLD-Aktivierung beschrieben wurde [Liu2005]. Schreiber et al. fanden dagegen keinen signifikanten Zusammenhang der Massenwirkung zur Größe des aktivierten Volumens, haben aber im Unterschied zu unserer Studie als Maß für die Massenwirkung die Verlagerung des Handareals im Vergleich zur Gegenseite bestimmt [Schreiber2000]. Auch andere indirekte Parameter der Massenwirkung wie die Größe des Tumors oder des Ödems zeigten in dieser, übereinstimmend mit anderen Untersuchungen [Schreiber2000], keinen Zusammenhang mit der Verringerung der BOLD-Aktivierung. Es konnte jedoch eine verminderte Gesamtaktivierung gefunden werden, wenn das Ödem den Motorcortex erreichte. Schreiber et al. bestimmten nur das aktivierte Volumen und fanden in Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung keinen Unterschied zwischen den Patienten, deren Ödem den Motorcortex umfasste, und denjenigen Patienten, bei denen das nicht der Fall war [Schreiber2000]. Als mögliche Ursache wurde eine Kompression der Gefäße durch den im Ödem erhöhten Gewebsdruck und die konsekutive Verminderung des rCBV angeschuldigt. Da der BOLD-Effekt vor allem in den Kapillaren der oberflächlichen Schichten des Kortex und in den drainierenden Venolen an der Oberfläche entsteht, das Ödem sich aber vorwiegend im Marklager bemerkbar macht, ist die reine mechanische Kompression der Faserbahnen und ihrer Gefäßversorgung als Erklärung nicht ausreichend.

An einer Studie beim experimentellen C6-Gliom der Ratte sind mannigfaltige pathologische Veränderungen berichtet, die zur Beeinträchtigung der Hirnfunktion oder des BOLD-Effekts auf anderer Ebene beitragen können [Yang2007]: Unter anderem weist der vermehrte immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis des Von-Willebrand-Faktors als endothelialer Marker in der Umgebung des Tumors auf die verstärkte Angiogenese und die folgende erhöhte peritumorale Gefäßdichte hin [Yang2007]. Es ist umstritten, ob die pathologischen Gefäße in einem Tumor und in seiner unmittelbaren Umgebung die Fähigkeit haben, auf physiologische Reize angemessen zu reagieren. Während Pronin et al. abhängig vom Grad der Malignität Hinweise auf einen Verlust der Autoregulation finden [Pronin1997], konnte von einer anderen Autorengruppe mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gezeigt werden, dass auch bei verringerter BOLD-Antwort in Anwesenheit eines Tumors eine regelgerechte Gefäßreaktion vorliegen kann [Fujiwara2004]. Es besteht aber insbesondere in malignen Tumoren ein erhöhter Blutbedarf, der schon in Ruhe zu einer Weitstellung der direkt dem Tumor benachbarten und der intratumoralen Gefäße führt. Die ipsilaterale Perfusion in Ruhe ist vermindert entsprechend der Menge an Blut, die der Tumor aspiriert. Dies führt bereits unter Ruhebedingungen zu einer Erhöhung des CBF und des CBV im Sinne eines Steal-Effektes, sodass es auf neurale Aktivität hin nicht mehr zu einer ausreichenden BOLD-Antwort kommen kann. Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Studie eine inverse Korrelation der BOLD-Amplitude zum fraktionalem Blutvolumen des Tumors. Die BOLD-Amplitude von Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren war weniger stark beeinträchtigt als die von Patienten mit weniger stark perfundierten

Tumoren. Der Anteil des Tumors an der gesamten Blutversorgung ließ sich anhand des Gesamtblutvolumens des Tumors quantifizieren und zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Asymmetrie der BOLD-Aktivierung. Unsere Ergebnisse sprechen daher eher gegen die Theorie, dass der vermehrte Blutbedarf eines Tumors zur Minderung der BOLD-Antwort beiträgt. Bisher wurde nur in einer weiteren Studie zusammen mit einer fMRT auch eine Messung der Perfusion vorgenommen [Hou2006]. Dort wurde nur bei Glioblastomen eine Korrelation zwischen dem aktivierten Volumen und dem CBV gefunden, nicht aber bei den anderen untersuchten Tumorentitäten. Beide Werte wurden dort jedoch nicht absolut quantifiziert, sondern zur Gegenseite in Relation gesetzt. Einige Autoren beschreiben, dass Hirntumoren nicht nur lokal, sondern auch global zu einer Minderung der Hirnperfusion führen können [Ito1982, Beaney1985]. Eine Verminderung der Hirnperfusion bewirkt auch in Ruhe eine verminderte Oxygenierung des venösen Blutes. Nimmt man eine unverminderte vaskuläre Reaktion auf neurale Aktivität an [Fujiwara2004], so ändert sich das Verhältnis von deoxygeniertem zu oxygeniertem Blut stärker als unter normalen Bedingungen. Eine Änderung des Verhältnisses der BOLD-Aktivierungsparameter von gesunder zu Tumortragender Hemisphäre könnte somit theoretisch auch auf einer stärkeren BOLD-Amplitude auf der gesunden Seite beruhen. Der Vergleich der kontralateralen Aktivierung der Patienten mit der der gesunden Probanden zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die Asymmetrie der Aktivierung beruht demnach auf der Verminderung der BOLD-Aktivierung in der erkrankten Hemisphäre. Zudem kann theoretisch analog zu der global reduzierten Perfusion auch eine lokale Perfusionsminderung wie in der Nähe eines Hirntumors zu einer Erhöhung des BOLD-Effekts führen, wenn die Gefäßantwort nicht durch den Tumor alteriert ist oder durch Druck behindert wird. Die NIRS ist in der Lage, mit geringer örtlicher, aber hoher zeitlicher Auflösung nichtinvasiv über Änderungen der Lichtabsorption im Gewebe auf Änderungen in der Konzentration von oxygeniertem, deoxygeniertem und Gesamt-Hämoglobin zu schließen. Mittels NIRS konnte in der Nähe von Hirntumoren bei kortikaler Aktivierung teilweise statt eines Anstiegs ein Abfall des Anteils deoxygenierten Hämoglobins gezeigt werden [Fujiwara2004, Murata2004]. In diesen Fällen war auch das aktivierte Areal in der fMRT auf der Seite des Tumors im Vergleich zur Gegenseite verringert oder gar nicht darstellbar. Gleichzeitig berichten die Autoren über ein ansteigendes rCBF in der Aktivierungsphase und eine regelhafte Erregbarkeit bei intraoperativer Stimulation. Da die NIRS keine absolut quantifizierbaren Werte ergibt, kann nicht beantwortet werden, ob der Anstieg des rCBF zu gering ist, um einen Überschuss an oxygeniertem Hämoglobin zu liefern, oder ob es zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion in der aktivierten Region der tumortragenden Hemisphäre kommt. Unklar bleibt auch, wie es bei sinkendem Gehalt an oxygeniertem Hämoglobin bei einigen Patienten dennoch zu einem positiven BOLD-Signal kommen konnte.

Als weitere Effekte, die das BOLD-Signal beeinflussen, kommen direkte Einflüsse des Tumors auf die neurovaskuläre Kopplung infrage. Es ist z.B. nachgewiesen, dass Gliome eine große Menge des Neurotransmitters Glutamat freisetzen und somit eine Exzitotoxizität in der unmittelbaren Umgebung bewirken [Sontheimer2003]. Auch wenn einige Metastasen neuroendokrin aktiv sein können, so spricht das hier vorgestellte Ergebnis, dass auch

Metastasen regelhaft einen Einfluss auf die BOLD-Amplitude nehmen, gegen diese Theorie. Die Ausschüttung von Stickoxyden durch reaktive Astrozyten und Macrophagen an der Grenze zwischen Tumor und Hirngewebe führt zu einer Luxusperfusion [Whittle1996] und verminderter Sauerstoffausschöpfung. Bei niedriger Ausgangskonzentration an deoxygeniertem Hämoglobin kann der Anteil nur noch in geringerem Maße absinken, sodass ein geringerer BOLD-Kontrast die Folge ist. Für Einflüsse auf biochemischer Ebene ist eine begrenzte Reichweite anzunehmen. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation der Reduktion des BOLD-Effekts zum Abstand des Tumors vom Motorcortex. Über die gesamte Streubreite von direkter Infiltration der Zentralregion bis zu 37 mm Abstand zeigte sich eine deutliche Beeinträchtigung der Aktivierungsparameter. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Schreiber et al. überein [Schreiber2000]. Auch dort fand sich kein signifikanter Zusammenhang zum Abstand des Tumors vom Motorcortex.

Einen anderen Erklärungsansatz bietet die kortikale Plastizität. Sensomotorische Hirnaktivierung kann auch außerhalb der typischen Landmarken nachweisbar sein und unter dem Einfluss von Tumoren ihre Lokalisation und Ausdehnung ändern. Diese als cerebrale Plastizität und Reorganisation bezeichneten Adaptationsvorgänge des Gehirns können die Rekrutierung anatomisch benachbarter, aber auch neuer funktioneller Areale mit einbeziehen [Wunderlich1998, Carpentier2001, Krings2002, Bittar2000, Fandino1999, Lehericy2000]. Insbesondere wurden Verlagerungen der motorischen Repräsentation auf den ipsilateralen primären motorischen Kortex (Brodmann Area 4), den oberen parietalen Kortex (Area 5), das supplementärmotorische Areal (SMA, Teilgebiet der Area 6) und den prämotorischen Kortex (Teilgebiet der Area 6) beschrieben. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die fMRT in der Lage ist, kortikale Reorganisation zu beobachten [Holloway2000]. In einer Studie an 110 Patienten mit Tumoren in räumlicher Beziehung zur Zentralregion [Krings2002] zeigte der Motorcortex eine gering verminderte BOLD-Aktivierung bei Patienten mit moderater Parese und eine deutlicher verminderte Aktivierung bei ausgeprägter Parese. Daneben fanden sich Zeichen der Rekrutierung anderer kortikaler Areale als Ersatz der verlorenen Funktion: Bei Patienten mit Paresen war die BOLD-Aktivität in sekundären motorischen Zentren deutlich erhöht. Auch eine Aktivierung im primären motorischen Kortex der Gegenseite wurde beobachtet [Bittar2000] und lässt sich durch die Tatsache erklären, dass ca. 10% der absteigenden Fasern nicht zur Gegenseite kreuzen [Kuypers1964]. Kortikale Plastizität im somatosensorischen Kortex mit Rekrutierung der Gegenseite ist bereits bekannt aus Untersuchungen von Patienten nach einem ischämischen Insult [Cramer1997, Cao1998]. Holodny et al. beschrieben die Verlagerung des Broca-Sprachzentrums zur Gegenseite bei einem Patienten mit einem langsam wachsenden Astrozytom II [Holodny2002]. Auch verstärkte Aktivierung des SMA [Krings2002, Carpentier2001], der ipsilateralen Zentralregion [Roux1997] und des prämotorischen Kortex (PM) [Stippich2000] bei Patienten mit perirolandischen Tumoren sind beschrieben. Alle diese Zentren zeigen auch bei gesunden Probanden eine gewisse Aktivierung [Mattay1998], wobei ein großer Teil der Aktivierung auf der Planung und Vorbereitung der Bewegungen beruhen dürfte. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung sekundärer motorischer Zentren bei gesunden Probanden mit der Konzentration auf die

Tätigkeit [Juepter997] und mit der Komplexität der Aufgabenstellung [Rao1993] zunimmt. Darüber hinaus wird als Reaktion auf perirolandisches Tumorwachstum eine Verbreiterung der Handrepräsentation in der fMRT berichtet und als plastisches Ausweichen kortikaler Funktion in die direkte Nachbarschaft interpretiert [Yousry1995]. Korrespondierend konnte in einer PET-Studie bei niedriggradigen Astrozytomen eine Verschiebung der Handrepräsentation im Motorcortex von der Läsion weg gefunden werden [Wunderlich1998]. Eine Studie berichtet beim experimentellen C6-Gliom der Ratte pathologische Veränderungen, die auf die Induktion neuronaler Reorganisationsmechanismen hindeuten [Yang2007], darunter Marker der Synaptogenese als Hinweis auf eine kompensatorische Knüpfung neuer als Ersatz für durch den Tumor zerstörte Verbindungen. Die Reorganisation des motorischen Systems ist dabei abhängig vom zeitlichen Verlauf des Läsionswachstums [Baciu2003] und findet sich häufiger bei langsam wachsenden Pathologien. Die in der vorliegenden Studie gefundene stärkere Verminderung der funktionellen Aktivität im rolandischen Kortex bei Patienten mit weniger stark vaskularisierten Tumoren könnte somit auf einen zugrunde liegenden neuronalen Reorganisationsprozess hinweisen, da diese im Regelfall auch ein langsames Wachstum aufweisen, das einer funktionellen Reorganisation erst die nötige Zeit gibt [Yang2007]. Eine sorgfältige Evaluation von Art und Grad der Reorganisation ist entscheidend für die Abschätzung postoperativer funktioneller Defizite.

Eine nahe liegende Ursache für die Schwächung des BOLD-Effekts ist die invasive Natur der Gliome mit konsekutivem Verlust neuronaler Aktivität. Bei Infiltration des Tumors in den Motorcortex ist ein völliger Verlust der Aktivierbarkeit beschrieben [Schreiber2000, Holodny1999, Roux1999, Nitschke1999]. In der vorliegenden Untersuchung konnten bei allen Patienten auch bei Infiltration des primären Motorcortex durch den Tumor Aktivierungen nachgewiesen werden. Auch in anderen fMRT-Studien und mittels intraoperativer kortikaler Stimulation [Skirboll1996, Ojemann1996] sind Aktivierungen in infiltrierten Arealen gefunden worden. Neuroepitheliale Tumoren, zu denen auch die Gliome gehören, infiltrieren das angrenzende Hirnparenchym diffus. Dagegen sind Raumforderungen anderer Herkunft gegen das umgebende Hirngewebe abgegrenzt, auch auf mikroskopischer Ebene. Somit ist anzunehmen, dass gliale Tumoren die Gewebearchitektur des Gehirns verändern, wohingegen nichtgliale Tumoren sich nur über eine makroskopische Deformation auswirken können. Schreiber et al. haben die von ihnen untersuchten Raumforderungen nur nach glial und nicht glial getrennt [Schreiber2000] und konnten keine Beeinträchtigung des aktivierten Volumens angrenzend an nicht gliale Tumoren finden. Allerdings befanden sich unter den nicht glialen Raumforderungen neben 3 Metastasen und einem Meningiom auch 4 nicht neoplastische Raumforderungen (ein Abszess, zwei Kavernome und eine arteriovenöse Malformation). Dagegen ließ sich in der vorliegenden Untersuchung auch bei den Patienten mit Metastasen eine Minderung der Aktivierung nachweisen. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten in der fehlenden Einzelbetrachtung der Metastasen in der Untersuchung von Schreiber et al. liegen.

Limitierend bei der vorliegenden Studie ist, dass während des motorischen Paradigmas nur die Aktivität im kontralateralen primären sensomotorischen Areal gemessen wurde. Die Aktivierung weiterer sekundärer motorischer Zentren oder der ipsilateralen Zentralregion, die eventuell

kompensatorisch die verloren gegangene Funktion übernommen haben könnten, wurde nicht bestimmt. Der Abfall der relativen Deoxyhämoglobinkonzentration stellt die Grundlage des BOLD-Kontrastes dar [Villringer2000]. Malonek et al. beobachteten jedoch einen initialen Anstieg der Deoxyhämoglobinkonzentration während der ersten Sekunden funktioneller Aktivierung [Malonek1996]. Dieses Phänomen wird kontrovers diskutiert [Fransson1998], ist möglicherweise Folge einer Sauerstoffausschöpfung bevor die Kompensationsmechanismen greifen und kann zu einem kurzfristigen Abfall des BOLD-Signals in der fMRT führen [Menon1995]. Effekte der hämodynamischen Antwortfunktion, wie die Verzögerung der aktivitätsbezogenen Signalsteigerung oder der initiale kurze Signalabfall sowie der Nachweis eines eventuellen verzögerten Signalabfalls auf den Ausgangswert nach Beendigung der neuronalen Aktivität, werden mit der vorliegenden Auswertungsmethode nicht abgebildet. Die Berücksichtigung dieser Parameter mit ausreichender Genauigkeit ist zeitaufwendig, aber könnte die Ergebnisse der Methode noch weiter verbessern. Dies ließe sich durch den Einsatz von Kurvenanpassungen bewerkstelligen, die jedoch eher die Unwägbarkeit des Ergebnisses erhöhen würden, ohne die basalen Ergebnisse der Studie wesentlich zu beeinflussen.

Die hier vorgestellte Methode kann als einfaches quantitatives Verfahren vielen neurowissenschaftlichen Fragestellungen dienlich sein, zumal durch die einfachen, zugrunde liegenden Berechnungen die Implementierung in den üblicherweise hierfür genutzten Plattformen wie IDL oder Matlab (The MathWorks Inc., USA) und SPM (Statistical Parametric Mapping) schnell und unkompliziert möglich ist. Für den Einsatz in der präoperativen Routine ist sie jedoch nur bedingt geeignet und speziellen Fragestellungen vorbehalten. Durch die VOI-basierte Technik ist die Auswertung auf umschriebene Regionen begrenzt. Innerhalb des VOI kann die Anzahl der aktivierten Pixel und die Stärke der Aktivierung angegeben werden, nicht aber die Lokalisation der Aktivierung, da sich in einem weiten Bereich die Werte von Rauschen und Aktivierung überschneiden (vergleiche Abbildung 3) und keine Schwellenwerte verwendet werden, um diese zu trennen. Als Orientierung kann die Signaldifferenzkarte dienen (vergleiche Abbildung 6). Eine Anwendung kann die Methode aber finden, wenn die statistischen Methoden an erwarteter Stelle keine Aktivierung zeigen oder wenn die „wahre“ Ausdehnung eines aktivierten Areals dargestellt werden soll ohne Überzeichnung durch Gauß-Filter und ohne die Unsicherheit durch die willkürliche Wahl des Schwellenwertes. Durch die Quantifizierbarkeit kann nicht nur bestimmt werden, ob und wie stark der BOLD-Effekt im Rahmen einer Pathologie verändert ist, sondern auch die Entwicklung im Zeitverlauf beobachtet werden. Zusätzlich kann die Technik verwendet werden, um verschiedene fMRT-Techniken (Paradigmen, Hardware u.ä.) zu vergleichen. Aus praktischen Gründen sollte vorher eine statistische Auswertung erfolgen, um negative Aktivierungen auszuschließen und um das VOI zu definieren. Die Einfachheit der Methode ermöglicht es potentiellen Anwendern, schnell und einfach herauszufinden, ob sich ihre Daten für die Analyse mit dieser Methode eignen. Bei Patienten mit Hirntumoren kann die Methode zuverlässig die funktionelle Aktivierung nachweisen und ihre Intensität und Ausdehnung bestimmen. Die dabei beobachtete Beeinträchtigung des BOLD-Effekts in der Zentralregion der tumortragenden Hemisphäre scheinen Hirntumoren auf verschiedene Weisen bzw. durch eine Kombination verschiedener Faktoren zu generieren;

darunter Infiltration durch den Tumor mit folgender Reorganisation der motorischen neuronalen Netzwerke, Druck auf die Zentralregion durch Massenwirkung oder durch das Ödem im Sinne von Gewebsdruck und Veränderungen in der Hämodynamik des betroffenen Areals. Die Trennung der unterschiedlichen Mechanismen ist kompliziert und erfordert weitere Untersuchungen. Unsere Ergebnisse stützen die Forderung, fMRT-Daten allein nicht zur Festlegung von Resektionsgrenzen in der prächirurgischen Diagnostik zu verwenden. Hinzu kommt, dass sich die Lage von Hirnstrukturen intraoperativ ändern kann und somit präoperativ gewonnene Daten die intraoperativen Verhältnisse nicht mehr korrekt wiedergeben (brain shift). Die prächirurgische fMRT kann allerdings wertvolle Hilfen zur Prüfung der Operationsindikation durch Abschätzung der zu erwartenden operationsbedingten neurologischen Defizite und zur Planung des OP-Zugangswegs bieten. Diesbezüglich bleiben die statistischen Auswertungen vorerst die Methode der Wahl. Die damit erzeugten Ergebnisse der fMRT-Untersuchungen sollten aber mit höchster Sorgfalt und Vorsicht evaluiert werden, da eloquente Areale in der Nähe eines Hirntumors vermindert oder gar nicht zur Darstellung kommen können. Die hohe Sensitivität der hier vorgestellten Methode, mit der es im Gegensatz zu anderen Studien mit statistischer Auswertung gelang, bei allen Patienten die zentrale Aktivierung zu nachzuweisen, kann in Zweifelsfällen hilfreich sein.

5 Zusammenfassung

Um festzustellen, ob, wie stark und auf welche Weise Tumoren in der Nähe einer zu untersuchenden Region den BOLD-Kontrast (blood oxygen level dependent – BOLD) bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und damit die Darstellbarkeit der Aktivierung schmälern, wurde eine fMRT-Auswertungsmethode entwickelt, die es erlaubt, die Parameter der funktionellen Aktivierung zu quantifizieren. Diese wurde bei 18 gesunden Probanden und bei 22 Patienten mit streng einseitigen supratentoriellen Raumforderungen zur Auswertung einer fMRT des Sensomotorcortex angewendet. Die Größe des aktivierten Areal und die Aktivierungsstärke in der Zentralregion wurden quantifiziert und daraus wurde die Asymmetrie zwischen den Hemisphären berechnet. Zusätzlich wurden bei den Patienten folgende Parameter erhoben und mit der Asymmetrie der funktionellen Aktivierung korreliert: Blutvolumen im Tumor, Tumorart, Größe und Abstand des Tumors und seines Perifokalödems und die Kompression des Sulcus centralis .

Die entwickelte Methode erwies sich als geeignet, die kortikale Aktivierung zu quantifizieren. Bei der Auswertung der fMRT-Daten zeigte sich eine diskrete Asymmetrie des aktivierten Volumens zugunsten der linken Hemisphäre bei den Probanden, die sich mit einer statistischen Referenzmethode nicht darstellen ließ. Es fand sich eine signifikant höhere Asymmetrie der Aktivierungsparameter zwischen den Hemisphären der Tumorpatienten als zwischen denen der Kontrollgruppe. Die Aktivierung in der Tumortragenden Hemisphäre war deutlich reduziert, während sich kein Unterschied ergab zwischen der Aktivierung der Zentralregion der gesunden Hemisphäre der Tumorpatienten und der zentralen Aktivierung gesunder Probanden. Die Seitenasymmetrie der Aktivierungsstärke zeigte eine inverse Korrelation zum fraktionalem Blutvolumen im Tumor. Zudem zeigte sich eine stärkere Minderung der Aktivierung, wenn der Motorcortex innerhalb des Ödems lag, und ein kleinerer aktivierter Bereich, je stärker der Sulcus centralis komprimiert war. Die Größe der Tumors oder des Perifokalödems und der Abstand des Tumors vom Motorkortex ließen keinen Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der BOLD-Aktivierung erkennen.

Somit scheinen Hirntumoren durch eine Kombination verschiedener Faktoren den BOLD-Effekt zu beeinflussen, insbesondere durch Veränderungen in der Hämodynamik und durch Druck auf die Zentralregion, verursacht durch Massenwirkung oder erhöhten Gewebedruck.

6 Abstract

To find out information about the impact of brain tumors onto the blood oxygen level dependent (BOLD) signal functional magnetic resonance imaging in the motor cortex area was performed with finger tapping in 22 patients and 18 healthy controls. An a priori VOI based method was developed that allows quantifying the mean BOLD signal amplitude and the extent of activated volume. In patients additionally the following parameters were collected and were correlated with the asymmetry of the functional activation: Blood volume in the tumor, type of tumor, size and distance of the tumor and its surrounding edema and the compression of the central sulcus.

The new method proved to be able to quantify the functional activation. The evaluation revealed a significantly bigger activated volume of the left versus right hemisphere motor area in the control group. In the tumor group the activated volume and the mean signal amplitude ipsilateral was reduced. No difference was found between the activation of the central region of the healthy hemisphere of cancer patients and the central activation of healthy subjects. The mean signal amplitude shows a significant inverse correlation with the fractional blood volume in the tumor. Moreover, there was a greater reduction of activation when the motor cortex lies within the edema and a smaller area was activated, the stronger the central sulcus was compressed. The size of the tumor or of the surrounding edema and the distance of the tumor from the motor cortex were not related to the impairment of the BOLD activation.

Thus, brain tumors seem to influence the BOLD effect due to a combination of different factors, particularly by hemodynamic changes and by force on the central region in case of mass effect or increased tissue pressure.

7 Literatur

- Abramovitch R, Meir G, Neeman M: Neovascularization induced growth of implanted C6 Glioma multicellular spheroids: Magnetic Resonance Microimaging. *Cancer Research*. 1995, *55*, S. 1956–62.
- Akbarian S, Grüsser OJ, Guldin WO: Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol*. 1992, *326*, S. 423–41.
- Albert MS, Huang W, Lee JH, Patlak CS, Springer CS Jr: Susceptibility changes following bolus injections. *Magn Reson Med*. 1993, *29*, S. 700–8.
- Allison JD, Meador KJ, Loring DW, Figueroa RE, Wright JC: Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology*. 2000, *54*, S. 135–42.
- Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, Zilles K: Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage*. 1996, *4*, S. 216–22.
- Amunts K, Jäncke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K: Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*. 2000, *38*, S. 304–12.
- Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH, Rosen BR: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*. 1994, *191*, S. 41–51.
- Atlas SW, Howard RS 2nd, Maldjian J, Alsop D, Detre JA, Listerud J, D'Esposito M, Judy KD, Zager E, Stecker M: Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral gliomas: findings and implications for clinical management. *Neurosurgery*. 1996, *38*, S. 329–38.
- Baciu M, Le Bas JF, Segebarth C, Benabid AL: Presurgical fMRI evaluation of cerebral reorganization and motor deficit in patients with tumors and vascular malformations. *Eur J Radiol*. 2003, *46*, S. 139–46.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS: Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*. 1992, *25*, S. 390–7.

- Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, Hinks RS, Hyde JS: Spin-echo and gradient-echo EPI of human brain activation using BOLD contrast: a comparative study at 1.5 T. *NMR Biomed.* 1994, 7, S. 12–20.
- Barbier EL, den Boer JA, Peters AR, Rozeboom AR, Sau J, Bonmartin A: A model of the dual effect of gadopentetate dimeglumine on dynamic brain MR images. *J Magn Reson Imaging.* 1999, 10, S. 241–53.
- Baumann SB, Noll DC, Kondziolka DS, Schneider W, Nichols TE, Mintun MA, Lewine JD, Yonas H, Orrison WW Jr, Sclabassi RJ: Comparison of functional magnetic resonance imaging with positron emission tomography and magnetoencephalography to identify the motor cortex in a patient with an arteriovenous malformation. *J Image Guid Surg.* 1995, 1, S. 191–7.
- Beaney RP, Brooks DJ, Leenders KL, Thomas DGT, Jones T, Halnan KE: Blood flow and oxygen utilisation in the contralateral cerebral cortex of patients with untreated intracranial tumors as studied by positron emission tomography, with observations on the effect of decompressive surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985, 48, S. 310–9.
- Beisteiner R, Lanzenberger R, Novak K, Edward V, Windischberger C, Erdler M, Cunnington R, Gartus A, Streibl B, Moser E, Czech T, Deecke L: Improvement of presurgical patient evaluation by generation of functional magnetic resonance risk maps. *Neurosci Lett.* 2000, 290, S. 13–6.
- Belliveau JW, Kennedy DN: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science.* 1991, 254, S. 716–9.
- Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T, Dieterich M: Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol.* 2001, 85, S. 886–99.
- Berger MS, Cohen WA, Ojemann GA: Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 1990, 72, S. 383–7.
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM: Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology.* 1996, 46, S. 978–84.
- Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Reutens DC: Cortical motor and somatosensory representation: effect of cerebral lesions. *J Neurosurg.* 2000, 92, S. 242–8.

- Bloch F, Hansen WW, Packard M: The nuclear induction experiment. *Phys Rev.* 1946, *70*, S. 474.
- Bloch F: Nuclear induction. *Phys Rev.* 1946, *70*, S. 460.
- Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ: Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1991, *15*, S. 621–8.
- Bruening R, Kwong KK, Vevea MJ, Hochberg FH, Cher L, Harsh GR 4th, Niemi PT, Weisskoff RM, Rosen BR: Echo-planar MR determination of relative cerebral blood volume in human brain tumors: T1 versus T2 weighting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996, *17*, S. 831–40.
- Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer.* 1985, *56*, S. 1106–11.
- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM: Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke.* 1998, *29*, S. 112–22.
- Carpentier AC, Constable RT, Schlosser MJ, de Lotbinière A, Piepmeier JM, Spencer DD, Awad IA: Patterns of functional magnetic resonance imaging activation in association with structural lesions in the rolandic region: a classification system. *J Neurosurg.* 2001, *94*, S. 946–54.
- Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA: Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology.* 1988, *38*, S. 1371–4.
- Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1988, *22*, S. 465–73.
- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR: A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke.* 1997, *28*, S. 2518–27.
- Dassonville P, Zhu XH, Uurbil K, Kim SG, Ashe J: Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997, *94*, S. 14015–8.

den Boer JA, Hoenderop RK, Smink J, Dornseiffen G, Koch PW, Mulder JH, Slump CH, Volker ED, de Vos RA: Pharmacokinetic analysis of Gd-DTPA enhancement in dynamic three-dimensional MRI of breast lesions. *J Magn Reson Imaging*. 1997, 7, S. 702–15.

DESTATIS (Statistisches Bundesamt: Deutschland): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik, Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 27.1.2009, www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_1372/4/XWD_CUBE.DRILL/XWD_1402/D.390/43126.

Dettmers C, Connelly A, Stephan KM, Turner R, Friston KJ, Frackowiak RS, Gadian DG: Quantitative comparison of functional magnetic resonance imaging with positron emission tomography using a force-related paradigm. *Neuroimage*. 1996, 4, S. 201–9.

Dirnagl U, Niwa K, Lindauer U, Villringer A: Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. *Am J Physiol*. 1994, 267, S. 296–301.

Donahue KM, Krouwer HG, Rand SD, Pathak AP, Marszalkowski CS, Censky SC, Prost RW: Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. *Magn Reson Med*. 2000, 43, S. 845–53.

Dymarkowski S, Sunaert S, Van Oostende S, Van Hecke P, Wilms G, Demaerel P, Nuttin B, Plets C, Marchal G: Functional MRI of the brain: localisation of eloquent cortex in focal brain lesion therapy. *Eur Radiol*. 1998, 8, S. 1573–80.

Ebeling U, Schmid UD, Ying H, Reulen HJ: Safe surgery of lesions near the motor cortex using intra-operative mapping techniques: a report on 50 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992, 119, S. 23–8.

Engenhart-Cabillic R, Kortmann RD, Mehdorn M, Müller B, Reifenberger G, Schackert G, Warmuth-Metz M, Weller M: Zerebrale Metastasen. Hrsg.: Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. München, W. Zuckerschweidt Verlag, 2008, S. 379–93.

Essig M, Schoenberg SO, Schlemmer HP, Metzner R, van Kaick G: Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Neuroradiologie. *Radiologe*. 2000, 40, S. 849–57.

Fandino J, Kollias SS, Wieser HG, Valavanis A, Yonekawa Y: Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. *J Neurosurg*. 1999, 91, S. 238–50.

- Faraday M: Experimental researches in electricity. Band III.1. Replica BookSurge Publishing, 2005, § 2281.
- Fellner C, Schlaier J, Fellner F, Held P, Blank M, Schwerdtner J, Brawanski A, Kalender WA: Functional MR imaging of the motor cortex in healthy volunteers and patients with brain tumours: qualitative and quantitative results. *Röntgenpraxis*. 1999, 52, S. 3–14.
- Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent. *J Natl Cancer Inst*. 1990, 82, S. 4–6.
- Folkman J: The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol*. 1992, 3, S. 65–71.
- Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986, 83, S. 1140–4.
- Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hänicke W: Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging*. 1992, 2, S. 501–5.
- Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W: Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med*. 1993, 29, S. 139–44.
- Fransson P, Krüger G, Merboldt KD, Frahm J: Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans. *Magn Reson Med*. 1998, 39, S. 912–9.
- Fujiwara N, Sakatani K, Katayama Y, Murata Y, Hoshino T, Fukaya C, Yamamoto T: Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *Neuroimage*. 2004, 21, S. 1464–71.
- Gao JH, Miller I, Lai S, Xiong J, Fox PT: Quantitative assessment of blood inflow effects in functional MRI signals. *Magn Reson Med*. 1996, 36, S. 314–9.
- Geyer S, Ledberg A, Schorman T: Microstructure and function of the primary somatosensory cortex of man: an integrative study using cytoarchitectonic mapping and PET. *Hum Brain Mapping*. 1996, 3, S. 18.
- GMT (Glioma meta-analysis trialists group): Chemotherapy in adult high grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet*. 2002, 359, S. 1011–8.

- Göricke H, Jansen O: Fortschritte in der MR-Diagnostik von ZNS-Tumoren. Hrsg.: Essig M: Von der Morphologie zur Funktion. Konstanz, Schnetztor-Verlag, 2006 S. 57–65.
- Gregorie EM, Goldring S: Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. *J Neurosurg.* 1984, *61*, S. 1047–54.
- Grinvald A, Frostig RD, Siegel RM, Bartfeld E: High-resolution optical imaging of functional brain architecture in the awake monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991, *88*, S. 11559–63.
- Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM: The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke.* 1974, *5*, S. 630–9.
- Haacke EM, Hopkins A, Lai S, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R, Klein S, Thompson L, Detterman D, Tkach J, Lewin JS: 2D and 3D high resolution gradient echo functional imaging of the brain: venous contributions to signal in motor cortex studies. *NMR Biomed.* 1994, *7*, S. 54–62.
- Haacke EM, Lai S, Reichenbach JR, Kuppusamy K, Hoogenraad FGC, Takeichi H, Lin W: In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: A direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging. *Human Brain Mapping.* 1997, *5*, S. 341–6.
- Hackländer T, Hofer M, Reichenbach JR, Rascher K, Fürst G, Mödder U: Cerebral blood volume maps with dynamic contrast-enhanced T1-weighted FLASH imaging: normal values and preliminary clinical results. *J Comput Assist Tomogr.* 1996, *20*, S. 532–9.
- Hajnal JV, Myers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young IR, Bydder GM: Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med.* 1994, *31*, S. 283–91.
- Heiland S, Benner T, Debus J, Rempp K, Reith W, Sartor K: Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier. *Magn Reson Imaging.* 1999, *17*, S. 21–7.
- Hess KR: Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neuro-Oncol.* 1999, *42*, S. 227–31.

- Holloway V, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Porter DA, Boyd SG, Connelly A: The reorganization of sensorimotor function in children after hemispherectomy. A functional MRI and somatosensory evoked potential study. *Brain*. 2000, *12*, S. 2432–44.
- Holman BL, Devous MD Sr: Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med*. 1992, *33*, S. 1888–904.
- Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Maldjian JA, Kalnin AJ: Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999, *20*, S. 536.
- Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ: The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000, *21*, S. 1415–22.
- Holodny AI, Schulder M, Ybasco A, Liu WC: Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *J Comput Assist Tomogr*. 2002, *26*, S. 941–3.
- Hossmann KA, Linn F, Okada Y: Bioluminescence and fluoroscopic imaging of tissue pH and metabolites in experimental brain tumors of cat. *NMR Biomed*. 1992, *5*, S. 259–64.
- Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI: Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage*. 2006, *32*, S. 489–97.
- Hourani R, Brant LJ, Rizk T, Weingart JD, Barker PB, Horská A. Can proton MR spectroscopic and perfusion imaging differentiate between neoplastic and nonneoplastic brain lesions in adults? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008, *29*, S. 366-72.
- Ito M, Lammertsma AA, Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ, Heather JD, McKenzie CG, Thomas DGT, Jones T: Measurement of regional cerebral blood flow and oxygen utilization in patients with cerebral tumors using ¹⁵O and positron emission tomography: analytical techniques and preliminary results. *Neuroradiology*. 1982, *23*, S. 63–74.
- Jack CR Jr, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, Riederer SJ, Ehman RL, Hangiandreou NJ, Cascino GD: Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. *Radiology*. 1994, *190*, S. 85–92.

- Jack CR, Lee CC, Ward HA, Riederer SJ: The role of functional MRI in planning of perirolandic surgery. Hrsg.: Moonen CTW, Bandettini PA: Functional MRI. New Ed (August 2000) Berlin, Springer, 2000 S. 539–50.
- Jäncke L, Peters M, Schlaug G, Posse S, Steinmetz H, Müller-Gärtner H: Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1998, 6, S. 279–84.
- Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE: Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol.* 1997, 77, S. 1313–24.
- Kennan RP, Scanley BE, Innis RB, Gore JC: Physiological basis for BOLD MR signal changes due to neuronal stimulation: separation of blood volume and magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med.* 1998, 40, S. 840–6.
- Kety SS: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev.* 1951, 3, S. 1–41.
- Kety SS, Axel L, Hoop B: Principles of conventional techniques. Hrsg.: Le Bihan D: diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: Applications to functional MRI. Band 2. 1 New York, Lippincott Williams and Wilkins, 1995, S. 201–15.
- Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP: Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science.* 1993, 261, S. 615–7.
- Kim SG: Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med.* 1995, 34, S. 293–301.
- Klose U, Lotze M, Grodd W: Vergleich von Auswerteverfahren für die funktionelle Kernspintomographie. *Z Med Phys.* 1999, 9, S. 157–68.
- Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, Miller DC, Kelly PJ, Kricheff II: Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology.* 1999, 211, S. 791–8.

- Kober H, Nimsky C, Möller M, Hastreiter P, Fahlbusch R, Ganslandt O: Correlation of sensorimotor activation with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography in presurgical functional imaging: a spatial analysis. *Neuroimage*. 2001, *14*, S. 1214–28.
- Koenig SH, Spiller M, Brown RD III, Wolf GL: Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA). *Magn Reson Med*. 1986, *3*, S. 791–795.
- Kombos T, Suess O, Funk T, Kern BC, Brock M: Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000, *142*, S. 563–8.
- Kral T, Kurthen M, Schramm J, Urbach H, Meyer B. Stimulation mapping via implanted grid electrodes prior to surgery for gliomas in highly eloquent cortex. *Neurosurgery* 2007, *61*, S. 319-26.
- Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Cosgrove GR, Rosen BR: Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. *Neurology*. 1997, *48*, S. 1406–16.
- Krings T, Erberich SG, Roessler F, Reul J, Thron A: MR blood oxygenation level-dependent signal differences in parenchymal and large draining vessels: implications for functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999, *20*, S. 1907–14.
- Krings T, Töpper R, Willmes K, Reinges MHT, Gilsbach JM, Thron A: Activation in primary and secondary motor areas in patients with CNS neoplasms and weakness. *Neurology*. 2002, *58*, S. 381–90.
- Kumar, A., Welte, D, and Ernst, R. R: NMR Fourier zeugmatography.. *J Magn Reson*. 1975, *18*, S. 69–83.
- Kuschinsky W: Regulation of cerebral blood flow. Hrsg.: Oonen CW, Bandettini PA: *Functional MRI*. New Ed. (August 2000) Berlin, Springer, 2000, S. 15–24.
- Kuypers HG: The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function. *Prog Brain Res*. 1964, *11*, S. 178–202.

- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992, *89*, S. 5675–9.
- Kwong KK: Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. *Magn Reson Q*. 1995, *11*, S. 1–20.
- Larsson HB, Tofts PS: Measurement of blood-brain barrier permeability using dynamic Gd-DTPA scanning—a comparison of methods. *Magn Reson Med*. 1992, *24*, S. 174–6.
- Larsson HB, Fritz-Hansen T, Rostrup E, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O: Myocardial perfusion modeling using MRI. *Magn Reson Med*. 1996, *35*, S. 716–26.
- Laurienti PJ, Field AS, Burdette JH, Maldjian JA, Yen YF, Moody DM: Dietary caffeine consumption modulates fMRI measures. *Neuroimage*. 2002, *17*, S. 751–7.
- Lauterbur PC: Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973, *242*, S. 190–1.
- Lehéricy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, Auliac S, Clemenceau S, Sichez JP, Bitar A, Valery CA, Van Effenterre R, Faillot T, Srour A, Fohanno D, Philippon J, Le Bihan D, Marsault C: Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg*. 2000, *92*, S. 589–98.
- Leon SP, Folkerth RD, Black PM: Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer*. 1996, *77*, S. 362–72.
- Lev MH, Rosen BR: Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 1999, *9*, S. 309–31.
- Linn F, Seo K, Hossmann KA: Experimental transplantation gliomas in the adult cat brain. 3. Regional biochemistry. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989, *99*, S. 85–93.
- Liu WC, Feldman SC, Schulder M, Kalnin AJ, Holodny AI, Zimmerman A, Sinensky R, Rao S: The effect of tumour type and distance on activation in the motor cortex. *Neuroradiology*. 2005, *47*, S. 813–9.

- Lüdemann L, Hamm B, Zimmer C: Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2000, *18*, S. 1201–14.
- Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, Zimmer C: Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol*. 2001, *11*, S. 1231–41.
- Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Wust P, Zimmer C: Quantitative measurement of leakage volume and permeability in gliomas, meningiomas and brain metastases with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging*. 2005, *23*, S. 833–41.
- Lüdemann L, Warmuth C, Plotkin M, Förschler A, Gutberlet M, Wust P, Amthauer H: Brain tumor perfusion: Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging using T(1), T(2), and T(2)(*) contrast, pulsed arterial spin labeling, and H(2)(15)O positron emission tomography. *Eur J Radiol*. 2008, *Mar 21*, [Epub ahead of print].
- Mackert BM, Wübbeler G, Leistner S, Uludag K, Obrig H, Villringer A, Trahms L, Curio G: Neurovascular coupling analyzed non-invasively in the human brain. *Neuroreport*. 2004, *15*, S. 63-6.
- Majos A, Tybor K, Stefańczyk L, Góraj B: Cortical mapping by functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors. *Eur Radiol*. 2005, *15*, S. 1148–58.
- Maldjian JA, Schulder M, Liu WC, Mun IK, Hirschorn D, Murthy R, Carmel P, Kalnin A: Intraoperative functional MRI using a real-time neurosurgical navigation system. *J Comput Assist Tomogr*. 1997, *21*, S. 910–2.
- Malonek D, Grinvald A: Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*. 1996, *272*, S. 551–4.
- Mansfield P, Maudsley AA: Medical imaging by NMR. *Br J Radiol*. 1977, *50*, S. 188–94.
- Mattay VS, Frank JA, Santha AK, Pekar JJ, Duyn JH, McLaughlin AC, Weinberger DR: Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging. *Radiology*. 1996, *201*, S. 399–404.
- Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Santha AK, Van Horn JD, Tallent KA, Frank JA, Weinberger DR: Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study. *Psychiatry Res*. 1998, S. 7–22.

- Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Uğurbil K: BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med.* 1995, *33*, S. 453–9.
- Morioka T, Yamamoto T, Mizushima A, Tombimatsu S, Shigeto H, Hasuo K, Nishio S, Fujii K, Fukui M: Comparison of magnetoencephalography, functional MRI, and motor evoked potentials in the localization of the sensory-motor cortex. *Neurol Res.* 1995, *17*, S. 361–7.
- Mosso A: Ueber den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig, Verlag von Veit, 1881.
- Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, Morris GL 3rd, Swanson SJ, Reichert K, Cox R, Haughton VM: Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurgery.* 1996, *39*, S. 515–21.
- Mulderink TA, Gitelman DR, Mesulam MM, Parrish TB: On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *Neuroimage.* 2002, *15*, S. 37–44.
- Murata Y, Sakatani K, Katayama Y, Fujiwara N, Hoshino T, Fukaya C, Yamamoto T: Decreases of blood oxygenation level-dependent signal in the activated motor cortex during functional recovery after resection of a glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004, *25*, S. 1242–6.
- Nielson KA, Langenecker SA, Ross TJ, Garavan H, Rao SM, Stein EA: Comparability of functional MRI response in young and old during inhibition. *Neuroreport.* 2004, *15*, S. 129–33.
- Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Moller M, Ulmer S, Tomandl B, Fahlbusch R: Integration of functional magnetic resonance imaging supported by magnetoencephalography in functional neuronavigation. *Neurosurgery.* 1999, *44*, S. 1249–56.
- Nitschke MF, Melchert UH, Hahn C, Otto V, Arnold H, Herrmann HD, Nowak G, Westphal M, Wessel K: Preoperative functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the motor system in patients with tumours in the parietal lobe. *Acta Neurochir (Wien).* 1998, *140*, S. 1223–9.

- NOA (Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society): NOA-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2003, *21*, S. 3276–84.
- NOA (Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft): Gliome. Hrsg.: Diener HC, Putzki N: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. überarbeitete Auflage Stuttgart , Georg Thieme Verlag, 2008.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990, *87*, S. 9868–72.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992, *89*, S. 5951–5.
- Oja JM, Gillen J, Kauppinen RA, Kraut M, van Zijl PC: Venous blood effects in spin-echo fMRI of human brain. *Magn Reson Med.* 1999, *42*, S. 617–26.
- Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL: Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery.* 1996, *39*, S. 253–9.
- Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, Leach MO, Dearnaley DP, Husband JE: Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol.* 2000, *55*, S. 99–109.
- Parker GJ, Suckling J, Tanner SF, Padhani AR, Revell PB, Husband JE, Leach MO: Probing tumor microvascularity by measurement, analysis and display of contrast agent uptake kinetics. *J Magn Reson Imaging.* 1997, *7*, S. 564–74.
- Pauling L, Coryell CD: The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1936, *22*, S. 210–6.
- Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain.* 1937, *60*, S. 389–443.
- Penn RD, Kurtz D: Cerebral edema, mass effects, and regional blood volume in man. *J Neurosurg.* 1977, *46*, S. 282–9.

- Plate KH, Breier G, Risau W: Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathology*. 1994, 4, S. 207–18.
- Posner JB: Management of brain metastases. *Rev Neurol*. 1992, 148, S. 477–87.
- Pronin IN, Holodny AI, Kornienko VN, Petraikin AV, Golovanov AV, Lee HJ: The use of hyperventilation in contrast-enhanced MR of brain tumors. *AJNR, Am J Neuroradiol*. 1997, 18, S. 1705–8.
- Puce A, Constable RT, Luby ML, McCarthy G, Nobre AC, Spencer DD, Gore JC, Allison T: Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. *J Neurosurg*. 1995, 83, S. 262–70.
- Pujol J, Conesa G, Deus J, Vendrell P, Isamat F, Zannoli G, Martí-Vilalta JL, Capdevila A: Presurgical identification of the primary sensorimotor cortex by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 1996, 84, S. 7–13.
- Pujol J, Conesa G, Deus J, López-Obarrio L, Isamat F, Capdevila A: Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J Neurosurg*. 1998, 88, S. 863–9.
- Pujol J, Deus J, Acebes JJ, Villanueva A, Aparicio A, Soriano-Mas C, Ortiz H, Conesa G: Identification of the sensorimotor cortex with functional MRI: frequency and actual contribution in a neurosurgical context. *J Neuroimaging*. 2008, 18, S. 28–33.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV: Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev*. 1946, 69, S. 37–38.
- Purves D, White LE, Andrews TJ: Manual asymmetry and handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994, 91, S. 5030–2.
- Rabe K, Michael N, Kugel H, Heindel W, Pfleiderer B: fMRI studies of sensitivity and habituation effects within the auditory cortex at 1.5 T and 3 T. *J Magn Reson Imaging*. 2006, 23, S. 454–8.
- Ramsey NF, Kirkby BS, Van Gelderen P: Functional mapping of human sensorimotor cortex with 3D BOLD fMRI correlates well with H₂-15O PETrCBF. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996, 16, S. 755–64.

- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD, Wong E, Haughton V, Hyde J: Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*. 1993, *43*, S. 2311–8.
- Rao SM, Bandettini PA, Binder JR, Bobholz JA, Hammeke TA, Stein EA, Hyde JS: Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996, *16*, S. 1250–4.
- Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, McInerney S, Heckers S, Savage CR: Thalamic deactivation during early implicit sequence learning: a functional MRI study. *Neuroreport*. 1998, *9*, S. 865–70.
- Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ: Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1994, *193*, S. 637–641.
- Rhodes CG, Wise RJS, Gibbs JM, Frackowiak SJ, Hatazawa J, Palmer AJ, Thomas DGT, Jones T: In vivo disturbance of oxidative metabolism of glucose in human cerebral gliomas. *Ann Neurol*. 1983, *14*, S. 614–26.
- Riecker A, Grodd W, Klose U, Schulz JB, Gröschel K, Erb M, Ackermann H, Kastrup A: Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003, *23*, S. 565–73.
- RKI (Robert Koch Institut): Datenbankabfragen. Dachdokumentation Krebs. 3.2.2009, www.rki.de/cln_091/nn_204086/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Rangordnung.
- Roberts HC, Roberts TP, Bollen AW, Ley S, Brasch RC, Dillon WP: Correlation of microvascular permeability derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic grade and tumor labeling index: a study in human brain tumors. *Acad Radiol*. 2001, *8*, S. 384–91.
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ: Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med*. 1990, *14*, S. 249–65.
- Rosen BR, Belliveau JW, Aronen HJ, Kennedy D, Buchbinder BR, Fischman A, Gruber M, Glas J, Weisskoff RM, Cohen MS, Hochberg FH, Brady JT : Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. *Magn Reson Med*. 1991, *22*, S. 293–303.

- Ross MH, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, Maas LC, Mendelson JH, Mello NK, Cohen BM, Levin JM: Age-related reduction in functional MRI response to photic stimulation. *Neurology*. 1997, *48*, S. 173–6.
- Roux FE, Ranjeva JP, Boulanouar K, Manelfe C, Sabatier J, Tremoulet M, Berry I: Motor functional MRI for presurgical evaluation of cerebral tumors. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997, *68*, S. 106–11.
- Roux FE, Boulanouar K, Ranjeva JP, Tremoulet M, Henry P, Manelfe C, Sabatier J, Berry I: Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in rolandic low-grade astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999, *141*, S. 71–9.
- Roux FE, Boulanouar K, Ibarrola D, Tremoulet M, Chollet F, Berry I: Functional MRI and intraoperative brain mapping to evaluate brain plasticity in patients with brain tumours and hemiparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000, *69*, S. 453–63.
- Roy CS, Sherrington CS: On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890, *11*, S. 85–108.
- Rumeau C, Tzourio N, Murayama N, Peretti-Viton P, Levrier O, Joliot M, Mazoyer B, Salamon G: Location of hand function in the sensorimotor cortex: MR and functional correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994, *15*, S. 567–72.
- Scherer HJ: The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain*. 1940, *63*, S. 1–35.
- Schlegel U, Thiel E: Zerebrale Lymphome. Hrsg.: Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. München, W. Zuckerschwerdt Verlag, 2008, S. 188–94.
- Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, Hennig J: The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000, *21*, S. 1055–63.
- Schulder M, Maldjian JA, Liu WC, Holodny AI, Kalnin AT, Mun IK, Carmel PW: Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensorimotor cortex. *J Neurosurg*. 1998, *89*, S. 412–8.
- Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR: Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery*. 1996, *38*, S. 678–84.

- Sobel DF, Gallen CC, Schwartz BJ, Waltz TA, Copeland B, Yamada S, Hirschkoﬀ EC, Bloom FE: Locating the central sulcus: comparison of MR anatomic and magnetoencephalographic functional methods. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993, *14*, S. 915–25.
- Sontheimer H: Malignant gliomas: perverting glutamate and ion homeostasis for selective advantage. *Trends Neurosci.* 2003, *26*, S. 543–9.
- Sorensen GA, Reimer P: Perfusion imaging in clinical practice: Intracranial tumors. Hrsg.: Schering AG: Cerebral MR perfusion imaging. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2000, S. 85–117.
- Stapleton SR, Kiriakopoulos E, Mikulis D, Drake JM, Hoffman HJ, Humphreys R, Hwang P, Otsubo H, Holowka S, Logan W, Rutka JT: Combined utility of functional MRI, cortical mapping, and frameless stereotaxy in the resection of lesions in eloquent areas of brain in children. *Pediatr Neurosurg.* 1997, *26*, S. 68–82.
- Steinke B: Maligne Gliome. Hrsg.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Leitlinien: Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 4.2.2009, www.dgho.de/informationen/leitlinien/solide-tumore.
- Stippich C, Freitag P, Kassubek J, Sörös P, Kamada K, Kober H, Scheffler K, Hopfengärtner R, Bilecen D, Radü EW, Vieth JB: Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *Neuroreport.* 1998, *9*, S. 1953–7.
- Stippich C, Kapfer D, Hempel E, Borgulya G, Bongers A, Heiland S, Sartor K: Robust localization of the contralateral precentral gyrus in hemiparetic patients using the unimpaired ipsilateral hand: a clinical functional magnetic resonance imaging protocol. *Neurosci Lett.* 2000, *285*, S. 155–9.
- Stippich C, Heiland S, Tronnier V, Mohr A, Sartor K: Klinische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): Physiologische Grundlagen, technische Aspekte und Anforderungen für die klinische Anwendung. *Rofo.* 2002, *174*, S. 43–9.
- Stippich C, Kress B, Ochmann H, Tronnier V, Sartor K: Prächirurgische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit rolandischen Hirntumoren: Indikation, Untersuchungsstrategie, Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Anwendung. *Rofo.* 2003, *175*, S. 1042–50.

- Strich G, Hagan PL, Gerber KH, Slutsky RA: Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology*. 1985, *154*, S. 723–6.
- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T (ALA-Glioma Study Group): Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008, *62*, S. 564–76.
- Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, Liang L, Ushio Y, Takahashi M: Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000, *21*, S. 901–9.
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ushio Y, Takahashi M: Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001, *22*, S. 1306–15.
- Taylor L, Jones L: Effects of lesions invading the postcentral gyrus on somatosensory thresholds on the face. *Neuropsychologia*. 1997, *35*, S. 953–61.
- Tofts PS, Kermode AG: Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991, *17*, S. 357–67.
- Tofts PS: Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1997, *7*, S. 91–101.
- Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM: Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999, *10*, S. 223–32.
- Uematsu H, Maeda M, Sadato N, Matsuda T, Ishimori Y, Koshimoto Y, Yamada H, Kimura H, Kawamura Y, Matsuda T, Hayashi N, Yonekura Y, Ishii Y: Vascular permeability: quantitative measurement with double-echo dynamic MR imaging-theory and clinical application. *Radiology*. 2000, *214*, S. 912–7.

- Uematsu H, Maeda M, Sadato N, Matsuda T, Ishimori Y, Koshimoto Y, Kimura H, Yamada H, Kawamura Y, Yonekura Y, Itoh H: Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001, *22*, S. 1915–9.
- Uematsu H, Maeda M, Itoh H: Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas evaluated by dynamic perfusion weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2003, *13*, S. 758–62.
- Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller WM, Ugurel MS, Kocak M, Mark LP: Pseudo-reorganization of language cortical function at fMR imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003, *24*, S. 213–7.
- Ulmer JL, Hacein-Bey L, Mathews VP, Mueller WM, DeYoe EA, Prost RW, Meyer GA, Krouwer HG, Schmainda KM: Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. *Neurosurgery.* 2004, *55*, S. 569–81.
- Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, Wheeler T, Hedlund LW, Spritzer CE, Coleman RE: MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study. *Magn Reson Med.* 1997, *38*, S. 981–9.
- Verstraete KL, De Deene Y, Roels H, Dierick A, Uyttendaele D, Kunnen M: Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging – parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology.* 1994, *192*, S. 835–43.
- Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ: Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med.* 1988, *6*, S. 164–74.
- Villringer A, Planck J, Stodieck S, Bötzel K, Schleinkofer L, Dirnagl U: Noninvasive assessment of cerebral hemodynamics and tissue oxygenation during activation of brain cell function in human adults using near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 1994, *345*, S. 559–65.
- Villringer A: Physiological changes during brain activation. Hrsg.: Moonen CW, Bandettini PA: *Functional MRI.* Berlin, Springer, 2000 S. 3–14.

- Warmuth C, Gunther M, Zimmer C: Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003, *228*, S. 523–32.
- Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol*. 1993, *143*, S. 401–9.
- Weidner N: Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 1995, *36*, S. 169–80.
- Weller M: Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters . München, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2004, S. 2–16.
- Wenz F, Rempp K, Hess T, Debus J, Brix G, Engenhart R, Knopp MV, van Kaick G, Wannemacher M: Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1996, *166*, S. 187–93.
- Wesseling P, Ruiter DJ, Burger PC: Angiogenesis in brain tumors; pathobiological and clinical aspects. *J Neurooncol*. 1997, *32*, S. 253–65.
- Westphal M: Epidemiologie und Ätiopathogenese. Hrsg.: Schlegel U, Weller M, Westphal M: Neuroonkologie. 2. erweiterte Auflage Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2003 S. 2–4.
- White LE, Lucas G, Richards A, Purves D: Cerebral asymmetry and handedness. *Nature*. 1994, *368*, S. 197–8.
- Whittle IR, Collins F, Kelly PA, Ritchie I, Ironside JW: Nitric oxide synthase is expressed in experimental malignant glioma and influences tumour blood flow. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996, *138*, S. 870–6.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: WHO classification of tumours of the central nervous system. Hrsg.: World Health Organisation: WHO classification of tumours. Band 1. 4. Auflage USA, WHO, 2007.
- Woolsey CN, Erickson TC, Gilson WE: Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J Neurosurg*. 1979, *51*, S. 476–506.

- Wunderlich G, Knorr U, Herzog H, Kiwit JC, Freund HJ, Seitz RJ: Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery*. 1998, 42, S. 18–27.
- Yang H, Chopp M, Weiland B, Zhang X, Tepley N, Jiang F, Schallert T: Sensorimotor deficits associated with brain tumor progression and tumor-induced brain plasticity mechanisms. *Exp Neurol*. 2007, 207, S. 357–67.
- Yetkin FZ, Papke RA, Mark LP, Daniels DL, Mueller WM, Haughton VM: Location of the sensorimotor cortex: functional and conventional MR compared. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995, 16, S. 2109–13.
- Yetkin FZ, McAuliffe TL, Cox R, Haughton VM: Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996, 17, S. 95–8.
- Yoshiura T, Hasuo K, Mihara F, Masuda K, Morioka T, Fukui M: Increased activity of the ipsilateral motor cortex during a hand motor task in patients with brain tumor and paresis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997, 18, S. 865–9.
- Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, Lissner J: Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology*. 1995, 195, S. 23–9.
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*. 1997, 120, S.141-57.
- Zhu XP, Li KL, Kamaly-Asl ID, Checkley DR, Tessier JJ, Waterton JC, Jackson A: Quantification of endothelial permeability, leakage space, and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2* contrast-enhanced dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2000, 11, S. 575–85.
- Zierler KL: Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res*. 1962, 10, S. 393–407.

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	T2-gewichtetes Bild (links) und Farbkarte des cerebralen Blutvolumens (rechts) bei einem Patienten mit einem links hochparietal gelegenen Glioblastom.	14
Abbildung 2:	Schema des verwandten Paradigma	36
Abbildung 3:	Schema des zu Grunde liegenden statistischen Modells	40
Abbildung 4:	Parameterkarte der Signaldifferenzverteilung mit Bewegungsartefakten.	42
Abbildung 5:	Histogramm aller Signalintensitäten der Voxel aus einer EPI-Messwiederholung.	44
Abbildung 6:	Parameterkarte der Signaldifferenzverteilung eines Probanden bei Aktivierung der linken Hand.	45
Abbildung 7:	Überlagerung der aktivierten Bereiche aus einer Signaldifferenz-Map auf ein T1-gewichtetes Bild.	46
Abbildung 8:	Parameterkarte der Signaldifferenzverteilung einer Patientin mit einem Astrozytom II° bei Aktivierung der rechten Hand.	47
Abbildung 9:	Überlagerung des aktivierten Clusters auf ein zum 3D-Datensatz interpoliertes, T1-gewichtetes Bild.	50
Abbildung 10:	Parameterkarte des Blutvolumens in Prozent vom Gesamtvolumen	59
Abbildung 11:	Illustration der ROI-Wahl und -Übertragung.	60
Abbildung 12:	Bei einem Probanden bestimmte Messabweichung	66
Abbildung 13:	Varianz der normalisierten mittleren Aktivierung und der Anzahl der aktivierten Voxel bei wiederholter fMRT desselben Probanden.	67
Abbildung 14:	Darstellung der Aktivierungsparameter der VOI-Auswertung der Probanden als Diagramm.	69
Abbildung 15:	Darstellung der Aktivierungsparameter der statistischen Auswertung der Probanden	70
Abbildung 16:	Vergleich der Größen des aktivierten Hirnareals bei Auswertung mit der VOI-Methode (aktiviertes Volumen) und mit der statistischen Standard-Auswertungsmethode (Clustervolumen).	71

Abbildung 17: Darstellung der Aktivierungsparameter der gemischten Probandengruppe als Diagramm.	73
Abbildung 18: Darstellung der Aktivierungsparameter der Patienten als Diagramm.	74
Abbildung 19: Die ipsilateralen und kontralateralen Aktivierungsparameter der Tumorgruppe im Vergleich zu denen der gemischten Probandengruppe.	75
Abbildung 20: Die Asymmetriekoeffizienten der Tumorgruppe im Vergleich zu denen der gemischten Probandengruppe.	76
Abbildung 21: Darstellung des Einflusses des Tumolvolumens auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.	77
Abbildung 22: Darstellung des Einflusses des fraktionierten Tumorbloodvolumens auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.	77
Abbildung 23: Darstellung des Einflusses des Gesamtbloodvolumens im Tumor auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.	78
Abbildung 24: Die Asymmetriekoeffizienten der 3 verschiedenen Tumorgruppen	79
Abbildung 25: Darstellung des Einflusses des Abstandes des Motorcortex zum Tumor auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.	80
Abbildung 26: Darstellung des Einflusses des Ödemvolumens um den Tumor auf die Aktivierungsparameter als Diagramm.	80
Abbildung 27: Die Asymmetriekoeffizienten bei Lage des Motorcortex im Ödem (linke Boxen) im Vergleich zu denen bei Lage des Motorcortex außerhalb des Ödems (rechte Boxen):	81
Abbildung 28: Darstellung des Einflusses der Asymmetrie des Volumens des Sulcus centralis als Maß der raumfordernden Wirkung des Tumors auf die Aktivierungsparameter	82

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome [DKG2008.3]	8
Tabelle 2:	WHO-Klassifikation der hirneigenen Tumoren	16
Tabelle 3:	Übersicht Patienten	21
Tabelle 4:	Übersicht Probanden	23
Tabelle 5:	Gemeinsame Parameter der anatomischen MR-Sequenzen	33
Tabelle 6:	Sequenzspezifische Parameter der EPI-Probe-Sequenz	34
Tabelle 7:	Sequenzspezifische Parameter der PD-T2-Doppelecho-Sequenz	34
Tabelle 8:	Sequenzspezifische Parameter der T1-Spinecho-Sequenz	35
Tabelle 9:	Parameter der T1-MP-Rage-Sequenz	35
Tabelle 10:	Sequenzspezifische Parameter der funktionellen MRT	35
Tabelle 11:	Parameter der Perfusionssequenz	37
Tabelle 12:	Ergebnisse der VOI-Analyse der Probanden	68
Tabelle 13:	Ergebnisse der T-Test-Analyse der Probanden	70
Tabelle 14:	Funktionelle Aktivierungsparameter und deren Standardabweichung (SD) der gemischten Kontrollgruppe über beide Hemisphären:	72
Tabelle 15:	Funktionelle Aktivierung und Standardabweichung (SD) der Patienten	73
Tabelle 16:	Ergebnisse der statistischen Auswertung bei Vergleich der Patientengruppe mit der gemischten Probandengruppe.	75
Tabelle 17:	Auflistung der Asymmetriekoeffizienten der drei Aktivierungsparameter getrennt nach Tumorart	78
Tabelle 18:	Asymmetriekoeffizienten der drei Aktivierungsparameter getrennt nach Lage des Motorcortex im Ödem oder außerhalb des Ödems.	81
Tabelle 19:	Volumen des Sulcus centralis (VolS) der ipsilateralen (ips) und der kontralateralen (kon) Hemisphäre und Asymmetriekoeffizient (AC) von beiden Parametern	82
Tabelle 20:	Daten der wiederholten Auswertung desselben fMRT-Datensatzes	122

Tabelle 21:	Daten der wiederholten funktionellen Runs eines Probanden in einer MRT-Sitzung	123
Tabelle 22:	Messwerte, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der 3 Auswertungen mit der quantitativen, VOI-basierten Auswertungsmethode bei den Probanden	124
Tabelle 23:	Übrige Messwerte der quantitativen, VOI-basierten Auswertungsmethode der Probanden	125
Tabelle 24:	Asymmetriekoeffizienten (AC) beider Auswertungsmethoden bei den Probanden	126
Tabelle 25:	Messwerte, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der 3 Auswertungen mit der quantitativen, VOI-basierten Auswertungsmethode bei den Patienten	127
Tabelle 26:	Übrige Messwerte der Patienten	128
Tabelle 27:	Patienten: Auflistung der Eigenschaften / Auswirkungen der Tumoren	129

10 Anhang

Tabelle 20: Daten der wiederholten Auswertung desselben fMRT-Datensatzes

Für jede Auswertung sind die Größe der VOI, das aktivierte Volumen (V_{akt}), die mittlere Aktivierung ($\overline{\Delta S}$) und die Gesamtaktivierung ($\sum \Delta S$) angegeben.

VOI [Anzahl Voxel]	VOI [cm ³]	V_{akt} [Anzahl Voxel]	V_{akt} [cm ³]	$\overline{\Delta S}$ [%]	$\sum \Delta S$
419	7,44	135	2,40	2,36	271517
458	8,13	210	3,73	1,96	267808
507	9,00	201	3,57	1,93	251631
520	9,23	232	4,12	1,91	248817
531	9,43	233	4,14	1,92	250915
548	9,73	236	4,19	1,92	258708
602	10,69	264	4,69	1,82	277309
620	11,01	294	5,22	1,76	269417
627	11,13	255	4,53	1,85	282798
668	11,86	242	4,30	1,85	259897
681	12,09	227	4,03	1,94	309741
709	12,59	241	4,28	1,86	219400
745	13,23	265	4,71	1,84	283111
764	13,57	265	4,71	1,88	273328
765	13,59	195	3,46	1,88	247635
775	13,76	249	4,42	1,82	283571
776	13,78	274	4,87	1,77	299037
792	14,06	236	4,19	1,88	259791
818	14,53	228	4,05	1,90	290741
835	14,83	261	4,63	1,81	292571
852	15,13	246	4,37	1,76	272343
861	15,29	243	4,32	1,90	271699
862	15,31	236	4,19	1,77	254219
878	15,59	216	3,84	1,91	288053
879	15,61	257	4,56	1,77	263788
889	15,79	225	4,00	1,86	268005
919	16,32	227	4,03	1,83	265578
930	16,52	240	4,26	1,80	268961
932	16,55	260	4,62	1,73	257253
969	17,21	237	4,21	1,88	191124
1030	18,29	272	4,83	1,73	269570
1081	19,20	233	4,14	1,82	232802
1089	19,34	233	4,14	1,84	266533
1177	20,90	269	4,78	1,69	271178
1206	21,42	252	4,48	1,80	247260
1279	22,71	269	4,78	1,67	268742

Tabelle 21: Daten der wiederholten funktionellen Runs eines Probanden in einer MRT-Sitzung

Für jede Messung sind die Größe der VOI, das aktivierte Volumen (V_{akt}), die mittlere Aktivierung ($\overline{\Delta S}$), die Gesamtaktivierung ($\sum \Delta S$), das für die Normierung verwandte 2. Maximum im Histogramm der SI, der Signalshift $\overline{\Delta R}$ und das Verhältnis der mittleren Aktivierung ($\overline{\Delta S}$) zur SD der Voxel im Rauschen (σ_R) angegeben.

Messung	VOI [cm ³]	$\overline{\Delta S}$ [%]	V_{akt} [cm ³]	$\sum \Delta S$	2. Max.	$\overline{\Delta R}$	$\frac{\overline{\Delta S}}{\sigma_R}$
1	27,83	7,85	12,24	649400,25	807	-17,72	2,42
2	28,51	8,68	9,96	584124,42	813	25,10	2,83
3	23,31	8,14	11,72	644294,20	808	-13,57	2,59
4	24,57	8,91	10,39	625341,60	812	-13,94	2,86
5	40,66	8,30	7,27	408265,61	801	-59,74	2,83
6	25,23	8,21	11,85	657797,14	806	-51,55	2,57

Tabelle 22: Messwerte, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der 3 Auswertungen mit der quantitativen, VOI-basierten Auswertungsmethode bei den Probanden

für alle 3 Aktivierungsparameter (Gesamtaktivierung $\sum \Delta S$, mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ und aktiviertes Volumen V) der linken und der rechten Hemisphäre

Nr.	$\sum \Delta S_l$			$\sum \Delta S_r$			$\overline{\Delta S}_l$ [%]			$\overline{\Delta S}_r$ [%]			V_l			V_r								
	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	
1	37072	76315	473208	396841	277905	480449	383107	955102	495885	450403	463727	392282	245924	639176	415320	739454	395882							
2																								
3																								
MW	355861	787575	450931	374941	270074	425114	41820	902889	505401	452748	429841	386903	240046	635334	454708	704127	407251							
SD	17956	12504	12897	20647	4205	27703	15887	76497	4883	3534	23496	4674	13256	17139	22861	20180	5987							
1.	460064	561538	453986	509451	387346	565988	380854	963242	633880	583231	408794	432512	396947	580063	616885	811474	701755							
2.	464428	615650	469867	543557	403708	640945	338943	854810	606480	576810	394160	461526	356906	627344	523899	824104	621773							
3.	436225	623728	461235	630209	442419	609274	361085	940738	589168	545876	416300	387587	341985	631663	548715	856926	623355							
MW	453572	600305	461696	561072	411157	605402	360294	919604	609843	568639	406418	427208	365279	613023	563166	830835	648961							
SD	15181	33816	7950	62255	28282	37628	20967	57228	22545	19973	11260	37254	28422	28628	48148	23462	45728							
1.	241	293	3.03	1.88	2.41	2.79	1.71	1.99	2.56	2.49	1.69	1.95	1.44	2.56	1.51	2.42	2.19							
2.	254	287	3.00	1.94	2.37	2.80	1.68	2.12	2.56	2.44	1.91	2.05	1.45	2.64	1.45	2.41	2.15							
3.	238	273	2.94	1.95	2.49	2.63	1.62	2.03	2.51	2.46	1.71	1.94	1.41	2.53	1.48	2.43	2.17							
MW	244	284	2.99	1.92	2.42	2.74	1.67	2.05	2.54	2.46	1.77	1.98	1.44	2.58	1.48	2.42	2.17							
SD	339	366	1.66	1.86	2.49	3.39	2.59	3.17	1.21	0.86	6.96	2.99	1.35	2.20	1.98	0.37	0.92							
1.	279	306	3.60	1.97	2.33	2.56	1.66	2.16	2.52	3.35	1.59	1.65	1.59	2.81	1.33	2.88	1.88							
2.	274	291	3.29	1.99	2.30	2.54	1.67	2.32	2.77	3.22	1.58	1.54	1.64	2.86	1.50	2.79	1.77							
3.	280	293	3.27	1.80	2.30	2.56	1.63	2.15	2.67	3.21	1.74	1.63	1.66	2.77	1.43	2.83	1.90							
MW	277	296	3.39	1.92	2.31	2.56	1.65	2.21	2.65	3.26	1.64	1.60	1.63	2.82	1.42	2.83	1.85							
SD	121	277	5.50	5.58	0.66	0.46	1.28	4.41	4.70	2.42	5.64	3.77	2.22	1.68	6.02	1.62	3.70							
1. [cm³]	455	771	4.62	6.23	3.41	5.10	6.64	14.2	5.74	5.36	8.12	5.95	5.04	7.39	8.13	9.06	5.35							
2. [cm³]	391	804	4.67	5.43	3.39	4.81	7.21	11.2	5.81	5.40	6.48	5.54	5.42	6.82	8.45	8.65	5.52							
3. [cm³]	442	854	4.55	5.68	3.21	4.78	7.51	13.1	5.97	5.45	7.46	5.91	5.03	7.44	9.07	8.58	5.56							
MW [cm³]	429	810	4.61	5.78	3.34	4.90	7.12	12.9	5.84	5.40	7.35	5.80	5.16	7.22	8.55	8.76	5.48							
SD [%]	790	518	1.35	7.07	3.24	3.58	6.20	11.7	2.03	0.83	11.2	3.90	4.27	4.77	5.60	2.95	2.09							
1. [cm³]	488	543	3.73	7.64	4.92	6.54	6.78	13.2	7.44	5.15	7.62	7.76	7.39	6.11	13.7	8.35	11.0							
2. [cm³]	503	627	4.23	8.10	5.19	7.46	6.00	10.9	6.48	5.31	7.39	8.90	6.46	6.48	10.3	8.75	10.4							
3. [cm³]	462	630	4.17	10.4	5.68	7.03	6.55	13	6.54	5.03	7.07	7.05	6.09	6.75	11.4	8.95	9.73							
MW [cm³]	484	600	4.04	8.71	5.26	7.01	6.45	12.3	6.82	5.16	7.36	7.90	6.55	6.45	11.8	8.68	10.4							
SD [%]	428	820	6.75	16.9	7.37	6.59	6.23	10.3	7.90	2.76	3.76	11.8	10.0	4.98	14.7	3.55	6.24							

Tabelle 23: Übrige Messwerte der quantitativen, VOI-basierten Auswertungsmethode der Probanden

Mittlere Aktivierung ($\overline{\Delta S}$), Standardabweichung der Signaldifferenzwerte im Rauschen ($\sigma(\Delta R)$) und der Quotient daraus der rechten und der linken Hemisphäre, das zur Normierung verwandte 2. Maximum im Histogramm der Signalintensitäten des gesamten funktionellen Runs (2. Max fMRT) bei Aktivierung der rechten (rH) und der linken Hand (lH), der zum Ausgleich des Signalshifts innerhalb eines funktionellen Runs verwandte Mittelwert der Signaldifferenzwerte im Rauschen ($\overline{\Delta R}$) sowie der Größe des eingezeichneten VOI ($V(ROI)$) in Voxeln der rechten und der linken Hemisphäre.

Nr.	$\sigma(\Delta R_l)$	$\overline{\Delta S}_l$	$\frac{\overline{\Delta S}_l}{\sigma(\Delta R_l)}$	$\sigma(\Delta R_r)$	$\overline{\Delta S}_r$	$\frac{\overline{\Delta S}_r}{\sigma(\Delta R_r)}$	2.Max fMRT (rH)	2.Max fMRT (lH)	$\overline{\Delta R}_r$	$\overline{\Delta R}_l$	$V_l(ROI)$ [Voxel]	$V_r(ROI)$ [Voxel]
1	464,74	416,88	2,71	460,43	417,97	2,83	697	699	-250,35	-222,10	804	777
2	407,25	575,61	3,48	361,52	598,28	3,48	878	877	-102,18	-53,15	951	971
3	407,99	256,81	3,25	408,29	548,53	3,36	749	759	-955,56	31,58	977	855
4	441,64	474,41	1,99	371,44	439,41	2,49	883	874	-450,77	-340,77	991	785
6	415,78	485,57	2,11	381,08	369,42	2,41	982	969	54,13	3,84	917	735
7	375,34	569,53	2,50	433,49	558,86	2,71	866	869	-68,27	6,39	1207	1111
8	318,91	646,88	2,27	336,62	675,17	2,15	862	872	-32,02	3,18	1089	1132
9	366,79	749,91	2,61	398,56	723,23	2,46	821	822	31,07	17,03	1398	1331
10	411,62	417,72	2,98	513,63	504,32	2,29	809	797	-565,17	-16,53	1009	733
11	334,66	800,82	2,82	398,11	709,39	3,19	864	859	495,14	449,83	1043	819
12	288,79	648,17	2,44	280,08	652,50	2,68	959	965	-7,83	14,82	993	978
13	317,09	721,42	2,39	318,91	685,68	2,40	893	894	-45,08	-60,64	1316	1224
14	336,00	533,68	2,03	330,50	597,14	2,17	823	831	-8,28	-36,57	786	997
15	338,92	609,43	3,34	354,13	670,81	3,48	881	880	34,96	-49,25	912	1182
16	340,07	705,87	1,91	339,98	692,68	1,98	900	894	59,61	-39,62	1158	1224
17	322,73	752,72	3,30	326,33	749,69	3,71	975	973	-71,51	6,07	1355	1270
18	299,57	702,70	3,18	262,67	660,80	3,08	980	964	51,10	44,07	1077	974

Tabelle 24: Asymmetriekoeffizienten (AC) beider Auswertungsmethoden bei den Probanden

Gesamtaktivierung $\sum \Delta S$, mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ und aktiviertes Volumen V bei Auswertung mit der VOI-basierten, quantitativen Methode. Bei Auswertung mit der statistischen Standardmethode Messwerte der linken und der rechten Hemisphäre der 5 Aktivierungsparameter (p-Wert (pW), T-Wert (TW), Clustervolumen (CV), p-gewichtete Masse (pGM), T-gewichtete Masse (TGM)) und deren Asymmetriekoeffizienten (AC).

Nr.	AC ($\sum \Delta S$)	AC ($\overline{\Delta S}$)	AC (V)	pW*10-3	pW*10-3	AC (pW)	TWl	TWr	AC (TW)	CVl	CVr	AC (CV)	pgMl	pgMr	AC (pgM)	TGMl	TGMr	AC (TGM)
1	24,69	12,61	7,31	0,10	0,08	-29,83	5,05	5,53	9,14	25612	14190	-57,39	2,67	1,09	-118,37	129331	78517	-48,89
2	-25,68	4,14	-24,91	0,51	0,06	-157,27	6,99	6,24	-11,43	25568	21226	-18,56	1,30	1,29	-1,12	178782	132374	-29,83
3	-0,89	12,50	-9,97	0,09	0,10	18,18	5,98	6,10	2,11	15288	15299	0,07	1,31	1,57	39,97	91373	93389	2,18
4	39,56	-0,30	56,95	0,11	0,10	-13,08	5,81	5,54	-4,76	38256	17280	-75,64	4,36	1,90	-112,94	222368	95663	-79,68
9	40,35	-4,61	51,97	0,20	0,13	-39,02	4,58	4,86	6,09	11518	4905	-80,53	2,26	0,65	-142,64	52695	23850	-75,37
7	28,67	-6,95	35,83	0,05	0,19	112,55	5,60	5,06	-10,08	11302	9305	-19,38	0,61	1,80	387,72	63267	47089	-29,32
8	-10,79	-0,92	-8,31	0,03	0,05	55,42	7,18	6,28	-13,48	11126	9013	-20,98	0,34	0,48	83,76	79935	56576	-34,22
9	3,56	7,60	0,92	0,05	0,07	24,14	6,35	6,50	2,25	21185	27640	26,44	1,08	1,80	132,81	134613	179618	28,65
10	19,54	4,26	11,29	0,05	0,14	90,32	6,35	3,32	-62,81	21185	12655	-50,41	1,08	1,71	117,05	134613	69053	-64,38
11	23,37	27,89	-7,26	0,05	0,05	-5,94	7,60	8,30	8,77	21498	22597	4,98	1,12	1,11	-1,42	163433	187547	13,74
12	-7,34	-7,78	-3,94	0,08	0,68	156,49	5,93	6,74	12,78	21492	23445	8,69	1,77	1,60	-19,73	127427	158038	21,45
13	9,78	-20,88	19,44	0,09	0,10	12,24	5,78	5,43	-6,25	10690	12734	17,45	0,98	1,33	70,78	61759	69111	11,23
14	37,30	12,63	16,52	0,08	0,10	19,21	5,84	5,99	2,39	17259	15363	-11,62	1,37	1,49	17,35	100855	91951	-9,24
15	-2,32	8,90	-6,70	0,49	0,07	-150,00	6,94	6,34	-9,16	24725	33259	29,44	1,21	2,32	185,40	171707	210735	20,41
16	27,20	-4,37	28,38	0,11	0,15	31,82	4,83	4,87	0,81	7668	11084	36,43	0,85	1,69	197,12	37051	53990	37,21
17	14,83	15,72	2,14	0,04	0,04	-5,13	7,45	8,81	16,69	18111	15240	-17,22	0,73	0,59	-39,35	134956	134240	-0,53
18	47,19	-15,85	55,98	0,19	0,08	-88,06	4,20	5,86	32,97	8721	22296	87,53	1,68	1,68	-0,21	36621	130585	112,39

Tabelle 25: Messwerte, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der 3 Auswertungen mit der quantitativen, VOI-basierten Auswertungsmethode bei den Patienten

Alle 3 Aktivierungsparameter (Gesamtaktivierung $\sum \Delta S$, mittlere Aktivierung $\overline{\Delta S}$ und aktiviertes Volumen V) der linken und der rechten Hemisphäre.

Nr.	$\sum \Delta S_{ips}$					$\sum \Delta S_{kon}$					$\overline{\Delta S}_{ips}$ [%]					$\overline{\Delta S}_{kon}$ [%]					V_{ips} [%]					V_{kon} [%]						
	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD	1.	2.	3.	MW	SD		
1	517705	442941	176762	558012	318668	298868	697831	497705	196562	221499	230328	457118	117204	458099	314615	272027	228636	468011	671360	509641	409777											
2	536632	536632	193723	480877	389540	33610	786342	433101	204390	214670	269519	414361	180366	464613	328875	306889	259150	433402	552909	372671	400387											
3	474522	437134	179200	445025	360752	294332	690075	411182	153381	207091	275125	434883	121038	881759	303007	304978	274220	460215	576324	366870	398492											
MW	509620	472236	183228	487971	356320	208937	724749	447329	184778	214420	258324	435454	139556	601490	315499	294624	254002	453876	600198	416594	402885											
SD	31835	55844	9170	61173	35643	151854	53482	44982	27471	7207	24407	21384	35412	242742	12957	19593	23224	18154	62731	80806	6043											
1.	601570	422298	423786	477505	447367	534905	885871	785755	388471	279270	387942	645399	526682	718530	529385	481904	516819	926471	724316	669277	565022											
2.	611147	432117	414057	481821	465430	575091	896513	907166	388391	284432	372455	639354	528779	747564	507096	474342	531842	955110	652661	513533	558768											
3.	627763	380051	412495	494673	464163	566674	951516	749299	399980	301938	399352	661409	58552	785891	502922	492940	524977	1125491	649142	546652	548904											
MW	616827	411489	416779	484666	458987	558890	911300	814073	392281	288547	386583	648721	371338	750662	513134	483062	524546	1002357	675373	576587	557564											
SD	18753	27665	6118	8931	10083	21194	35232	82656	6668	11881	13500	11397	270882	33787	14227	9353	7521	107594	42422	81993	8128											
1.	2.04	2.84	1.67	1.89	1.80	2.03	2.97	2.14	2.01	1.36	1.74	1.89	0.87	2.15	2.26	1.90	1.46	1.85	1.82	2.01	2.28											
2.	2.00	2.81	1.63	2.02	1.81	1.95	2.89	2.20	1.91	1.37	1.78	1.90	0.74	2.07	2.25	1.82	1.45	1.89	1.97	2.03	2.08											
3.	2.10	2.87	1.76	1.87	1.88	2.08	2.82	2.19	2.00	1.33	1.74	1.95	0.78	2.23	2.32	1.77	1.36	1.96	1.94	2.02	2.25											
MW	2.05	2.84	1.69	1.93	1.83	2.02	2.89	2.18	1.97	1.36	1.74	1.91	0.80	2.15	2.27	1.83	1.42	1.90	1.91	2.02	2.20											
SD	2.38	1.00	3.82	4.07	2.35	3.18	2.57	1.39	2.65	1.42	2.04	1.72	8.25	3.80	1.63	3.70	3.93	3.01	4.25	0.43	5.00											
1.	2.33	2.77	1.83	2.35	3.67	2.29	3.20	4.18	2.06	1.35	3.15	2.49	1.58	2.57	1.99	2.21	1.72	2.21	1.79	2.55	2.25											
2.	2.31	1.87	1.88	2.29	3.78	2.25	3.39	4.36	2.10	1.36	3.22	2.50	1.64	2.56	2.06	2.30	1.70	2.26	1.74	2.67	2.31											
3.	2.28	1.89	1.90	2.33	3.77	2.22	3.24	4.43	2.11	1.30	2.97	2.47	1.63	2.51	2.06	2.23	1.67	2.25	1.76	2.59	2.43											
MW	2.31	2.18	1.87	2.32	3.74	2.25	3.28	4.32	2.09	1.33	3.11	2.49	1.61	2.54	2.04	2.25	1.70	2.24	1.77	2.60	2.33											
SD	1.20	23.53	1.89	1.32	1.62	1.45	3.07	2.91	1.36	2.43	4.08	0.61	2.03	1.36	1.88	2.16	1.29	1.32	1.59	2.50	4.08											
1.	7.51	4.62	3.13	8.74	5.24	4.35	6.96	6.87	2.89	4.81	3.98	7.17	3.98	6.30	4.12	4.23	4.63	7.49	10.94	7.49	5.31											
2.	7.94	4.51	3.52	6.77	6.38	5.06	8.06	5.82	3.16	4.63	4.48	6.45	7.17	6.64	4.33	4.99	5.27	6.78	8.31	5.43	5.70											
3.	6.69	4.51	3.02	7.03	5.68	4.19	7.25	5.56	2.27	4.60	4.69	6.61	4.58	11.68	3.87	5.10	5.97	6.94	8.79	5.36	5.24											
MW	7.38	4.55	3.22	7.51	5.77	4.53	7.42	6.09	2.78	4.68	4.38	6.74	5.24	8.21	4.11	4.77	5.29	7.07	9.35	6.10	5.42											
SD	8.56	1.35	8.13	14.24	9.93	10.22	7.70	11.42	16.41	2.44	8.32	5.68	32.38	36.71	5.63	9.95	12.59	5.27	14.97	19.95	4.59											
1.	7.64	6.46	6.85	6.02	3.60	6.93	8.20	5.56	5.59	6.14	3.64	7.67	9.89	8.28	7.87	6.45	8.91	12.43	11.95	7.78	7.44											
2.	7.83	6.84	6.52	6.23	3.64	7.56	7.83	6.16	5.49	6.20	3.43	7.56	9.55	8.65	7.30	6.09	9.25	12.50	11.12	5.68	7.17											
3.	8.29	5.95	6.43	6.29	3.64	7.55	8.68	5.01	5.61	6.89	3.98	7.92	10.16	9.29	7.23	6.54	9.29	14.79	10.89	6.25	6.68											
MW	7.92	6.42	6.60	6.18	3.63	7.35	8.24	5.58	5.56	6.41	3.68	7.72	9.87	8.74	7.46	6.36	9.15	13.24	11.32	6.57	7.10											
SD	4.26	6.95	3.41	2.28	0.57	4.96	5.19	10.35	1.21	6.49	7.54	2.36	3.07	5.86	4.69	3.70	2.25	10.15	4.95	16.49	5.46											

Tabelle 26: Übrige Messwerte der Patienten

Mittlere Aktivierung ($\overline{\Delta S}$), Standardabweichung der Signaldifferenzwerte im Rauschen ($\sigma(\Delta R)$) und der Quotient daraus der ipsilateralen und der kontralateralen Hemisphäre, des zur Normierung verwandten 2. Maximums im Histogramm der Signalintensitäten des gesamten funktionellen Runs (2. Max fMRT) bei Aktivierung der ipsilateralen (iH) und der kontralateralen Hemisphäre (kH), des zum Ausgleich des Signalshifts innerhalb eines funktionellen Runs verwandten Mittelwertes der Signaldifferenzwerte im Rauschen ($\overline{\Delta R}$) sowie der Größe des eingezeichneten VOI ($V(ROI)$) in Voxeln der ipsilateralen und der kontralateralen Hemisphäre.

Nr.	$\sigma(\Delta R_i)$	$\overline{\Delta S_i}$	$\frac{\overline{\Delta S_i}}{\sigma(\Delta R_i)}$	$\sigma(\Delta R_k)$	$\overline{\Delta S_k}$	$\frac{\overline{\Delta S_k}}{\sigma(\Delta R_k)}$	2.Max fMRT (iH)	2.Max fMRT (kH)	$\overline{\Delta R_i}$	$\overline{\Delta R_k}$	$V_i(ROI)$ [Voxel]	$V_r(ROI)$ [Voxel]
1	361,08	1228,00	3,40	334,24	1383,67	4,14	824	827	-80,42	54,02	922	1066
2	317,12	1704,00	5,37	356,11	1305,33	3,67	886	865	-183,6	3,03	801	625
3	398,19	1012,00	2,54	382,42	1121,67	2,93	755	765	117,65	33,88	663	,33
4	334,00	1156,00	3,46	396,37	1393,00	3,51	783	806	36,82	-35,75	982	1084
5	444,97	1097,33	2,47	495,46	2246,00	4,53	834	869	-112,1	464,75	732	859
6	372,68	1212,67	3,25	347,15	1351,67	3,89	718	718	4,87	-17,69	500	653
7	393,06	1734,33	4,41	416,43	1965,33	4,72	1011	1031	-3,34	-37,16	916	843
8	413,43	1306,67	3,16	383,05	2593,67	6,77	832	888	-8,60	28,58	747	1050
9	384,32	1184,00	3,08	372,45	1252,00	3,36	720	704	-120	-29,35	642	810
10	313,18	813,00	2,60	305,36	800,00	2,62	730	733	-80,49	0,00	598,	993
11	359,76	1046,67	2,91	496,31	1868,33	3,76	844	858	75,69	92,40	971	815
13	263,01	1147,00	4,36	262,39	1492,67	5,69	836	845	-30,35	-46,85	942	989
14	311,76	479,33	1,54	354,04	968,33	2,74	477	481	-10,37	-27,33	1018	1249
15	208,78	1290,67	6,18	406,33	1526,67	3,76	722	1254	18,40	154,21	1044	905
16	349,88	1364,63	3,90	357,67	1221,50	3,42	932	934	132,69	-31,27	861	1055
17	345,06	1099,22	3,19	393,34	1350,00	3,43	897	886	4,60	33,17	761	740
18	293,34	854,90	2,91	278,72	1018,04	3,65	905	914	-37,06	-37,37	918	1004
19	382,60	1140,20	2,98	295,24	1343,78	4,55	949	960	39,64	21,45	1176	1357
20	350,58	1145,20	3,27	321,53	1059,27	3,29	912	940	-115,15	42,24	991	1108
21	358,42	1213,45	3,39	166,87	1562,22	9,36	1020	1018	-474,36	-458,00	980	956
22	277,91	1322,87	4,76	352,72	1397,15	3,96	961	912	19,63	0,00	914	1183

Tabelle 27: Patienten: Auflistung der Eigenschaften / Auswirkungen der Tumoren

Tumorvolumen ($V(\text{Tumor})$), mittleres rCBV im Tumor, Abstand zwischen Tumoroberfläche und Motorcortex ($D(T\text{-}MC)$), Ödemvolumen ($V(\text{Ödem})$) und Lage des Ödems zum Motorcortex, Volumina der Sulci centrales ipsilateral und kontralateral und deren Asymmetriekoeffizienten, Tumorart (HG = Gliom III° und IV°; LG = Gliom II°; Filia).

Nr.	$V(\text{Tumor})$ [cm ³]	rCBV	$D(T\text{-}MC)$ [cm]	$V(\text{Ödem})$ [cm ³]	Ödem im Motorcort ex?	$V(SC)_i$ [cm ³]	$V(SC)_k$ [cm ³]	AC(SC)	Tumorart
1	68,41	4,17	2,30	11,52	nein	4,17	4,62	-10,10	HG
2	7,84	3,21	0,00	41,52	nein	3,45	4,93	-35,17	HG
3	51,67	4,40	0,00	55,84	ja	2,36	4,55	-63,50	HG
4	2,50	2,90	2,16	25,97	nein	7,42	7,79	-4,85	Filia
5	122,29	2,63	2,70	83,43	ja	3,06	4,14	-30,09	HG
6	10,50	4,76	1,00	20,17	ja	7,66	4,17	59,06	Filia
7	24,81	4,62	3,34	5,43	ja	4,69	4,00	15,73	HG
8	9,47	4,20	0,90	51,20	ja	4,29	7,16	-50,17	HG
9	33,55	4,14	1,08	102,24	ja	2,13	4,38	-68,96	HG
10	57,29	2,93	3,64	36,10	nein	3,20	5,08	-45,53	LG
11	0,38	0,69	0,93	6,32	ja	3,55	4,79	-29,61	Filia
13	11,17	1,68	1,17	6,27	ja	2,29	4,05	-55,42	LG
14	11,17	1,68	1,17	8,38	ja	1,70	4,06	-81,88	LG
15	15,29	2,30	3,65	55,50	nein	0,41	0,47	-13,51	HG
16	33,95	4,44	1,65	51,46	ja	4,69	7,00	-39,48	HG
17	13,16	8,13	2,68	140,52	ja	2,10	2,01	4,24	HG
18	47,23	2,02	2,37	33,64	nein	3,96	4,48	-12,52	LG
19	12,14	2,28	1,26	31,26	ja	3,06	6,87	-76,74	HG
20	29,51	3,37	3,53	42,19	nein	4,36	3,26	28,87	HG
21	32,52	2,31	0,00	22,77	nein	4,17	5,73	-31,47	LG
22	10,85	3,91	3,16	22,54	ja	2,61	5,50	-71,19	HG

11 Danksagung

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

Den Patienten und den Probanden, die sich unentgeltlich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben, gilt mein herzlicher Dank. Ohne deren Teilnahme wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Claus Zimmer, für die Überlassung der interessanten Themenstellung, die Möglichkeit der Ergebnispräsentation auf nationaler und internationaler Ebene, die Unterstützung und fachliche Betreuung meiner Doktorarbeit sowie die großzügige Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann danke ich für die angenehme Zusammenarbeit und die grenzenlose Geduld, mit der er mich in die Methodik eingeführt und mir von Beginn an sowohl bei praktischen Arbeiten, wie der Bedienung des Magnetresonanztomographen, als auch bei jeglichen physikalisch-technischen Fragen eine große Hilfe war.

Des Weiteren möchte ich meinen Dank den Kollegen meiner Arbeitsgruppe, Herrn Dr. rer. medic. Carsten Warmuth, Herrn Dr. med. Wolfgang Gieger und Herrn Dr. med. Heiner Stiepani, aussprechen. Ihre freundschaftliche Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit waren für mich während der einzelnen Phasen meiner Arbeit eine große Erleichterung und hatten einen positiven Einfluss auf meine Tätigkeit.

Den Mitarbeitern des Instituts für Radiologie des Campus Charité Mitte danke ich für die angenehme Zusammenarbeit. Insbesondere seien hier die medizinisch-technischen Assistentinnen am Magnetresonanztomographen für ihre dortigen Hilfestellungen bei Fragen jeglicher Art erwähnt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann Sven, meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden, darunter ganz besonders meinen Lektoren Frau Eva Lebenheim und Herrn Jens Gempt. Ihre freundschaftliche Verbundenheit, ihr Rat und ihre seelische Unterstützung waren mir eine große Motivation und trugen zur Vollendung dieser Arbeit wesentlich mit bei.

12 Lebenslauf

Annette Förschler

Wesendonkstr. 28
81925 München

Geburtsdatum: 04.12.1974

Geburtsort: Berlin

Familienstand: verheiratet, keine Kinder

Nationalität: deutsch

Berufspraxis:

Klinikum rechts der Isar München

seit 03/2008 Fachärztin für Radiologie, Oberärztin der Abteilung für
Neuroradiologie

07/2007 bis 03/2008 Ärztin in Weiterbildung in der Abteilung für Neuroradiologie

Universitätsklinikum Leipzig

07/2003 bis 06/2007 Vollapprobation. Ärztin in Weiterbildung in der Klinik und
Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

04/2003 bis 07/2003 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Neuroradiologie der
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie

Fraunhofer-Gesellschaft

03/2007 bis 12/2007 Wissenschaftliche Mitarbeit zur Entwicklung und
Auswertung von MR-Bildgebungstechniken am Klein- und
Großtiermodell in der Arbeitsgruppe Neuroregeneration des
Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI in
Leipzig.

Charité Berlin CCM

01/2002 bis 03/2003 Ärztin im Praktikum in der Abteilung Neuroradiologie des
Instituts für Radiologie

Landestanzsportverband Berlin

seit 2001 Medizinische Betreuung von Sportwettkämpfen

Ausbildung:

Humboldt-Universität zu Berlin

09/1994 bis 10/2001 Studium der Medizin, Abschluss mit dem 3. Staatsexamen

Heinz-Berggruen-Gymnasium Berlin (ehem. Erich- Hoepner-Oberschule)

08/1987 bis 06/1994 Besuch des Gymnasiums. Abschluss mit dem Abitur