

Aus der Abteilung für Neuroradiologie  
des Universitätsklinikums Heidelberg  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Bendszus

Entwicklung neuer MR-Verfahren zur Detektion  
minimaler struktureller, metabolischer und  
funktioneller zerebraler Veränderungen unter  
physiologischen und pathologischen Bedingungen

Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der *venia legendi*  
für das Fach Radiologie

an der Medizinischen Fakultät  
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von  
Dr. med. Andreas Joachim Bartsch  
aus Potsdam-Babelsberg

2013

## INHALTSVERZEICHNIS

	ABKÜRZUNGEN UND SCHNITTBILDORIENTIERUNG.....	4
1	EINLEITUNG .....	6
2	UNTERSUCHUNGEN ZU HIRNSTRUKTUR UND -STOFFWECHSEL .....	11
	2.1 Morphometrische und spektroskopische MR-Methoden .....	13
	2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	21
	2.3 Diskussion .....	31
3	UNTERSUCHUNGEN ZU ZEREBRALER ULTRASTRUKTUR UND FUNKTION ..	40
	3.1 Diffusionsgewichtete und funktionelle MRT-Methoden .....	46
	3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
	3.3 Diskussion .....	69
4	LITERATURVERZEICHNIS, DAZUGEHÖRIGE INTERNETLINKS UND DIGITALE VERSION DIESER ARBEIT .....	86
5	PUBLIKATIONEN ZUM HABILITATIONSTHEMA .....	100
	5.1 Originalarbeiten mit Erst- und Letztautorschaft .....	100
	5.2 Originalarbeiten mit Koauthorschaft .....	101
	5.3 Übersichtsarbeiten, Leserbriefe und Buchbeiträge .....	102
6	PUBLIKATIONEN AUßERHALB DES HABILITATIONSTHEMAS .....	104
	6.1 Originalarbeiten mit Erst- und Letztautorschaft .....	104
	6.2 Originalarbeiten mit Koauthorschaft .....	104
	6.3 Übersichtsarbeiten.....	107
	6.4 Fallberichte, Leserbriefe, Buchbeiträge und Monographien...	107

7	DANKSAGUNGEN .....	109
8	APPENDIX .....	110
9	WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG .....	112

## ABKÜRZUNGEN UND SCHNITTBILDORIENTIERUNG

ANC...	Active Noise Cancellation
ADC...	1) Apparent Diffusion Coefficient <i>oder</i> 2) Analog-Digital-Converter
ASL...	Arterial Spin Labeling
Asp...	Aspartat
BERA...	Brainstem Evoked Response Audiometry: Hirnstammaudiometrie
BOLD...	Blood Oxygenation Level-Dependent
CAT...	Combined Acquisition Technique: EPI-TSE Hybride
Chol...	Cholin
CI...	Cochlear Implantation: cochleäre Implantation
Cr...	Creatin
df...	degrees of freedom: Freiheitsgrade
DLPFC...	dorsolateraler präfrontaler Cortex bzw. Aktivierungscluster
DORK...	dynamische off-resonance Effekte im k-Raum (bzw. deren Korrektur)
DTI...	Diffusion Tensor Imaging
DWI...	Diffusion-Weighted Imaging
EPI...	Echo Planar Imaging
ESP...	Echo Spacing
EV...	Explanatory Variable: erklärende Variable (im GLM)
FA...	Fraktionale Anisotropie
FDR...	False-Discovery Rate
FE...	Fixed-Effects Gruppenanalyse
FFG...	fusiformer Gyrus
FFT...	Fast Fourier Transformation
FP(R)...	Falsch-Positiv (-Rate)
FWER...	Family-Wise Error Rate
FWHM...	Full-Width-at-Half-Maximum
GE...	Gradienten-Echo
GLM...	General Linear Model
GRF...	Gaußsche Random Fields
HF...	Hochfrequenz
HRF...	Hemodynamic Response Function
<sup>1</sup> H-MRS...	Protonen-MR-Spektroskopie

(P)ICA...	(probabilistische) Independent Component Analyse
( <i>myo</i> -)Ins...	( <i>myo</i> -)Inositol(e)
$\lambda$ ...	CAT-Faktor Lambda
LME...	Linear Mixed Effects
LOT...	laterales occipitotemporales (Gesichts-) Areal
MCI...	Mild Cognitive Impairment
MCS...	Minimal Conscious State
ME...	Mixed-Effects Gruppenanalyse
MP-RAGE...	Magnetization-Prepared RAPid Gradient Echo
MR...	Magnet-Resonanz
MTF...	Modulation Transfer Function
NAA...	N-Acetyl-Aspartat
NAD <sup>+</sup> /H...	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (oxydierte / reduzierte Form)
OAE...	otoakustische Emissionen
PCA...	Principal Component Analyse
pANG...	posteriorer angulärer Gyrus
pITS...	posteriorer inferiorer temporaler Sulcus
ppm...	parts per million: normierte x-Achsenkalierung der <sup>1</sup> H-MRS
RF...	Radiofrequenz (Energiepuls zur Spinanregung)
SAR...	Spezifische Absorptions-Rate
SD...	Standard Deviation: Standardabweichung
SE...	Spin-Echo
SIENA...	Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy
SnPM...	Statistical nonParametric Mapping
SNR...	Signal-to-Noise Ratio: Signal-zu-Rausch Verhältnis
TBSS...	Tract-Based Spatial Statistics
TFCE...	Threshold-Free Cluster Enhancement
TREMR...	Table-Resonance Elastography with MR: Tisch-Resonanz Elastographie mit MR
TSE...	Turbo-Spin-Echo
VBM...	Voxel-based Morphometry
ZNS...	Zentralnervensystem

Schnittbildorientierung:

Alle Schnittbilder sind in radiologischer Konvention wiedergegeben.

## 1 EINLEITUNG

Die Neurowissenschaften ziehen zusammen mit der Genom- und Stammzellforschung seit mehr als zwei Jahrzehnten einen wesentlichen Teil der öffentlichen Aufmerksamkeit und Fördergelder auf sich. Davon zeugen nach der *Decade of the Brain* (Jones & Mendell, 1999) 1990 bis 1999 zahlreiche nationale und internationale Forschungsprojekte, wie zuletzt das *Human Brain Project* ([Link 1](#)), das *Human Connectome Project* ([Link 2](#)) und kürzlich die Ankündigung der amerikanischen Regierung, in einer neuen Initiative die Hirnforschung zu fördern ([Link 3](#), [Link 4](#)).

Der Hirnforschung wird dabei das Potential zugeschrieben, zum einen menschliches Bewußtsein und Willen als ungelöste Rätsel der Natur kausal deterministisch erklären und zum anderen regenerativen Therapien des Zentralnervensystems (ZNS) den Weg ebnen zu können. Letzteres gleicht Versprechen aus der Stammzelldebatte (Zunke, 2004), beides wird aber zunehmend kritisch hinterfragt (Bennet & Hacker, 2003; Falkenburg, 2012; Hassler, 2012; Zunke, 2008). Der in Aussicht gestellte finanzielle Mehrwert (LA Times, 2013) bezeugt einen Wandel vom *Homo academicus* zum *Homo oeconomicus* (Münch, 2011) und birgt die Gefahr, „daß die Wissenschaft zur Gehilfin von Politik und Industrie wird“ (Fleck, 2011).

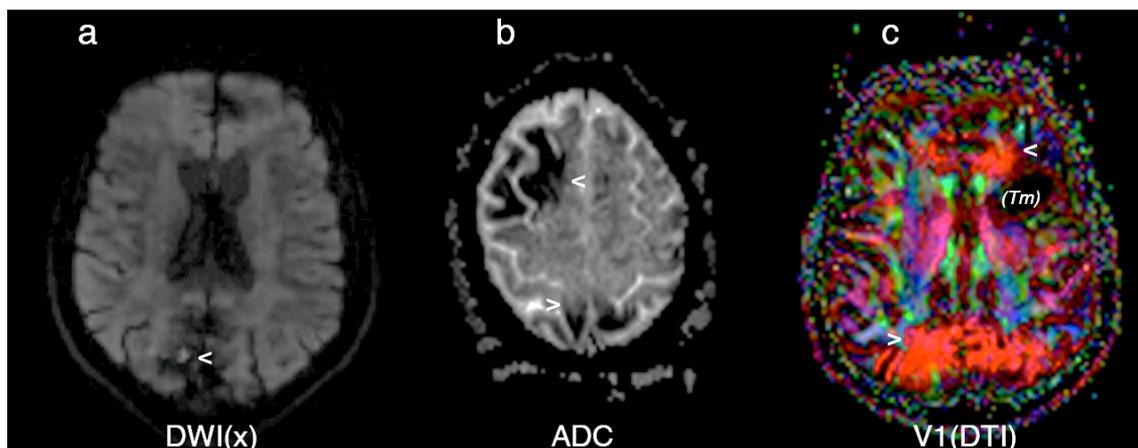
Regenerative Therapien für ZNS-Erkrankungen setzen ein Regenerationspotential des zentralnervösen Organs voraus. Genau dieses wurde dem reifen ZNS im Gegensatz zu peripheren Nerven noch bis vor weniger als 30 Jahren abgesprochen (Varon, 1987). Die Neurowissenschaft knüpft nun den Begriff der Hirnregeneration eng an den der neuronalen Plastizität und versucht, durch Hinweise auf letztere eine Fähigkeit zu erstgenannter zu belegen. Der Nachweis „plastischer“ ZNS-Veränderungen stützt sich dabei zunehmend und wesentlich auf das Thema der hier vorgelegten Habilitationsschrift, d.h. neu entwickelte Magnet-Resonanz-(MR-) Verfahren zur Detektion minimaler struktureller, metabolischer und funktioneller zerebraler Veränderungen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Als Beispiel sei an dieser Stelle eine vielbeachtete Studie angeführt, nach der ein sechswöchiges Jongliertraining die graue Hirnsubstanz des Parietallappens und die gerichtete Diffusion im genau darunter liegenden Mark bei gesunden Kontrollpersonen vermehrt (Scholz *et al.*, 2009). Die Veränderungen in der weißen Hirnsubstanz wurden dabei mit der neuen MR-Methode der *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) nachgewiesen, an deren Entwicklung und Standardisierung der Autor mitbeteiligt war (Smith *et al.*, 2006a/b/c; Smith *et al.*, 2007a). Diese Studie (Scholz *et al.*, 2009) wurde nach dem oben dargestellten Muster rezipiert und vermarktet, indem die Hinweise für ein „*Enhancement*“ der Marksubstanz mit künftigen Behandlungsmöglichkeiten neurologischer Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) identifiziert und gleichgesetzt wurden (Johansen-Berg, 2009).

Noch eindrucksvoller verdeutlicht ein zweites Beispiel Zielrichtung und Zeitgeist der Interpretation neurowissenschaftlicher Ergebnisse. Hier berichtete eine sehr hochrangig veröffentlichte Fallstudie von einem 39-jährigen Mann, der sich 19 Jahre lang nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma durch einen Verkehrsunfall in einem *Minimal Conscious State* (MCS) befand, sich dann jedoch über einen Zeitraum von zwei Jahren in seinem neurologischen Zustand spontan verbesserte und seine sprachliche Kommunikationsfähigkeit wiedererlangte (Voss *et al.*, 2006). Derartige Einzelfälle sind bekannt und werden gerne als „*miracle cases*“ bezeichnet. Bei diesem Patienten fanden die Kollegen zu Beginn seiner Verbesserung Areale mit auch gegenüber gesunden Kontrollen erhöhter gerichteter Diffusion von rechts nach links (bzw. umgekehrt) vor allem in der medialen parieto-occipitalen Marksubstanz. Da diese Bezirke 18 Monate später bei einer zweiten Messung nicht mehr nachzuweisen waren, wurde das Phänomen als mögliches Zeichen einer Übergangsphase axonaler Regeneration interpretiert, die der späten Erholung des Patienten zugrunde liegen könne.

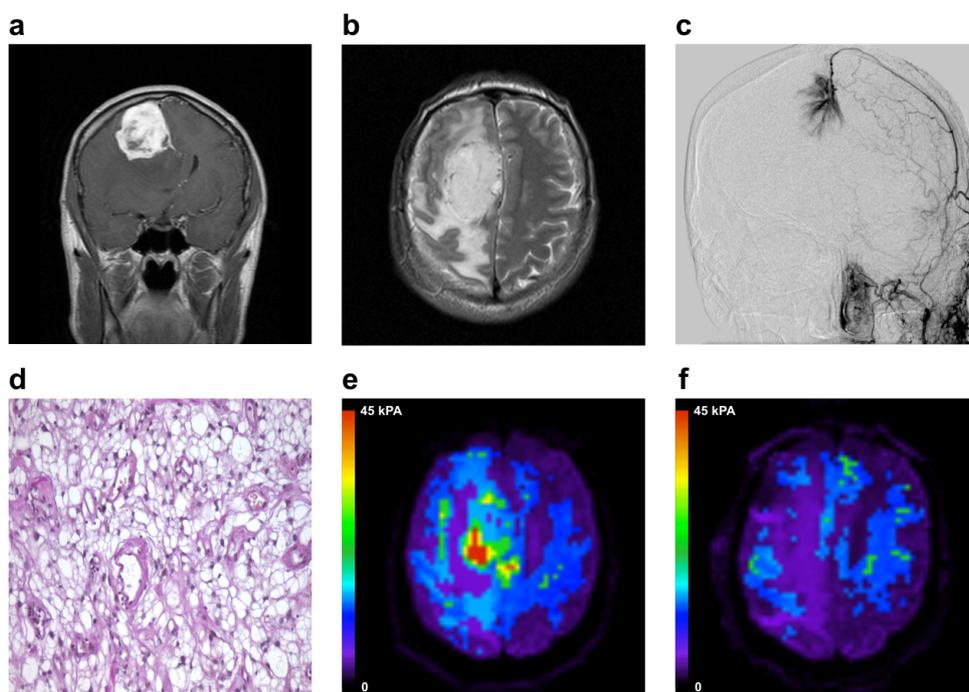
Die Arbeit wurde geradezu enthusiastisch aufgenommen, vielfach (über 185-mal) hochrangig zitiert (*cf.* Laureys *et al.*, 2006a/b) und sogar mit zum Anlaß genommen, eine „neuroethische“ Forschungsagenda zu fordern (Fins *et al.*, 2008; Fins 2010). Obwohl Kommissurenfasern in derartiger Verteilung

unbekannt sind und die Auffälligkeit im ersten Eigenvektor (V1) des *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) zu dem Zeitpunkt, an dem sich der Patient weiter erholt hatte, wieder verschwunden war, stilisierte man das Ergebnis zum „MR-Biomarker“ des Endes eines medizinischen Dogmas - nämlich daß sich das adulte menschliche Gehirn eben doch regenerieren könne. In der Folge wurde es aber als Vibrationsartefakt des *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI) identifiziert (Berl *et al.*, 2012), welches zuvor von uns eingehend analysiert und beschrieben worden war (Gallichan *et al.*, 2010). Dieses Vibrationsartefakt kann frische ischämische Diffusionseinschränkungen in der x-Gradientenrichtung wie auch in dem isotropen diffusionsgewichteten Mittel (dem sogenannten TRACE-Bild) verschleiern, auf der anderen Seite aber auch Schlaganfälle im *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC-Bild) und, ähnlich wie im Fall der zitierten Studie, anatomisch gar nicht existierende, die Falx überquerende Kommissurenfaserbahnen vortäuschen (Bartsch *et al.*, 2009a; Abb. 1). Wir haben deshalb inzwischen mit den Autoren der o.g. Arbeit (Voss *et al.*, 2006) Kontakt aufgenommen und ihnen angeboten, das Artefakt mit der von uns ebenfalls entwickelten Methode rechnerisch zu entfernen, damit die entsprechenden Daten dann neu analysiert und bewertet werden können.



**Abbildung 1:** Vibrationsartefakt in diffusionsgewichteten EPIs (a), ADC-Maps (b) und DTI (c). Signalverlust durch mechanische Vibrationen kann ischämische Diffusionseinschränkungen (<) auf DWI-Basisbildern mit starker Diffusionskodierung in x-Richtung und auf TRACE-Bildern verschleiern (a). Im ADC-Map manifestiert es sich als erleichterte Diffusion und normales Hirngewebe (< / >) kann dann bei ungünstiger Fensterung diffusionseingeschränkt scheinen (b). Der Signalverlust täuscht auch nicht existierende Kommissurenfasern (< / >) vor, in (c) bei einem Patienten mit einem zystischen hirneigenen Tumor (Tm).

Die beiden Beispiele unterstreichen die Herausforderungen, denen sich diese Habilitationsschrift stellt. Zum einen werden MR-Methoden zur Detektion minimaler Hirnveränderungen benötigt. In diesem Zusammenhang stellen wir einige eigene Neuentwicklungen vor, die u.a. mit dem Lucien-Appel-Preis der Europäischen Gesellschaft für Neuroradiologie (ESNR) und dem Kurt-Decker-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) ausgezeichnet wurden. Zum anderen müssen ihre Ergebnisse jedoch kritisch hinterfragt, validiert und diskutiert werden, um nicht kurzschlüssigen Interpretationen, beispielsweise zur Frage der Hirnregeneration, zu unterliegen (Abschnitt 2.3).



**Abbildung 2:** Nutzung von EPI-Vibrationen zur Tisch-Resonanz Elastographie mit MR (TREM) bei einem Falxmeningeom. Kontrastmittelverstärkte T1- (a) und T2-gewichtete (b) MR-Schichten. Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) mit das Meningeom versorgenden meningealen Arterien in der Carotis-externa-Injektion (c). Histologie des mikrozystischen Meningeoms in Hämatoxylin-Eosin- (HE-) Färbung (d). TREMR Stiffness-Maps vor (e) und nach (f) Resektion. Der Tumor konnte präoperativ durch TREMR als derb bestimmt werden. Solche Tumoren lassen sich intraoperativ ggf. über eine Hilfsnaht mobilisieren, weiche Tumore können dagegen z.T. ultraschallgestützt abgesaugt werden. Unmittelbar postoperativ senkt das Ödem die mechanische Festigkeit des normalen Hirngewebes noch erkennbar ab, der Tumor mit höherer Festigkeit ist dagegen entfernt.

Schließlich sollen die Methoden in konkreten klinischen Nutzen für Patienten übersetzt werden, wofür die Arbeit Anhaltspunkte und Beispiele liefert (Abschnitte 2.3 & 3.3). Die inhaltliche Klammer bildet dabei nicht ein spezielles Krankheitsbild sondern die Anwendung der neuen MR-Methoden. So konnten die mechanischen Vibrationen des überwiegend für diffusionsgewichtete und funktionelle Bildgebung eingesetzten *Echo Planar Imaging* (EPI) von uns zur MR-Elastographie nutzbar gemacht werden (Gallichan *et al.*, 2009; Bartsch *et al.*, 2009b; Bartsch *et al.*, 2011a/b; *cf.* Abb. 2) und es gelang uns, die akustischen EPI-Vibrationen für eine neue fMRT-Audiometrie zu verwenden (Bartsch *et al.*, 2007a; siehe Abschnitt 3). Die Diskussion (Abschnitte 2.3 & 3.3) berücksichtigt daher nicht nur eigene weiterführende Ergebnisse, um die vorgestellten Studien kritisch zu hinterfragen, sondern stellt auch entsprechende Anwendungsbeispiele vor, die sich aus unseren Arbeiten inzwischen bereits ergeben haben.

Alle in dieser Arbeit vorgestellten und neu entwickelten MR-Verfahren stützen sich auf Methoden des *Postprocessing* und der Datenanalyse, die bis *dato* nicht von den Herstellern angeboten und daher nicht einfach auf der MR-Konsole oder einer dazugehörigen *Workstation* durchführbar waren. Stattdessen erfolgten sie *offline* und z.T. auf Hochleistungsrechnern unter dem Einsatz spezieller wissenschaftlicher Software, insbesondere der *FMRIB Software Library* (FSL), FreeSurfer, dem *R Project of Statistical Computing* und MATLAB. Die grundlegenden Einzelheiten sind den jeweiligen Veröffentlichungen zu entnehmen.

## 2 UNTERSUCHUNGEN ZU HIRNSTRUKTUR UND -STOFFWECHSEL

Makroskopische Hirnstruktur und -stoffwechsel miteinander in Zusammenhang zu bringen, mag auf den ersten Blick als ein einigermaßen paradoxes Unterfangen erscheinen. Sofern Metabolismus funktionell verstanden wird, erinnert es an den teleologischen Ansatz von „*form follows function*“ (Sullivan, 1896). Dagegen versucht die naturalistische Sicht in aller Regel, Funktion auf Struktur zurückzuführen. Andererseits ist seit langem bekannt, daß Noxen wie z.B. Alkohol eine exogen-toxische Hirnatrophie bedingen können. Diese wurde traditionell als irreversible Hirnvolumenabnahme verstanden und betrifft sowohl Groß- als auch Kleinhirn, insbesondere den Vermis (Volk 1989).

Die Noxe Alkohol ist aus zwei Gründen interessant: Zum einen wurde die Existenz einer rein alkoholtoxischen, d.h. nicht sekundären - v.a. durch Mangelernährung bedingten bzw. im Rahmen eines Wernicke-Korsakow-Syndroms entstandenen - Hirnatrophie lange kontrovers diskutiert (Victor *et al.*, 1989). Zum anderen gab es bereits aus der Ära, in der die Computertomographie (CT) die zerebrale Bildgebung noch dominierte, Hinweise darauf, daß das Hirnvolumen unter Abstinenz innerhalb weniger Wochen zunehmen kann (Carlen *et al.*, 1978; Lishman, 1981). Dies wurde später in MRT-Studien bestätigt. Eine dieser Studien wies früh auf die Notwendigkeit hin, dabei Rehydrierungseffekte auszuschließen (Zipursky *et al.*, 1989), was eine andere durch MR-Relaxometrie bereits versuchte (Schroth *et al.*, 1988). In einer eigenen Untersuchung (Bendszus *et al.*, 2001) korrelierten innere und äußere Liquorraumweiten zwar nicht mit der neuropsychologischen Leistung der Patienten, die Verbesserung ihrer diesbezüglichen Testwerte jedoch mit der Zunahme der MR-spektroskopisch gemessenen Quotienten von N-Acetyl-Aspartat (NAA) zu Creatin (Cr). Dies deutet auf eine organische und funktionell relevante Erholung des Gehirns durch Noxenabstinenz hin.

Im Folgenden ging es uns daher darum, die Hirnvolumenzunahme durch Abstinenz bei Alkoholkranken MR-morphometrisch zu quantifizieren und mit metabolischen Parametern der MR-Spektroskopie in Zusammenhang bringen.

De- und Rehydrierung waren von Hirnatrophie und möglicher Hirnregeneration abzutrennen, und die entsprechenden Effekte sollten durch neue Verfahren örtlich zugeordnet bzw. eingegrenzt werden. Außerdem interessierte uns der unmittelbare Einfluß von Alkohol auf den gesunden Stoffwechsel, um die Mechanismen seiner potentiell neurotoxischen Wirkung besser zu verstehen.

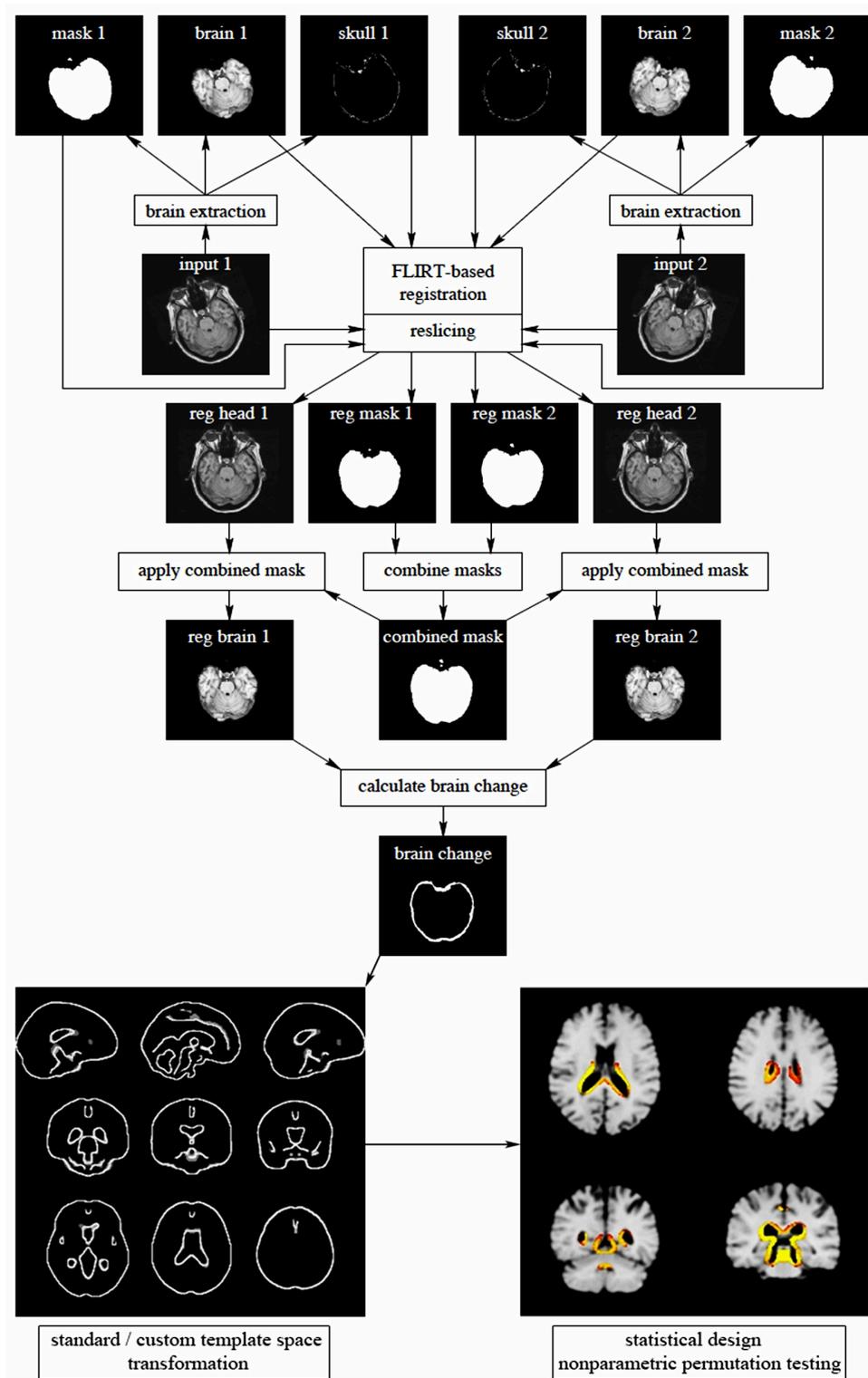
## 2.1 Morphometrische und spektroskopische MR-Methoden

Als erstes sollten minimale strukturelle und metabolische Veränderungen bei alkoholabhängigen Patienten durch neue morphometrische und spektroskopische MR-Methoden detektiert werden, welche die vorbestehenden Hinweise für eine kurzfristige Hirnregeneration durch Abstinenz bestätigen bzw. falsifizieren können (Bartsch *et al.*, 2007b). Das Ziel bestand dabei darin, die Hirnvolumenänderungen einer durch strenge Ein- und Ausschlußkriterien definierten Gruppe von Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen (wie Entzugsdelir, Wernicke-Korsakow-Syndrom oder hepatischer Enzephalopathie) im Verlauf der ersten 7 Wochen ihrer kontrollierten therapeutischen Abstinenz MR-morphometrisch genau zu quantifizieren, zu lokalisieren und gleichzeitig mit MR-spektroskopisch bestimmten Hirnmetaboliten zu korrelieren. Rehydrierungseffekte sollten als Ursache der gemessenen Veränderungen ebenso ausgeschlossen werden wie weiterer Alkoholgebrauch.

Dafür waren eine aufwendige Patientenrekrutierung bzw. -selektion und die Implementierung verschiedener methodischer Neuentwicklungen der MR-Morphometrie und -Spektroskopie erforderlich. Insgesamt wurden fast 100 Patienten auf ihren möglichen Studieneinschluß hin untersucht, nur 24 davon erfüllten die erforderlichen strikten Kriterien und 15 (im Alter von 31 bis 58 Jahren, 5 davon Frauen) blieben abstinent. Obwohl der Schwerpunkt der Studie auf dem longitudinalen Design lag, wurden auch 10 „gematchte“ Kontrollprobanden (30 – 55 Jahre, 4 Frauen) rekrutiert. Damit waren neben der Gruppenanalyse intraindividuelle Änderungen im Längsschnitt, die weniger von der interindividuellen Variabilität dominiert wird und daher i.d.R. sensitiver ist, auch Querschnittsvergleiche zu einer gesunden Stichprobe möglich.

Die Hirnvolumenänderungen zwischen den zwei Meßzeitpunkten bei Studieneintritt (stationärer Aufnahme) und nach 7-wöchiger Abstinenz wurden durch *Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy* (SIENA) longitudinal MR-morphometrisch quantifiziert (Smith *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2002). SIENA registriert die MRT-Volumina der zwei Zeitpunkte eines Individuums zunächst linear aufeinander, wobei das extrahierte Hirn zur

Optimierung der initialen Parameter und der endgültigen ersten 6 Freiheitsgrade benutzt wird, während die Schädelgrenzen vor allem zur Eingrenzung der Skalierung (also des 7. Freiheitsgrades der Koregistrierung) dienen.

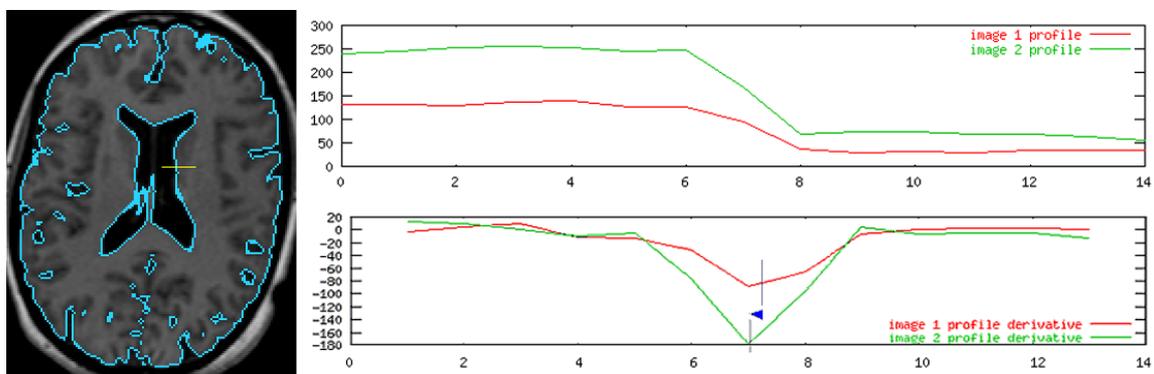


**Abbildung 3:** Überblick über SIENA und unsere Extension zu einer voxelweisen Gruppenstatistik (mit freundl. Genehmigung von S. Smith modifiziert und erweitert nach Smith et al., 2000).

Beide MRT-Volumina werden dann jeweils den halben Weg aufeinander registriert, so daß ein Mittelraum zwischen beiden geschaffen wird, der keinem Bias unterliegt und beide Zeitpunkte dem gleichen Ausmaß an Interpolation unterzieht (Abb. 3).

Die methodische Neuerung unseres Ansatzes bestand hier darin, Halsmark und Myelencephalon unterhalb des *Sulcus pontomedullaris* herauszusegmentieren, so daß das Hirn standardisiert ab Brückenniveau analysiert werden konnte. Des Weiteren wurde die initiale und abschließende Maskierung (cf. Abb. 3) zur Extraktion des eigentlichen Hirngewebes interaktiv verbessert, um die Berechnung der Hirnvolumenänderung zwischen den beiden Zeitpunkten noch genauer zu gestalten (Bartsch *et al.*, 2007b).

Im symmetrischen Mittelraum wird nun ein Kantenflußbild über das Lot der Hirngrenzen zu den inneren und äußeren Liquorräumen erzeugt, das die Verschiebung der Hirnoberfläche und Ventrikelgrenzfläche zwischen den beiden Meßzeitpunkten örtlich für jeden Voxel kodiert. Dies geschieht mit hoher Genauigkeit auf Subvoxelniveau, indem vom perpendicular zur Hirngrenze ausgerichtetes Intensitätsprofil die erste Ableitung gebildet wird, deren Talverschiebung über einen quadratischen Fit dann vollautomatisch errechnet wird (Abb. 4). Die Kantenbewegungen werden dann über alle Voxel summiert und in die prozentuale Volumenänderung des gesamten Gehirns (in unserem Fall ausgenommen des Myelencephalons) konvertiert.



**Abbildung 4:** Äußere und innere Hirngrenzen mit perpendikulärem Intensitätsprofil und seiner ersten Ableitung zur Bestimmung der Kantenbewegung zwischen zwei Meßzeitpunkten durch SIENA (mit freundl. Genehmigung von S. Smith modifiziert nach [Link 5](#)).

Um im Rahmen einer Gruppenanalyse festzustellen, in welchen Bereichen sich das Hirnvolumen beispielsweise unserer Patientenstichprobe unter Abstinenz signifikant geändert hat, war die voxelweise Erweiterung von SIENA notwendig. Dazu sind die individuellen Kantenflußbilder zunächst durch serielle Dilatation und Registrierung in einen allgemeinen Standard- oder studienspezifischen *Template*-Raum zu bringen, wo sie mit einem entsprechenden Kantenbild maskiert und leicht geglättet werden (*cf.* Abb. 3). Das verwendete Skript *siena\_flow2std* ist in die FSL-Distribution eingegangen ([Link 6](#)). Abbildung 5 zeigt Kantenmasken für das MNI152- und das ICBM452-*Template*. Für unsere Untersuchung wurde allerdings ein studienspezifisches *Template* mit entsprechenden Kantenmasken erzeugt, um die z.T. erhebliche Hirnatrophie der Patienten zu berücksichtigen. Mit einem vom Autor erhältlichen Skript (*make\_edges*) können geeignete binäre Kantenmasken für das jeweils gewählte Hirn-*Template* erzeugt werden.



**Abbildung 5:** Masken der Standardgrenzen des MNI152- (links) und ICBM452-*Templates* (rechts). Im Gegensatz zu den individuellen Kantenflußbildern (*cf.* Abb. 7) werden Hirnfurchen von diesen nicht bzw. nur grob im Bereich der Sylvischen Fissur und des Sulcus cinguli repräsentiert (Bartsch *et al.*, 2004).

Die so in einen gemeinsamen Vergleichsraum transformierten Kantenflußinformationen aller Meßzeitpunktspaare wurden durch nicht-parametrische Permutationstests voxelweise statistisch analysiert (Nichols & Holmes, 2002). Diese Umstellung war gegenüber einem ersten Kongreßbeitrag zu der Methode (De Stefano *et al.*, 2003) erforderlich, da die Kantenflußbilder nicht den Annahmen einer Normalverteilung bzw. von Gaußschen *Random*

*Fields* (GRF) gehorchen. Die Auswertung (Bartsch *et al.*, 2004) erfolgte zunächst noch durch *Statistical nonParametric Mapping* (SnPM), motivierte jedoch die Entwicklung des *randomise* Tools für FSL mit. Dies fand dann in unserer Veröffentlichung eine seiner ersten Anwendungen (Bartsch *et al.*, 2007b) und hat sich mittlerweile zur statistischen Analyse verschiedener struktureller und funktioneller MRT-Daten, z.B. im Rahmen der *Voxel-Based Morphometry* (VBM), TBSS und *Dual Regression* (DR), stark verbreitet.

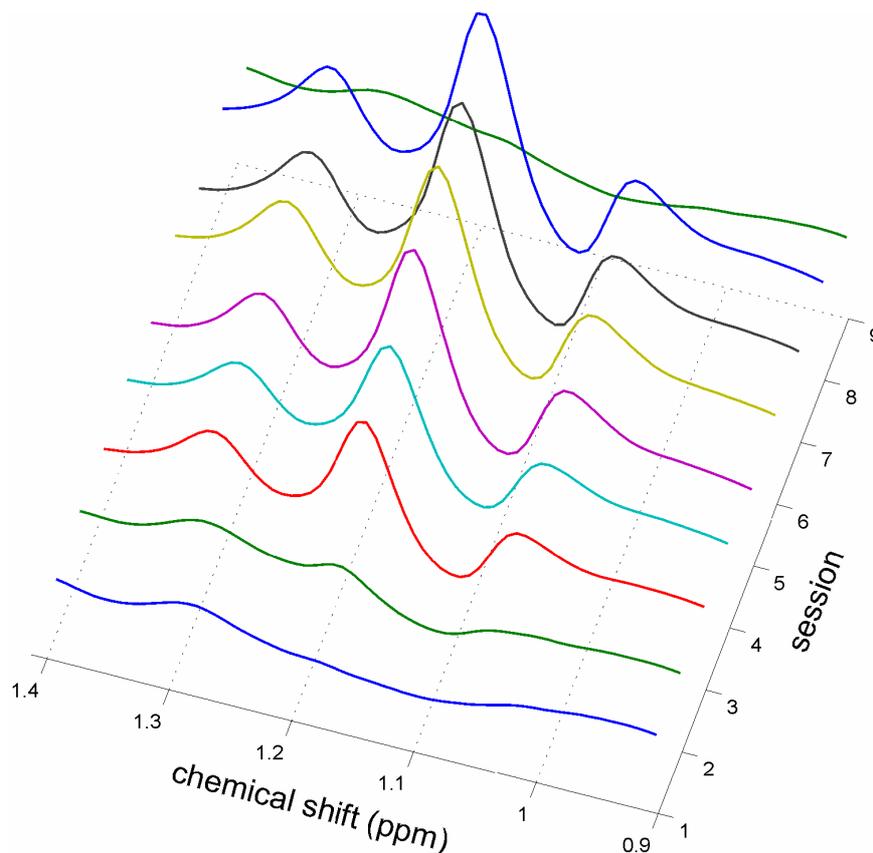
Zusammenfassend wurden folgende zwei MR-Methoden zur morphometrischen (i) globalen Detektion und (ii) regionalen Lokalisation von Hirnvolumenänderungen unter Abstinenz implementiert:

- (i) optimierte SIENA mit Standardisierung auf das Hirngewebe oberhalb des zuverlässig zu identifizierenden pontomedullären Überganges und interaktiv verbesserter Hirnextraktion
- (ii) voxelweise SIENA-Extension (über *siena\_flow2std / randomise*; beide nun Teil von FSL), um individuelle Kantenflußbilder in den Raum eines studienspezifischen oder Standardhirn-*Templates* zu transformieren und einer voxelbasierten Permutations-Gruppenstatistik mit Kontrolle der für multiple Testungen korrigierten Falsch-Positiv- (FP-) Wahrscheinlichkeit zugänglich zu machen (*korrigierter  $p_{(FP)} \leq 0.05$* ).

Globale und regionale Hirnvolumenänderungen sollten außerdem mit MR-spektroskopisch gemessenen Konzentrationsänderungen zerebraler Metaboliten in Bezug gesetzt werden. Für die spektroskopische Quantifizierung dieser Konzentrationsänderungen waren eine Korrektur der wechselnden Liquor-Partialvolumeneffekte anhand des *SIENA-Outputs* und aufwendige Scannerkalibrierungen anhand von Phantommessungen nötig. Diese wurden auch dazu genutzt, um Ethanol in die *Basis-Sets* für *Point-RESolved Spectroscopy* (PRESS) kurzer (TE=30 ms) und langer (TE=135 ms) Echozeiten von LCModel ([Link 7](#)) zu integrieren. Das war für eine Folgestudie an wiederum 15 gesunden Kontrollprobanden (im Alter von 20 bis 38 Jahren, 7 davon Frauen) Voraussetzung, mit der die unmittelbaren Stoffwechseleffekte einer singulären, im Scanner oral verabreichten Standarddosis von 650 bzw. 750 mg

Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht bei Frauen bzw. Männern longitudinal in 9 Messungen der Protonen-MR-Spektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS) bei  $\text{TE}=30$  ms untersucht wurden (Biller, *et al.*, 2009). Diese Studie erhielt 2007 die Förderung durch den Marc-Dünzl-Preis der DGNR. Dafür wurden eine Subtraktionsmethode in der Rohdatendomaine der  $^1\text{H}$ -MRS und Regressionsverfahren mit anderen Metaboliten implementiert.

Abbildung 6 zeigt den mittleren spektralen Fit des Alkoholtriplets von der *Baseline*-Messung (vorn unten) über 90 min nach Ingestion der Standarddosis Alkohol bis hin zum vollständigen Abbau am Folgetag (oben hinten). Damit konnte in der o.g. Patientenstudie (Bartsch *et al.*, 2007b) bei  $\text{TE}=135$  ms auch die Abstinenz der Alkoholabhängigen zu den Meßzeitpunkten objektiviert und bestätigt werden.



**Abbildung 6:** Anflutung einer oralen Standarddosis Ethanol im supratentoriellen Hirnparenchym in der  $^1\text{H}$ -MRS (PRESS bei  $\text{TE}=30$  ms). Das charakteristische Alkoholtriplet bei 1.19 ppm ist bereits in der ersten Messung, d.h. weniger als 10 min nach Ingestion (Session 2,  $n=15$  Probanden), nachweisbar.

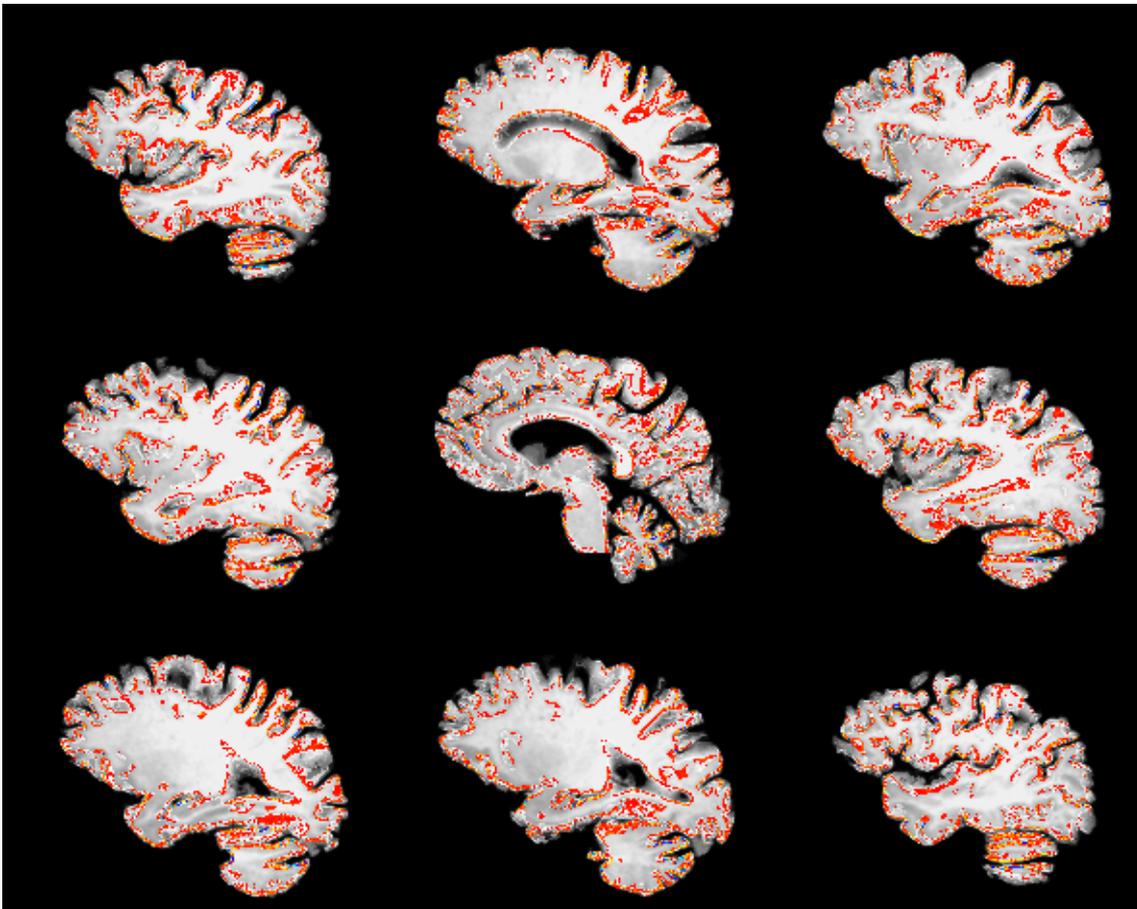
Weiterhin wurden Skripte entwickelt, um für die Resonanzquantifizierung nach dem Reziprozitätsprinzip (*cf.* Roser *et al.*, 1997; Kreis *et al.*, 2001; Jost *et al.*, 2005; Hoult, 2011) auf verschiedene Spulenbeladungen (anhand des *sTXSPEC.flReferenceAmplitude Tags* in Siemens DICOMs) zu korrigieren und um das Wasserintegral der nicht supprimierten Spektren mit LCModel zu extrahieren. Dadurch sollten Rehydrierungseffekte der alkoholabhängigen Patienten unter ihrer Abstinenz als Ursache von Hirnvolumenzunahmen ausgeschlossen werden (siehe oben). Da jedoch unbekannt war, inwiefern dieser Parameter überhaupt sensitiv auf Änderungen des Hydrationszustandes reagiert, schlossen wir eine dritte Studie bei 15 gesunden Kontrollen (im Alter von 20 bis 32 Jahren, 6 davon Frauen) an (Biller *et al.*, eingereicht). Die Probanden wurden angewiesen, nach einer abendlichen *Baseline*-Messung 12 Stunden lang keine Flüssigkeit mehr zu sich zu nehmen. Am nächsten Morgen wurden sie dann im Zustand der subklinischen Dehydrierung untersucht und im Scanner *per os* rehydriert. Die Rehydrierung wurde über 60 min mit 18 PRESS-Messungen bei TE=30 ms begleitet, so daß zuzüglich *Baseline* und Dehydrierung 20 <sup>1</sup>H-MRS-Meßpunkte pro Proband zur Verfügung standen. Diese wurden bei *Baseline*, Dehydrierung und nach Rehydrierung ergänzt durch jeweils drei morphometrische MR-Scans und drei Blutentnahmen zur Bestimmung der Osmolalität, Serum-Elektrolyte und des Hämatokrits. Zwei Probanden mußten ausgeschlossen werden, da sie sich als inkompliant erwiesen.

MR-morphometrisch sollten diesmal nicht nur die Änderungen des globalen Hirnvolumens und der regionalen Hirngrenzen sondern auch diejenigen der kortikalen Dicken und subkortikalen grauen Substanz betrachtet werden. Daher verwendeten wir FIRST ([Link 8](#); Teil von FSL; Patenaude *et al.*, 2011) für die subkortikale graue Substanz und zur restlichen Hirnsegmentierung und Rekonstruktion der Kortexdicken FreeSurfer ([Link 9](#)). Im Gegensatz zu SIENA berechnen diese Methoden zunächst absolute individuelle Werte für jeden Meßzeitpunkt und dann deren Verschiebung, d.h. nicht direkt eine Änderung. Dadurch kann der Fehler der Änderungen zwar nicht wie bei SIENA aus einer Dreipunktmessung abgeleitet werden (*cf.* Fig. 9 in Smith *et al.*, 2001), d.h. der Transitivitätsfehler ist für sie keine sinnvolle Größe, durch das dediziert

longitudinale Auswerteverfahren (Reuter *et al.*, 2012) und die spezielle mathematische Modellierung mit Linear Mixed Effects (LME; Bernal-Rusiel *et al.*, 2012) wird die Sensitivität zur Detektion minimaler Änderungen jedoch weiter gesteigert. Der neue longitudinale Ansatz vermeidet asymmetrischen Bias (Reuter & Fischl, 2011) besser als SIENA, da die zugrundeliegende Registrierung invers konsistent arbeitet (Reuter *et al.*, 2010). Im Rahmen unserer Untersuchung zur De- und Rehydrierung wurde der Ansatz erstmalig auf FIRST übertragen.

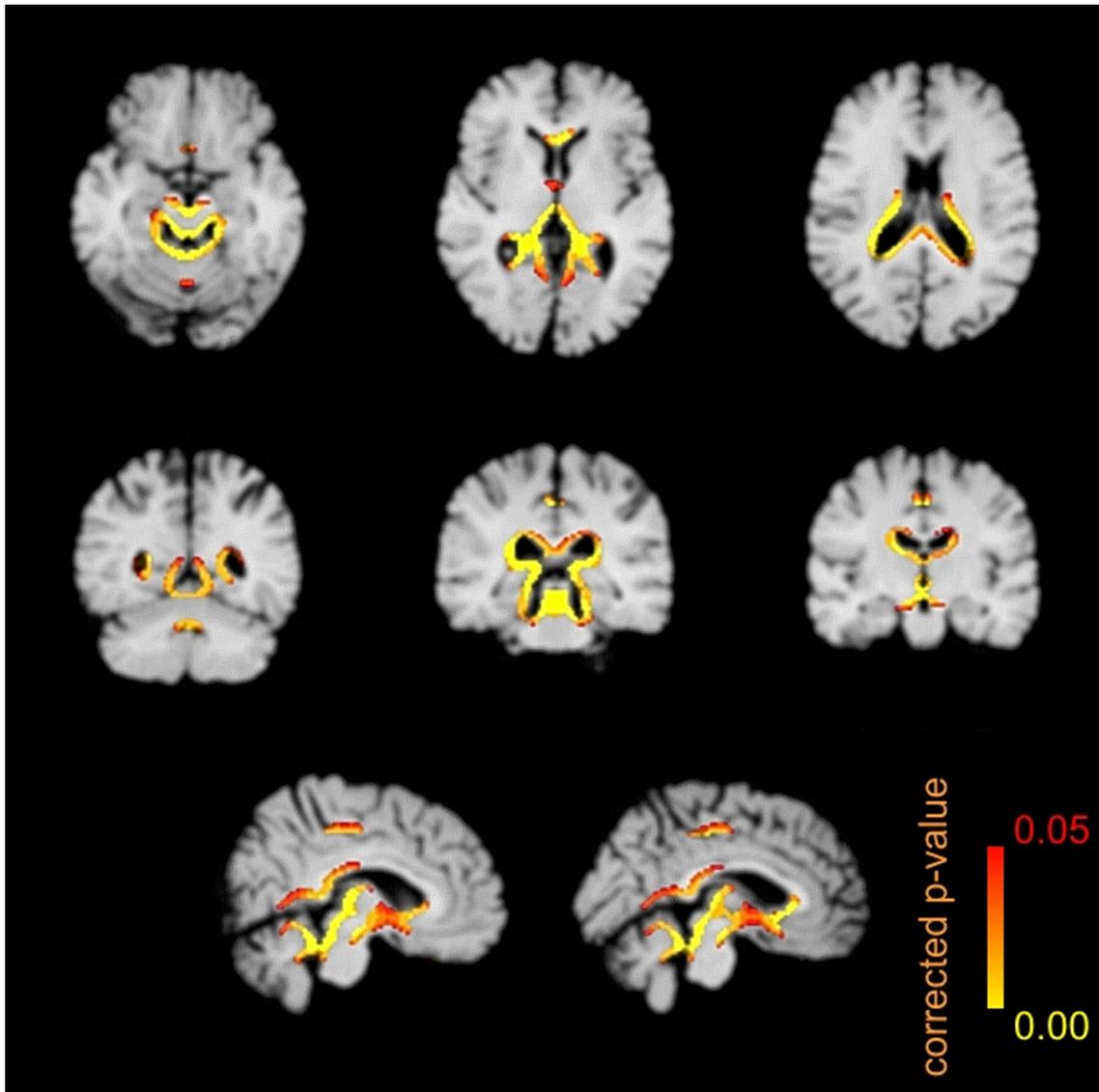
## 2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Hirnvolumen der alkoholabhängigen Patienten nahm während ihrer 7-wöchigen Abstinenz signifikant um  $1.85 \pm 1.32$  % ( $-0.19$  bis  $4.32$  %;  $t=5.42$ ,  $p_{(FP)}=0.00$ ) zu. Bei dem einzigen Patienten, der keine Zunahme des globalen Hirnvolumens zeigte ( $-0.19$  %), handelte es sich um denjenigen mit der längsten Dauer der Alkoholerkrankung von 25 Jahren. In der Kontrollgruppe wurde keine Hirnvolumenänderung gefunden ( $0.03 \pm 0.41$  %,  $-0.43$  bis  $0.60$  %;  $t=0.51$ ,  $p_{(FP)}=0.74$ ). Abbildung 7 zeigt Kantenflußbilder eines exemplarischen Patienten, den sagittalen Schichten seines T1-gewichteten Magnetization-Prepared RAPid Gradient Echo (MP-RAGE) Scans bei Aufnahme überlagert.



**Abbildung 7:** SIENAs farbkodierte Kantenflußbilder, die Verschiebungen der inneren und äußeren Hirngrenzen zwischen Aufnahme und nach 7-wöchiger Abstinenz bei einem Patienten illustrieren. Volumenzunahmen sind rot-gelb, -abnahmen dagegen blau-hellblau auf das Hintergrundbild „gerendert“. Über die Gesamtheit der Kantenpunkte dominiert eindeutig die Zunahme des Hirnvolumens. Die hohe Qualität der optimierten Hirnextraktion oberhalb des Myelencephalons wird ebenso deutlich wie die altersinadäquate supra- und infratentorielle Atrophie zum Aufnahmezeitpunkt des MP-RAGE Scans.

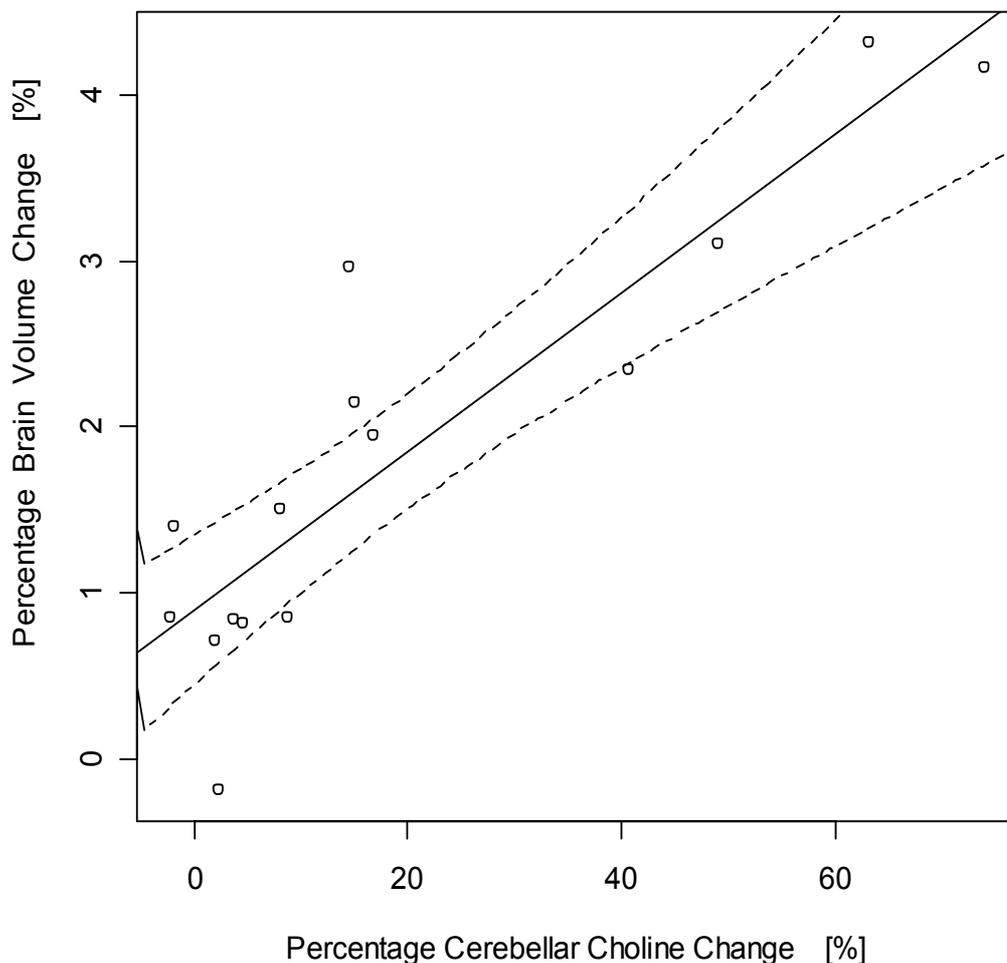
Auf Gruppenniveau detektierte unsere neue voxelweise SIENA-Extension signifikante regionale Hirnvolumenzunahmen vornehmlich um den Bereich der inneren Liquorräume, perimesencephal und am Kleinhirnoberwurm (cf. Abb. 8). Dieses Ergebnis wird im Abschnitt 2.3 näher diskutiert.



**Abbildung 8:** Bereiche signifikanter Hirnvolumenzunahmen von  $n=15$  alkoholabhängigen Patienten nach deren 7-wöchiger Abstinenz (voxelweise nicht-parametrische Statistik der morphometrischen Kantenflußbilder im studien-spezifischen Template-Raum bei  $p_{(FP)} \leq 0.05$ , auf multiple Testungen korrigiert und in radiologischer Konvention; Bartsch et al., 2007b).

Hinsichtlich der spektroskopischen Änderungen zerebraler Metaboliten stiegen im intraindividuellen Längsschnitt sowohl die Konzentrationen des NAA als auch des Cholin um im Mittel 9 bis 19 % an. Für das zerebelläre Cholin und

das frontomesiale NAA war dieser Anstieg mit einer für multiple Testungen konservativ korrigierten Irrtumswahrscheinlichkeit von nur einem Prozent bzw. darunter verbunden ( $p_{(FP)} \leq 0.01$ ), für das frontomesiale Cholin und zerebelläre NAA jeweils als starker Trend erkennbar ( $p_{(FP)} = 0.06$ ). Im interindividuellen Querschnittsvergleich waren dagegen keine Unterschiede der Metabolitenkonzentrationen zur gesunden Kontrollgruppe zu sichern.



**Abbildung 9:** Zusammenhang zwischen prozentualer Zunahme zerebellärer Cholin-Konzentrationen der  $^1\text{H}$ -MRS (korrigiert für lokale Hirnvolumenunterschiede bzw. Partialvolumeneffekte innerhalb des PRESS-Voxels) und des Hirnvolumens nach SIENA unter kurzfristiger Alkoholabstinenz bei  $n=15$  abhängigen Patienten (Pearsons  $r=0.87$ ,  $p_{(FP)}=0.00$ ; Regressionslinie mit 95 % Konfidenzintervallen). Eine gleichartige Assoziation wurde für das supratentoriell gemessene Cholin gefunden (Bartsch et al., 2007b).

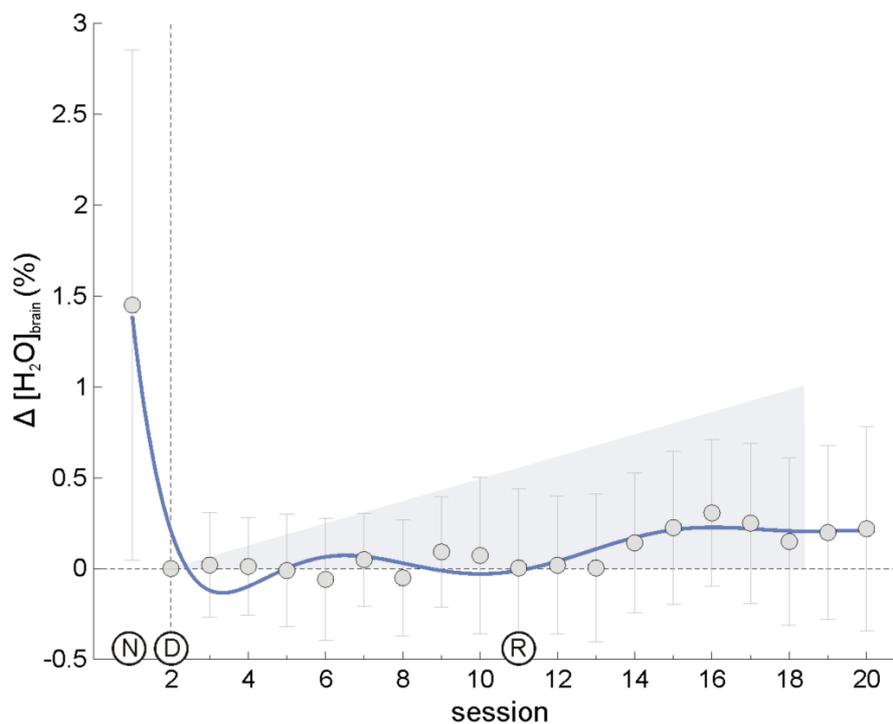
Die prozentuale Zunahme von zerebellär wie auch frontomesial gemessenem Cholin korrelierte stark mit der des globalen Hirnvolumens nach SIENA (Pearsons  $r \geq 0.73$ ,  $p_{(FP)} = 0.00$ ). Abbildung 9 illustriert den Zusammenhang für die infratentoriell ermittelten Cholin-Änderungen.

Wenn man mit unserer voxelweisen SIENA-Extension untersucht, in welchen Bereichen der Cholin-Anstieg selber mit einer Hirnvolumenzunahme einhergeht, so ergibt sich ein ähnliches, etwas weniger ausgedehntes Ergebnis wie in Abbildung 8. Da die z-transformierte Cholin-Veränderung zusätzlich zum Meßzeitpunkt jedoch keine Varianz erklärte, wurde das nicht in die Veröffentlichung (Bartsch *et al.*, 2007b) aufgenommen.

Während die individuelle Zunahme des vor allem im Myelin vorkommenden und in erster Linie einen glialen Marker darstellenden Cholins den prozentualen Zuwachs des Hirnvolumens prädizierte, war die Verbesserung der standardisierten Testwerte der  $n=15$  Patienten im d2-Konzentrations- und Aufmerksamkeitstest ihrerseits vornehmlich an die supratentorielle Zunahme der grob als neuronalen Marker zu bezeichnenden NAA-Konzentrationen gebunden (Bartsch *et al.*, 2007b). Meßbare Ethanolresonanzen wurden in dieser Studie nicht detektiert. Das belegt, daß die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt tatsächlich „trocken“ waren.

In der nachfolgenden Studie zur unmittelbaren metabolischen Wirkung einer *per os* im Scanner applizierten Standarddosis Alkohol (Biller *et al.*, 2009) gelang es uns, bei  $n=15$  gesunden Probanden den bereits mit der ersten Messung nach Ingestion meßbaren Anstieg der Ethanolkonzentration MR-spektroskopisch zu erfassen (*cf.* Abb. 6) und positiv mit der Blutalkoholkonzentration zu korrelieren (Pearsons  $r=0.94$ ,  $p_{(FP)}=0.00$ ). Erstmalig erfolgte hier der Nachweis, daß mit der Alkoholkonzentration auch die von Glukose ansteigt (Pearsons  $r=0.91$ ,  $p_{(FP)}=0.00$ ). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß sowohl Alkoholabbau wie auch Glykolyse in Neuronen und Gliazellen vom Koenzym Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid ( $NAD^+$ ) abhängen. Da der spektroskopische Nachweis von Glukose bei 1.5 Tesla sehr anspruchsvoll ist, wurde er in einem separaten Experiment mit einer

Glukoseinfusion im Scanner bei  $n=5$  Probanden bestätigt (Biller *et al.*, 2009). Mit der zerebralen Alkoholankunft fielen zudem die spektroskopischen Level von Cholin (Chol) und Inositol (Ins) supra- wie auch infratentoriell und von Creatin (Cr) sowie Aspartat (Asp) supratentoriell ab, um bei komplettem Abbau der Alkoholdosis nach 12 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau anzusteigen ( $p_{(FP)} \leq 0.02$ ; ANOVA mit Meßwiederholungen). Diese Metaboliten korrelierten folglich negativ mit der Ethanolkonzentration (Pearsons  $r \geq -0.75$ ,  $p_{(FP)} \leq 0.04$ ). Anstelle der Korrelationskoeffizienten gaben wir in der Publikation ihr Quadrat, also das Bestimmtheitsmaß der linearen Regressionsanalysen, an. NAA-Änderungen waren nicht nachzuweisen und auch das spektroskopische Wasserintegral zeigte sich stabil ( $p_{(FP)} > 0.05$ ; ANOVA mit Meßwiederholungen).



**Abbildung 10:** Prozentuale Änderung des Wasserintegrals nicht supprimierter PRESS-Spektren von normohydrierter Baseline (N) zu Dehydrierung (D) nach 12 h Dursten und über Rehydrierung (R) p.o. mit 1l/h (grau hinterlegt) im Scanner ( $p_{(FP)}=0.00$ ; ANOVA mit Meßwiederholungen; blau: polynomialer Fit). Der Abfall des Wasserintegrals (N→D) ist trotz Repositionierung detektierbar ( $p_{(FP)}=0.05$ ; t-Test). Von  $n=15$  Probanden wurden zwei ausgeschlossen, die keinen Anstieg der Serum-Elektrolyte bzw. der Osmolalität (d.h. keine systemisch verifizierbaren Effekte des Durstens) zeigten.

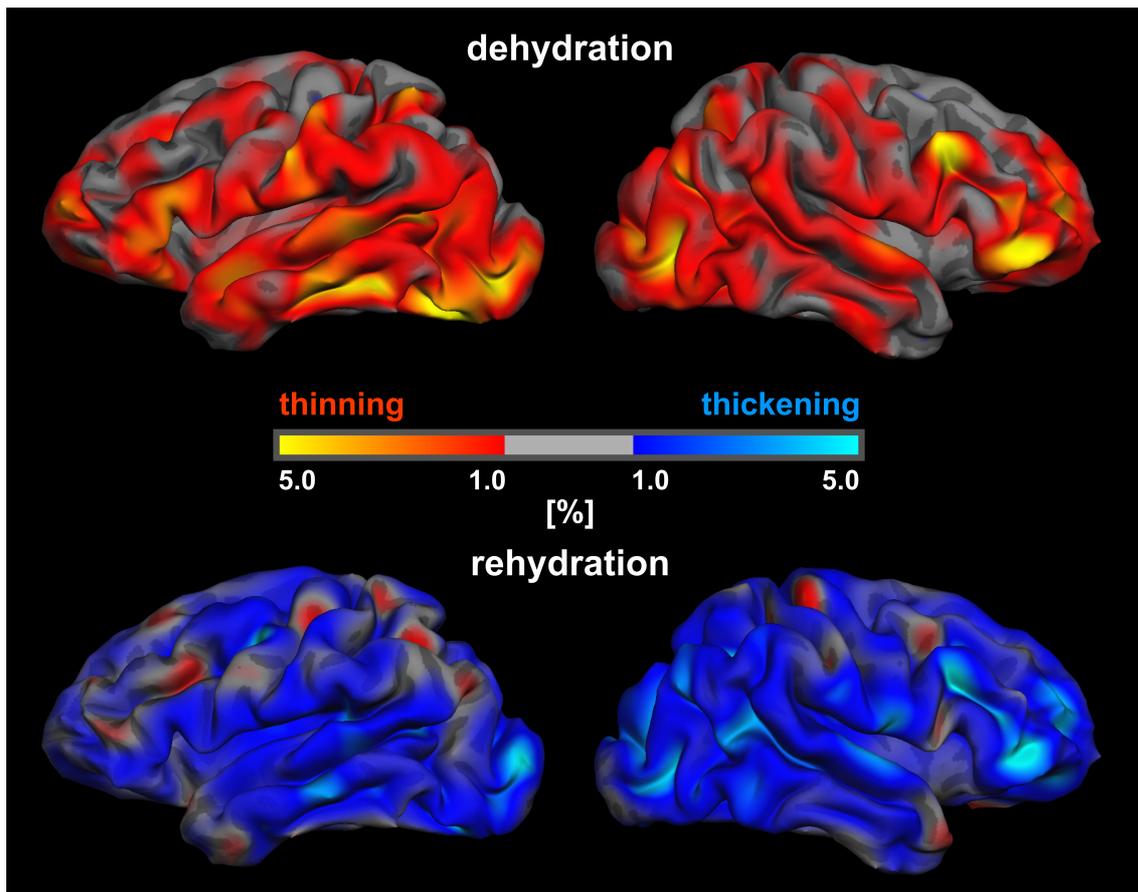
In unserem Durstversuch fiel dagegen das Wasserintegral bezogen auf die *Baseline*-Messung signifikant ab, um mit dem nachfolgendem Ausgleich des subklinischen Osmolalitäts- und Serum-Elektrolytanstiegs durch Flüssigkeitszufuhr im Scanner langsam wieder anzusteigen (*cf.* Abb. 10; Biller *et al.*, eingereicht). D.h., daß das spektroskopische Wasserintegral bei sorgfältiger Positionierung des Meßvoxels intraindividuell sensitiv auf De- und Rehydrierung reagiert. Da Wasserintegrale und Serum-Elektrolyte unserer o.g. Stichprobe alkoholabhängiger Patienten zwischen Aufnahme und nach 7 Wochen dagegen stabil waren (Bartsch *et al.*, 2007b), sollte ihre beobachtete Hirnvolumenzunahme durch Abstinenz und nicht durch simple Rehydrierung entstanden sein.

Positiv korreliert mit den Änderungen des Wasserintegrals waren in unserem Durstversuch die Konzentrationsänderungen von N-Acetyl-Aspartat (NAA) und N-Aspartyl-Acetyl-Glutamat (NAAG; Pearsons  $r=0.32$ ,  $p_{(FP)}=0.00$ ), während die Änderungen von *myo*-Inositol (*myo*-Ins) mit denen der Glukose zusammenhingen (Pearsons  $r=0.38$ ,  $p_{(FP)}=0.02$ ).

Morphometrisch führte die subklinische Dehydrierung erwartungsgemäß zu einer Abnahme des gemessenen Hirnvolumens um im Mittel  $0.36 \pm 0.68$  %, die Rehydrierung dagegen zu seiner Zunahme um  $0.87 \pm 0.57$  % ( $p_{(FP)}=0.00$ ; gepaarte t-Teste). Die höhere Effektstärke der Rehydrierung bei niedrigerer Standardabweichung erklärt sich am ehesten durch den niedrigeren Fehler, da hier keine Repositionierung (wie von *Baseline* zu Dehydrierung) notwendig war. Abbildung 11 zeigt die prozentualen Änderungen der Rindenbanddicken, Abbildung 12 die korrespondierenden Fehlerwahrscheinlichkeiten erster Art (d.h. das Signifikanzniveau) für die *Facies superolateralis* beider Hemisphären.

Der spezifisch longitudinalen FreeSurfer- und LME-Analyse gelang es eindrucksvoll, auf Gruppenniveau Abnahmen der mittleren kortikalen Dicken durch Dehydrierung zu detektieren. Diese sind unter Rehydrierung reversibel und stellen sich so ausgedehnt dar, daß sie die globale Natur des Effekts illustrieren. Bei den diskreten gegenläufigen Änderungen handelt es sich am ehesten um falsch-positive (FP-) Detektionen (*cf.* scheinbare lokale Kortexverschmälerungen nach Rehydrierung in Abb. 11), die z.B. aus systematischen

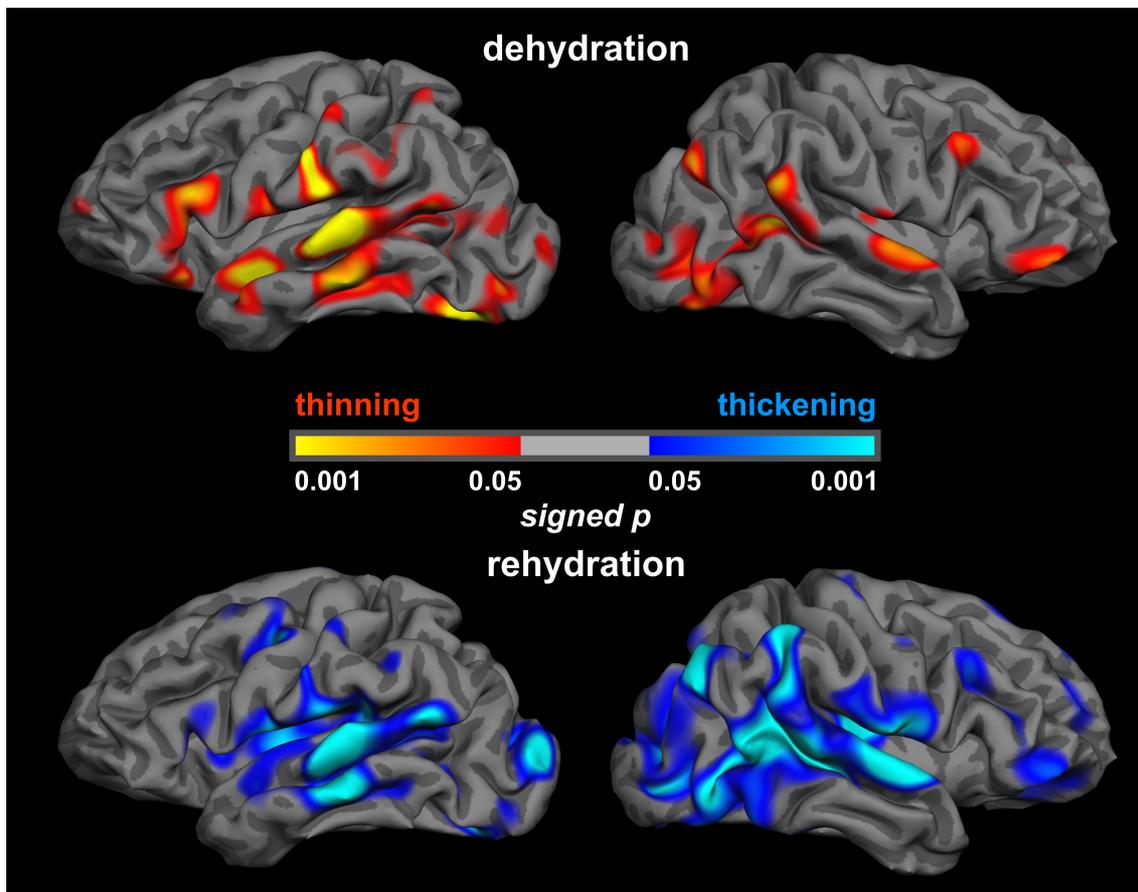
intraindividuellen Verzerrungen durch Gradienten-Nichtlinearitäten entstehen können und die hohe Sensitivität der Methode unterstreichen. Sie sind jedoch nicht signifikant (cf. Abb. 12), da Ausreißer und Areale erhöhter Varianz über die Gesamtstichprobe bei niedrigen Fehlerwahrscheinlichkeiten dann ausgeschlossen werden.



**Abbildung 11:** Vertexweise mittlere kortikale Dickenänderungen durch De- und Rehydrierung bei  $n=13$  Probanden. Die Verschmälerung des Rindenbandes nach Dursten bildet sich unter Flüssigkeitszufuhr wieder zurück und ist im Submillimeterbereich detektierbar (bei einem Kortexdickenmittel unter 3 mm an der *Facies superolateralis*; Fischl & Dale, 2000). Die Veränderungen über *Facies medialis et inferior* waren ähnlich, aber nur weniger ausgeprägt nachzuweisen.

Der Vergleich mit den korrespondierenden Irrtumswahrscheinlichkeiten (Abb. 12) zeigt, daß diese lokal besonders niedrig sind, wobei einige Bereiche (wie diejenigen um den *Gyrus temporalis superior et angularis*) trotz geringer mittlerer kortikaler Dickenab- bzw. -zunahme durch eine geringe interindividuelle Variabilität der Änderungen unter De- und Rehydrierung hohe Signifikanzniveaus erreichen.

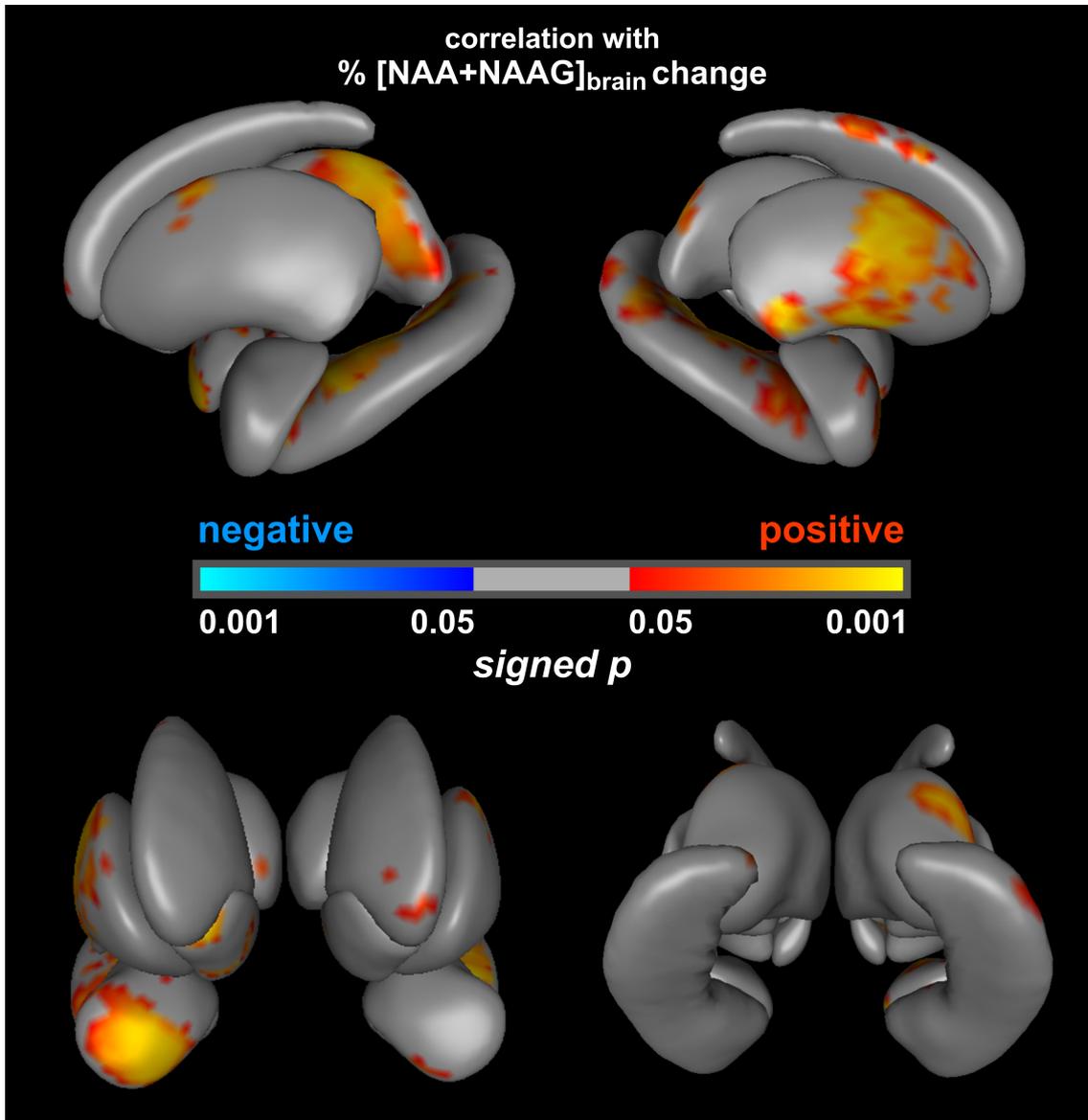
Insgesamt verhielt sich das Muster der MR-morphometrisch nicht gleichmäßig über die Hirnoberfläche nachzuweisenden Ab- bzw. Zunahmen der kortikalen Dicken weitgehend spiegelbildlich unter De- bzw. Rehydrierung und sehr ähnlich für beide Hemisphären.



**Abbildung 12:** Vertexweise Irrtumswahrscheinlichkeiten kortikaler Dickenänderungen durch De- und Rehydrierung bei  $n=13$  Probanden.

Die spektroskopisch bestimmten Osmolyte *myo*-Ins und NAA / NAAG wiesen signifikante Konzentrationsänderungen unter De- / Rehydrierung auf ( $p_{(FP)} \leq 0.04$ , ANOVA mit Meßwiederholungen): Resonanzen von NAA und NAAG stiegen unter Rehydrierung um  $0.58 \% \pm 1.03 \%$  leicht an, *myo*-Ins verhielt sich mit Abfall unter Rehydrierung um  $5.91 \% \pm 5.01 \%$  entgegengesetzt. Da beide Resonanzen viel geringer als die des Wassers sind und die Repositionierung einen erhöhten Meßfehler bedingt, waren für *myo*-Ins und NAA / NAAG zwischen *Baseline* und Dehydrierung aber keine signifikanten Unterschiede zu sichern. Keiner dieser beiden Osmolyte erklärte zusätzlich lokale Varianz in den kortikalen Dickenänderungen. Diese waren also an den Effekt des Durstens

bzw. den Ausgleich der hyperosmolalen Auslenkung des Flüssigkeitshaushaltes *per se* gebunden und nicht an die metabolischen Antworten darauf.



**Abbildung 13:** Vertexweise subkortikale Oberflächenverschiebungen in Abhängigkeit von intraindividuellen osmolytischen Veränderungen von NAA und NAAG unter De- und Rehydrierung bei  $n=13$  Probanden.

Das verhielt sich anders für die Oberflächenrekonstruktionen der subkortikalen grauen Substanz: Hier waren die Effekte der De- und Rehydrierung von der Richtung her zwar plausibel, insgesamt aber weniger stark, d.h. örtlich geringer und weniger konsistent ausgeprägt nachzuweisen. Gleichsinnig mit den Änderungen von NAA und NAAG verschoben sich aber ausgedehnte Bereiche der Oberflächen subkortikaler Kerngebiete (Abb. 13),

d.h. ein stärkerer Konzentrationsabfall unter Dehydrierung bedingte hier mehr Volumenverlust und ein stärkerer Anstieg unter Rehydrierung mehr Volumenzunahme. Die subkortikalen Kerngebiete folgten damit stärker der metabolischen Antwort auf De- bzw. Rehydrierung als dem reinen Effekt des Durstens bzw. Flüssigkeitsausgleichs. Ein einfacher Partialvolumeneffekt des Anteils grauer Substanz im PRESS-Voxel wurde ausgeschlossen und erklärte das Phänomen nicht. MR-volumetrisch nahm das Volumen des Hypothalamus / Thalamus nach Dursten um  $0.30 \pm 1.80 \%$  ab, um unter Trinken  $1.11 \pm 1.28 \%$  zuzunehmen ( $p_{(FP)} \leq 0.01$ ), was als einziger Parameter invers mit der Änderung der Osmolalität korrelierte (Pearsons  $r = -0.25$ ,  $p_{(FP)} = 0.03$ ).

Zusammenfassend ergaben die drei vorgestellten, MR-morphometrischen und -spektroskopischen Untersuchungen folgende Ergebnisse: Alkohol ist bei Gesunden schon wenige Minuten nach Ingestion im Gehirn detektierbar (Abb. 6) und greift hier in den Energiestoffwechsel ein. Zerebrale Glukosekonzentrationen steigen an, die von Chol, Ins, Cr und Asp fallen stattdessen ab. Die Veränderungen sind mit dem Alkoholabbau reversibel. Bei alkoholabhängigen Patienten steigen unter therapeutischer Abstinenz die zerebralen Cholin- und NAA-Level dagegen an. Die Zunahme an NAA geht dabei mit verbesserten testpsychologischen Leistungen einher, die von Cholin mit Zunahmen des Hirnvolumens (Abb. 9). Diese sind mit SIENA individuell zu quantifizieren und zu visualisieren (Abb. 7), und die von uns neu entwickelte regionale SIENA-Extension (Abb. 3) verortete sie in erster Linie auf rückläufige Ventrikelweiten, den Kleinhirnoberwurm und das Mittelhirn (Abb. 8). Hirnvolumenabnahmen unter subklinischer Dehydrierung und die unmittelbaren -zunahmen unter Rehydrierung sind demgegenüber zwar geringer ausgeprägt, gehen aber mit ausgedehnten kortikalen Dickenänderungen einher (Abb. 11). PRESS-Wasserintegrale (Abb. 10) und zerebrale Osmolyte, zu denen offenbar NAA und NAAG gehören, reagieren ebenfalls sensitiv auf De- und Rehydrierung.

## 2.3 Diskussion

Die dargestellten MR-Ergebnisse der minimalen strukturellen und metabolischen Hirnveränderungen unter Abstinenz, Alkoholingestion und De- bzw. Rehydrierung sollen im Folgenden kurz methodenkritisch und mit Blick auf die Frage der Hirnregeneration diskutiert werden.

Bereits vor unserer Untersuchung zur frühen therapeutischen Wirkung der Abstinenz bei Alkoholkranken waren neuropsychologische Verbesserungen und die Zunahme MR-spektroskopischer Parameter wie auch ein teilweiser Rückgang der Hirnvolumenminderung bei Komplianz belegt worden (Carlen *et al.*, 1978; Lishman, 1981, Zipursky *et al.*, 1989, Shear *et al.*, 1994; Bendszus *et al.*, 2001). Es gab auch erste MR-relaxometrische Daten, die darauf hinwiesen, daß die Hirnvolumenzunahme nicht auf eine einfache Rehydrierung zurückzuführen ist. Allerdings ist unseres Wissens bislang nicht gezeigt worden, daß die zerebrale MR-Relaxometrie sensitiv auf De- und Rehydrierung reagiert.

Unserer Studie (Bartsch *et al.*, 2007b) gelang es als erster, alle drei Bereiche, in denen sich unter Abstinenz eine Erholung Alkoholkranker abzeichnet (MR-Spektroskopie, MR-Morphometrie und Neuropsychologie), miteinander in Zusammenhang zu bringen und die Hirnvolumenzunahmen mit einer neuen Methode auf Gruppenniveau zu lokalisieren (Charness, 2007). Die Arbeit wurde daraufhin mit dem Lucien-Appel-Preis der ESNR ausgezeichnet, eingehend rezipiert (*cf.* Mason, 2007) und zusammen mit der vorgestellten Methode der voxelweisen SIENA-Erweiterung (Bartsch *et al.*, 2004) mittlerweile weit über 100-mal zitiert. In Laienpresse, Rundfunk und Fernsehen wurden die Ergebnisse nach dem in der Einleitung näher dargestellten Muster als Beleg für die Kapazität zur Hirnregeneration gewertet (*cf.* CBC News, 2006; LA Times, 2006). Das Bild wurde allerdings so weit verzerrt, daß angesehenen Nachrichtenagenturen Photographien von Bierkrügen und Alkoholkonsumenten unmittelbar nach der Veröffentlichung unserer Forschungsergebnisse vor dem Jahreswechsel unter der Überschrift „*Brain can repair alcohol's damage*“ im Internet lancierten (Reuters, 2006) - obwohl die *American Association for the Advancement of Science* und der Leitartikel in *Brain* den Schwerpunkt auf die

Abstinenz und die Eingrenzung des Alkoholkonsums gelegt hatten (AAAS, 2006; Compston, 2007). Nur vereinzelt wurde herausgestellt, daß die Ergebnisse gerade auch die Hirnschädigung durch Alkohol belegen (Metro News, 2006; siehe dazu auch Cardenas *et al.*, 2007). Nach unseren Daten fallen die prozentualen Zunahmen von frontomesialem NAA (Pearsons  $r=-0.57$ ,  $p_{(FP)}=0.01$ ), cerebellärem Cholin ( $r=-0.56$ ,  $p_{(FP)}=0.01$ ) und globalem Hirnvolumen ( $r=-0.44$ ,  $p_{(FP)}=0.05$ ) tatsächlich umso geringer aus, je länger die Krankheitsdauer ist. Diese Ergebnisse konnten wir jedoch nicht herausstellen, da die damit verbundenen Irrtumswahrscheinlichkeiten bei Korrektur auf multiple Testungen über der allgemein üblichen Signifikanzschwelle lagen und nur als Trend verblieben. Wir haben später aber in anderem Zusammenhang für einseitige statistische Testungen argumentiert, sofern *a priori* Evidenz über die Richtung der Alternativhypothese vorliegt (Bartsch *et al.*, 2008). In ähnlicher Art läßt sich eine Korrektur auf multiple Testungen kritisieren, sofern das Bestehen einer Korrelation in bestimmter Richtung von vornherein angenommen werden kann. Grundsätzlich waren auch die MR-spektroskopischen Veränderungen und Korrelationen von infra- und supratentoriellem NAA bzw. Cholin gleichartig (Bartsch *et al.*, 2007b), und ihre unterschiedliche Signifikanz dürfte in erster Line mit regionalen Sensitivitätsunterschieden der PRESS zusammenhängen.

An dieser Stelle ist zu betonen, daß die Mechanismen der akuten und chronischen Alkoholtoxizität noch keineswegs befriedigend verstanden werden. Wir hatten 1994 Gelegenheit, einen Vortrag von Maurice Victor am *New England Medical Center* in Boston zu hören, der dem Konzept der rein alkoholbedingten Demenz und Hirnatrophie offen aber kritisch gegenüberstand, da die Mehrzahl der Fälle autoptisch Zeichen einer Wernicke-Encephalopathie (*Polioencephalopathia hemorrhagica superior*) aufweist (Victor *et al.*, 1989). Unsere eigene Studie zu metabolischen Akutwirkungen des Ethanol belegte nun erstmalig spektroskopisch *in vivo*, daß Alkohol mit Glukose um den Abbau im Energiestoffwechsel konkurriert und zerebrale Glukose-Konzentrationen ansteigen läßt, während Aspartat- und Creatin-Level stattdessen absinken (Biller *et al.*, 2009). Mit dem Alkoholabbau über die Alkoholdehydrogenase erhöht sich zwangsläufig auch das NADH im Zytosol. Dadurch entsteht über Akkumulation von NADH und Interaktion mit dem mitochondrialen Malat-

Aspartat-Shuttle oxidativer Streß (Chen *et al.*, 2007). Für seine potentielle Neurotoxizität erscheint das Gehirn deshalb vermehrt vulnerabel, da mit dem Creatin-Abfall (siehe oben) auch dessen neuroprotektive Wirkung zurückgeht (Carter *et al.*, 1995; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Der im Tierversuch zuvor bereits gezeigte (Adalsteinsson *et al.*, 2006) und von uns nun im humanen Gehirn bestätigte Abfall der Cholin-Resonanzen unter Alkohol, welche mit dem Hauptpeak bei 3.2 ppm Phosphocholin (PC) und Glycerophosphocholin (GPC) mit geringeren Beiträgen von freiem Cholin und Acetylcholin (ACh) zusammen erfassen, betrifft seinerseits Substrate für die Zellmembran- und Neurotransmittersynthese, die folglich beide durch die Alkoholeinwirkung reduziert werden können. Unter Abstinenz kann es, wie bereits zuvor nach verschiedenen Studien vermutet und durch unsere Daten bestätigt (Bartsch *et al.*, 2007b), zum Anstieg der Cholin-Resonanzen kommen. Interessant ist, daß eben dieser prozentuale Cholin-Anstieg nach unseren MR-spektroskopischen und -morphometrischen Ergebnissen die Hirnvolumenzunahme bestimmt (*cf.* Abb. 9). Das paßt zu anderen Resultaten (Agartz *et al.*, 2003; Shear *et al.*, 1994; Gazdzinski *et al.*, 2010), nach denen Hirnvolumenzunahmen unter Abstinenz von der weißen Substanz bestimmt werden und auch ultrastrukturell nachzuweisen sind. Wir folgerten daraus, daß dies gliale Regeneration und Remyelinisierung anzeigen könnte. Remyelinisierungsprozesse könnten auch den von uns beobachteten und die neuropsychologische Verbesserung bestimmenden NAA-Anstieg erklären (Burri *et al.*, 1991; Ureniak *et al.*, 1992), d.h. dieser muß beispielsweise kein axonales oder dendritisches *Sprouting* reflektieren. Stattdessen mag das zelluläre Substrat der oben genannten, MR-spektroskopisch und -morphometrisch detektierten Metaboliten- und Hirnvolumenzunahmen in multipotenten, zur Neuro- und Gliogenese fähigen Vorläuferzellen liegen, die mittlerweile in der weißen Substanz des adulten menschlichen Gehirns nachgewiesen wurden (Nunes *et al.*, 2003).

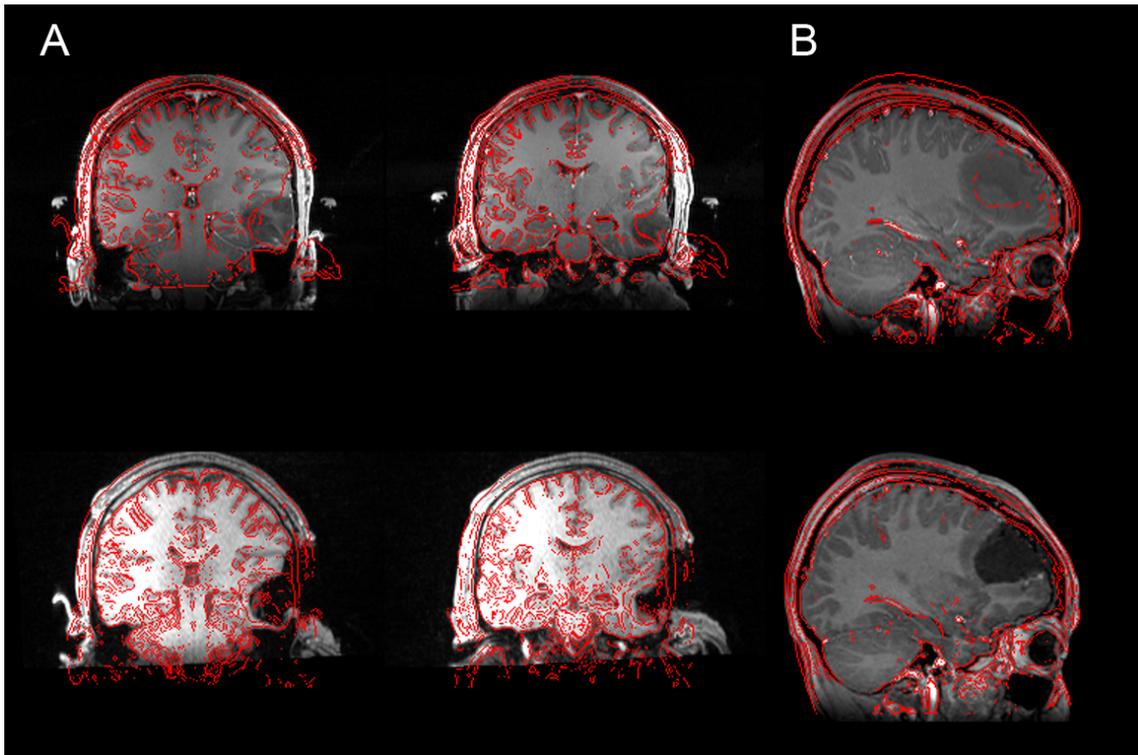
Zu dieser Annahme würde zwar auch die periventriculäre Betonung der Hirnvolumenzunahmen passen (Abb. 8), die wir mit unserer neu entwickelten voxelweisen SIENA-Extension fanden (Bartsch *et al.*, 2004; Bartsch *et al.*, 2007b). Dennoch gleicht der Schluß retrospektiv eher einer Spekulation, der wir uns dem Zeitgeist folgend damals angeschlossen haben. Adulte Neurogenese

ist zwar inzwischen elegant für den Hippocampus bestätigt worden (Spalding *et al.*, 2013), wir konnten das zelluläre Substrat der vermuteten Regeneration jedoch mit unseren Methoden schließlich nicht direkt erfassen und waren hier auf Analogie- bzw. Plausibilitätsschlüsse angewiesen. Außerdem war zum Zeitpunkt unserer Veröffentlichung nicht bekannt, wie sensitiv die neue Methode der voxelweisen SIENA-Extension Hirnvolumenänderungen auf Gruppenebene wirklich lokalisiert. Ihre Spezifität wird durch die stringente statistische Kontrolle des Fehlers erster Art, also der Falsch-Positiv-Rate (FPR), über den nichtparametrischen Permutationsansatz (Nichols & Holmes, 2002) bei einer für multiple Testungen korrigierten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % oder darunter zweifellos hoch sein. Es ist aber denkbar, daß die voxelweise SIENA-Extension bestimmte Kantenbewegungen bevorzugt erfaßt und ihre Sensitivität insbesondere an der Hirnoberfläche gering ist, da Hirnfurchen und -spalten nur rudimentär in die *Template*-Masken der Hirngrenzen einbezogen werden (*cf.* Abb. 5). In der Tat glich unser Ergebnis (Abb. 8) in seiner räumlichen Verteilung auffallend dem eines ersten, von uns dann optimierten Ansatzes der Methode zur Lokalisation der Atrophieprogression bei Multipler Sklerose im Jahresverlauf in einem frühen Stadium der Erkrankung (De Stefano *et al.*, 2003).

Mittlerweile ist unsere voxelweise SIENA-Extension von zahlreichen Arbeitsgruppen bei verschiedenen Studien angewendet worden. Diese betrafen neben Multipler Sklerose (Battaglini *et al.*, 2009) unter anderem neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Krankheit (Smith *et al.*, 2007b) oder die Chorea Huntington (Majid *et al.*, 2011), aber auch Dehydrierung gesunder Kontrollpersonen (Kempton *et al.*, 2009; Streitbürger *et al.*, 2012). Das örtliche Muster der in diesen Studien gefundenen signifikanten Kantenverschiebungen im Rahmen der ätiologisch differierenden Abnahmen des Hirnvolumens glich sich stets verblüffend: Alle diese Studien detektierten auf Gruppenebene vornehmlich Verschiebungen an den Ventrikelgrenzen und dem Hirnstamm. Offenbar ist die Methode dort besonders sensitiv, nicht aber für Veränderungen der Großhirnoberfläche. Das erklärt sich dadurch, daß Veränderungen der Furchenweite in aller Regel einer Konturverschiebung, die die Furchen und Fissuren überspringt, vorausseilen werden. Die Furchung wird eben von unserer Methode auf Gruppenniveau praktisch nicht erfaßt

(*cf.* Abb. 5). Folglich unterliegt die voxelweise SIENA-Extension zur Lokalisation von Hirnvolumenänderungen bei Gruppenstudien einem methodisch bedingten Bias und die Tatsache, daß wir Hirnvolumenzunahmen unter Abstinenz vor allem periventrikulär detektierten, ist nicht als Argument dafür zu interpretieren, daß sie auf eine Vermehrung von dort residierenden Vorläuferzellen zurückgeht. Sofern die voxelweise SIENA-Extension signifikante Änderungen an der Hirnoberfläche detektiert, scheinen diese mit viel ausgedehnteren VBM-Veränderungen einherzugehen, während VBM die Verschiebungen an den Ventrikelgrenzen nicht adäquat erfaßt (*cf.* Fig. 3 in Battaglini *et al.*, 2009). Die strukturellen MR-Scans unserer Studie (Bartsch *et al.*, 2007b; *cf.* Abb. 7 & 8) waren noch auf den Hirn-Liquor-, nicht aber den Grau-Weiß-Kontrast optimiert, so daß diese Daten nicht sinnvoll mit VBM oder hinsichtlich der kortikalen Dicken auszuwerten waren.

Hervorzuheben ist, daß sich die individuellen Kantenflußbilder adäquat in die Hirnfurchen erstrecken (*cf.* Abb. 7). Die ausgehend von ihnen automatisch errechnete (*cf.* Abb. 3) prozentuale Hirnvolumenänderung unterliegt also diesem Bias nicht und ist als valide anzusehen (Smith *et al.*, 2002). Für den einzelnen Patienten kann deshalb mit SIENA die Hirnvolumenänderung nicht nur robust quantifiziert, sondern ihm anhand seiner individuellen Kantenflußbilder auch vergegenwärtigt werden. Für Erkrankungen mit fortschreitender Atrophie ist die Quantifizierung der prozentualen Hirnvolumenabnahme in erster Linie ein potentieller „Biomarker“, während nominale Hirnvolumenzunahmen und deren bildliche Illustration anhand des Kantenflusses alkoholabhängige Patienten zusätzlich dazu motivieren können, weiter abstinent zu bleiben. Das ist klinisch bedeutend, da diese Patienten ihre Behandlung oft mit der fatalistischen Überzeugung beginnen, daß der Organschaden bereits geschehen und irreversibel sei (*cf.* Mason, 2007). MR-Morphometrie und -Spektroskopie können also auch dazu beitragen, diese Einstellung im Rahmen der Therapie eventuell zu korrigieren. Hier ist noch einmal zu unterstreichen, daß eine längere Erkrankungsdauer das Regenerationspotential wahrscheinlich negativ beeinflusst (siehe oben).



**Abbildung 14:** Robuste, invers konsistente Registrierung von prä- (oben) und intra- (A) bzw. postoperativen (B; je unten) Daten zur Resektionskontrolle bzw. Beurteilung des verbliebenen Resttumors mit Hilfe von `mri_robust_register` (Teil von FreeSurfer; [Link 9](#)) und Konturenoverlays durch `slicer` (Teil von FSL; [Link 6](#)) bei zwei Patienten.

Teil von SIENA ist auch eines der ersten Verfahren zur intraindividuellen Koregistrierung, das MR-Volumina zweier Zeitpunkte in einen Mittelraum transformiert (Abb. 3). Das wurde im longitudinalen Stream von FreeSurfer, den wir für unsere Studie zur De- und Rehydrierung anwendeten, durch Vermeidung jeglichen asymmetrischen Bias weiter optimiert und auf mehr als zwei Zeitpunkte ausgedehnt (Reuter & Fischl, 2011; Reuter *et al.*, 2012). Der zugrundeliegende, invers konsistente Registrierungsalgorithmus kann konkret für andere klinische Zwecke zur robusten longitudinalen Registrierung, z.B. bei Tumorpatienten unter Progression, genutzt werden, da iterativ verbleibende Bereiche hoher Differenzen automatisch entwicket werden (Reuter *et al.*, 2010). Abbildung 14A zeigt als weitere klinische Anwendung unsere Implementierung für die Registrierung von prä- und intraoperativen Daten, die besonders hohe Herausforderungen stellt, da in diesem Fall geschlossener und eröffneter Schädel sogar mit verschiedenen Spulen (30 vs. 8 Kanal OP-Kopfspule) und Feldstärken (3 vs. 1.5 Tesla) aufeinander abgebildet werden.

Abbildung 14B zeigt die postoperative Anwendung zur Darstellung des verbliebenen Resttumors, welche in gleicher Art auch für T2-gewichtete 3D-Aufnahmen möglich ist.

Zurück aber zur Frage, ob sich das Hirn unter Abstinenz tatsächlich regeneriert. Die Antwort hängt v.a. davon ab, inwieweit die Veränderungen nicht nur auf eine Rehydrierung zurückzuführen sind. Daher führten wir in unserer Arbeit (Bartsch *et al.*, 2007b) neben stabilen Erythrozytenindices, Elektrolyt- und Hämatokritwerten auch unveränderte Wasserintegrale, Creatin- und *myo*-Ins-Resonanzen der MR-Spektroskopie als Argument dafür an, daß keine einfache Rehydrierung vorgelegen hat. Umso wichtiger war es, in der Folge zu zeigen, daß unter Dehydrierung und Rehydrierung minimale Veränderungen des Wasserintegrals und der *myo*-Ins-Resonanz feststellbar sind. Die Sensitivität des Wassersignals ist von besonderer Bedeutung, da die <sup>1</sup>H-MRS bei den neuen Mehrkanalempfangsspulen in der Regel darauf skaliert wird. Einschränkend ist zu sagen, daß auch die spektroskopische Quantifizierung relativer Änderungen schwierig und abhängig von der Kalibrierung bleibt, und daß zum Zeitpunkt unserer Untersuchung bei nicht supprimierter PRESS alle drei HF-Pulse des Moduls zur Wasserunterdrückung und die nachfolgenden Spoilergradienten zur Dephasierung des Wassersignals komplett ausgeschaltet wurden. Diese Spektren wurden dann für die Bestimmung des Wasserintegrals und zur Wirbelstromkorrektur benutzt. Für letztere ist es aber vorteilhaft, nur die HF-Pulse auszuschalten, damit die restlichen Gradienten in der supprimierten und nicht supprimierten PRESS-Messung gleich sind und die gleichen Wirbelströme generieren. Diese Option existiert seit Einführung der VB-Software der Siemens MR-Scanner und stand damals noch nicht zur Verfügung. Des Weiteren zeigen unsere Untersuchungen, daß auch die Prozesse von De- und Rehydrierung komplexe metabolische und morphometrische Änderungen mit sich bringen. NAA ist nicht nur ein Marker neuronaler Integrität, der glial aufgenommen und abgebaut wird (*cf.* Mason, 2007), sondern nach unseren Ergebnissen auch Osmolyt, der unter Rehydrierung innerhalb von einer Stunde diskret und unter Abstinenz innerhalb von sieben Wochen deutlich ansteigen kann. Dagegen fiel *myo*-Ins unter Rehydrierung ab, blieb aber unter Alkoholabstinenz konstant.

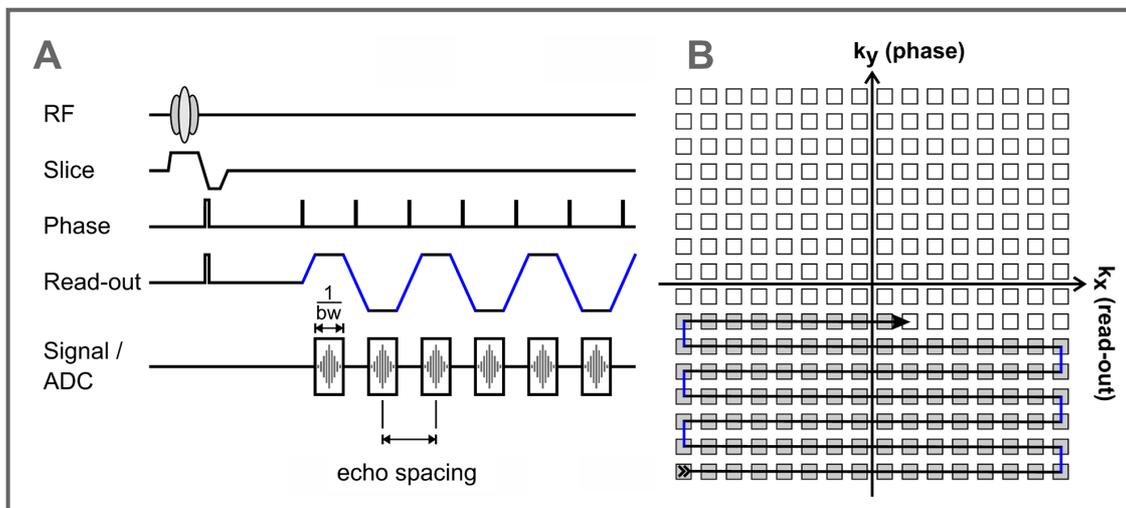
Ähnlich verhalten sich die detektierten Änderungen des Hirnvolumens. Unter kurzfristiger Dehydrierung sinkt es im Mittel um weniger als einen Prozentpunkt ab, was unter Rehydrierung interessanterweise im Gegensatz zum Wasserintegral (*cf.* Abb. 10) schnell wieder ausgeglichen wird (Abb. 11 & 12; Biller *et al.*, eingereicht; Dickson *et al.*, 2005; Duning *et al.*, 2005; Kempton *et al.*, 2009; Kempton *et al.*, 2011; Streitbürger *et al.*, 2012; Watson *et al.*, 2010). Der Effekt liegt dabei in der Regel über dem Meßfehler der Reproduzierbarkeit von SIENA, der transitiv aus Dreipunktmessungen auf 0.2 % abgeleitet wurde (Smith *et al.*, 2001). Er erreicht jedoch nur ca. die Hälfte der Hirnvolumenzunahmen, die wir nach 7-wöchiger Abstinenz bestimmten (Bartsch *et al.*, 2007b). Zunahmen des Hirnvolumens von im Einzelfall über 4 % und der Metaboliten NAA bzw. Cholin bis zu ca. 60 % unter Abstinenz legen jedoch den Verdacht auf Meßfehler oder / und zusätzliche Rehydrierungsprozesse nahe. Zwar fand eine kürzlich veröffentlichte Studie bei Ultramarathonläufern reversible Änderungen des Volumens der grauen Substanz von um die 6 % (Freund *et al.*, 2012). Bei solchen Extrembelastungen mit erheblichem Proteinverlust, Hyponatriämie und Hyperkortisolismus sind jedoch Änderungen des MR-Kontrastverhaltens von grauer und weißer Substanz denkbar, die die automatische Segmentierung beeinflussen. Bekannt ist, daß es auch beim Morbus Cushing, dem Lennox-Gastaut-Syndrom (unter ACTH-Behandlung) und *Anorexia nervosa* unter Therapie zu Hirnvolumenzunahmen kommen kann.

Die Verteilung der von uns erstmals derartig nachgewiesenen reversiblen kortikalen Dickenabnahmen unter Dehydrierung überschneidet sich auffallend mit dem z.B. bei restriktiver *Anorexia nervosa* und der Alzheimer-Krankheit gefundenen Muster (*cf.* Fig. 1 in Joos *et al.*, 2010; Fig. 6 in Buckner *et al.*, 2005, Fig. 1 in Becker *et al.*, 2011), die beide oft mit reduzierter Flüssigkeitsaufnahme einhergehen. Dehydrierung kann Hirnatrophie vortäuschen und Rehydrierung Hirnregeneration. Es ist daher erforderlich, bei entsprechenden Studien die Störvariable des Hydrationszustandes optimal zu erfassen. Eventuell sind hier auch hormonelle Marker wie das antidiuretische Hormon (ADH) hilfreich, die wir in unseren Untersuchungen noch nicht berücksichtigen konnten.

Die Stärke aller drei hier vorgestellten Untersuchungen besteht in ihrem longitudinalen Design, bei dem die intraindividuelle Variabilität durch die Kovarianz zwischen Meßpunkten desselben Individuums unter das interindividuelle Maß sinkt. Hier erwies sich zudem sowohl MR-spektroskopisch als auch -morphometrisch die Referenzierung auf prozentuale Änderungen anstelle von Absolutwerten als hilfreich. Unsere Diskussion der Ergebnisse unterstreicht, daß regionale Sensitivitätseinbußen an der üblichen Signifikanzschwelle zur stringenten FP-Kontrolle lokale Effekte vortäuschen können, obwohl die zugrundeliegende minimale strukturelle oder metabolische zerebrale Veränderung eher globaler Natur ist (*cf.* Abb. 5, 7, 8, 11 & 12). Das verhält sich ähnlich bei ultrastrukturellen und funktionellen Untersuchungen, deren Veränderungen sich typischerweise auch im Prozentbereich oder darunter bewegen und auf die im nun folgenden zweiten Teil der Arbeit eingegangen werden soll.

### 3 UNTERSUCHUNGEN ZU ZEREBRALER ULTRASTRUKTUR UND FUNKTION

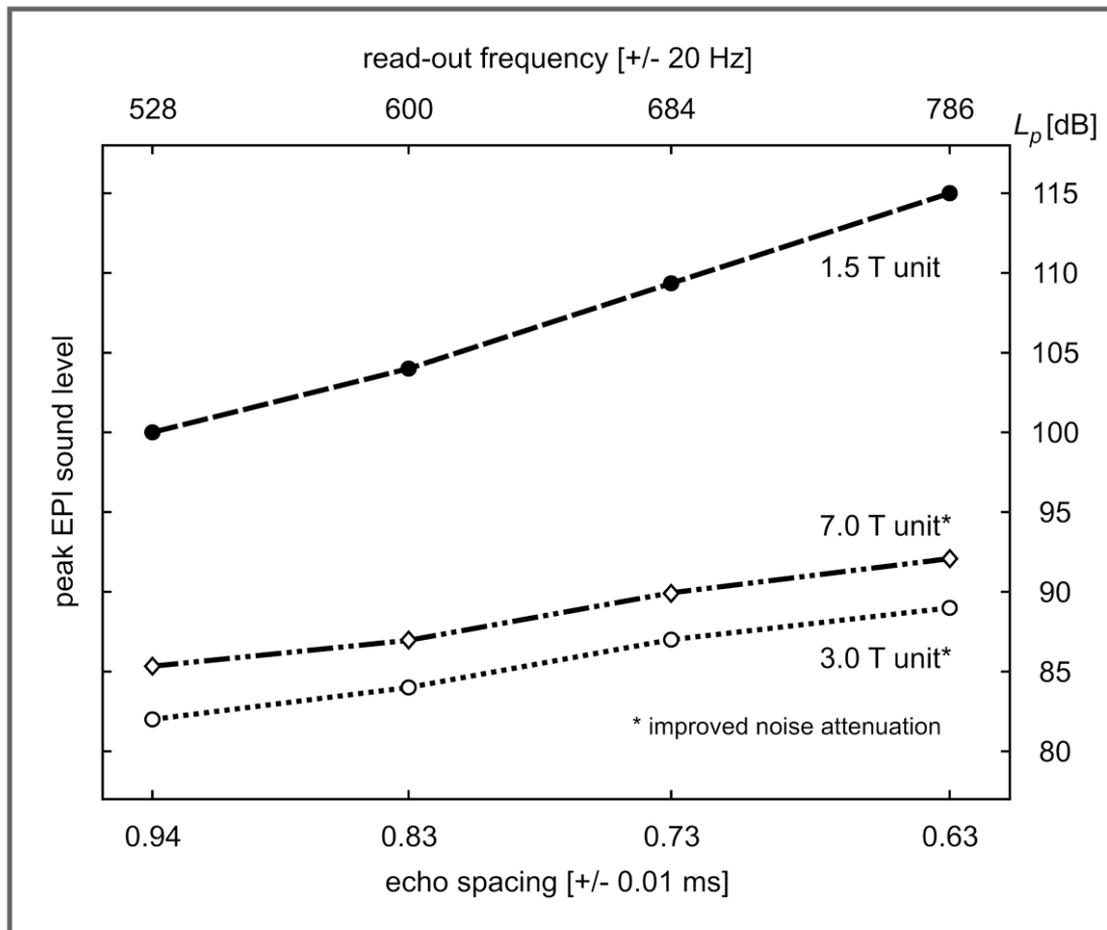
Unter den modernen MR-Verfahren, die Einblicke in zerebrale Ultrastruktur und Funktionen gestatten, kommt dem *Echo Planar Imaging* (EPI; Mansfield, 1977) eine herausragende Bedeutung zu. EPI ist eine MR-Pulssequenz, bei der nach einer Anregung der gesamte k-Raum über eine mäandrierende Trajektorie durch einen oszillierenden *Read-out* Gradienten ausgelesen wird (Abb. 15). Das erzeugt ein charakteristisches Geräusch, das stetig mit dem Reziproken vom Doppelten des *Echo Spacings* in seiner Grundfrequenz ansteigt und auf einem gegebenen MR-Scanner ebenso in seinem Schallpegel (Abb. 16; cf. auch Bartsch *et al.*, 2007a). EPI wird dadurch zu einer der schnellsten, aber auch lautesten MR-Sequenzen, die man akustisch trotz Abschirmung in der Regel noch in einiger Entfernung vom Scanner erkennt.



**Abbildung 15:** Schema der EPI-Pulssequenz (A). Read-out ist der charakteristische Auslesegradient, der den gesamten k-Raum nach einer RF-Anregung mäanderartig abtastet (B). Das Echo Spacing bestimmt akustische Grundfrequenz und Lautstärke (s. Abb. 16), aber auch Verzerrungen in EPI. Es verlängert sich bei kleineren Bandbreiten (*bw*). ADC: Analog-Digital-Converter

Durch die hohe Scangeschwindigkeit ist EPI in der Lage, zügig ganze Zeitreihen aufzuzeichnen, mit denen Funktionsabläufe des Gehirns bzw. die diese begleitenden Signalveränderungen erfaßt und analysiert werden können. Dazu werden in der Regel T2\*-gewichtete Gradienten-Echo (GE) EPIs benutzt,

die sensitiv auf den *Blood Oxygenation Level-Dependent* (BOLD-) Effekt reagieren (Ogawa *et al.*, 1990). Diese funktionelle MR-Tomographie (fMRT) wird unter wechselnder Stimulation bzw. verschiedenen Aufgaben oder in Ruhe durchgeführt, wobei gerade die lauten EPI-Geräusche das Erreichen eines wirklichen Ruhezustandes („*resting state*“) im MR-Scanner in Frage stellen.



**Abbildung 16:** Zusammenhang zwischen Echo Spacing, Auslesefrequenz und gemessener EPI-Lautstärke. Die akustische Grundfrequenz von EPI ergibt sich scannerunabhängig aus dem Reziproken vom Doppelten des Echo Spacings. Quasilinear mit der Auslesefrequenz steigt auf jedem Gerät die EPI-Lautstärke. Alle EPI-Messungen erfolgten mit einer 64 x 64iger Matrix an drei Scannern.

Trifft der *Read-out* die Eigenfrequenz des Scanners, so tritt dieser in Resonanz mit den hochfrequenten Schwingungen, was die EPI-Lautstärke dann potenziert (Tomasi & Ernst, 2003) und das Gerät beschädigen kann. Um das zu vermeiden, werden scannerspezifische *Echo Spacings* von den Herstellern blockiert. Die hohe Stromlast auf dem Auslesegradienten kann gelockerte

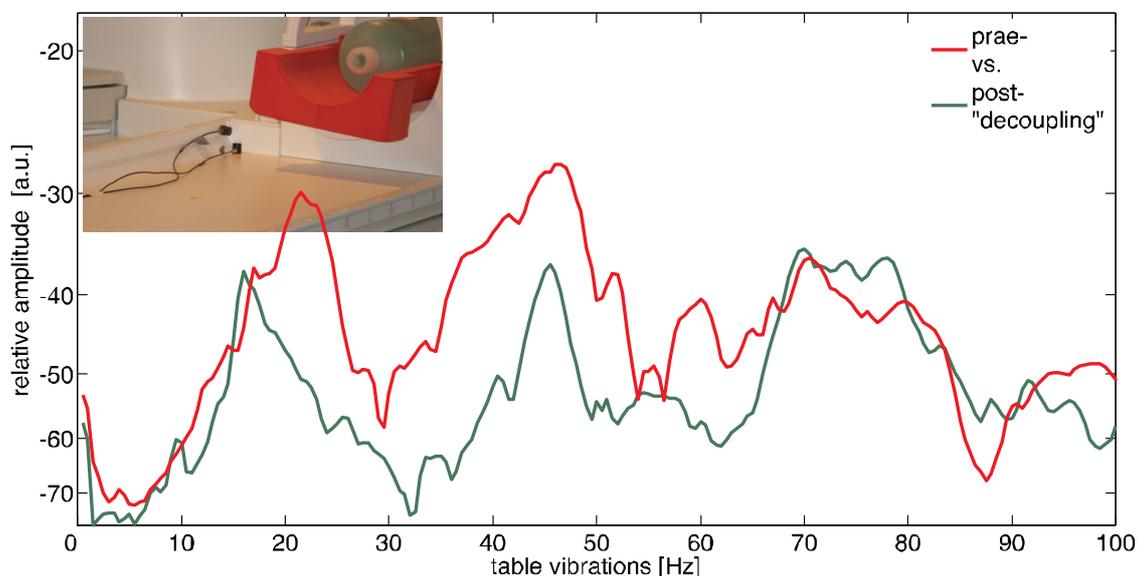
Kontakte massiv erwärmen und bei axialer Schicht- und sagittaler Phasenkodierung den x-Gradienten schmelzen lassen (Abb. 17). Die Phase wird bei EPI i.d.R. mit dem y-Gradienten kodiert, was in axialer und sagittaler Schichtung zu symmetrischen Verzerrungen beider Hemisphären von vorn nach hinten (bzw. umgedreht) führt.



**Abbildung 17:** Unter dem EPI Read-out geschmolzene x-Gradienten. Die Phase wird zum Erhalt der Bildsymmetrie i.d.R. in der y-Achse kodiert, da in ihrer Richtung geometrische Verzerrungen in den EPIs entstehen, die mit dem Echo Spacing (ESP) steigen.

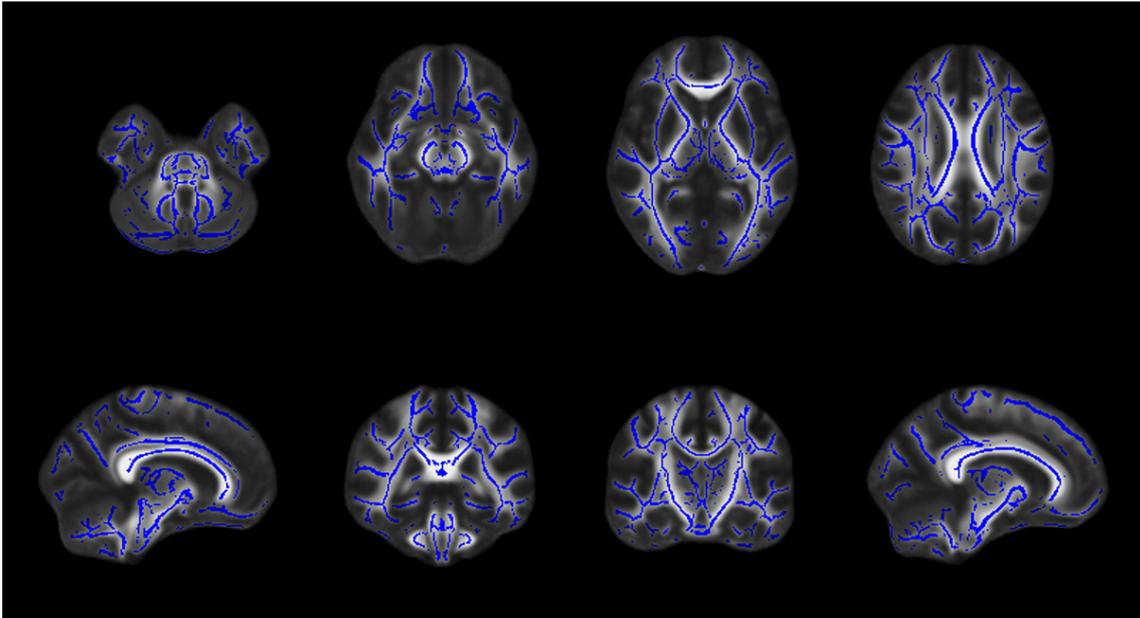
Für Diffusionswichtung wird meist Spin-Echo (SE) EPI benutzt, das zusätzliche Gradientenschaltungen richtungsabhängig auf Diffusion sensitivieren. Diese Gradientenschaltungen erzeugen ihrerseits niedrigfrequente Vibrationen (Hiltunen *et al.*, 2006), die das von uns zuerst beschriebene Artefakt hervorrufen können (Abb. 1; Bartsch *et al.*, 2009a; Gallichan *et al.*, 2010; Berl *et al.*, 2012). Das Vibrationsartefakt kann zwar rechnerisch aus DTI-Daten entfernt werden (Gallichan *et al.*, 2010), ist besser aber ganz durch eine „Tischentkopplung“ zu vermeiden. Dabei wird die Tischresonanz unter anderem durch Rollen vermindert und zu niedrigeren Frequenzen verschoben (Abb. 18).

Die Eliminierung des Vibrationsartefakts bei Diffusions-EPI war Voraussetzung, um valide ultrastrukturelle DTI-Messungen durchzuführen und z.B. mit der neuen Methode TBSS auszuwerten, an deren Entwicklung wir beteiligt waren (Smith *et al.*, 2006a/b; Smith *et al.*, 2007a). TBSS vermeidet *i)* Fehlregistrierungen anatomisch schlecht korrespondierender, z.B. stark atropher Patienten- und nicht atropher Kontrollgehirne und *ii)* arbiträre Daten-glättungen, die in klassischen VBM-Analysen zu falsch-positiven und -negativen Resultaten führen können, durch Reduktion und Projektion der Daten auf ein Skelett der weißen Substanz (Abb. 19). Es wurde inzwischen auch zur Analyse ultrastruktureller Schäden bei Alkoholkranken verwendet (Yeh *et al.*, 2009).



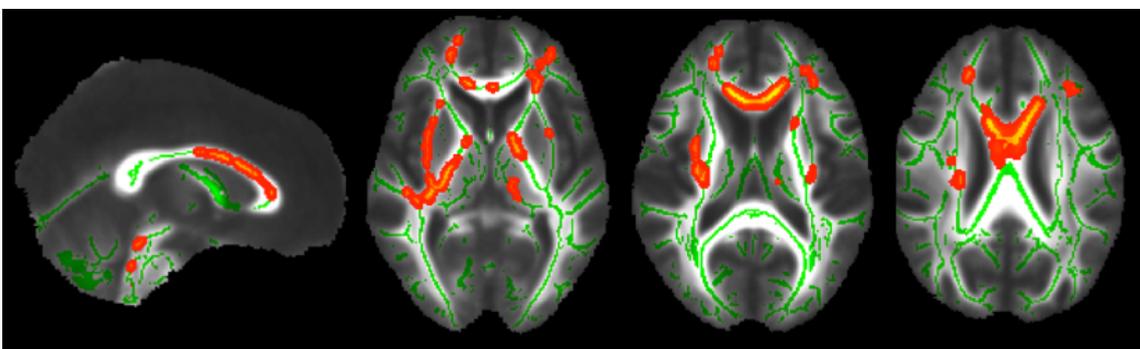
**Abbildung 18:** Mit Piezosensoren gemessene Schwingungen des Scanner-tisches eines 3 Tesla TimTrio (Heidelberg) vor und nach „Tischentkopplung“. Diese schwächt den niedrigfrequenten Peak ab und verschiebt ihn unter 20 Hz. Das vermeidet die Tischresonanz und das Vibrationsartefakt bei Diffusions-EPI. TREMR (cf. Abb. 2) ist mit einer speziellen Sequenz aber bei dem Scanner dieser Bauart trotzdem weiter möglich.

Nachdem TBSS von uns erstmals zusammen mit der Klassifikation durch eine *Support Vector Machine* (SVM) erfolgreich benutzt wurde, um den prädiktiven Wert von DTI-Daten für weiteren kognitiven Abbau bei *Mild Cognitive Impairments* (MCI; Abb. 20) nachzuweisen (Haller *et al.*, 2010a), konnten wir die TBSS-Registrierung auch auf *Susceptibility-Weighted Imaging* (SWI) transponieren, um Mikroblutungen und Eisendepositionen im Bereich der Stammganglien bei MCI und Kontrollen zu untersuchen (Haller *et al.* 2010b).



**Abbildung 19:** TBSS-Skelett der weißen Substanz (blau) auf dem FMRIB58-Template (Teil von FSL; cf. auch Abb. 5) der fraktionalen Anisotropie (FA).

Ähnlich wie die voxelweise SIENA-Extension auf Gruppenebene jedoch sulcale Veränderungen nicht adäquat erfaßt, so ist TBSS durch die Reduktion und Projektion der Daten auf ein Faserskelett (Abb. 19 & 20) kaum sensitiv auf Veränderungen kleinerer Trakte. TBSS kann diese nur schlecht zuordnen und im Bereich von Faserkreuzungen sogar zu paradoxen Ergebnissen führen (Douaud *et al.*, 2009; Jbabdi *et al.*, 2010; Douaud *et al.*, 2011; de Groot *et al.*, 2013). Daher stellen wir zur Korrelation von Ultrastruktur und Funktion ein anderes, neues Verfahren vor.



**Abbildung 20:** Areale, in denen 67 MCI-Patienten niedrigere FA-Werte als 35 Kontrollen aufwiesen (gelb-rot,  $p_{(FP)} \leq 0.05$ ; TBSS-Skelett grün; Haller *et al.*, 2010a). Kleinere Faserbahnen werden vom TBSS-Skelett nicht erfaßt, durale venöse Blutleiter (hier: Sinus rectus) können ihm fälschlich zugeordnet werden.

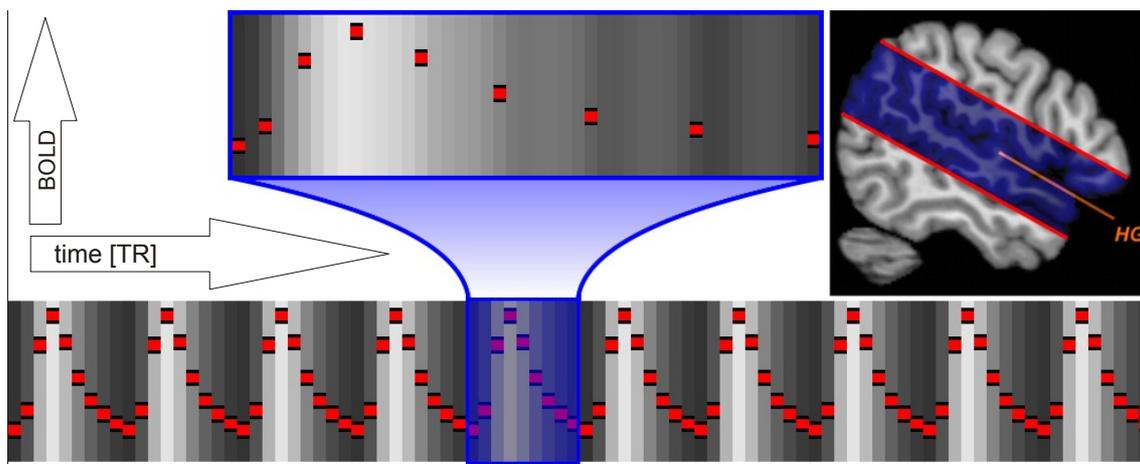
Im folgenden widmet sich die vorliegende Arbeit aber zunächst der Frage, ob die akustischen EPI-Vibrationen - ähnlich wie die mechanischen für TREMR (Gallichan *et al.*, 2009; Bartsch *et al.*, 2009b; Bartsch *et al.*, 2011a/b; Suga *et al.*, 2013) - auch nutzbar zu machen sind. Wir demonstrieren, daß mit ihnen auf einfache Weise ein vom subjektiven Höreindruck unabhängiger Hörtest allein durch scannereigene Geräusche, d.h. eine fMRT-Audiometrie ohne zusätzliche komplizierte Stimulationsausrüstungen und -aufbauten, möglich wird (Bartsch & Specht, 2003; Bartsch *et al.*, 2006; Bartsch *et al.*, 2007a). Danach untersuchen wir, ob das EPI-Auslesegeräusch funktionelle BOLD-Aktivierungen bei komplizierteren kognitiven Aufgaben beeinflusst und inwiefern es durch eine Modifikation der Pulssequenz weniger störend gestaltet werden kann (Haller *et al.*, 2005; Haller *et al.*, 2009). Zum Schluß behandeln wir, wie neue Akquisitionstechniken die Sensitivität von EPI verbessern können (Zeller *et al.*, 2013) und wie funktionelle Aktivierungen mit durch Diffusions-EPI bestimmten ultrastrukturellen Konnektivitäten in einen probabilistischen Zusammenhang zu bringen sind (Homola *et al.*, 2012). Die Diskussion zeigt dann für jeden dieser Bereiche klinische Anwendungsmöglichkeiten auf (*cf.* Bartsch *et al.*, 2006; Bartsch *et al.*, 2013 [im Druck]).

### 3.1 Diffusionsgewichtete und funktionelle MRT-Methoden

In unserer ersten Pilotstudie, mit der wir auditive Aktivierungen durch die EPI-eigenen Geräusche nachweisen wollten, untersuchten wir insgesamt 12 normalhörende gesunde Probanden im Alter von 21 bis 39 Jahren mit zwei verschiedenen fMRT-Methoden (Bartsch & Specht, 2003): Ein Ansatz ging davon aus, daß die lauten EPI-Geräusche nur zu Beginn einer Sitzung bzw. eines *Runs* auditive Aktivierungen erzeugen. Sie werden später nicht mehr mit nachweisbaren Fluktuationen des BOLD-Signals verbunden sein, da der EPI-Lärm den Scanprozeß in der Folge dauerhaft begleitet und die träge hämodynamische Antwortfunktion (HRF) EPI-Geräusche dann nicht mehr reflektiert. Das bedeutet, daß der Nachweis akustisch durch EPI selbst evozierter fMRT-Aktivierungen am Anfang des Scanprozeß erfolgen und hierfür möglichst schnell gescannt werden muß. Zu diesem Zweck zeichneten wir 64 EPI-Volumina innerhalb der ersten knapp 21 Sekunden nach Scanbeginn auf, was insgesamt mindestens 30-mal wiederholt werden mußte. Der Anstieg der HRF durch die EPI-Geräusche wurde dann daten- und modellgetrieben nachgewiesen durch eine *Principal Component Analysis* (PCA) und ein *Finite Impulse Response* (FIR-) Modell, bei dem auf ein höheres BOLD-Signal der späten gegenüber den frühen Scans getestet wurde (*cf.* Fig. 1 in Bartsch & Specht, 2003). Eine robuste *Independent Component Analysis* (ICA), wie wir sie nachfolgend anwendeten (Haller *et al.*, 2009), stand zu diesem Zeitpunkt für die fMRT-Datenanalyse noch nicht zur Verfügung. Die Mindestscandauer für dieses fMRT-Experiment betrug ca. 10 Minuten pro Proband. In dem zweiten Ansatz wurde langsamer gescannt (17 EPI-Volumina innerhalb von 34 Sekunden), was dafür genügend Zeit ließ, jeweils den fünften und sechsten EPI-Scan der Zeitreihe durch einen variablen *Delay* um eine Sekunde vorzuverlagern. Diese vorgezogenen Scans sollten durch ihren früher einschließenden Lärm eine auditive Aktivierung verursachen. Sie wurden als akustischer *stimulus-of-interest* definiert und im allgemeinen linearen Modell (GLM) ereignisbezogen (*event-related*) nach Faltung mit einer kanonischen HRF zusammen mit der dazugehörigen zeitlichen Ableitung ausgewertet. Die wechselnde Repetitionszeit (TR) führt aber zu Schwankungen des globalen Signals in den EPI-Volumina, da deren Magnetisierung dann nicht im Gleichgewicht (*steady-state*)

verbleibt und für vorgezogene Scans entsprechend höher ist. Der damit verbundene globale Signalabfall wurde als Störvariable (*confound regressor*) im Design berücksichtigt (cf. Fig. 2 in Bartsch & Specht, 2003). Das Paradigma entsprach in gewisser Art einem *auditory oddball* (Mathiak *et al.*, 2002) und benötigte ca. 6.5 Minuten, um akustische Aktivierungen hinreichend zuverlässig bei den Probanden nachzuweisen.

Beide Ansätze erwiesen sich als machbar, jedoch für eine fMRT-Audiometrie allein durch EPI-Geräusche als verbesserungswürdig. Daher schlossen wir eine zweite Studie an, in der eine EPI-Pulssequenz gezielt umprogrammiert wurde, um die dominanten *Read-out* Geräusche nachzuweisen (Bartsch *et al.*, 2007a). Dazu wurden auf der *Integrated Development Environment for Applications* (IDEA; Siemens Medical) Plattform in den generischen EPI-Kode *Read-out* Auslassungen eingefügt (Abb. 21).



**Abbildung 21:** Schema der fMRT-Audiometrie durch Auslassungen des akustisch dominierenden Auslesegradienten von EPI (cf. Abb. 15). Zwischen zwei *Read-outs* (rote Kästchen; akustischer stimulus-of-interest) werden sukzessiv ein bis neun weggelassen. Die verbleibenden, gefaltet mit der HRF, ergeben den in der Hörrinde der Heschlschen Querwindungen (HG; Schichtblock in Blau) erwarteten BOLD-Signalverlauf (Bartsch *et al.*, 2007a), dessen Amplitude durch den Anstieg der Kästchen über die Zeit und die unterlegte Graustufe im FEAT-Stil (Teil von FSL) über 10 Zyklen symbolisiert wird.

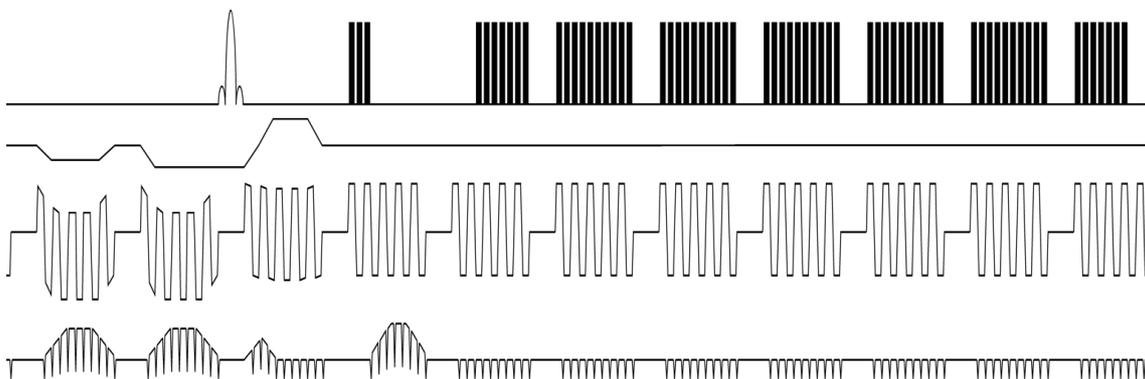
Für die ausgelassenen *Read-outs* können dann natürlich auch keine Bilder rekonstruiert werden, so daß die Abtastrate reduziert ist (nach dem Schema in Abb. 21 auf ein Sechstel des Möglichen von der EPI-Zeitreihe).

*Sparse sampling* von EPI wurde in der Literatur zwar verschiedentlich verwendet, um die Interferenz der EPI-Geräusche mit akustischen Stimuli zu vermeiden (Hall *et al.*, 1999; Schwarzbauer *et al.*, 2006). Die Nutzung von *Read-out* Auslassungen aus EPI für eine fMRT-Audiometrie durch die verbleibenden *Read-outs* stellte jedoch eine Neuentwicklung dar. Da nur der *Read-out* weggelassen wird, kann die Magnetisierung im Gleichgewicht verbleiben und das GLM-Design mußte im Gegensatz zum zweiten Ansatz unserer Pilotstudie (siehe oben) bei 1.5 Tesla keine erklärende Variable (EV) von Schwankungen der globalen Signalintensität berücksichtigen.

Mit diesem innovativen Paradigma wurden auf zwei Scannern bei insgesamt 60 normalhörigen Probanden der breiten Altersspanne von 3 bis 83 Jahren (je 30 weiblich und männlich) die akustischen fMRT-Aktivierungen untersucht, die durch diejenigen EPI *Read-outs* evoziert werden, welche zwischen den Auslassungen des Aulsesegradienten verbleiben. Die Anwendung für einen vom Höreindruck unabhängigen objektiven Hörtest zur Prüfung der Eignung für eine cochleäre Implantation (CI) wurde exemplarisch illustriert an einer 23-jährigen Patientin mit sensorineuraler, an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit, die von einem Syndrom des erweiterten vestibulären Aquädukts und endolymphatischen Sacks (inklusive spiraler Defizienz im Sinne einer Mondini-Minimalvariante; *cf.* Fig. 4 in Bartsch *et al.*, 2007a und Abb. 28) betroffen war. Auf diese klinische Nutzung der akustischen EPI-Vibrationen durch gezielte Umprogrammierung der Pulssequenz mit *Read-Out* Auslassungen für einen Hörtest nur mit dem MR-Scanner, der sich zur Untersuchung von Kandidaten für cochleäre Implantationen eignet, wird in der Diskussion näher eingegangen (*cf.* Abschnitt 3.3 und Bartsch *et al.*, 2006).

In einer dritten Studie wollten wir den Einfluß belegen, den die Wahrnehmung der EPI-Geräusche während der fMRT-Aufzeichnung auf höhere kognitive Aktivierungen jenseits des auditiven Systems ausübt. Dazu ließen wir 16 gesunde Kontrollpersonen ( $25 \pm 4$  Jahre alt, je 8 Frauen und Männer) zweimal im fMRT eine Arbeitsgedächtnisaufgabe lösen. Diese bestand aus der Detektion von visuell dargebotenen Zielbuchstaben, die unmittelbar (*0-back* Kontrollbedingung) oder passend zu drei zurückliegenden Stimuli (*3-back*

Arbeitsgedächtnisbedingung) erkannt werden mußten. Eine fMRT-Zeitreihe wurde mit einer konventionellen, im Schichtselektionsrhythmus pulsierenden (cf. Abb. 15), die andere mit einer modifizierten, kontinuierlich und weniger störend klingenden EPI-Pulssequenz aufgezeichnet (cf. Abb. 22). Die Reihenfolge, mit welcher Sequenz zuerst begonnen wurde, war ausbalanciert. Beide EPI-Sequenzen sind objektiv im Mittel gleich laut. Bei konventionellem EPI pulsiert das EPI-Auslesegeräusch im Rhythmus der niedrigfrequenten RF-Anregung bzw. Schichtselektion von i.d.R. 8 bis 12 Hz, da diese den *Read-out* zwischen den einzelnen Schichten in größere Blöcke trennt (Abb. 15 & 23). Dies wird bei *continuous-sound* EPI dadurch vermieden, daß der *Read-out* in kleinere, ca. zehnmal höherfrequent jenseits der auditiven Fusionsfrequenz geschaltete Blöcke geteilt wird (Abb. 22 & 23; Haller *et al.*, 2005; Seifritz *et al.*, 2006).

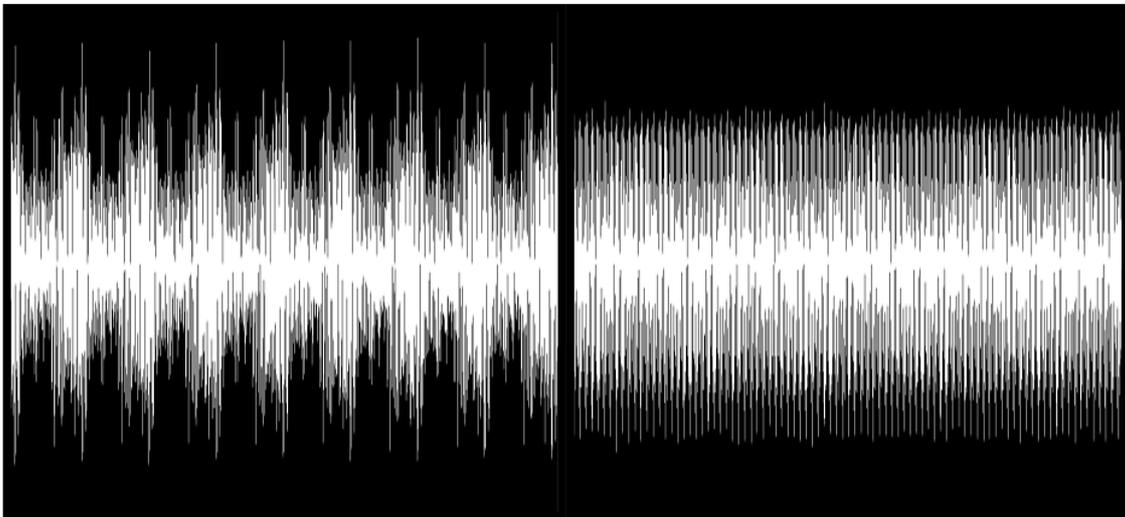


**Abbildung 22:** Schema von *continuous-sound* EPI. RF-Anregungspuls und Analog-Digital-Converter (ADC) oben, dann Schichtselektions-, Auslese- und Phasenkodiergradient. Im Gegensatz zu konventionellem EPI (cf. Abb. 15) wird bei dieser Modifikation der Pulssequenz der laute *Read-out* (und mit ihm ADC wie auch Phasenkodiergradient) in Miniblöcke geteilt, die sich in einer Frequenz von ca. 90 Hz wiederholen. Da dies über der auditiven Fusionschwelle liegt, wird EPI akustisch nicht mehr (schicht-)gepulst sondern kontinuierlich und damit weniger störend sowie subjektiv leiser wahrgenommen, obwohl der objektive mittlere Schallpegel identisch ist (mit freundl. Genehmigung von K. Scheffler).

Pulsationen im Frequenzbereich von 8 – 12 Hz, mit denen sich der *Read-out* zwischen den einzelnen Schichten bei 2D-EPI wiederholt, stellen einen potenten physiologischen Stimulus für das Hörsystem des Menschen dar. Deshalb wird konventionelles EPI pulsierend, laut und störend empfunden, was wir uns bei der fMRT-Audiometrie durch Auslassungen von EPI *Read-outs* zunutze machten. Demgegenüber sollte *continuous-sound* EPI weniger

distrahierend auf das Lösen der Arbeitsgedächtnisaufgabe wirken und wir erwarteten höhere Aktivierungen in einem entsprechenden, mit dem Paradigma korrelierten Netzwerk. Da eine initiale modelbasierte Auswertung auf Gruppenniveau nur signifikante *fixed* (FE), nicht aber *mixed effects* (ME) zeigte, die nicht auf die der Stichprobe zugrunde liegende Population zu verallgemeinern und zudem wenig überzeugend waren (Haller *et al.*, 2005), wendeten wir auf Gruppenniveau eine datengetriebene, probabilistische *Independent Component Analysis* (PICA) an (Beckmann & Smith, 2004).

**PULSED-                      vs.                      CONTINUOUS-SOUND  
ECHO PLANAR IMAGING**



**Abbildung 23:** Akustische Aufnahmen von konventionellem (links) vs. continuous-sound EPI (rechts). Bei konventionellem 2D-GE-EPI moduliert die Schichtrepetition zwischen 8 – 12 Hz das Read-out Geräusch. Bei continuous-sound EPI (cf. Abb. 22) wird das laute Auslesegeräusch durch die kleinen Read-out Blöcke zehnfach schneller moduliert und als quasi kontinuierlich wahrgenommen. Das spiegelt sich in den Hüllkurven (sound envelopes) wider. Der mittlere Schalldruck der beiden EPI-Varianten ist dagegen vergleichbar.

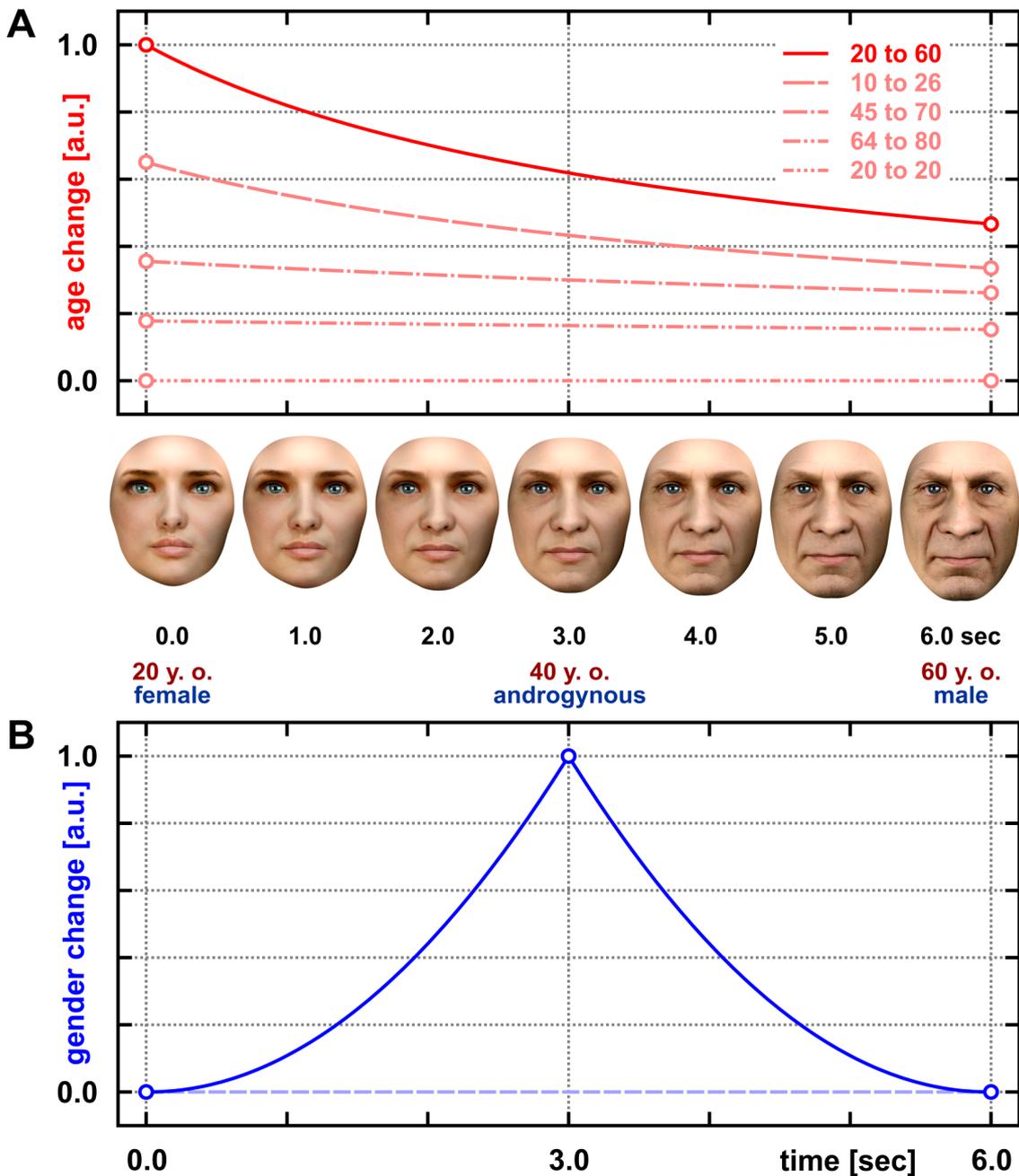
Deren damals gerade neu entwickelte Tensor-Erweiterung dehnt die fMRT-Datendekomposition um eine weitere Dimension aus, die die Signalvariation auf der *Session-* bzw. Subjekt-Ebene beschreibt (Beckmann & Smith, 2005). Damit liefert die Tensor-PICA drei Gruppen von Vektoren, die die strukturierten fMRT-Signale durch ihre räumliche Verteilung (*B-Mode*), ihren Zeitverlauf (*T-Mode*) und über die *Sessions* bzw. Subjekte (*S-Mode*)

charakterisiert. Die iterative Tensor-Dekomposition ist dabei einem *all-in-one mixed effects* (ME-) Ansatz vergleichbar und der *S-Mode* wurde von uns zur Quantifizierung bzw. zum Vergleich der mit konventionellem und *continuous-sound* EPI gemessenen Effektstärken herangezogen (Haller *et al.*, 2009).

In unserer nächsten Studie (Homola *et al.*, 2012) widmeten wir uns der Frage, wie zerebrale Funktionen und Ultrastruktur miteinander in Zusammenhang gebracht werden können. Dieses Problem steht im Zentrum des aktuellen neurowissenschaftlichen Interesses (Jbabdi & Behrens, 2012; Jbabdi *et al.*, 2013) und internationaler Forschungsprojekte wie z.B. dem *Human Connectome Project* ([Link 2](#)). Speziell interessierte uns, ob fMRT-Aktivierungswahrscheinlichkeiten in durch Faserbahnen verbundenen Regionen von der strukturellen Konnektivitätswahrscheinlichkeit zwischen diesen Arealen mitbestimmt werden. Beides, die Quantifizierung der funktionellen Aktivierungs- und der strukturellen Konnektivitätswahrscheinlichkeiten, stützte sich wiederum auf kernspintomographische EPI-Messungen: Die fMRT-Aktivierungen wurden in T2\*-gewichteten GE-EPI-Zeitserien, die ultrastrukturellen Konnektivitäten durch probabilistische Traktographie mit Modellierung mehrerer, sich kreuzender Faserbahnorientierungen (Behrens *et al.*, 2007) anhand diffusionsgewichteter SE-EPI Daten erfaßt. Dazu wurden 60 verschiedene, isotrop auf der vollen Raumsphäre verteilte Diffusionsrichtungen gemessen und die geometrischen, durch lokale B0-Inhomogenitäten entstehenden Distorsionen der diffusions- wie auch T2\*-gewichteten EPIs durch GE-Fieldmaps entzerrt.

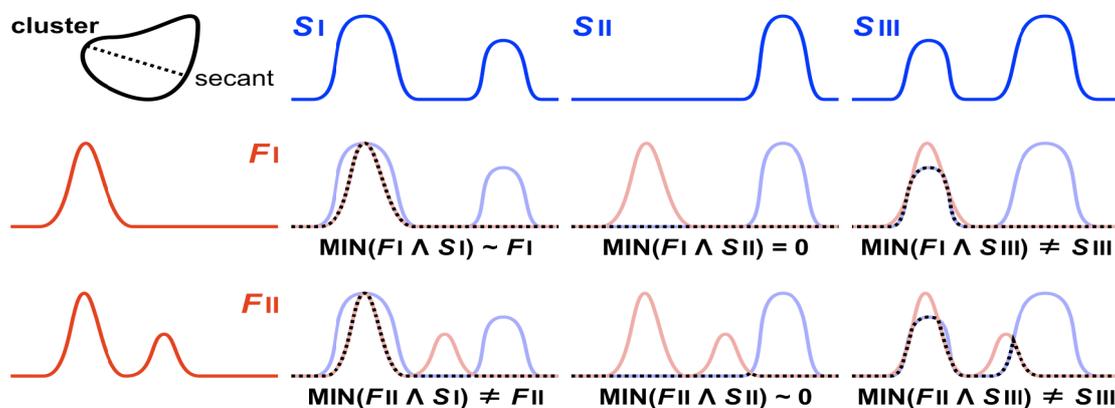
Für die funktionellen Messungen wählten wir ein visuelles fMRT-Paradigma, das wir speziell entwickelten, um Zentren der Verarbeitung des Alters von menschlichen Gesichtern zu lokalisieren (*cf.* Abb. 24). Gesichtererkennung, d.h. die Kategorisierung eines gesehenen Objekts als Gesicht, das Erkennen seiner Identität und der weiteren, am Gesicht ablesbaren Informationen über Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit emotionalen Ausdruck etc. und die dazugehörigen Störungen wie die Prosopagnosie stellen eines der am intensivsten untersuchten Gebiete der kognitiven Neuropsychologie in der Hirnforschung dar. Obwohl die Altersverarbeitung von Gesichtern von zentraler Bedeutung ist und unwillkürlich

erfolgt, war sie bislang nicht näher untersucht worden. Wir entwickelten ein dynamisches *Morphing*-Paradigma, in das wir in unterschiedlichem Maß Alters- und in der Hälfte der Fälle Geschlechtsänderungen von Gesichtern verschiedener Personen einfügten, so daß wir die damit assoziierten Aktivierungen messen und einander gegenüberstellen konnten (Abb. 24).



**Abbildung 24:** Schema des dynamischen fMRT-Paradigmas zur Alters- und Geschlechtsverarbeitung. Das Gesicht einer 20-jährigen Frau wird in das eines 60-jährigen Mannes „gemorphet“. Die Altersänderung wird in der ersten Hälfte stärker als in der zweiten wahrgenommen (A), der Androgyniepeak der Geschlechtsänderung liegt in der Mitte (B). Details siehe Homola et al. (2013).

Die Geschlechtsverarbeitung von statisch präsentierten Gesichtern war bereits verortet worden (Freeman *et al.*, 2009), so daß dies eine geeignete Kontrollbedingung darstellte. Dynamisches *Morphing* bindet die Aufmerksamkeit und erhöht wahrscheinlich die neuronalen Antworten auf alle Attribute des gemorphten Objekts. Da sich die Bewegungen zwischen den Einzelbildern je nach Ausgangs- und Endgesicht unterscheiden, muß jedoch der optische Fluß als Störvariable modelliert werden, was wir erstmals umsetzten. Die fMRT-Aktivierungen jedes der 24 gesunden Probanden ( $26 \pm 3$  Jahre alt, je 12 Frauen und Männer) wurden durch die neue *boundary-based registration* (Greve & Fischl, 2009) in den Raum der dazugehörigen hochaufgelösten anatomischen Daten gebracht, von wo sie auf die FreeSurfer Standardoberfläche transformiert und schließlich in die Gruppenanalyse gespeist wurden. Die Aktivierungscluster der Gruppenanalyse wurden dann zurück auf die individuelle Oberfläche der Grenze von grauer und weißer Substanz des Hirnmantels transformiert, um zwischen diesen Arealen probabilistisch zu traktographieren. Das Vorgehen ist in der FSL-Wiki dargelegt ([Link 10](#)), wurde dafür implementiert und ist mittlerweile sehr populär geworden.



**Abbildung 25:** Schema von Minimum Intersection Maps (MIMs). MIMs wurden über verschiedene Profile funktioneller Aktivierungs- (rot) und ultrastruktureller Konnektivitätswahrscheinlichkeiten (blau) gebildet. Die Wahrscheinlichkeiten sind normalisiert, d.h. auf die gleiche Spanne skaliert. Die Minimum Intersection (gepunktet) zwischen beiden wertet das jeweilige Minimum (MIN) an jedem Punkt entlang der Profile. Minimum Intersection Peaks zeigen verschiedene Grade der räumlichen Korrespondenz zwischen hoher ultrastruktureller Konnektivität (S) und funktionellen Aktivierungen (F) an: MIMs, welche F ähneln, entstehen bei konkordanten Peaks in F und S (linke & obere rechte MIMs). Wenn F und S nicht überlappen, sind die MIMs Null (Mitte). MIMs mit scharfen, gegenüber F verschobenen Peaks zeigen eine dezentrierte Überlappung der Peaks in F und S an (unten rechts).

Funktionelle Aktivierungs- und ultrastrukturelle Konnektivitätswahrscheinlichkeiten wurden dann von uns auf der gemeinsamen Oberfläche vertexweise miteinander kreuzkorreliert, um ihre Assoziation zu testen. Der zugrundeliegende Gedanke ist folgender: Wenn eine Faserbahnverbindung zwischen zwei Regionen A und B die Aktivierung im Areal B bestimmt, d.h. signifikant mit der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens assoziiert ist, dann belegt dies, daß die Faserbahn zwischen A und B in der Tat an der Hervorbringung der Aktivierung in B beteiligt ist. Räumlich kann ein solcher Zusammenhang durch *Minimum Intersection Maps* (MIMs) zwischen Aktivierungs- und Konnektivitätsprofilen ausgedrückt werden, die wir hier in Erweiterung unserer Veröffentlichung (Homola *et al.*, 2012) erstmals wiedergeben (Abb. 25). Die mögliche klinische Relevanz und Anwendung solcher Analysen wird in Abschnitt 3.3 diskutiert und illustriert.

Derartige Analysen hängen erheblich vom Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) innerhalb der zugrundeliegenden funktionellen und diffusionsgewichteten Daten ab, und sie werden gleichzeitig von einer höheren Auflösung profitieren. Daher versuchten wir in unserer letzten, hier vorgestellten Studie (Zeller *et al.*, 2013), EPI durch die Technik der Dichtegewichtung mit höherem SNR zu versehen. Eine Möglichkeit, die SNR von MR-Aufnahmen zu erhöhen, ist, den zentralen k-Raum häufiger als die Peripherie abzutasten. Für EPI ist das jedoch kaum praktikabel, da dies den *Read-out* deutlich verlängern würde. Die Dichtegewichtung ist dagegen eine MR-Methode, um die SNR für eine gegebene *Modulation Transfer Function* (MTF) dadurch zu optimieren, daß der k-Raum in einer nicht kartesischen Trajektorie abgetastet und die Rohdaten dann retrospektiv mit einem SNR-gematchten Filter verarbeitet werden (Greiser & von Kienlin, 2003). Die Form der MTF wird hier durch die variable k-Raum-Dichte  $\rho(k) = 1/\Delta k$  mitbestimmt:

$$\text{MTF}(k) = S(k) \cdot f(k) \cdot \rho(k),$$

wobei  $S(k)$  den Signalzerfall über den Echozug und  $f(k)$  den retrospektiv angewendeten SNR-gematchten Filter beschreibt. Die Effekte des SNR-gematchten Filters auf die MTF werden kompensiert, indem die k-Raum-Dichte entsprechend:

$$\rho(k) = \text{MTF}(k) \cdot S(k)^{-2}$$

gewählt wird. Dichtegewichtung des k-Raums kann grundsätzlich auf jede Pulssequenz angewendet werden. Für EPI wurde die Methode bislang noch nicht realisiert und erfordert die Anpassung der Phasenblip-Gradientenamplituden proportional zu  $\Delta k = 1/\rho(k)$ . Eine derartige EPI-Dichtegewichtung dauert nicht länger als eine konventionelle kartesische EPI-Aufnahme, da die Anzahl der Aufnahmepunkte identisch bleibt und nur ihre Position im k-Raum variiert.

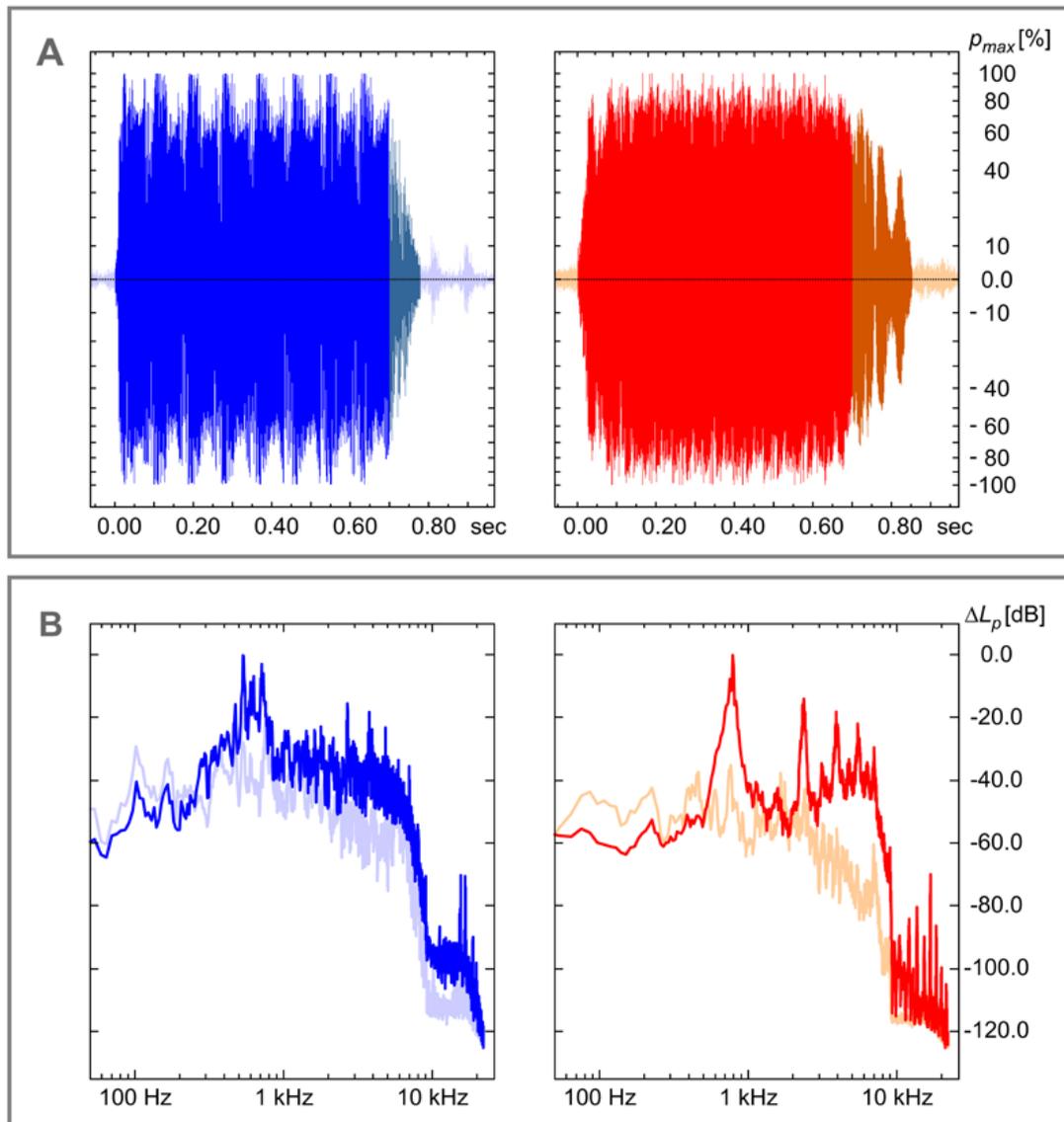
Wir programmierten eine dichtegewichtete, *single-shot* GE-EPI, verschachtelt mit einer sonst parametergleichen kartesischen EPI, und testeten diese in Phantom- und *in vivo* Messungen. An fünf Probanden ( $33 \pm 7$  Jahre alt, vier davon Frauen) bestimmten wir den Zuwachs an räumlicher und zeitlicher SNR sowie der funktionellen Aktivierungen in einem einfachen motorischen Fingertapping-Paradigma im Blockdesign. Bei einem Probanden nahmen wir außerdem eine *resting-state* Zeitreihe zur Bestimmung der zeitlichen SNR auf. Räumliche und zeitliche SNR sowie relative Signalveränderungen durch die funktionelle Aktivierung von kartesischem und dichtegewichtetem EPI wurden in Bland-Altman Plots (Bland & Altman, 1986) gegenübergestellt und nichtparametrisch miteinander verglichen (Nichols & Holmes, 2002). Perspektiven der EPI-Dichtegewichtung werden in Abschnitt 3.3 kurz diskutiert.

### 3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Pilotstudie (Bartsch & Specht, 2003) gelang es uns, auditive fMRT-Aktivierungen auf die genuinen Gradientengeräusche von EPI mit zwei verschiedenen Methoden nachzuweisen. Mit der ersten Methode wurde der Anstieg der HRF innerhalb der ersten 7 bis 10 Sekunden nach Einsetzen der akustischen Stimulation durch die EPI-Gradienten abgetastet und datengetrieben durch PCA bzw. modelbasiert durch ein FIR-GLM detektiert (cf. Fig. 3 in Bartsch & Specht, 2003). Allerdings war das Paradigma durch die notwendigen Wiederholungen mit 10 Minuten insgesamt relativ lang. Außerdem konnten, um schnell genug zu scannen, nur drei Schichten akquiriert werden, was die Koregistrierung auf anatomische Daten und in einen Standardraum für Gruppenanalysen erheblich erschwerte. Die zweite Methode war durch das intermittierende Vorziehen des fünften und sechsten Scans der EPI-Zeitreihe mit Fluktuationen des globalen Signals verbunden, die als Störvariable berücksichtigt wurden, jedoch zwischen den Probanden und von Scanner zu Scanner variierten. D.h., sie mußten stets individuell extrahiert werden. Da die Schwankungen der globalen Signalintensität durch das gestörte *steady-state* der Magnetisierung zudem zu einem gewissen Grad kolinear mit der akustisch evozierten BOLD-Antwort verlaufen, reduzierte dies die eindeutig auf den akustischen *oddball stimulus-of-interest* zurückzuführende Varianz. Das bedingt eine verminderte Sensitivität des experimentellen Ansatzes und erklärt, warum teilweise nur unilaterale Aktivierungen einzelner Voxel nachweisbar waren (cf. Fig. 4 in Bartsch & Specht, 2003). Folglich bewerteten wir beide Methoden als nicht optimal und verbesserten das Design durch Auslassungen von *Read-outs* aus der EPI-Pulssequenz und -Zeitreihe (Abb. 21), ohne primär mit dem *steady-state* der Magnetisierung zu interferieren.

Mit diesem Verfahren (Bartsch *et al.*, 2007a) war in der Tat eine robuste Art der fMRT-Audiometrie allein durch die scannereigenen EPI-Gradientengeräusche möglich. Um die damit verbundene akustische Stimulation genau zu charakterisieren, nahmen wir kalibrierte Präzisionsmessungen des Paradigmas mit einem MR-tauglichen Audiometer vor (Abb. 26). Diese bestätigten, daß der akustische Hauptfrequenzpeak von

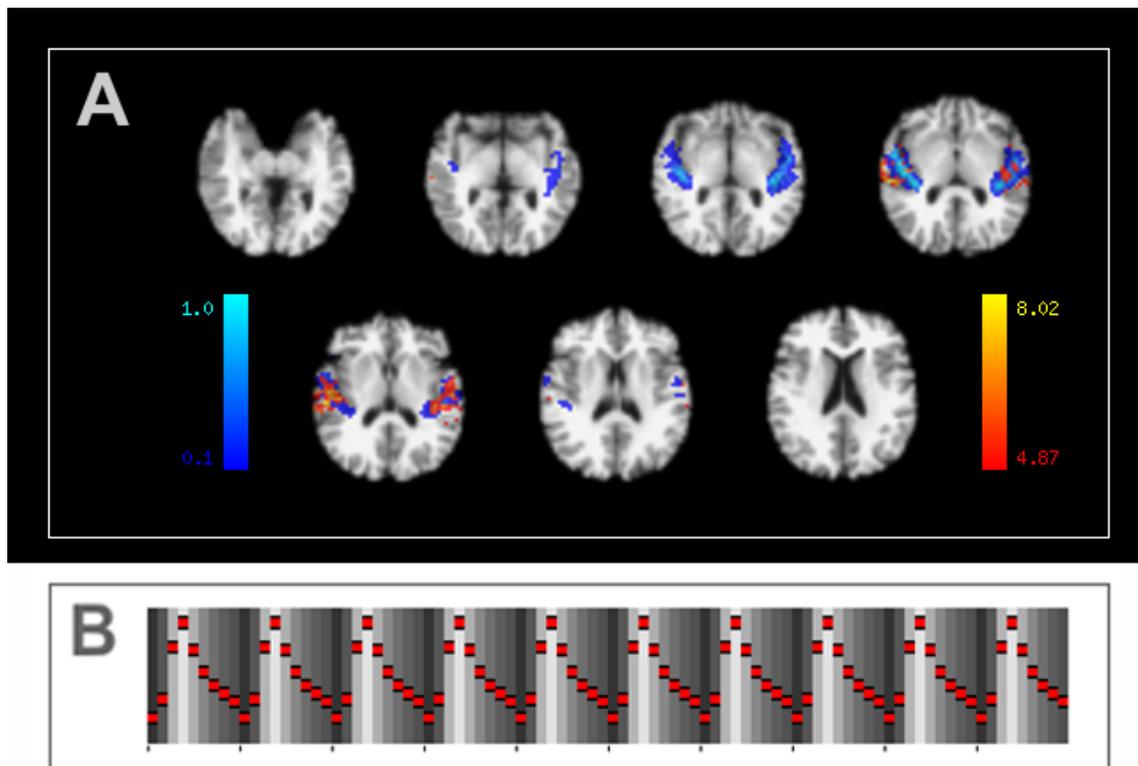
EPI durch den *Read-out* entsteht und sich scannerunabhängig aus dem Reziproken vom Doppelten des *Echo Spacings* (ESP) ergibt (cf. Abb. 16).



**Abbildung 26:** EPI Read-out Geräusche auf zwei 1.5 T Scannern verschiedener Gradientenleistung (Symphony Ultra vs. Vision Quantum; Siemens Medical). (A) EPI Read-out Geräusch und Abfall des Schalldrucks (in [%] von  $p_{max}$ ) durch Read-out Omission bei niedriger vs. hoher Gradientenleistung und Auslesegeschwindigkeit (links: Ultra Read-outs [blau], Schalldruckabfall [dunkelblau] und ohne Read-outs [hellblau]; rechts: Quantum Read-outs [rot], Schalldruckabfall [rotbraun] und ohne Read-outs [sandfarben]) (B) Breitbandspektren während der Read-outs ([blau] vs. [rot]) und ihrer Auslassung ([hellblau] vs. [sandfarben]) bei niedriger vs. hoher Auslesegeschwindigkeit, welche über das Echo Spacing (ESP) den EPI-Frequenzpeak bestimmt (Ultra: 528 Hz / 0.94 ms ESP vs. Quantum: 786 Hz / 0.63 ms ESP).

Dieser Grundfrequenzpeak wird scannerabhängig von harmonischen Obertönen begleitet. Mit dem Auslassen von *Read-outs* verschwindet der Hauptfrequenzpeak einschließlich seiner Obertöne und die Lautstärke wird um mindestens 20 dB vermindert, d.h. der Schalldruck sinkt auf 10 % seines Ausgangswertes oder darunter.

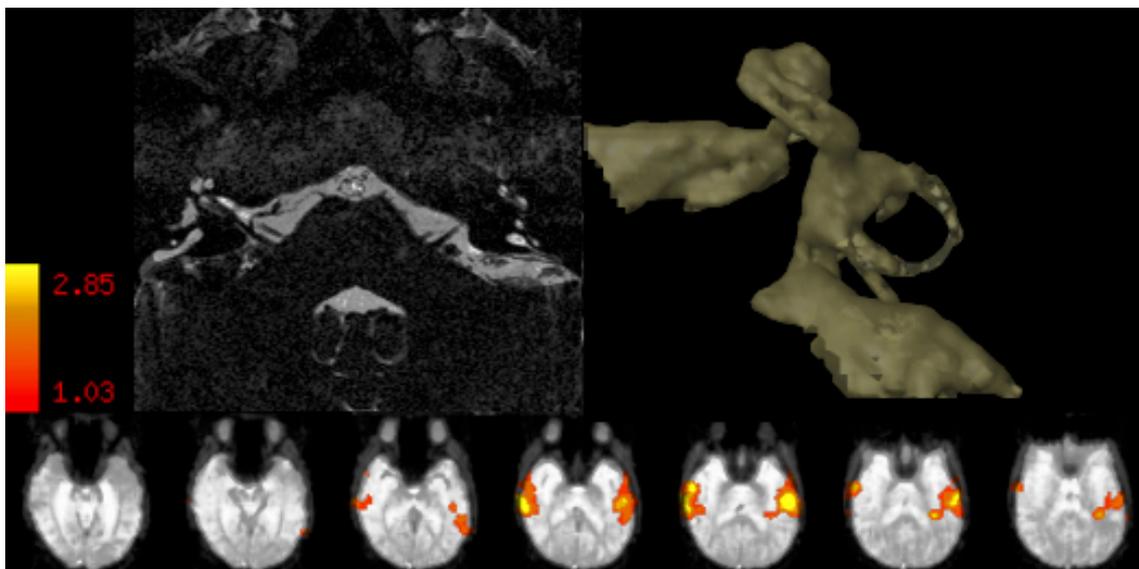
Die Schichtrepetitionsrate von hier 11.42 Hz moduliert in Abb. 26 (A) wieder den *sound envelope* (cf. Abb. 23). Der Hauptfrequenzpeak der EPIs entspricht mit 528 bzw. 786 Hz der jeweiligen Auslesegeschwindigkeit, welche direkt vom *Echo Spacing* (ESP) bestimmt wird.



**Abbildung 27:** Auditorisches fMRT durch *Read-out* Auslassungen aus EPI. (A) Aktivierungen von  $n=60$  Probanden auf Gruppenniveau, Z-Statistik GRF-basiert „gethresholdet“ auf Voxel Ebene ([rot-gelb], FWER-korrigiert bei  $p_{(FP)} \leq 0.05$  nach Glättung mit 4.5 mm FWHM), und zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeiten der primären Hörrinde ([blau-hellblau], 10 – 100 %). (B) Mittlerer extrahierter Signalverlauf aus den auditiven Aktivierungspeaks. Im Vergleich zum erwarteten (cf. Abb. 21) fällt nur für den ersten Zeitpunkt des Zyklus, bei dem zwei *Read-outs* unmittelbar ohne Auslassung einander folgten, ein niedrigeres Signal auf, was einen „initial dip“ der HRF anzeigen kann.

Der Abfall des Schalldrucks von EPI durch die *Read-out* Auslassungen auf unter 10 % des Ausgangswertes erzeugte die erwarteten akustischen Aktivierungen und Signalfluktuationen bei 95 % unserer 60 untersuchten Probanden und auf Gruppenniveau. Hier verdeutlichte das auf nur leicht (mit einem Gauß-Kernel von 4.5 mm FWHM) geglätteten Daten beruhende, konservativ auf Voxel-Ebene für multiple Testungen korrigierte Ergebnis nach *Thresholding* an einer FP-Wahrscheinlichkeit von 5 % eine exzellente Korrespondenz mit dem zytoarchitektonischen Referenzmap des primären auditiven Kortex (Morosan *et al.*, 2001, Eickhoff *et al.* 2005; Abb. 27).

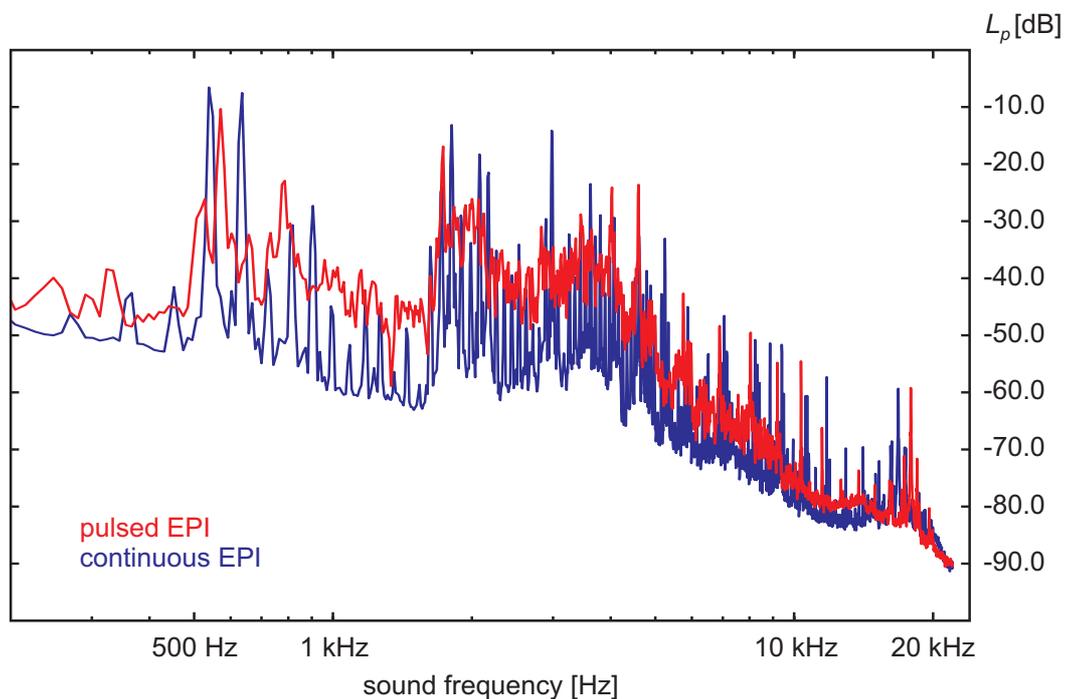
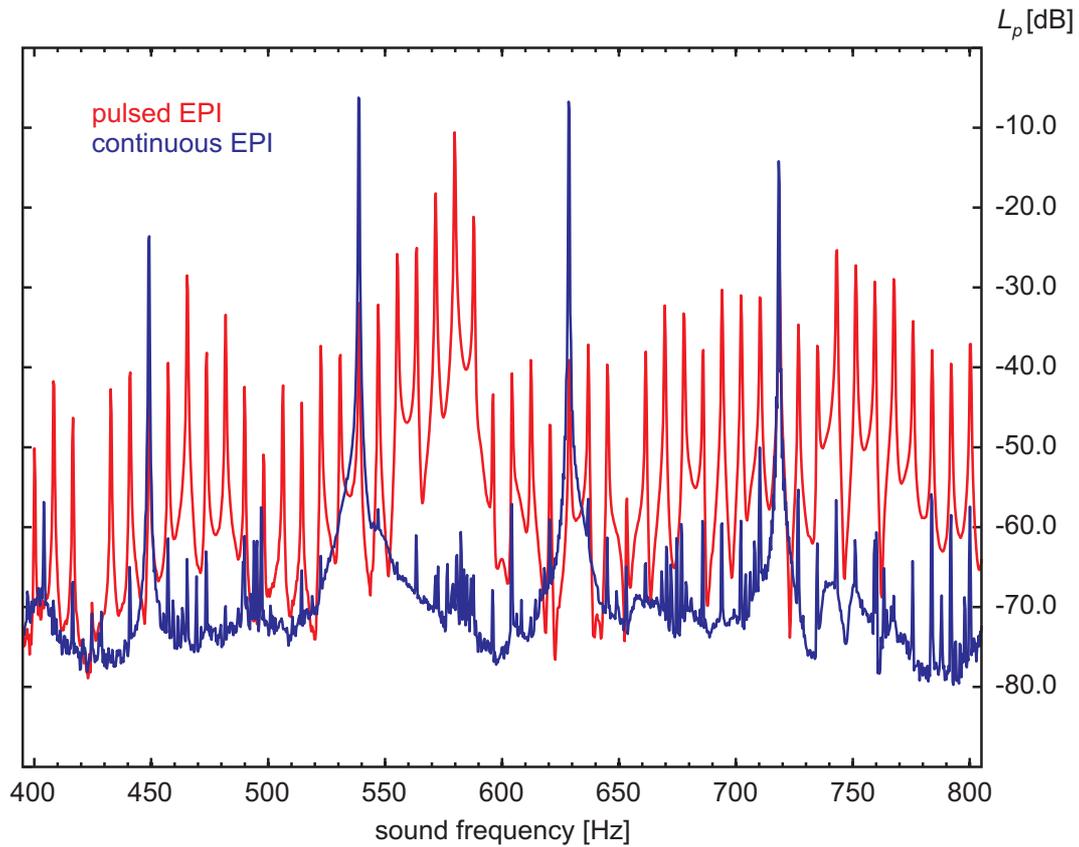
An dieser Stelle sei betont, daß die Extraktion von Signalverläufen aus modelbasierten fMRT-Analysen zwar verbreitet ist, in gewisser Weise jedoch einem Zirkelschluß unterliegt: Das Model generiert Maps von Bereichen, in denen die Prädiktoren Varianz erklären. Extrahiert man nun den Signalverlauf für eine der erklärenden Variablen (EV) des GLM aus von ihr signifikant aktivierten Bereichen, so muß dieser dem modellierten Signal nahe kommen. Der Detailvergleich der beiden kann dennoch informativ sein (Abb. 21 & 27B).



**Abbildung 28:** Positiver fMRT-Hörtest durch EPI Read-outs bei einer 23-jährigen CI-Kandidatin mit erweitertem vestibulären Aquädukt, endolymphatischen Sack und Mondini-Minimalvariante. Signifikant paradigmengerechte PICA-Aktivierungen ( $p_{(TP)} > 0.50$ , nonspatial Gaussian / Gamma Mixture Modeling). Vgl. auch das GLM-Analyseergebnis in Fig. 4 von Bartsch *et al.* (2007a).

Der fMRT-Hörtest durch *Read-out* Auslassungen ist zwar primär von qualitativer Natur, da er nicht frequenzselektiv sondern akustisch breitbandig stimuliert (Abb. 26). Insofern handelt es sich um eine „*poor man's*“ fMRT-Audiometrie, die die etablierten subjektiven und objektiven audiologischen Testungen der HNO-Kollegen nicht ersetzen kann. Die Reizung erfolgt jedoch im Hauptfrequenzbereich der menschlichen Sprechstimme und akustischer Kommunikationssysteme wie Telefon bzw. Handy von 500 Hz bis 3 kHz und die fMRT-Antworten werden objektiv gemessen, d.h. sind - ähnlich wie eine Hirnstammaudiometrie (BERA) oder otoakustische Emissionen (OAE) - vom subjektiven Höreindruck unabhängig. So gelang es auch, bei der CI-Kandidatin trotz subjektiv und objektiv sonst nicht sicher zu bestimmender Resthörigkeit mit dem *Read-out* Stimulus von 115 dB akustisch Aktivierungen zu evozieren, die die residuelle Integrität des auditorischen Systems und damit die Eignung zur CI belegten (Abb. 28). Auf ein weiteres klinisches Beispiel geht die Diskussion ein.

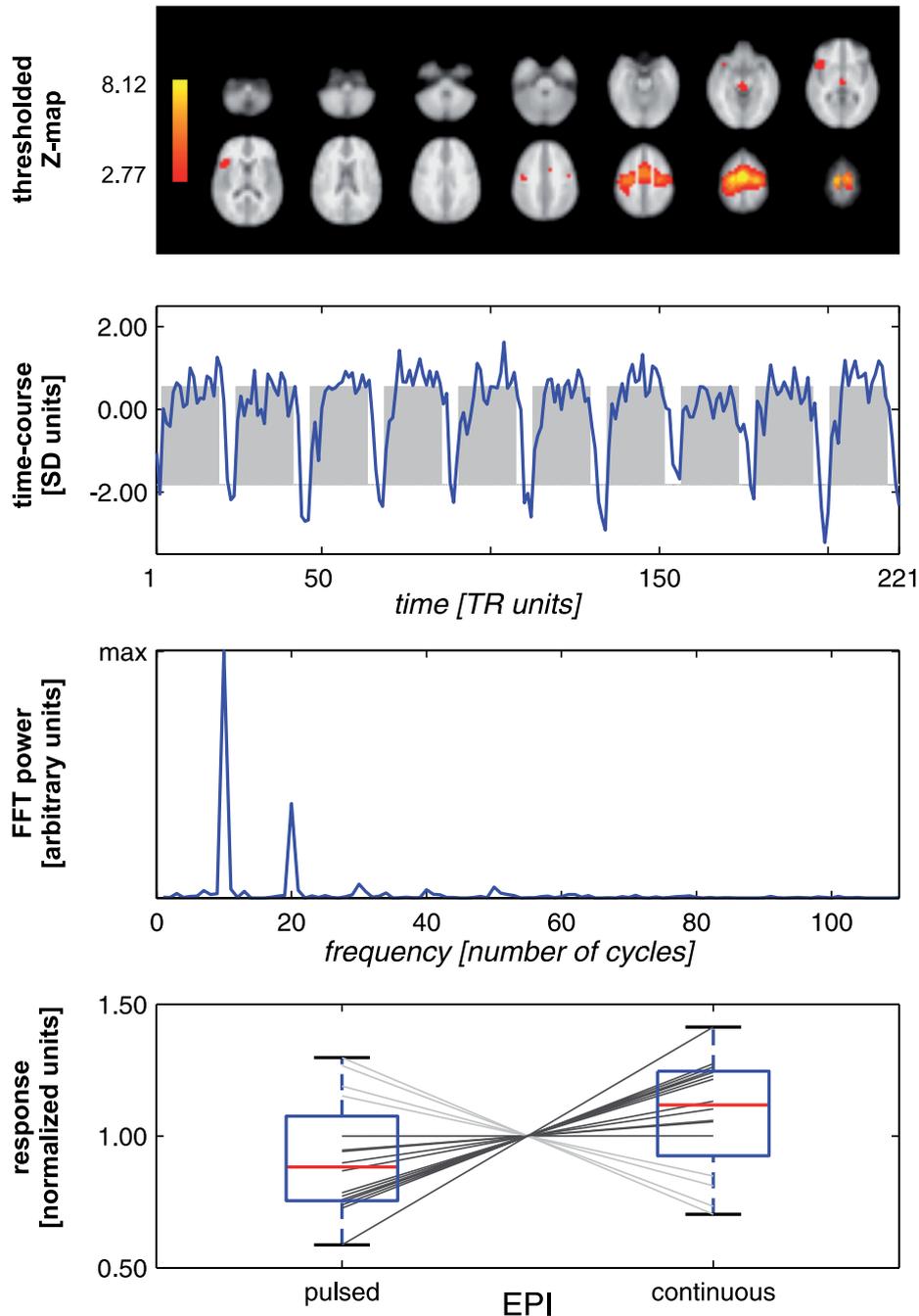
Unsere Untersuchung zu *continuous-sound* EPI (Haller *et al.*, 2009) begannen wir ebenfalls mit einer präzisionsaudiometrischen Charakterisierung der Geräusche dieser neuen gegenüber der konventionellen, im Schichtselektionsrhythmus pulsierenden Sequenz (Abb. 29). Im Breitbandbereich sind die spektrale Verteilung und die Schallpegel der beiden EPI-Sequenzen vergleichbar (Abb. 29, unten). Konventionelles EPI wird jedoch als pulsierend und leiser wahrgenommen, und zwar aufgrund der begrenzten Schichtrepetitionsrate (von in diesem Fall 8.2 Hz). Diese trennt die abgetasteten Frequenzpeaks der *Fast Fourier Transformation* (FFT) der kalibrierten EPI-Geräuschaufzeichnungen. Bei *continuous-sound* EPI wird diese niedrigfrequente Fluktuation des *sound envelope* ersetzt durch schnellere Zyklen der kürzeren *Read-out* Blöcke (Abb. 22) und die kurzen zeitlichen Abstände zwischen diesen, welche zu einer Repetitionsrate (von in diesem Fall 90 Hz) jenseits der auditiven Fusionsschwelle führen. Dadurch klingt die Sequenz nicht mehr pulsierend sondern kontinuierlich. Die spektralen FFT-Peaks sind weiter voneinander getrennt als bei konventionellem *pulsed* EPI, wobei die Abtastrate kein ganzzahliges Vielfaches der niedrig- und mittelfrequenten *sound envelope* Komponenten von *pulsed* und *continuous* EPI sein darf, um dies zu demonstrieren (Abb. 29, oben).



**Abbildung 29:** Akustische Spektren von konventionellem pulsed- ([rot]) vs. continuous-sound ([blau]) EPI um den vom Read-out (bzw. dem ESP) bestimmten Hauptfrequenzpeak (oben) und breitbandig (unten). Die abgetasteten FFT-Frequenzpeaks sind bei continuous EPI weiter voneinander getrennt, da die Read-out Blöcke kleiner sind (cf. Abb. 22) und sich jenseits der auditiven Fusionsfrequenz wiederholen, wodurch die Sequenz kontinuierlich klingt.

Die Tensor-PICA isolierte eine streng mit dem Arbeitsgedächtnisparadigma korrelierte Komponente (Pearsons  $r=0.70$ ,  $p_{(FP)}<0.001$ ), deren normalisierte BOLD-Antwort (*S-Mode*) signifikant durch *continuous-sound* EPI verstärkt wurde ( $t=1.76$ ,  $df=15$ ,  $p_{(FP)}<0.05$ ) und deren räumliche Verteilung (*B-Mode*) mit dem etablierten Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses und den erwarteten Aktivierungen durch das Tastendruck-*Feedback* in (supplementär) motorischen Arealen überlappte (Abb. 30; Haller *et al.*, 2009). Dieses Ergebnis war plausibler und überzeugender als das einer vorherigen *fixed effects* (FE) GLM-Analyse (Haller *et al.*, 2005), welches zudem nicht auf die der Stichprobe zugrundeliegende Population verallgemeinert werden kann. Es belegt den unerwünschten Einfluß, den normale EPI-Geräusche auf nicht auditive, höhere kognitive Aktivierungen ausüben, selbst wenn die Performanz in ihrer Latenz und Genauigkeit wie in unserem Experiment noch unbeeinträchtigt ist. Ebenso zeigt es, daß dieser Einfluß durch die weniger distrahierende Geräuschemission von *continuous-sound* EPI vermindert werden kann. Andere paradigmekorrelierte und -antikorrelierte Komponenten des ventralen Stroms der visuellen Informationsverarbeitung und der primären Sehrinde wurden dagegen in ihrer normalisierten BOLD-Antwort unter *continuous-sound* EPI und den damit verbundenen, weniger störend empfundenen Geräuschen nicht verstärkt.

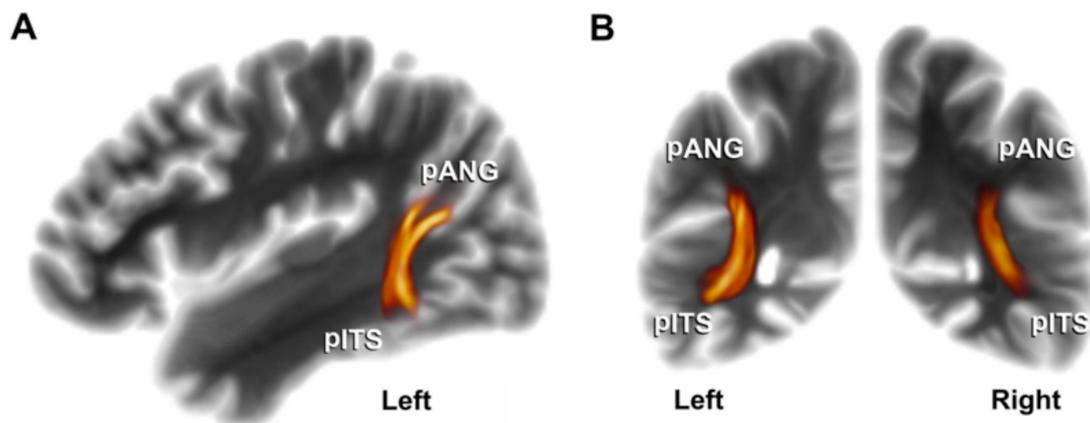
In unserer Studie zur unwillkürlichen Wahrnehmung bestimmter Charakteristika von Gesichtern (Homola *et al.*, 2012) gelang es uns, die Verarbeitung des Alters erstmals auf den hinteren *Sulcus temporalis inferior* und den *Gyrus angularis* einzugrenzen. Dadurch wird das bekannte Netzwerk der Gesichterverarbeitung (Haxby *et al.*, 2000; Calder & Young, 2005) um diese Regionen erweitert. Der Angularisregion kommt als multimodalem Assoziationskortex dabei wahrscheinlich die Rolle eines nicht objektselektiven Quantifizierungsmoduls zu, womit dieses Areal von einflußreichen Theorien bereits in Verbindung gebracht worden war (Walsh, 2003; Cantlon *et al.*, 2009). Dafür spricht auch, daß in diesem Bereich ein fMRT-Aktivierungscluster identifiziert werden konnte, in dem sich Probanden mit hoher von solchen mit nur durchschnittlicher Genauigkeit in ihrer Alterseinschätzung unbekannter Gesichter unterschieden (Homola *et al.*, 2012).



**Abbildung 30:** Räumliche Verteilung (B-Mode, oben; FDR-Schwellenwert von  $q_{(FP)} < 0.05$ ), Zeitverlauf (T-Mode, zweites Feld von oben; in [SD Einheiten] über die Zeit in [TR Einheiten]) und seine FFT (drittes Feld von oben; spektrale Power in [arbiträren Einheiten] über die Frequenz in der [Gesamtzahl der Zyklen]) und relative Effektstärke (S-Mode, unten; in [normalisierten Einheiten] skaliert auf das probandenspezifische Mittel) für die paradigmekorrelierte Komponente der Tensor-PICA, die durch continuous-sound EPI um im Mittel 19 % verstärkt wurde. 12 Probanden [dunkelgraue Linien] zeigten in dieser Komponente höhere Antworten unter continuous-sound EPI und nur 4 [hellgraue Linien] niedrigere.

Die Geschlechtsverarbeitung war dagegen insbesondere im Bereich des *Gyrus fusiformis* (FFG) und die des optischen Flusses von dem dynamischen *Morphing*-Paradigma im bewegungssensitiven Kortexareal hMT+ lokalisiert, was gut zu bereits veröffentlichten Befunden (Tootell *et al.*, 1995; Ng *et al.*, 2006; Freeman *et al.*, 2009) paßt und die Validität unseres Ergebnisses zur Lokalisation der Altersverarbeitung indirekt stützt.

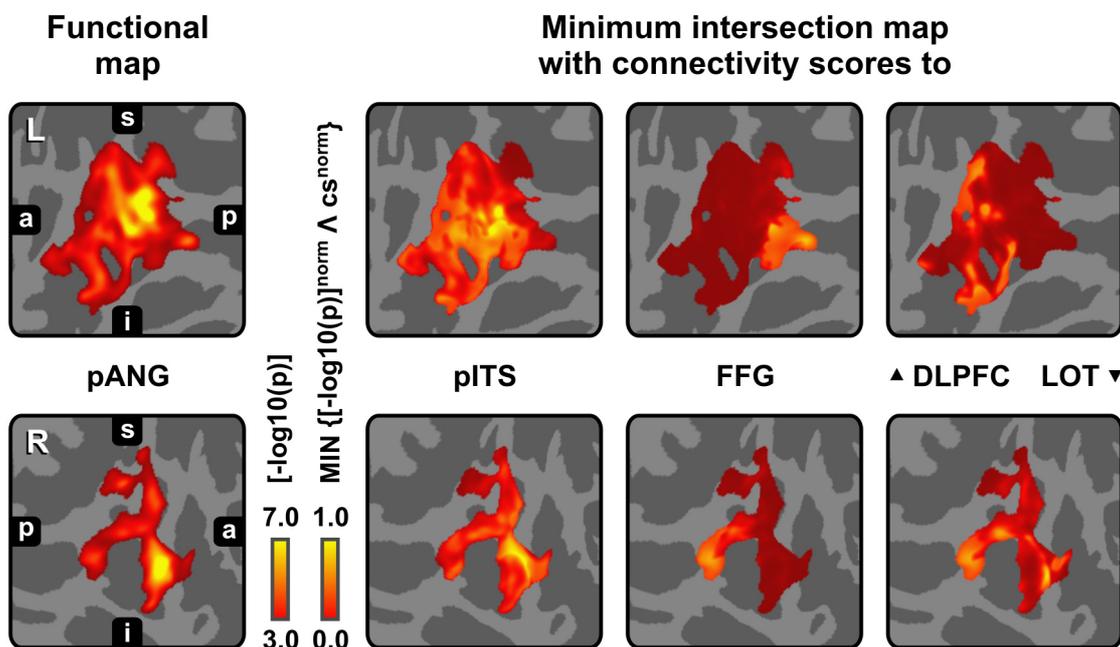
Die altersverarbeitenden Areale des hinteren *Sulcus temporalis inferior* und der Angularisregion sind unserer probabilistischen Traktographie zufolge strukturell miteinander durch Faserbahnen verbunden, die wir als vordersten Teil von Wernickes senkrechtem Assoziationsbündel identifizierten (Abb. 31).



**Abbildung 31:** Die das Alter von Gesichtern verarbeitenden Areale des posterioren inferioren temporalen Sulcus (pITS) und der posterioren Angularisregion (pANG) sind strukturell durch den vorderen Anteil von Wernickes Fasciculus perpendicularis ([rot-gelb]) miteinander verbunden (probabilistische Traktographie bei 24 Probanden in sagittaler (A) und coronarer (B) Projektion).

Die Funktion dieses eigentümlichen, praktisch in Vergessenheit geratenen Assoziationsbündels war bislang vollkommen unbekannt, wobei wir die Unterbrechung seiner etwas weiter nach dorsal und basal reichenden Anteile nach einer detaillierten Analyse der historischen und neueren Quellen sowie eigener klinischer Erfahrungen kürzlich zum ersten Mal explizit mit dem wichtigen neuropsychologischen Ausfallsyndrom der Alexie ohne Agraphie in Zusammenhang bringen konnten (Bartsch *et al.*, 2013a; Bartsch *et al.*, 2013 [im Druck]). Darauf, daß der vorderste Teil von Wernickes *Fasciculus (occipitalis)*

*perpendicularis (sive verticalis)* tatsächlich funktionell an der Erregungsleitung zwischen den altersverarbeitenden Regionen pITS und pANG beteiligt ist, lassen die von uns gefundenen signifikanten Kreuzkorrelationen zwischen diffusionsgewichteten, ultrastrukturellen Konnektivitäts- und fMRT-Aktivierungswahrscheinlichkeiten dieser beiden Areale schließen, welche wir über die rekonstruierten Oberflächenvertices berechneten (Homola *et al.*, 2012). Diese finden auch in den *Minimum Intersection Maps* (MIMs) der Aktivierungen von pANG mit den Konnektivitäten zu pITS ihren Niederschlag (Abb. 32).



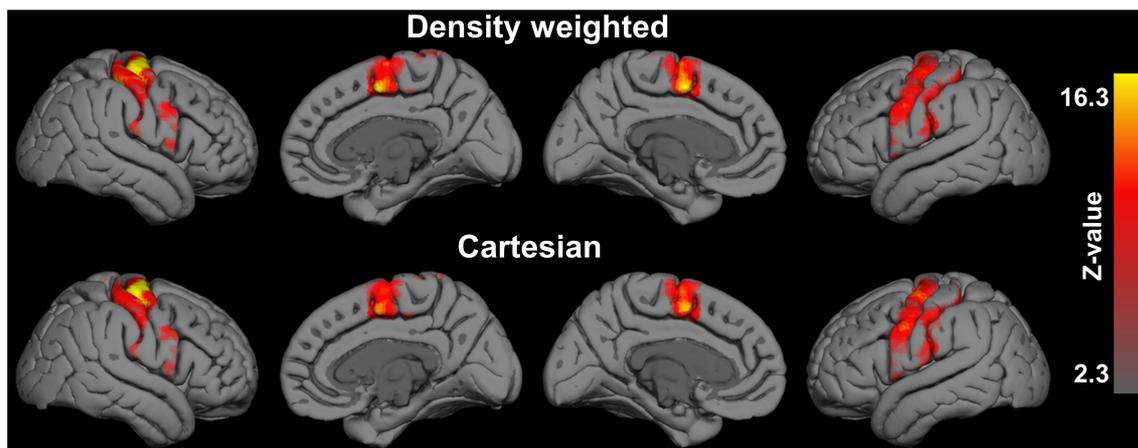
**Abbildung 32:** Flat Maps der funktionellen Aktivierungen von pANG (links) und korrespondierende Minimum Intersection Maps (MIMs) mit den ultrastrukturellen Konnektivitäten zu pITS, FFG, einem dorsolateralen präfrontalen Cluster (DLPFC) und lateralen occipitotemporalen Aktivierungen (LOT). Der beste Match wird für pANG und pITS erreicht, d.h. hohe Wahrscheinlichkeiten von Faserverbindungen zwischen pITS und pANG bedingen hohe Aktivierungswahrscheinlichkeiten in pANG (cf. Abb. 25). L/R...linke / rechte Hemisphäre; a/i/p/s...anterior / inferior / posterior / superior

Homo- und heterotope Kommissurenfaserbahnssysteme waren dagegen nach diesen Analysen nicht an der Hervorbringung der entsprechenden kortikalen Aktivierungen beteiligt.

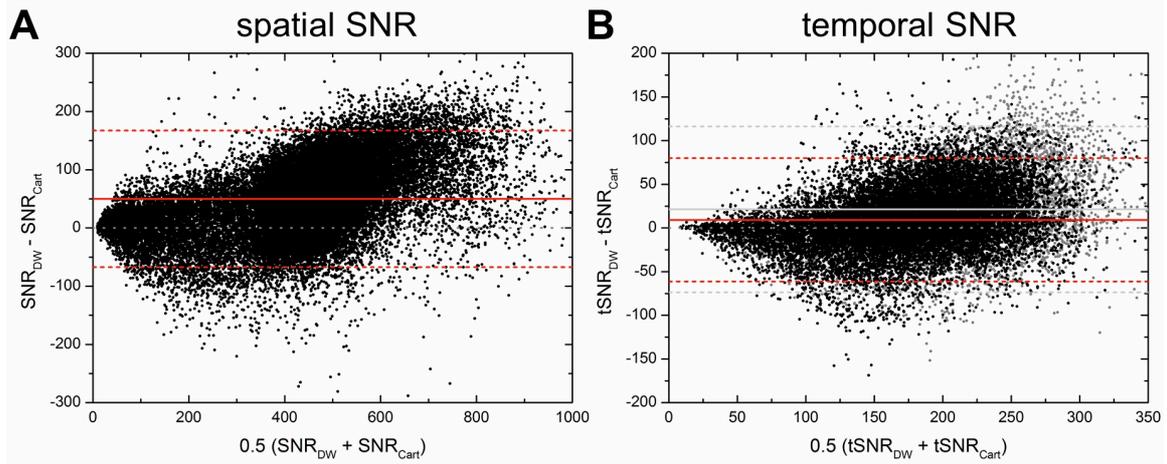
Auf diese Weise kann die zerebrale Ultrastruktur von Faserverbindungen in der weißen Substanz des Gehirns, die den alten Anatomen noch als eine

undifferenzierte Belegungs- (Burdach, 1822) bzw. Ausfüllungsmasse (Arnold, 1838) erschien, erstmalig mit der Funktion kortikaler Areale in Zusammenhang gebracht werden. Klinische Implikationen und Perspektiven dieses Ansatzes werden in Abschnitt 3.3 diskutiert.

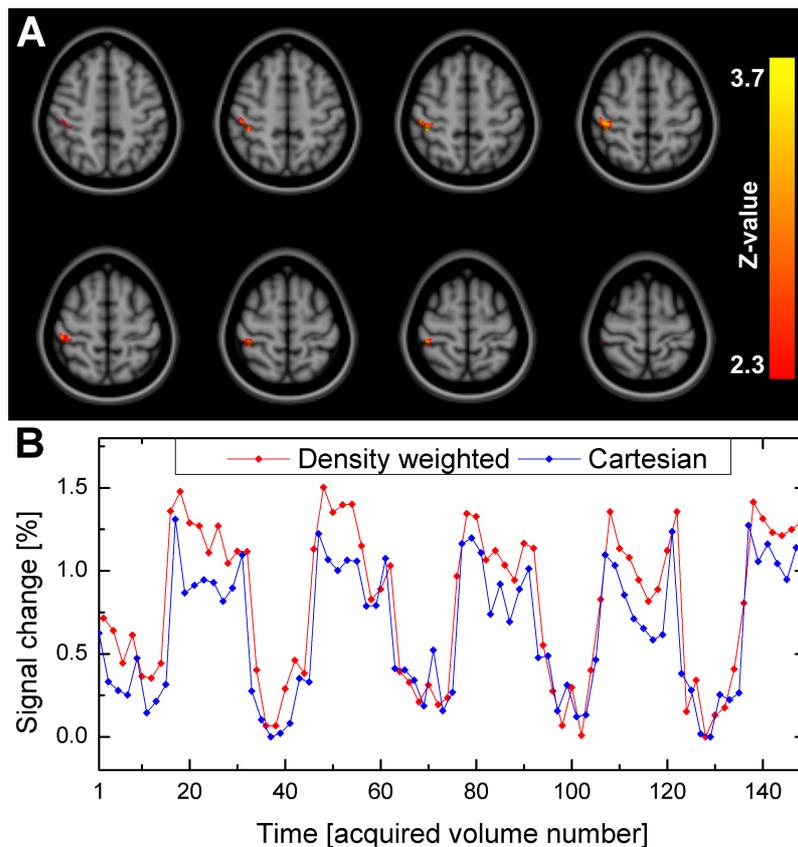
In unserer letzten Untersuchung zu dichtegewichtetem EPI (Zeller *et al.*, 2013) wollten wir zeigen, daß diese neue EPI-Methode geeignet ist, die Detektion von fMRT-Aktivierungen zu verbessern. Das ließe sich prinzipiell dann auch auf einen SNR-Vorteil von Diffusionsaufnahmen übertragen. Die auf die Hirnoberfläche projizierten Aktivierungsmuster des Fingertapping-Paradigmas waren auf Gruppenebene zwischen dichtegewichtetem und kartesischem EPI vergleichbar, mit bereits erkennbaren dichtegewichteten Vorteilen der (kontralateral zur die Fingerbewegungen ausführenden Hand) detektierten sensomotorischen und supplementär motorischen Aktivierungen (Abb. 33). Räumliche und zeitliche SNR (Abb. 34) wie auch relative fMRT-Signaländerungen (*cf.* Fig. 5 in Zeller *et al.*, 2013) zeigten signifikante Vorteile ( $p_{(FP)}=0.03$ ) für dichtegewichtetes gegenüber kartesischem EPI. Die Bestimmung der zeitlichen SNR schloß aktivierte Areale aus und die der fMRT-Signaländerungen war nicht durch Gruppenresultate geleitet.



**Abbildung 33:** FE-Gruppenanalyse mit den mittleren sensomotorischen Aktivierungen, die durch dichtegewichtetes (oben) und konventionelles kartesisches (unten) EPI in 5 Probanden für ein Fingertapping-Paradigma der linken Hand detektiert wurden. Cluster-Thresholding mit  $Z > 2.3$  und FWER-korrigiert bei  $p_{(FP)} \leq 0.05$ , projiziert auf die piale Oberfläche des MNI152-Templates. Die rechts postzentralen und die Aktivierungen des supplementär motorischen Areals (SMA) waren bei dichtegewichtetem EPI deutlicher.



**Abbildung 34:** *Voxelweise Bland-Altman Differenzplots von dichtegewichtetem (DW) vs. kartesischem (Cart) EPI. Der mittlere Zuwachs an räumlicher (12.4 %,  $t=15.68$ ) und zeitlicher (5.5 %,  $t=2.46$ ) SNR war jeweils statistisch signifikant ( $p_{(FP)}=0.03$ , basiert auf der mittleren intraindividuellen Wertedifferenz;  $n=5$  Probanden). Den grauen Datenpunkten und Linien für die zeitliche SNR liegt eine zusätzliche resting-state Messung eines Probanden zugrunde.*



**Abbildung 35:** *Differentieller Fingertapping-Effekt von dichtegewichtetem gegenüber kartesischem EPI (A), Cluster-Thresholding einer FE-Analyse mit  $Z>2.3$  und FWER-korrigiert bei  $p_{(FP)}\leq 0.05$ , sowie assoziierte Zeitverläufe (B) bei 5 Probanden.*

Dadurch wird vermieden, daß die Werte der zeitlichen SNR primär durch die funktionellen Aktivierungen beeinflusst und die fMRT-Signaländerungen durch einen Bias bzw. Zirkelschluß überhöht abgeschätzt werden.

Der signifikante differentielle Effekt (Abb. 35) der FE-Gruppenanalyse zentrierte sich auf den *Gyrus postcentralis*. Das führten wir darauf zurück, daß sich der Vorteil von dichtegewichtetem EPI in nicht maximal aktivierten Arealen manifestiert, in denen kein *ceiling* erreicht wird. Die Diskussion (Abschnitt 3.3) wird jedoch zeigen, daß zusätzliche Korrekturen das Resultat noch weiter verbessern und in diesem Fall auf die Präzentralwindung ausdehnen.

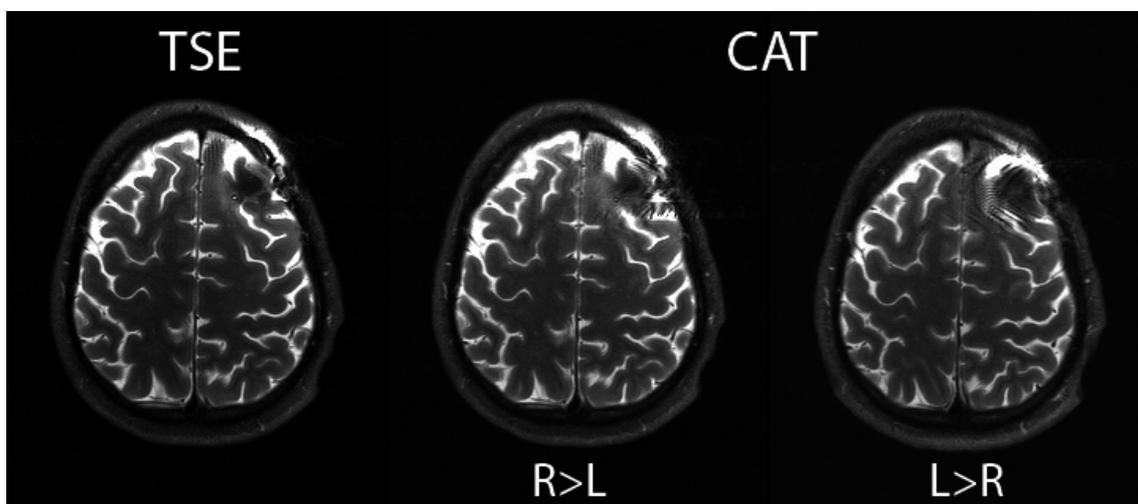
Zusammengefaßt wurden in diesem Abschnitt zunächst drei fMRT-Studien von uns vorgestellt, die sich mit den durch das dominante EPI-Auslesegeräusch evozierten auditiven Aktivierungen und den darauf zurückgehenden Änderungen nicht auditiver Aktivierungen befassen (Bartsch & Specht, 2003; Bartsch *et al.*, 2007a; Haller *et al.*, 2009). Da das Auslesen der EPIs unvermeidlich ist, um ein fMRT-Bild für die nachfolgende Datenanalyse zu erhalten, und da die BOLD-Antworten auf akustische Stimuli zeitlich sehr variabel sind (Harms & Melcher, 2003), haben sich diese Untersuchungen als nicht trivial erwiesen. Es gelang uns jedoch, die eigentlich unerwünschten akustischen Vibrationen, die den EPI *Read-out* begleiten, für eine fMRT-Audiometrie nur mit den scannereigenen Geräuschen zu nutzen und die schwer zu detektierenden, weil den Scanprozeß normalerweise stets begleitenden und daher zeitlich nicht hinreichend fluktuierenden, auditiven fMRT-Aktivierungen auf Gradientengeräusche der EPI-Sequenz nachzuweisen (Bartsch & Specht, 2003; Bartsch *et al.*, 2007a; Bartsch *et al.*, 2006). Außerdem belegten wir die Vorteile einer EPI-Pulssequenz, die den EPI *Read-out* modifiziert und dadurch kontinuierlich klingt (Haller *et al.*, 2009). In einer kombinierten Diffusions- und fMRT-Studie (Homola *et al.*, 2012) deckten wir exemplarisch signifikante Assoziationen von funktionellen Aktivierungs- und strukturellen Konnektivitätswahrscheinlichkeiten auf, die für neuronale Netzwerkanalysen wichtig sind. Um die Sensitivität T2\*- und potentiell auch diffusionsgewichteter EPIs für die Detektion minimaler Signaländerungen zu verbessern, entwickelten wir zuletzt eine EPI-Sequenz höherer SNR und zeigten ihre Vorteile (Zeller *et al.*, 2013).

### 3.3 Diskussion

EPI ist die derzeit dominierende Pulssequenz für Diffusions- und fMRT. Entsprechende MR-Untersuchungen zur zerebralen Ultrastruktur und Funktion werden daher fast ausnahmslos von den dargestellten charakteristischen EPI-Geräuschen und Vibrationen begleitet. Diese können die Untersuchungsergebnisse beeinflussen und die Abbildung der biologischen Eigenschaften verfälschen (*cf.* Abb. 1 & 30). Die populäre Behauptung, wir würden mit (f)MRT dem Gehirn beim Denken zusehen, ist demnach nicht nur ein mereologischer Fehlschluß (Bennet & Hacker, 2003). Vergleichbar der Unschärferelation der Quantenmechanik gemäß ihrer Kopenhagener Deutung (Mainzer, 1984) sind wir sogar damit konfrontiert, daß unser Meßprinzip selbst Einfluß auf die von uns gemessenen Eigenschaften nimmt. Gewissermaßen handelt es sich um einen rekursiven Prozeß (Hofstadter, 1979): EPI erzeugt Geräusche und Vibrationen, die im Gehirn akustische Aktivierungen und Signalauslöschungen der Diffusionswichtung hervorrufen, welche dann ihrerseits wiederum durch die jeweilige EPI-Meßsequenz erfaßt und voxelweise abgebildet werden.

EPI-Geräusche wurden bislang fast ausnahmslos als störend bei fMRT-Untersuchungen angesehen. Zusätzlich zur Lagerung erzeugen sie eine künstliche Umgebung voll akustischer Reize im Scanner, die sich grundsätzlich von der alltäglichen und fast jeder anderen Umgebung unterscheidet, der wir ausgesetzt sind und die nicht jeder toleriert. Unsere eigene, hier vorgestellte Studie (Haller *et al.*, 2009) unterstreicht, daß die Änderung des normalerweise pulsierenden EPI-Ausleselärms zu einem kontinuierlich klingenden und weniger störend wahrgenommenen Geräusch gemessene fMRT-Aktivierungen auch in höheren kognitiven, nicht auditiven Netzwerken wie dem Arbeitsgedächtnis beeinflussen kann (Abb. 30). Hier verminderte das normale EPI-Auslesegeräusch die Aktivierungen offenbar sogar, bevor dieser Distraktor zu einer signifikanten Reduktion der gemessenen neuropsychologischen Leistung führte. Für alle anderen paradigmengerechten und -unkorrelierten Komponenten war die Sensitivität von konventionellem *pulsed-* und *continuous-sound* EPI dagegen äquivalent. Der Vergleich der Effektstärken erfolgte hier noch global, unsere Studie stimulierte jedoch die Entwicklung der inzwischen verbreiteten voxelbasierten *Dual Regression* (Filippini *et al.*, 2009).

Allerdings variieren EPI-Geräusche nicht nur zwischen Sequenzen und ihren eingestellten Parametern wie dem *Echo Spacing* (cf. Abb. 15, 16, 26 & 29). Der auf das Trommelfell wirkende Schalldruck hängt auch von den geometrischen Eigenschaften des Kopfes und dem Körpergewicht ab, d.h. die effektiv einwirkenden EPI-Schallpegel unterscheiden sich selbst bei gleicher Sequenz und gleichen Meßparametern zwischen verschiedenen Personen. Diese Störvariable wird bislang praktisch nicht in fMRT-Untersuchungen erfaßt und nach unseren eigenen Präzisionsmessungen kann der interindividuelle und sogar interaurale Unterschied der Schalleexposition 15 dB erreichen. Zusammen mit einem *ceiling*-Effekt bei hohen Lautstärken und der großen Spielbreite physiologischer Antworten auf akustische Stimuli (Harms & Melcher, 2003) mag das erklären, warum die Variabilität des auditorischen über der anderer Netzwerke in den mittlerweile intensiv beforschten fMRT-Messungen „in Ruhe“ liegt, und warum hier nur vergleichsweise geringe Signalfuktuationen detektiert werden (Damoiseaux *et al.*, 2006).



**Abbildung 36:** Geometrische Verzerrungen in Phasenkodierrichtung ( $R>L$  vs.  $L>R$ , rechts) bei CAT-Hybriden von EPI und TSE gegenüber reinem TSE (links) am Beispiel eines Patienten mit Ommaya-Reservior und Craniofix-Artefakten.

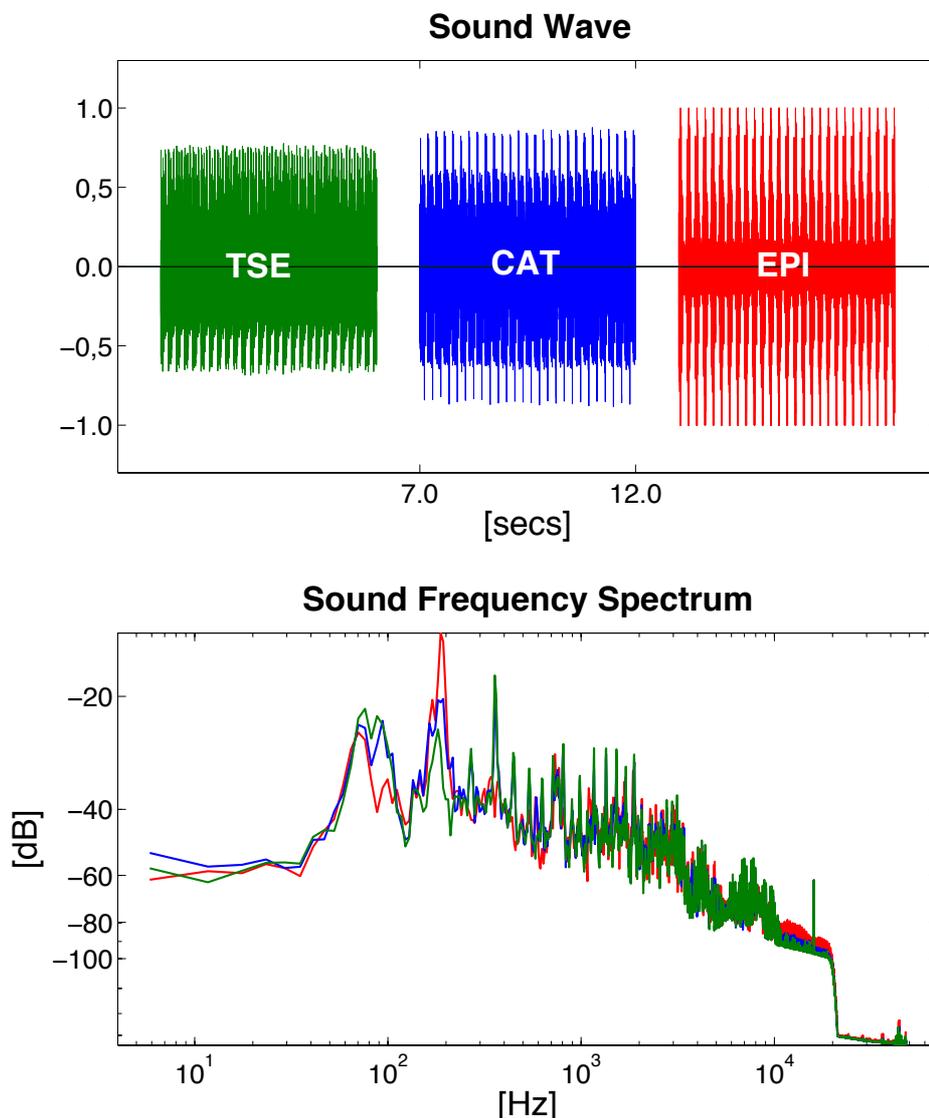
Unsere Arbeiten belegen, daß mit dem *Echo Spacing* ein Parameter zur Verfügung steht, über den die akustische Grundfrequenz und Lautstärke von EPI gesteuert werden kann. Wird das *Echo Spacing* erhöht, sinken beide ab (cf. Abb. 16). Damit kann EPI nicht nur leiser gestaltet sondern auch von der Überschneidung mit extern eingespielten akustischen fMRT-Stimuli weg

verschoben werden. Allerdings steigen mit hohem *Echo Spacing* die geometrischen EPI-Verzerrungen durch B0-Inhomogenitäten. Diese manifestieren sich selbst in den neuen CAT-Hybriden von EPI und Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenzen, die zur Reduktion der spezifischen Absorptionsrate (SAR) verwendet werden und an deren Entwicklung und Testung wir im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes beteiligt waren (Choli *et al.*, 2013). Sie treten in Phasenkodierrichtung auf und können durch gezielte Wahl derselben gesteuert bzw. beeinflusst werden (Bartsch *et al.*, 2012a; Abb. 36). In einer gerade eingereichten Arbeit zeigen wir, daß bei CAT der charakteristische Frequenzpeak des EPI *Read-outs* gegenüber reinem EPI attenuiert wird (Biller *et al.*, under review; Abb. 37).

Dadurch werden diese Hybride akustisch nicht unangenehmer als reines TSE-Scanning wahrgenommen, was ihren Scankomfort gegenüber reinem EPI erhöht. Ihre geometrischen Verzerrungen sind unter physiologischen Bedingungen minimal und ihre Sensitivität z.B. zur Detektion von MS-Plaques unvermindert (Abb. 38). Der *Read-out* der EPI-Komponente kann jedoch periphere Nerven stimulieren und zu entsprechenden Muskelzuckungen führen. SAR-Reduktion durch EPI-TSE Hybride ist v.a. für Hochfeld-MRT bei 3 Tesla und darüber attraktiv, da jede Verdoppelung der Feldstärke (wie z.B. von 1.5 auf 3 Tesla) die SAR ebenso vervierfacht, wie der Einsatz von 180° gegenüber 90° Pulsen. Die Verminderung der Energiedeposition durch EPI-TSE Hybride wird erreicht, da EPI gegenüber TSE nicht mehrere Refokussierungspluse beim Auslesen seines Anteils des k-Raums benötigt. SAR-Begrenzungen werden seltener überschritten, die Gewebeerwärmung sinkt und MR-Protokolle werden besser standardisierbar, was insbesondere im Rahmen von Studien wichtig ist.

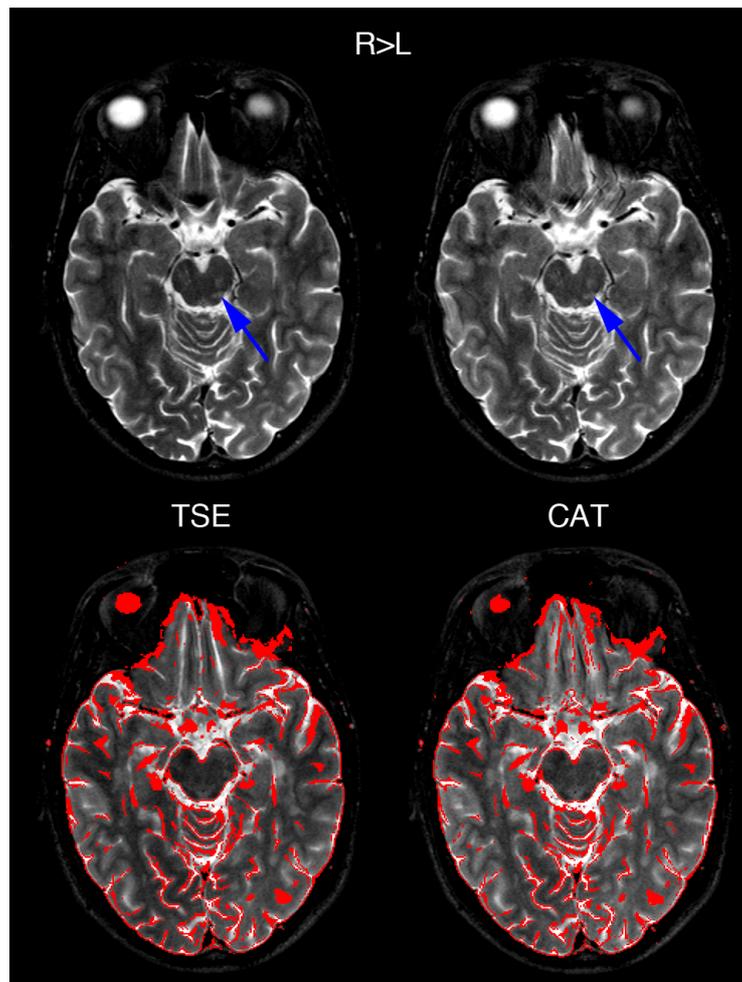
Der oszillierende EPI-Auslesegradient (*cf.* Abb. 15) umgeht zwar im Vergleich zu TSE SAR-intensive 180° Refokussierungen und läßt EPI zu einer der schnellsten Pulssequenzen werden. Das ist notwendig, um funktionelle Aktivierungen in der fMRT zeitlich hinreichend aufzulösen bzw. angesichts ihrer minimalen Signalveränderungen zum Zweck der Mittelung zu wiederholen und um multidirektionale Diffusionswichtungen für Traktographien in angemessenen Akquisitionszeiten aufnehmen zu können. Der EPI *Read-out* ist jedoch

gleichzeitig mit den dargestellten Nachteilen verbunden. Hohe Auslesefrequenzen erhöhen das Risiko peripherer Nervenstimulationen, bedingen eine hohe Gradientenlast (cf. Abb. 17) und gleichzeitig extrem laute Scannergeräusche im oberen Frequenzbereich. Diese werden als unangenehm empfunden, führen z.T. zu Schreckbewegungen, erschweren die Übertragung anderer akustischer fMRT-Stimuli, wirken ablenkend und beeinflussen wie von uns gezeigt sogar nicht auditorische Aktivierungen.



**Abbildung 37:** Scannergeräusche und FFTs von TSE, CAT ( $\lambda=0.5$ ) und EPI. Schalldrücke (oben) sind auf das EPI-Maximum skaliert. Der EPI Read-out ist wiederum mit einem FFT-Peak (hier bei 192 Hz; unten) verbunden, der sich aus  $1/(2 \times \text{ESP})$  ergibt und mit dem EPI-Anteil steigt (ESP hier 2.6 ms).

Reduziert man die EPI-Auslesefrequenz, nehmen die EPI-Verzerrungen zu und der Schallpegel sinkt etwas, aber insgesamt nicht ausreichend (*cf.* Abb. 16). Daher wurden die lauten EPI-Geräusche im Allgemeinen als unerwünscht angesehen und eine Vielzahl von Techniken entwickelt, um den Scanprozeß leiser zu gestalten (*cf.* Bartsch *et al.*, 2007a).

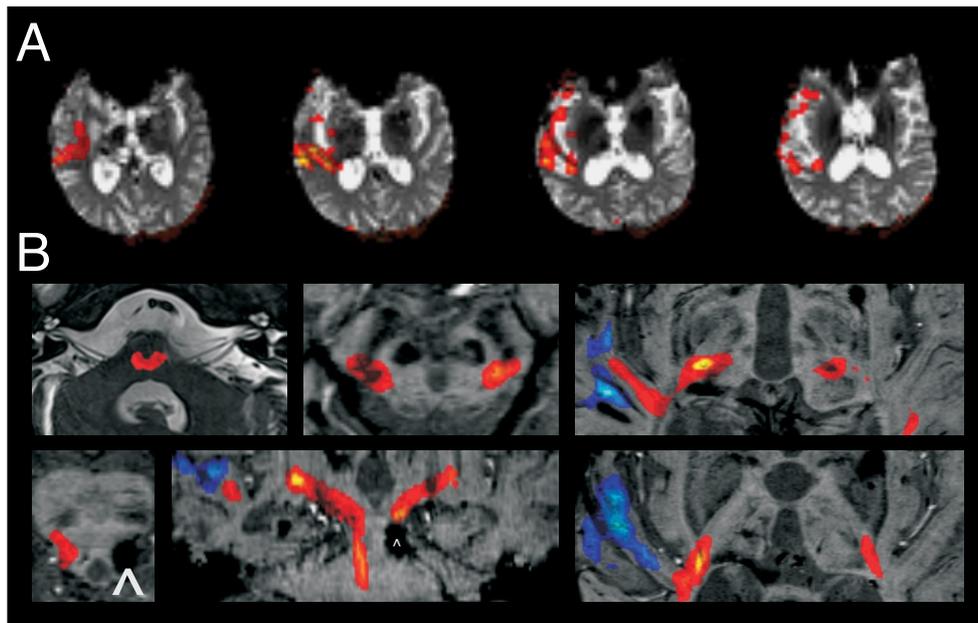


**Abbildung 38:** TSE und CAT bei Multipler Sklerose (MS). Die geometrischen Verzerrungen von CAT in Phasenkodierrichtung (R>L) sind vernachlässigbar. MS-Plaques (exemplarische blaue Pfeile) werden mit vergleichbarer Sensitivität detektiert.

Auf diese soll hier im Detail nicht eingegangen werden. Stattdessen verfolgten wir die Idee, die lauten EPI-Geräusche für einen objektiven Hörtest durch den dominierenden *Read-out* zu nutzen (Bartsch & Specht, 2003; Bartsch *et al.*, 2007a). Inspiriert dazu hat uns eine frühe grundlegende Publikation, bei der diese Geräusche vor Beginn der Aufzeichnung einer EPI-Zeitreihe von

außen eingespielt wurden (Bandettini *et al.*, 1998). Gegenüber EPI-Aufnahmen, die ohne eine solche vorherige Geräuschexposition gestartet wurden und bei denen die hämodynamische BOLD-Antwort auf den EPI-Lärm dann erst verzögert einsetzt, waren höhere akustische Aktivierungen nachweisbar. Später beschrieb eine hochrangig veröffentlichte Arbeit an der kleinen Zahl von acht Probanden mittels ICA sogar eine Trennung transienter und persistierender auditorischer BOLD-Anstiege in Reaktion auf das EPI-Auslesegeräusch (Seifritz *et al.*, 2002). Obwohl es uns nicht gelang, dieses Ergebnis zu reproduzieren, nutzten die Autoren mit ihrer *magnetization-prepared* EPI-Variante jedoch *de facto* bereits serielle Auslassungen von *Read-outs*, um den verzögerten Anstieg und, im Falle der transienten Prädiktoren, einen späteren Abfall der hämodynamischen Antwort auf die EPI-Geräusche nachzuweisen: Auf fünf Blöcke von 60 Sekunden normalem EPI-Geräusch ließen sie den *Read-out* für eine Minute aus, damit die akustischen Aktivierungen wieder auf *Baseline*-Niveau sinken konnten, während die Magnetisierung im Gleichgewicht verblieb.

Den gleichen Grundgedanken verfolgten wir unabhängig (und damals noch ohne Kenntnis der Details dieser Arbeit) mit einem komplexeren Schema von *Read-out* Auslassungen (*cf.* Abb. 21) und dem Ziel, dies zu einer einfachen fMRT-Audiometrie ohne zusätzliche Ausrüstung allein durch scannereigene Geräusche auszubauen. Nach zahlreichen Vorversuchen gelang es uns, mit einem neu entwickelten fMRT-Verfahren die Meßdauer unseres vom subjektiven Höreindruck unabhängigen Hörtests auf ca. 5 Minuten zu limitieren, seine Sensitivität an einer umfangreichen Stichprobe von 60 Normalhörigen zu validieren (Bartsch *et al.*, 2007a) und ihn klinisch sinnvoll bei Schwerhörigen bzw. Ertaubten anzuwenden (Bartsch *et al.*, 2006). Hier läßt sich die fMRT-Audiometrie mit der ohrselektiven elektrischen Reizung im fMRT-Promontorialtest (Bartsch *et al.*, 2002 & 2006) und der anspruchsvollen, mittlerweile aber möglichen Traktographie der Hörbahn kombinieren (Behrens *et al.*, 2007; Bartsch *et al.*, 2013 [im Druck]). Sie erweitert so die entsprechenden diagnostischen Optionen vor allem bei CI-Kandidaten (Bartsch *et al.*, 2006), was Abbildung 39 illustriert.

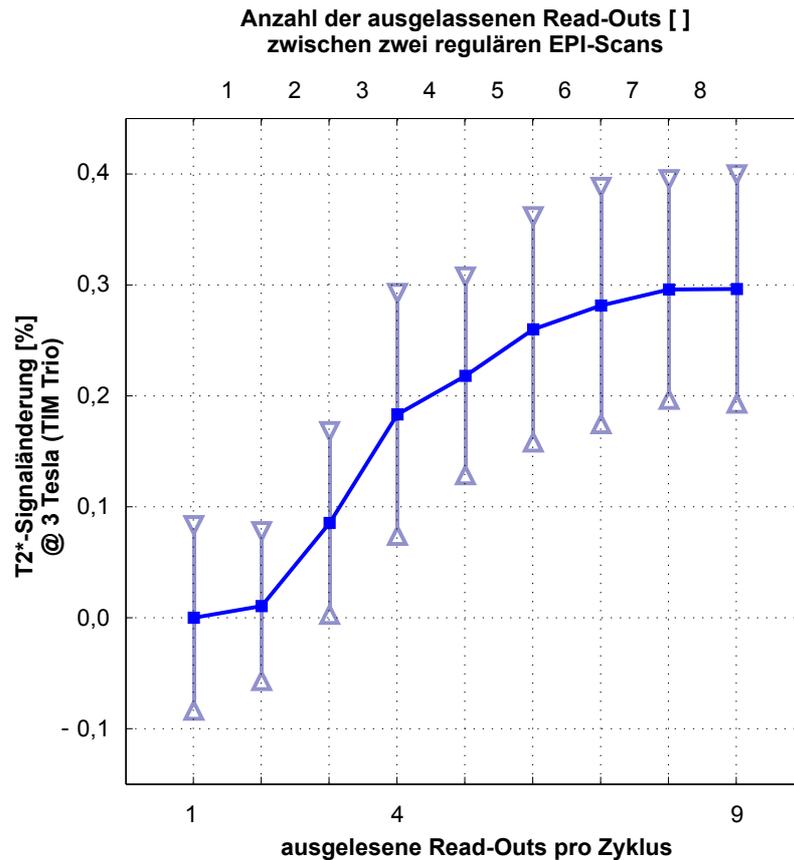


**Abbildung 39:** Wach rechtshirrig positive fMRT-Audiometrie (A; [rot-gelb]) und in Sedierung linkshirrig positiver fMRT-Promontorialtest (B; [blau-hellblau];  $Z > 2.0$  & FWER-korrigierter  $p_{(FP)} \leq 0.05$ ) bei Scherblutung ( $\wedge$ ) im Lemniscus lateralis und dem Colliculus inferior mit Unterbrechung der probabilistisch traktographierten Hörbahn (B; [rot-gelb]). Das CI wurde erfolgreich in das linke Ohr implantiert.

Bei dem gezeigten Fall handelte es sich um eine 28-jährige Patientin, die von einem Auto erfaßt wurde und einen diffusen axonalen Schaden mit binauralem, nicht von Taubheit unterscheidbarem Hörverlust sowie spastischer Tetraparese durch Scherblutungen erlitt. Um ihre Kommunikationsfähigkeit wiederherzustellen, sollte sie ein CI erhalten. Unsere Diagnostik hatte zu klären, in welches Ohr dieses am besten implantiert werden kann. Der fMRT-Hörtest zeigte abgesehen von Bewegungsartefakten nur in der rechten Hörrinde signifikante Aktivierungen, was aufgrund der inkompletten Kreuzung der Hörbahn sehr ungewöhnlich ist (Abb. 39A). Bei intaktem Innenohr hatte eine Scherblutung die ascendierende Hörbahn auf Höhe ihrer letzten Kreuzung, der *Commissura colliculi inferioris*, links zerstört (Abb. 39B). Der fMRT-Promontorialtest bestätigte die Stimulierbarkeit des linken Ohres, mußte aber in Propofol-Sedierung durchgeführt werden, da die Patientin bei extratympanaler elektrischer Reizung stets erhebliche reflektorische Spasmen entwickelte. Grundsätzlich zeigte bereits die fMRT-Audiometrie für sich, daß das linke Ohr Ziel der CI sein sollte. Die Patientin wurde hier erfolgreich implantiert und lernte innerhalb von drei Monaten zügig, mit Hilfe des CIs zu telefonieren.

Weitere klinische Beispiele finden sich in unserer Arbeit, die 2007 den Kurt-Decker-Preis der DGNR gewann (Bartsch, 2007). Abgesehen von CI-Kandidaten haben wir unseren fMRT-Hörtest gelegentlich auch bei psychogenen Hörstörungen wie dissoziativer Taubheit und einem Münchhausen-Syndrom angewendet, um den PatientInnen zu illustrieren, daß ihr Hörsystem regelrechte Aktivierungen zeigt. Das kann, ähnlich wie die Vergegenwärtigung der Hirnvolumenzunahmen durch Alkoholabstinenz (cf. Abschnitt 2.3), psychotherapeutisch hilfreich sein.

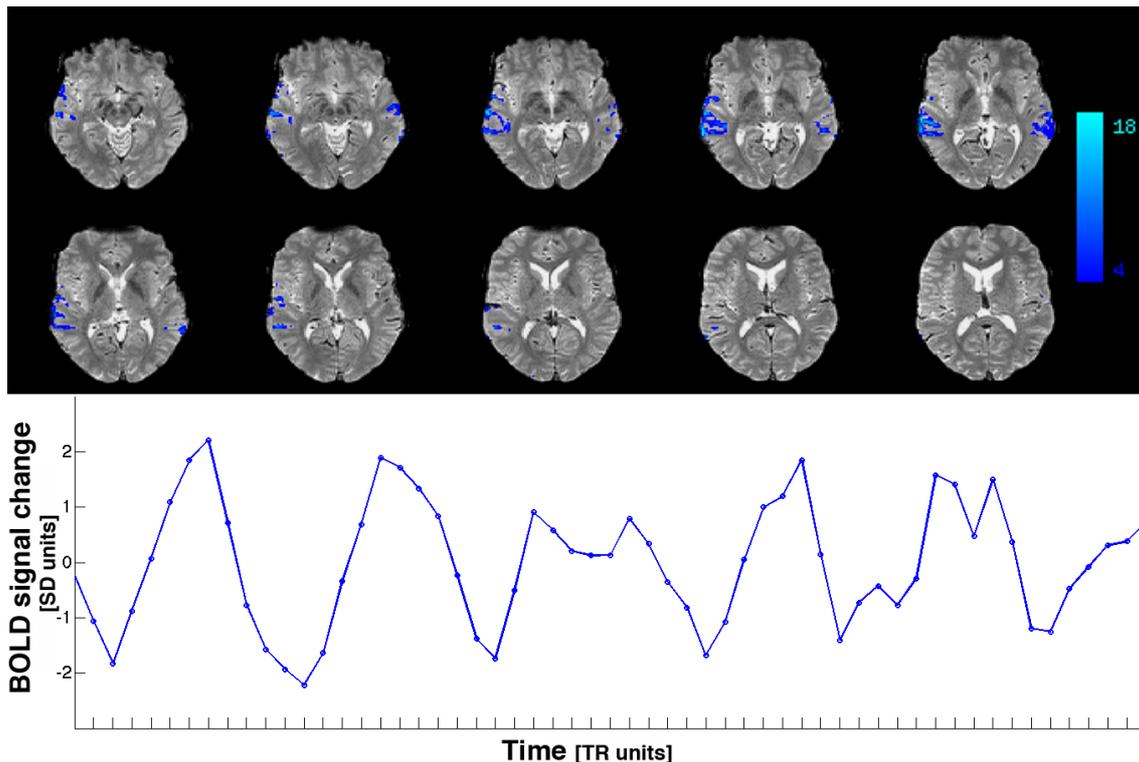
Unsere fMRT-Audiometrie weckte das Interesse verschiedener Arbeitsgruppen, u.a. am Imperial College in London und am Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Dort verglich eine experimentell-physikalische Diplomarbeit unsere fMRT-Audiometrie durch *Read-out* Auslassungen gegen konventionelles *sparse sampling* mit externer akustischer Stimulation und fand für unsere Methode deutlich höhere Signaländerungen geringerer Varianz (Friedrich, 2008). Dennoch hat sich das Verfahren wahrscheinlich aus den folgenden Gründen nicht weiter verbreitet. Zum einen haben die Hersteller es verstanden, die Geräuschexposition durch MRT und insbesondere bei EPI sukzessive zu vermindern (cf. Abb. 16: hier war der 1.5 Tesla Scanner der älteste und lauteste). ESP-Werte, bei denen der EPI *Read-out* in Resonanz mit der Eigenfrequenz des Scanners tritt, werden mittlerweile blockiert, da hier die EPI-Lautstärke exponentiell ansteigt und der Scanner durch die hochfrequenten Schwingungen beschädigt werden kann. Es ist aber weiterhin möglich, mit bestimmten EPI-Parametern (kurzes ESP, hochauflösende Matrix) Lautstärken von über 90 dB zu erzeugen. Nachteilig ist sicher das *sparse sampling*, da bei ausgelassenen *Read-outs* auch kein Bild rekonstruiert werden kann. Außerdem ist unsere fMRT-Audiometrie durch *Read-out* Auslassungen *per se* nicht ohrselektiv und bei höheren Feld- bzw. Gradientenstärken können anders als in den ursprünglichen 1.5 Tesla Daten (cf. Fig. 2c in Bartsch *et al.*, 2007a) doch paradigmengerechte globale Signalfluktuationen der Magnetisierung aus dem *steady state* heraus entstehen. Diese sind in Abbildung 40 dargestellt.



**Abbildung 40:** Globale  $T2^*$ -Signalschwankungen durch Read-Out Auslassungen von EPI bei 3 Tesla: Sigmoider  $T2^*$ -Signalanstieg mit zunehmender Anzahl der ausgelassenen Read-Outs zwischen zwei regulären EPIs (gemittelt über 10 Zyklen im Phantom, nach Detrending und mit Standardabweichungen).

Aus diesem Grund haben wir damit begonnen, anstelle von *Read-out* Auslassungen nun *Active Noise Cancellation* (ANC; Chen *et al.* 1999) zur fMRT-Audiometrie einzusetzen. ANC erzeugt über Kopfhörer auf Ohrniveau einen Gegenschall, der in erster Linie die FFT-Peaks des EPI-Auslesegeräusches unterdrückt. Dadurch klingt EPI mit ANC praktisch genau so wie EPI mit *Read-out* Auslassungen. Der Vorteil ist, daß damit kein *sparse sampling* mehr verbunden ist. Es können alle Scans ausgelesen werden und die zeitliche Auflösung wird verbessert. ANC ist auch problemlos mit den neuen Techniken der Multiplex-Beschleunigung von EPI (Feinberg *et al.*, 2010) kombinierbar, da sich diese Sequenzen akustisch nicht von konventionellem EPI unterscheiden. Das Gleichgewicht der Magnetisierung wird durch ANC

nicht gestört, und in Zusammenarbeit mit der Firma Optoacoustics Ltd. (Israel) haben wir eine Methode entwickelt, die eine ohrselektive ANC zur fMRT-Audiometrie gestattet (Bartsch *et al.*, 2012b). Wir sind derzeit im Begriff, diese zu evaluieren (Abb. 41), wobei ANC natürlich nicht die Knochenleitung unterbinden kann. Die fMRT-Audiometrie ist deshalb auch damit nur begrenzt monaural durchführbar.



**Abbildung 41:** Durch 5 Zyklen linksohriger ANC von EPI evozierte, mit PICA (MELODIC, Teil von FSL) detektierte auditorische Deaktivierungen der fMRT-Audiometrie eines Probanden. Wegen der inkomplett gekreuzten Hörbahn und der Knochenleitung aktiviert auch die linke Hörrinde mit der ANC-Abschaltung.

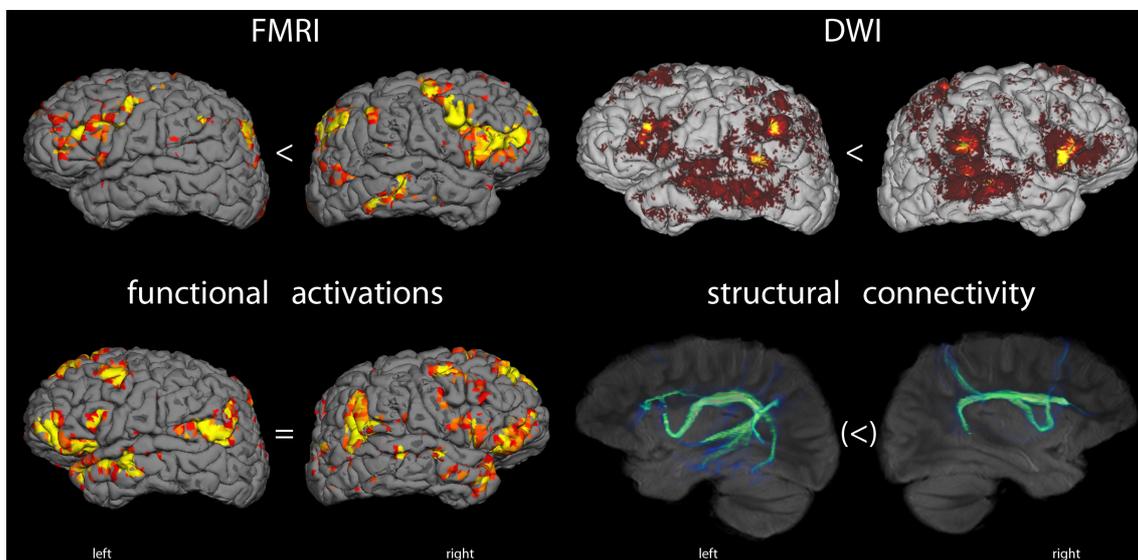
Abgesehen von der dargestellten und von uns entwickelten Option zur fMRT-Audiometrie bietet ANC die Möglichkeit, den Patientenkomfort während der MRT wesentlich zu erhöhen und auch Bewegungsartefakte zu vermindern. Wir nutzen ANC außerdem im Rahmen des präneurochirurgischen Sprachmappings, um die Verständlichkeit von extern eingespielten akustischen Stimuli für unsere Patienten zu verbessern. Das hat sich insbesondere bei jungen, behinderten oder / und schwerhörigen PatientInnen bewährt und lässt sich mit der von uns erfundenen und seit Jahren erfolgreich verwendeten externen

Triggerung des Scanners durch Audioklicks auf einer Stereotonspur kombinieren (Bartsch, 2012; Homola *et al.*, 2012).

Abbildung 39 unterstrich bereits Vorteile, die sich aus der gemeinsamen Betrachtung von Diffusions- und fMRT ergeben. In diesem Fall erklären sich die fMRT-Ergebnisse allein durch die traktographisch bestätigte Unterbrechung der Hörbahn, deren funktionelle Relevanz ihrerseits aber vom fMRT belegt wird. Funktionelle Aktivierungen und ultrastrukturelle Konnektivitäten komplementär zu betrachten, steht derzeit im Mittelpunkt internationaler Forschungsprojekte wie dem *Human Connectome Project*. Die These, daß Veränderungen in Funktions- und Stoffwechselprozessen sich strukturell niederschlagen können (*cf.* Abschnitt 2), wird bei dieser Betrachtung derart umgekehrt, daß die präformierte Struktur (Faserbahnen) die Funktion (Aktivierungen) bestimmt. Dies war eine zentrale Frage, der wir uns in der nachfolgend kurz diskutierten Arbeit zur Verarbeitung des Alters von Gesichtern widmeten (Homola *et al.*, 2012). Bislang wurden ultrastrukturelle Konnektivitäten und fMRT-Aktivierungen örtlich vor allem qualitativ in ihrer Korrespondenz einander gegenübergestellt (Johansen-Berg *et al.*, 2004; Watkins *et al.*, 2008). Erst kürzlich versuchte eine Arbeitsgruppe, funktionelle Aktivierungen anhand von anatomischen Konnektivitäten vorherzusagen (Saygin *et al.*, 2012). Uns gelang es, durch räumliche (vertexweise) Kreuzkorrelationen eine probabilistische Assoziation von kortikalen Aktivierungen und strukturellen Konnektivitäten nachzuweisen (Homola *et al.*, 2012). Diese erweitert das Spektrum der Diffusionstraktographie und ihrer klinischen Anwendungen (Bartsch *et al.*, 2006; Bartsch *et al.*, 2013 [im Druck]) insofern, als damit und mit entsprechenden *Minimum Intersection Maps* (MIMs; *cf.* Abb. 32) untermauert werden kann, ob Faserbündel tatsächlich aktivierungsrelevant sind. Dies wird in den Abbildungen 42 und 43 illustriert.

Das erste Beispiel betrifft einen 13-jährigen Jungen mit therapie-refraktären links temporalen Anfällen bei iktal erhaltener Sprachproduktion. Da der Patient zudem Linkshänder war und das MRT keine epileptogenen Läsionen zeigte, sollte vor einer weiteren invasiven epilepsiechirurgischen Diagnostik die Sprachlateralisation näher untersucht werden. Die fMRT-Analyse mit PICA (MELODIC, Teil von FSL) der EPI-Zeitreihe isolierte zwei mit dem

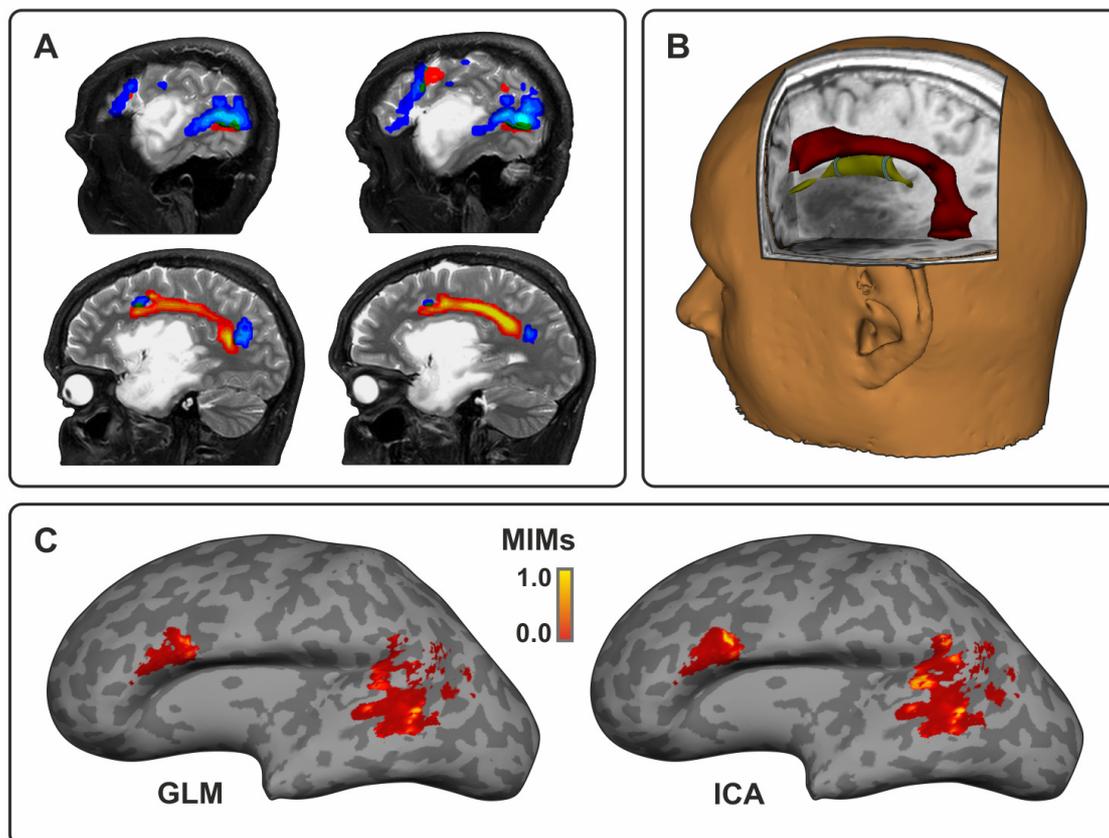
Paradigma des Benennens von Objekten nach Beschreibungen („Was trägt ein König auf dem Kopf?“) korrelierte Komponenten, von denen die dem mutmaßlich dorsalen Strom der Sprachverarbeitung (Hickok & Poeppel, 2007) zuzuordnende rechtsdominant lateralisiert war (Abb. 42, links oben). Das den dorsalen Sprachstrom tragende Bogenbündel (*Fasciculus arcuatus*; Rolheiser *et al.*, 2011) wurde, um einen Zirkelschluß zu vermeiden, ausgehend von in die weiße Substanz unter dem *Sulcus semicircularis insulae* platzierten Masken (cf. Abb. 43) probabilistisch mit 106 Diffusionsrichtungen und Verzerrungskorrektur durch Phasenumkehr „getrackt“. Das anteriore Segment des Bogenbündels war links deutlich schwächer als rechts ausgebildet und die Projektion seiner Konnektivitäten auf die Hirnoberfläche korrelierte rechts besser als links mit den evozierten Sprachaktivierungen (Abb. 42, rechts oben). Daher half diese Untersuchung, die Rechtsdominanz des dem Broca-Areal homologen Bereichs der unteren Stirnhirnwindung zu untermauern. Die Indikation zu einer weiteren epilepsiechirurgischen Diagnostik und Therapie entfiel dann jedoch, da im Verlauf eine genetische Epilepsie gesichert wurde (Schubert-Bast *et al.*, 2013).



**Abbildung 42:** Korrespondenz von Sprach-fMRT-Aktivierungen und Arcuatus-konnektivitäten bei einem Epilepsiekranken mit rechtsdominantem Broca-Areal.

Bei dem zweiten Fall handelt es sich um einen Patienten mit einem niedriggradigen, links temporoinsulären Astrozytom (WHO Grad II). Hier rekonstruierten wir das Bogenbündel durch probabilistische Traktographie (*bedpostx* / *probtrackx*, beide Teil von FSL) ausgehend von anatomisch und

funktionell definierten *Seed*- und *Waypoint*-Masken. Um die funktionelle Relevanz des *Fasciculus arcuatus* für die evozierten fMRT-Aktivierungen zu untersuchen und die fMRT-Analyse zu optimieren, bildeten wir die *Minimum Intersection Maps* (MIMs; cf. Abb. 25 & 32) seiner Konnektivitäten mit den jeweiligen fMRT-Aktivierungen auf der Grenzfläche der Hirnrinde zur weißen Substanz (Abb. 43). Diese belegten eine etwas bessere Korrespondenz der Arcuatuskonnektivitäten mit den durch ICA als mit den durch GLM-Analyse gefundenen Aktivierungswahrscheinlichkeiten. Offenbar ist die ICA in diesem Falle besser geeignet, die relevanten Sprachaktivierungen zu erfassen.



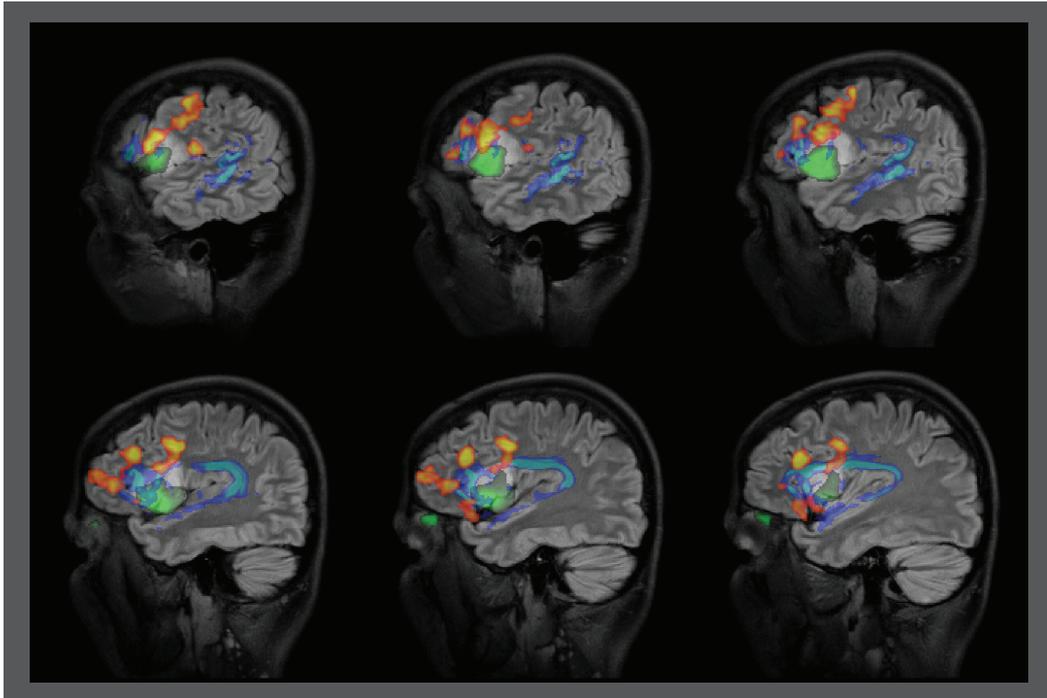
**Abbildung 43:** Sprachmapping und -traktographie bei einem Tumorpatienten mit einem links temporoinsulären Grad II Astrozytom. TFCE-Aktivierungen und probabilistisch mit funktionellem Seeding getracktes Bogenbündel (A). Gegenüberstellung mit dem Resultat (grün) nach anatomischem Seeding ausgehend von anatomischen Masken (hellgrün) in der weißen Substanz unter dem Sulcus semicircularis insulae (B). MIMs der Arcuatuskonnektivitäten mit den durch GLM und ICA detektierten Sprachaktivierungen (C).

Statistisch ist das durch eine geringere voxelweise Varianz der ICA-Dekomposition zu erklären. Dem Problem der Verbesserung der statistischen Inferenz speziell für präneurochirurgisches fMRT haben wir uns in der letzten Zeit verstärkt gewidmet. Hier sei nur kurz auf unsere diesbezüglichen Veröffentlichungen verwiesen (Johnson *et al.*, 2013; Durnez *et al.*, 2013). Die letztgenannte Publikation illustriert auch, wie paradigmengerechte ICA-Komponenten selektiert werden können. Aus physiologischer Sicht überrascht die Überlegenheit der ICA beim Sprachmapping kaum, da sie nicht wie das GLM mehr oder weniger die Annahme macht, daß über die gesamte Blockdauer das gleiche neuronale Aktivierungsniveau aufrechterhalten wird.

Die sehr fokalen MIM-Peaks in Abb. 43C lassen außerdem den Schluß zu, daß nur einige Arcuatusfasern Wernicke- und Broca-Areal direkt miteinander verbinden und stattdessen Relaystationen zwischengeschaltet sind. Dies wurde bereits früh vermutet (Monakow, 1905) und mittlerweile durch neuere Modelle zur Sprachverarbeitung unterstützt (Bernal & Ardila, 2009).

Ergebnisse der Diffusions-Traktographie und des fMRT-Mappings können mit denen anderer Verfahren wie der MR-Perfusion z.B. vom *Arterial Spin Labeling* (ASL), das ebenfalls EPI benutzt, multimodal kombiniert und in die Resektions- bzw. Biopsieplanung integriert werden (Abb. 44).

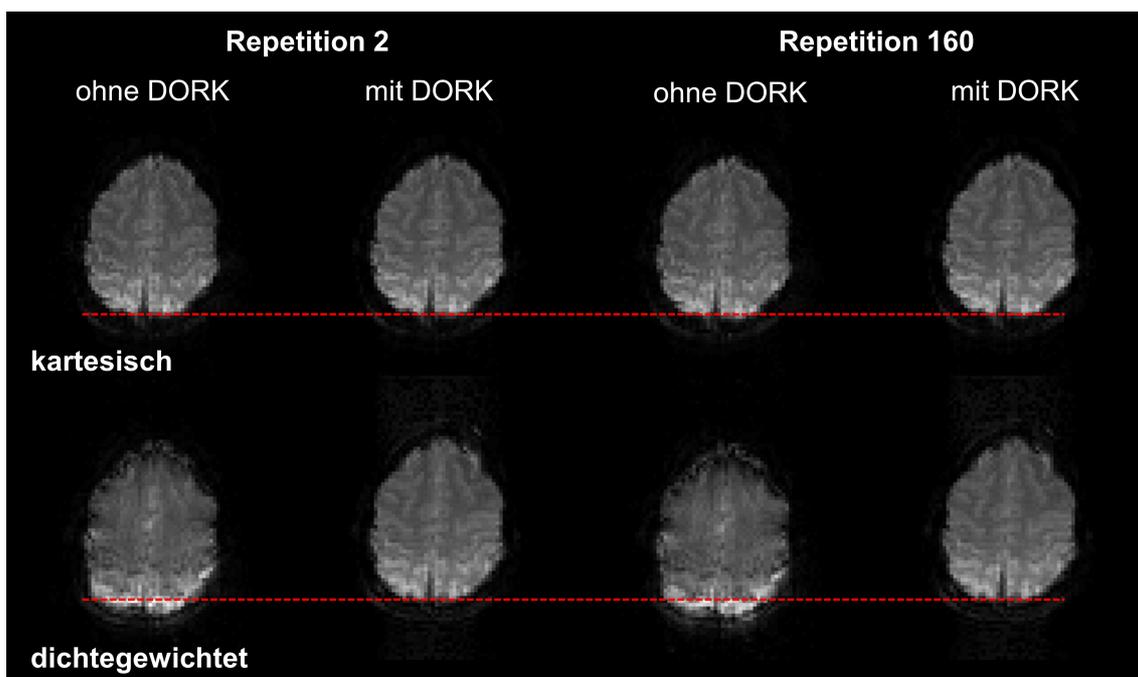
Wir haben geeignete Algorithmen implementiert, um diese Ergebnisse nach der Datenanalyse koregistriert zurück ins DICOM-Format zu konvertieren und gemeinsam routinemäßig in die Neuronavigation einzuspielen. Dadurch können eloquente Kortexareale bzw. Faserbahnen geschont und bei der Stereotaxie geeignete Biopsiebereiche gezielt angesteuert werden. Das Hauptaugenmerk muß im klinischen Kontext dabei auf der Vermeidung falsch-negativer Resultate liegen, was nur durch komplexe Analyseverfahren zu gewährleisten ist, da die Tumolvaskularisation u.a. verzögerte („paradoxe“) BOLD-Antworten bedingen und ein Perifokalödem die gerichtete Diffusion maskieren kann (Bartsch *et al.*, 2006; Bartsch *et al.*, 2013 [im Druck]).



**Abbildung 44:** Multimodale Integration von Sprach-fMRT ([rot-gelb]), Traktographie ([blau-hellblau]) und ASL-Hyperperfusion ([grün-hellgrün]) bei einem nicht komplett resektablem, links frontoinsulärem Gliom zur Planung und Navigation einer erweiterten Biopsie.

In Zukunft wird es darauf ankommen, die Fortschritte innovativer MR-Verfahren wie dargestellt in konkrete klinische Anwendungen zu übertragen und ihren patientenbezogenen Nutzen zu dokumentieren. Hinsichtlich der Diffusions- und fMRT ist dazu eine Verbesserung der SNR des EPI von Vorteil, da dies die Detektion minimaler ultrastruktureller und funktioneller Signalveränderungen unter pathologischen Bedingungen zweifellos erleichtert. Dieses Ziel hatten wir uns mit unserer letzten hier vorgestellten Arbeit zur Implementierung und ersten Evaluation einer k-Raum dichtegewichteten EPI-Sequenz gesetzt (Zeller *et al.*, 2013). Die Dichtegewichtung des k-Raums kann auf verschiedene Kontraste angewendet werden (d.h. ist nicht mit der Protonendichtewichtung zu verwechseln) und wurde von uns für eine *single-shot* GE-EPI Sequenz umgesetzt. Diese wies gegenüber einer kartesischen GE-EPI ohne Dichtegewichtung des k-Raums bei sonst gleichen Akquisitionsparametern (was den erreichbaren Vorteil der Dichtegewichtung sogar noch vermindert) signifikant höhere räumliche und zeitliche SNR wie auch BOLD-Aktivierungen auf (*cf.* Abb. 34 & 35). Der von uns detektierte Zuwachs blieb jedoch unter dem von einer anderen Arbeitsgruppe auf der Jahrestagung

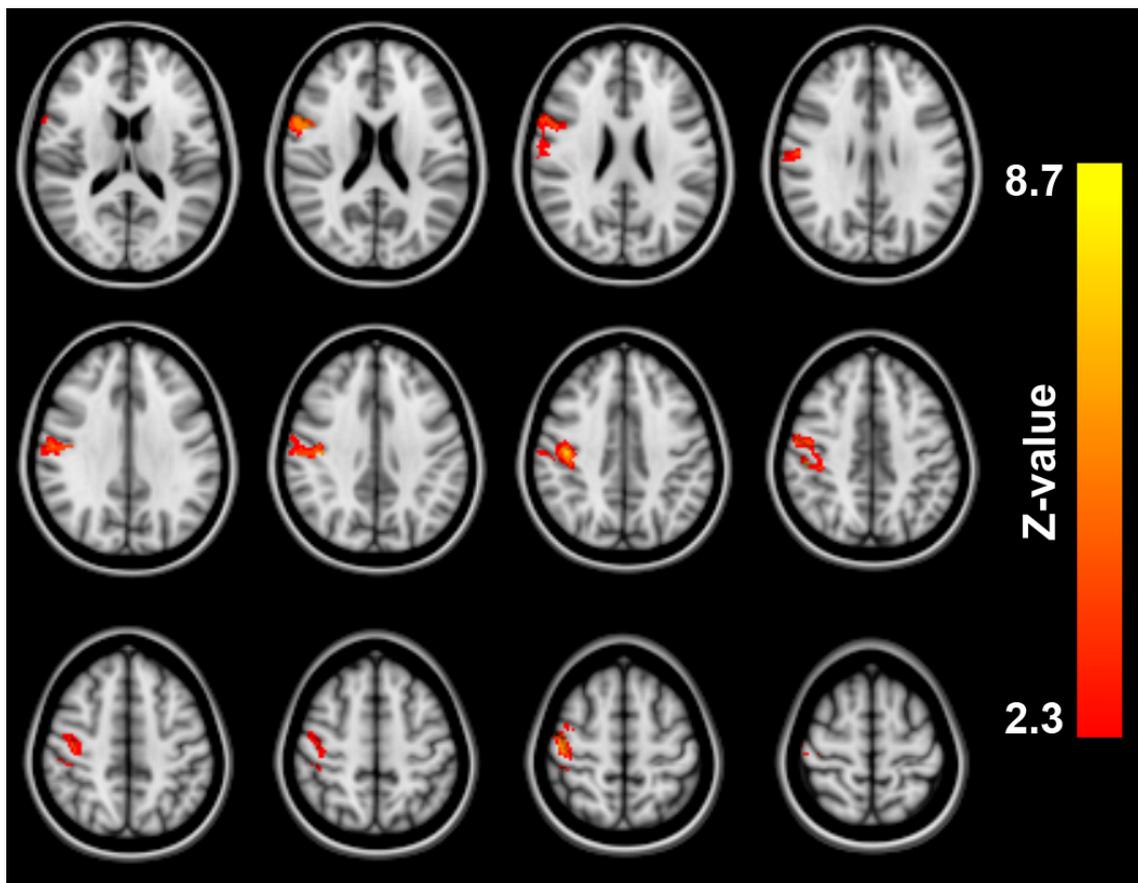
der ISMRM berichteten (Kasper *et al.*, 2013). Allerdings wenden diese Autoren unserer Ansicht nach durch ihre Rekonstruktion bei dichtegewichtetem EPI den Gauß-Filter praktisch zweimal an. Dadurch verbessert sich die SNR der Dichtegewichtung automatisch übermäßig und sie ist dann nicht mehr mit den kartesischen Aufnahmen zu vergleichen. Dennoch haben wir in unserer Publikation verschiedene mögliche Gründe dafür diskutiert, warum der Zuwachs an zeitlicher SNR und BOLD-Sensitivität bei uns noch begrenzt blieb. Nach der Veröffentlichung stellten wir aber fest, daß insbesondere die Korrektur physiologisch induzierter, dynamischer *off-resonance* Effekte im k-Raum (DORK; Pfeuffer *et al.*, 2002) die Ergebnisse dramatisch verbessert, da diese sich v.a. in dichtegewichteten EPIs niederschlagen und mehr als in kartesischen EPIs zu Verschiebungen und Intensitätssprüngen führen (Abb. 45).



**Abbildung 45:** Kartesisches und dichtegewichtetes EPI ohne und mit DORK-Korrektur. Dynamische *off-resonance* Effekte im k-Raum nehmen in den EPI-Repetitionen über die Zeit zu und betreffen Dichtegewichtung deutlich stärker.

Mit Korrektur dynamischer *off-resonance* Effekte verzehnfacht sich das Volumen des auf den primären sensomotorischen Kortex fallenden Clusters, der in der erwarteten Lokalisation kontralateral zum Fingertapping bei dichtegewichtetem mehr als bei kartesischem EPI aktiviert wird. Die korrespondierende Irrtumswahrscheinlichkeit des Vorteils der Dichtegewichtung

verringert sich dabei um elf Zehnerpotenzen (was erkennbar wird am Anstieg der maximalen Z-Werte in Abb. 46 gegenüber Abb. 35). Dieser theoretisch vorhergesagte und damit empirisch belegte Gewinn an BOLD-Sensitivität ist so substantiell, daß er selbst bei Berücksichtigung unserer kleinen Fallzahl einem realen Effekt entsprechen sollte. Wir werden versuchen, ihn an einer größeren Stichprobe und mit Messungen im *resting state* zu replizieren und zu validieren. Da die Dichtegewichtung des k-Raums von EPI auf Diffusionsmessungen übertragen und mit den neuen Verfahren der Multiplex-Akzeleration (Feinberg *et al.*, 2010) kombiniert werden kann, gehen wir davon aus, daß sie sich bald verbreiten und in naher Zukunft gezielt für Diffusions- und fMRT angewendet werden wird. Damit würde diese Arbeit zur Entwicklung neuer MR-Verfahren beitragen, die die Detektion minimaler ultrastruktureller und funktioneller zerebraler Veränderungen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen nachhaltig verbessern können.



**Abbildung 46:** Differentieller Effekt von dichtegewichtetem gegenüber kartesischem EPI ( $Z > 2.3$ , FWER-korrigierte  $p_{(FP)} \leq 0.05$ ) beim Fingertapping links von 5 Probanden nach DORK-Korrektur (cf. Abb. 35 ohne diese).

#### 4 LITERATURVERZEICHNIS, DAZUGEHÖRIGE INTERNETLINKS UND DIGITALE VERSION DIESER ARBEIT

Adalsteinsson, E., Sullivan, E. V., Mayer, D., Pfefferbaum, A. (2006). In vivo quantification of ethanol kinetics in rat brain. Neuropsychopharmacology 31: 2683 – 2691.

Agartz, I., Brag, S., Franck, J., Hammarberg, A., Okugawa, G., Svinhufvud, K., and Bergman, H. (2003). MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. Alcohol Alcohol 38: 71 – 78.

American Association for the Advancement of Science (2006). EurekaAlert! AAS. [Link 11](#)

Arnold, F. (1838). Bemerkungen über den Bau des Hirns und Rückenmarks nebst Beiträgen zur Physiologie des zehnten und elfften Hirnnerven, mehreren kritischen Mittheilungen so wie verschiedenen pathologischen und anatomischen Beobachtungen. p. 93. Im Verlage von S. Höhr, Zürich.

Bandettini, P. A., Jesmanovic, A., Van Kylen, J., Birn, R. M., Hyde, J. S. (1998). Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. Magn Reson Med 39: 410 – 416.

Bartsch, A. J. (2007). EPI-Geräusche klinisch nutzbar gemacht: Objektiver fMRT-Nachweis von Hörvermögen allein mit dem Scanner. Kurt-Decker-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR). [Link 12](#)

Bartsch, A. (2012). FMRI made simple: Can the audio signal externally trigger the MR scanner for precise temporal synchronization with visual and auditory FMRI-paradigms? Kongresspublikation neuroRad P077, 47. Jahrestagung der DGNR. Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 978-3-13-146904-5.

Bartsch, A. J., Knaus, C., Günthner-Lengsfeld, T., Mueller, J., Bendszus, M., Homola, G., Solymosi, L., Zimmerling, M., Teissl, C., Kremser, C., Preibisch, C., and Hofmann, E. (2002): Funktionelle Kernspinresonanz der Hörbahn vor cochleären Implantationen. RöFo Fortschr Röntgenstr 174, 789 – 790.

Bartsch, A. J., and Specht, K. (2003). Detection of the scanner's genuine gradient noise by functional echo planar imaging. Riv Neuroradiol 16: 995 – 1000.

Bartsch, A. J., Bendszus, M., DeStefano, N., Homola, G., and Smith, S. (2004). Extending SIENA for a multi-subject statistical analysis of longitudinal cerebral edge shifts: substantiation of early brain regeneration through abstinence from alcoholism. NeuroImage 22: S49. ([Link 13](#))

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Solymosi, L., and Bendszus, M. (2006). Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. J Magn Reson Imaging 23: 921 – 932.

Bartsch, A. J., Homola, G., Thesen, S., Sahmer, P., Keim, R., Beckmann, C. F., Biller, A., Knaus, C., and Bendszus, M. (2007a). Scanning for the scanner: FMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging. NeuroImage 35: 234 – 243.

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., Jenkinson, M., De Stefano, N., Solymosi, L., and Bendszus, M. (2007b). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 130: 36 – 47.

Bartsch, A. J., Beckmann, C. F., Solymosi, L., and Bendszus, M. (2008). Endovascular occlusion of aneurysms using a new bioactive coil: a matched pair analysis with bare platinum coils. Response to Letter by Drs. Cloft and Kallmes. *Stroke* 39: e30 – 31.

Bartsch, A. J., Biller, A., Behrens, T. E., Homola, G., Solymosi, L., and Gallichan, D. (2009a). "Bad vibes" in diffusion EPI: Achilles' heel of high-field/gradient MR-scanners? *Neuroradiologie up2date* 1: 140.

Bartsch, A. J., Biller, A., Homola, G., Miller, K., Solymosi, L., and Gallichan, D. (2009b). TREMR (Table-Resonance Elastography with MR) for mechanical brain and tumor tissue characterization. *Neuroradiologie up2date* 1: 147.

Bartsch, A. J., Wolf, M., Biller, A., Miller, K., Gallichan, D., and Bendszus, M. (2011a). 'TREMing' ab ovo ad cerebrum – a novel diagnostic touch? Kongresspublikation *neuroRad* V070, 46. Jahrestagung der DGNR. Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 978-3-13-146903-8.

Bartsch, A. J., Wolf, M., Biller, A., Bendszus, M., Miller, K., Gallichan, D., and Haller, S. (2011b). 'TREMing' ab ovo ad cerebrum – a novel diagnostic touch to differentiate low-grade gliomas from focal cortical dysplasias? *Neuroradiology* 53 (Suppl 1): S57 – 58.

Bartsch, A., Biller, A., Choli, A., Blaimer, M., Bendszus, M., and Jakob, P. (2012a). Reducing the HF-Burden: SAR-friendly Neuroimaging by Combined Acquisition Techniques (CAT) of TSE and EPI. Kongresspublikation *neuroRad* P01, 47. Jahrestagung der DGNR. Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 978-3-13-146904-5.

Bartsch, A., Bäumer, P., Kahana, Y., Kots, A., Biller, A., van de Weyer P. S., and Bendszus, M. (2012b). Ear-selective fMRI-Audiometry by Active Noise Cancellation (ANC). Kongresspublikation *neuroRad* V072, 47. Jahrestagung der DGNR. Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 978-3-13-146904-5.

Bartsch, A. J., Biller, A., and Homola, G. (2013 [im Druck]). Presurgical tractography applications. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.), 2<sup>nd</sup> edition, pp. 531-568. Elsevier Academic Press, Amsterdam. ISBN 978-0-12-396460-1.

Bartsch, A. J., Jbabdi, S., and Geletneky K. (2013a). The temporo-parietal fiber intersection area (TPFIA) and Wernicke's perpendicular fasciculus (WpF). *Neurosurgery* 73(2): E381-382.

Battaglini, M., Giorgio, A., Stromillo, M. L., Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Federico, A., and De Stefano, N. (2009). Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 282(1-2): 55 – 60.

Becker, J.A., Hedden, T., Carmasin, J., Maye, J., Rentz, D.M., Putcha, D., Fischl, B., Greve, D.N., Marshall, G.A., Salloway, S., Marks, D., Buckner, R. L., Sperling, R. A., and Johnson, K. A. (2011). Amyloid-beta associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Ann Neurol* 69: 1032 – 1042.

- Beckmann, C. F., and Smith, S. M. (2004). Probabilistic independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging. IEEE Trans on Medical Imaging 23: 137 – 152.
- Beckmann, C. F., and Smith, S. M. (2005). Tensorial Extensions of independent Component Analysis for multisubject fMRI Analysis. NeuroImage 25: 294 – 311.
- Behrens, T. E., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F., Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? NeuroImage 34: 144 – 155.
- Bendszus, M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G., Warmuth-Metz, M., Bartsch, A. J., Engels, S., Böning, J., and Solymosi, L. (2001). Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. AJNR Am J Neuroradiol 22: 1926 – 1932.
- Bennett, M. R., and Hacker, P. M. S. (2003). Philosophical Foundations of Neuroscience. Blackwell Publishing, Malden. ISBN 978-1-4051-0838-6.
- Berl, M., Walker, L., Sarlls, J., and Pierpaoli, C. (2012). Investigation of vibration induced artifacts in clinical diffusion weighted imaging of the brain. Proc Intl Soc Mag Reson Med 20: 3740. [Link 14](#)
- Bernal, B., and Ardila, A. (2009) The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. Brain 132(9):2309 – 2316.
- Bernal-Rusiel, J.L., Greve, D.N., Reuter, M., Fischl, B., and Sabuncu, M.R. (2012). Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. NeuroImage 66C: 249 – 260.
- Biller, A., Bartsch, A. J., Homola, G., Solymosi, L., and Bendszus, M. (2009). The effect of ethanol on human brain metabolites longitudinally characterized by proton MR-spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab 29: 891 – 902.
- Biller, A., Reuter, M., Patenaude, B., Homola, G., Bendszus, M., and Bartsch, A. J.. Osmoregulation of the human brain monitored by in vivo MRI. PLoS One (eingereicht).
- Biller, A., Choli, M., Blaimer, M., Breuer, F. A., Jakob, P. M., and Bartsch, A. J.. 3 Telsa MRI at low SAR using a Combined Acquisition Technique (CAT) applied to Multiple Sclerosis. PLoS One (under review).
- Bland, J. M., and Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1(8476): 307 – 310.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Sheline, Y. I., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Morris, J. C., and Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. J Neurosci 25(34):7709 – 7717.

Burdach, K. F. (1822). Von Baue und Leben des Gehirns. Zweyter Band, p. 130. Dyk, Leipzig.

Burri, R., Steffen, C., and Herschkowitz, N. (1991). N-acetyl-L-aspartate is a major source of acetyl groups for lipid synthesis during rat brain development. Dev Neurosci 13: 403 – 411.

Calder, A. J., and Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. Nat Rev Neurosci 6(8): 641 – 651.

Cantlon, J. F., Platt, M. L., and Brannon, E. M. (2009). Beyond the number domain. Trends Cogn Sci 13(2): 83 – 91.

Carlen, P. L., Wortzman, G., Holgate, R. C., Wilkinson, D. A., and Rankin, J. C. (1978). Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. Science 200(4345): 1076 – 1078.

Cardenas, V. A., Studholme, C., Gazdzinski, S., Durazzo, T.C., and Meyerhoff, D. J. (2007). Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. NeuroImage 34(3): 879 – 887.

Carter, A. J., Muller, R. E., Pschorn, U., and Stransky, W. (1995). Preincubation with creatine enhances levels of creatine phosphate and prevents anoxic damage in rat hippocampal slices. J Neurochem 64: 2691 – 2699.

CBC News (2006). [Link 15](#)

Charness, M. E. (2007). Abstinence Restores the Alcoholic Brain. [Link 16](#)

Chen, C. K., Chiueh, T. D., and Chen, J. H. (1999). Active cancellation system of acoustic noise in MR imaging. IEEE Trans Biomed Eng 46(2):186 – 191.

Chen, G., Ma, C., Bower, K. A., Shi, X., Ke, Z., and Luo, J. (2007). Ethanol promotes endoplasmic reticulum stress-induced neuronal death: Involvement of oxidative stress. J Neurosci Res 86: 937 – 946.

Choli, M., Blaimer, M., Breuer, F. A., Ehse, P., Speck, O., Bartsch, A. J., and Jakob, P. M. (2013). Combined acquisition technique (CAT) for high-field neuroimaging with reduced RF power. MAGMA 26(4): 411 – 418.

Compston, A. (2007). Editorial. Brain 130: 1 – 3.

Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS) 103(37): 13848 – 13853.

de Groot, M., Vernooij, M. W., Klein, S., Ikram, M. A., Vos, F. M., Smith, S. M., Niessen, W. J., Andersson, J. L. (2013). Improving alignment in Tract-based spatial statistics: evaluation and optimization of image registration. NeuroImage 76: 400 – 411.

De Stefano, N., Jenkinson, M., Guidi, L., Bartolozzi, M., Federico, A., and Smith, S. (2003). Voxel-level cross-subject statistical analysis of brain atrophy in early relapsing remitting MS patients. Proc Intl Soc Mag Reson Med 2: 2625. ([Link 17](#))

Dickson, J. M., Weavers, H. M., Mitchell, N., Winter, E. M., Wilkinson, I. D., Van Beek, E. J., Wild, J. M., and Griffiths, P. D. (2005). The effects of dehydration on brain volume -- preliminary results. Int J Sports Med 26: 481 – 485.

Douaud, G., Behrens, T. E., Poupon, C., Cointepas, Y., Jbabdi, S., Gaura, V., Golestani, N., Krystkowiak, P., Verny, C., Damier, P., Bachoud-Lévi, A. C., Hantraye, P., and Remy, P. (2009). In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Huntington's disease. NeuroImage 46(4): 958 – 966.

Douaud, G., Jbabdi, S., Behrens, T. E., Menke, R. A., Gass, A., Monsch, A. U., Rao, A., Whitcher, B., Kindlmann, G., Matthews, P. M., and Smith, S. (2011). DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. NeuroImage 55(3): 880 – 890.

Duning, T., Kloska, S., Steinstrater, O., Kugel, H., Heindel, W., and Knecht, S. (2005). Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. Neurology 64: 548 – 550.

Durnez, J., Moerkerke, B., Bartsch, A., and Nichols, T. (2013). Alternative based thresholding with application to presurgical fMRI. Cogn Affect Behav Neurosci (CABN) [in press].

Eickhoff, S., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., and Zilles, K. (2005). A new SPM Toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. NeuroImage 25: 1325 – 1335.

Falkenburg, B. (2012). Mythos Determinismus. Wieviel erklärt uns die Hirnforschung? Springer Verlag, Heidelberg. ISBN 978-3-642-25097-2.

Feinberg, D. A., Moeller, S., Smith, S. M., Auerbach, E., Ramanna, S., Gunther, M., Glasser, M. F., Miller, K. L., Ugurbil, K., and Yacoub, E. (2010). Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging. PLoS One 5: e15710.

Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., Matthews, P. M., Beckmann, C. F., and Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS) 106(17):7209 – 7214.

Fins, J. J. (2011). Neuroethics, neuroimaging, and disorders of consciousness: promise or peril? Trans Am Clin Climatol Assoc 122: 336 – 346.

Fins, J. J., Illes, J., Bernat, J. L., Hirsch, J., Laureys, S., and Murphy, E. (2008). Neuroimaging and disorders of consciousness: envisioning an ethical research agenda. Am J Bioeth 8(9): 3 – 12.

Fischl, B., and Dale, A.M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS) 97: 11050 – 11055.

Fleck, L. (2011). Denkstile und Tatsachen. Gesammelte Schriften und Zeugnisse. Hrsg. v. Werner, S. und Zittel, K.. suhrkamp taschenbuch wissenschaft 1953. Suhrkamp Verlag, Berlin. ISBN 978-3-518-29553-3.

Freeman, J. B., Rule, N. O., Adams, R. B. Jr., and Ambady, N. (2009). The neural basis of categorical face perception: graded representations of face gender in fusiform and orbitofrontal cortices. Cereb Cortex 20: 1314 – 1322.

Freund, W., Faust, S., Birklein, F., Gaser, C., Wunderlich, A. P., Müller, M., Billich, C., Juchems, M. S., Schmitz, B. L., Grön, G., and Schütz, U. H. (2012). Substantial and reversible brain gray matter reduction but no acute brain lesions in ultramarathon runners: experience from the TransEurope-FootRace Project. BMC Med 10: 170.

Friedrich, J. (2008). Implementierung, Optimierung und Vergleich modifizierter Sparse-Sampling-Algorithmen zur Darstellung auditorischer Areale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie. Diplomarbeit. Medizinische Fakultät. Klinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie. Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg. (Betreuer: Dr. rer. nat. M. Knoergen, verantwortlicher Hochschullehrer Prof. Dr. rer. nat. J. Balbach).

Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Mon, A., Yeh, P. H., and Meyerhoff, D. J. (2010). Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics--a multimodality magnetic resonance study. Brain 133: 1043 – 1053.

Gallichan, D., Robson, M. D., Bartsch, A. J., and Miller, K. L. (2009). TREMR: Table-resonance Elastography with MR. Magn Res Med 62: 815 – 821.

Gallichan, D., Scholz, J., Bartsch, A. J., Behrens, T. E., Robson, M. D., and Miller, K. L. (2010). Addressing a systematic vibration artefact in diffusion-weighted MR images. Hum Brain Mapp 31: 193 – 202.

Greiser, A., and von Kienlin, M. (2003). Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding. Magn Reson Med 50: 1266–1275.

Greve, D. N., Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. NeuroImage 48: 63 – 72.

Hall, D. A., Haggard, M. P., Akeroyd, M. A., Palmer, A. R., Summerfield, A. Q., Elliott, M. R., Gurney, E. M., Bowtell, R. W. (1999). "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. Hum. Brain Mapp 7: 213 – 223.

Haller, S., Bartsch, A. J., Radue, E. W., Klarhofer, M., Seifritz, E., and Scheffler, K. (2005). Effect of fMRI acoustic noise on non-auditory working memory task: comparison between continuous and pulsed sound emitting EPI. MAGMA 18: 263 – 271.

Haller, S., Homola, G. A., Scheffler, K., Beckmann, C. F., and Bartsch, A. J. (2009). Background gradient noise and non-auditory BOLD activations: A data-driven perspective. Brain Res 1282: 74 – 83.

Haller, S., Nguyen, D., Rodriguez, C., Emch, J., Gold, G., Bartsch, A., Lovblad, K. O., and Giannakopoulos, P. (2010a). Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. J Alzheimers Dis 22: 315 – 327.

- Haller, S., Bartsch, A., Nguyen, D., Rodriguez, C., Emch, J., Gold, G., Lovblad, K. O., and Giannakopoulos, P. (2010b). Cerebral microhemorrhage and iron deposition in mild cognitive impairment: susceptibility-weighted MR imaging assessment. Radiology 257: 764 – 773.
- Harms, M. P., Melcher, J. R. (2003). Detection and quantification of a wide range of fMRI temporal responses using a physiologically-motivated basis set. Hum Brain Mapp 20: 168 – 183.
- Hassler, F. (2012). Neuromythologie. Eine Streitschrift gegen die Deutungsmacht der Hirnforschung. [transcript] XTEXTE. Transcript Verlag, Bielefeld. ISBN 978-3-8376-1580-7.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., and Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci 4(6): 223 – 233.
- Hickok, G., and Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 8(5):393 – 402.
- Hiltunen, J., Hari, R., Jousmäki, V., Müller, K., Sepponen, R., and Joensuu, R. (2006). Quantification of mechanical vibration during diffusion tensor imaging at 3 T. NeuroImage 32(1): 93 – 103.
- Hofstadter, D. R. (1979). Gödel, Escher, Bach: An eternal golden braid. Basic Books, New York. ISBN 978-0-465-02656-2.
- Homola, G. A., Jbabdi, S., Beckmann, C. F., and Bartsch, A. J. (2012). A brain network processing the age of faces. PLoS One 7: e49451.
- Hout, D. I. (2011). The principle of reciprocity. J Magn Reson 213(2): 344 – 346.
- Jbabdi, S., Behrens, T. E., and Smith, S. M. (2010). Crossing fibres in tract-based spatial statistics. NeuroImage 49(1): 249 – 256.
- Jbabdi, S., Behrens, T. E. (2012). Specialization: the connections have it. Nat Neurosci 15: 171 – 172.
- Jbabdi, S., Sotiropoulos, S. N., Behrens, T. E. (2013). The topographic connectome. Curr Opin Neurobiol 23(2): 207 – 215.
- Johansen-Berg, H. (2009). [Link 18](#)
- Johansen-Berg, H., Behrens, T. E., Robson, M. D., Drobnyak, I., Rushworth, M. F., Brady, J. M., Smith, S. M., Higham, D. J., and Matthews, P. M. (2004). Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS) 101(36):13335 – 13340.
- Johnson, T. D., Liu, Z., Bartsch, A. J., and Nichols, T. E. (2013). Bayesian non-parametric Potts model with application to pre-surgical FMRI data. Stat Methods Med Res 22: 364 – 381.

Jones, E. G., and Mendell, L. M. (1990). Assessing the decade of the brain. Science 284(5415): 739.

Joos, A., Kloppel, S., Hartmann, A., Glauche, V., Tuscher, O., Perlov, E., Saum, B., Freyer, T., Zeeck, A., and Tebartz van Elst, L. (2010). Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. Psychiatry Res 182: 146 – 151.

Jost, G., Harting, I., and Heiland, S. (2005) Quantitative single-voxel spectroscopy: the reciprocity principle for receive-only head coils. J Magn Reson Imaging 21(1): 66 – 71.

Kasper, L., Haeberlin, M., Dietrich, B. E., Gross, S., Barmet, C., Ruff, C. C., Stephan, K. E., and Pruessmann, K. P. (2013). Analysis of BOLD Sensitivity in Matched Filter fMRI. Proc Intl Soc Mag Reson Med 21: 3332. [Link 19](#)

Kempton, M. J., Ettinger, U., Schmechtig, A., Winter, E. M., Smith, L., McMorris, T., Wilkinson, I. D., Williams, S. C., and Smith, M. S. (2009). Effects of acute dehydration on brain morphology in healthy humans. Hum Brain Mapp 30(1): 291 – 298.

Kempton, M. J., Ettinger, U., Foster, R., Williams, S. C., Calvert, G. A., Hampshire, A., Zelaya, F. O., O'Gorman, R. L., McMorris, T., Owen, A. M., and Smith, M. S. (2011). Dehydration affects brain structure and function in healthy adolescents. Hum Brain Mapp 32(1): 71 – 79.

Kreis, R., Slotboom, J., Pietz, J., Jung, B., and Boesch, C. (2001). Quantitation of localized (31)P magnetic resonance spectra based on the reciprocity principle. J Magn Reson 149(2): 245 – 250.

Laureys, S., Boly, M., and Maquet, P. (2006a). Tracking the recovery of consciousness from coma. J Clin Invest 116(7): 1823 – 1825.

Laureys, S., Giacino, J. T., Schiff, N. D., Schabus, M., and Owen, A. M. (2006b). How should functional imaging of patients with disorders of consciousness contribute to their clinical rehabilitation needs? Curr Opin Neurol 19(6): 520 – 527.

LA Times (2006). [Link 20](#)

LA Times (2013). [Link 21](#)

Lishman, W. A. (1981). Cerebral disorder in alcoholism: syndromes of impairment. Brain 104: 1 – 20.

Mainzer, K. (1984): Kopenhagener Deutung. In: Enzyklopädie Philosophie und Wissenschaftstheorie. Band 2 H-O. Mittelstraß, J. (Hrsg.), p. 469. Bibliographisches Institut, Mannheim. ISBN 3-411-01604-3.

Majid, D. S., Stoffers, D., Sheldon, S., Hamza, S., Thompson, W. K., Goldstein, J., Corey-Bloom, J., and Aron, A. R. (2011). Automated structural imaging analysis detects premanifest Huntington's disease neurodegeneration within 1 year. Mov Disord 26(8): 1481 – 1488.

Mansfield, P. (1977). Multi-Planar Image Formation Using NMR Spin Echoes. J Phys C 10: L55 – L58.

Mason, G. (2007). Get sober; stay sober. Brain 130: 8 – 9 (s.a. Compston, A., pp. 1-3 in der gleichen Ausgabe).

Mathiak, K., Rapp, A., Kircher, T. T., Grodd, W., Hertrich, I., Weiskopf, N., Lutzenberger, W., and Ackermann, H. (2002). Mismatch responses to randomized gradient switching noise as reflected by fMRI and whole-head magnetoencephalography. Hum Brain Mapp 16: 190 – 195.

Metro News (2006). [Link 22](#)

Monakow, C. (1905). Gehirnpathologie. 2. Auflage. Band I, s. 68. Hölder, Wien.

Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., and Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. NeuroImage 13: 684 – 701.

Münch, R. (2011). Akademischer Kapitalismus. Über die politische Ökonomie der Hochschulreform. Erste Auflage. edition suhrkamp 2633. Suhrkamp Verlag, Berlin. ISBN 978-3-518-12633-2.

Ng, M., Ciaramitaro, V. M., Anstis, S., Boynton, G. M., and Fine, I. (2006). Selectivity for the configural cues that identify the gender, ethnicity, and identity of faces in human cortex. Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS) 103(51): 19552 – 19557.

Nichols, T. E., and Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. Hum Brain Mapp 15(1): 1 – 25.

Nunes, M. C., Roy, N. S., Keyoung, H. M., Goodman, R. R., McKhann, G. 2nd, Jiang, L., Kang, J., Nedergaard, M., and Goldman, S. A. (2003). Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. Nat Med 9: 439 – 447.

Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., and Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 14(1): 68 – 78.

Patenaude, B., Smith, S.M., Kennedy, D.N., and Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. NeuroImage 56: 907 – 922.

Pfeuffer, J., Van de Moortele, P. F., Ugurbil, K., Hu, X., and Glover G. H. (2002). Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging. Magn Reson Med 47(2): 344 – 53.

Reuter, M., Rosas, H.D., and Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. NeuroImage 53: 1181 – 1196.

Reuter, M., and Fischl, B. (2011). Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. NeuroImage 57: 19 – 21.

Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D., and Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. NeuroImage 61: 1402 – 1418.

Reuters (2006). [Link 23](#)

Rolheiser, T., Stamatakis, E. A., and Tyler, L. K. (2011). Dynamic processing in the human language system: synergy between the arcuate fascicle and extreme capsule. J Neurosci 31(47): 16949 – 16957.

Roser, W., Steinbrich, W., Radue, E. W. (1997). Results and consequences of frequent quality control of quantitative clinical 1H-MR-spectroscopy. RöFo Fortschr Röntgenstr 166(6): 554 – 557.

Saygin, Z. M., Osher, D. E., Koldewyn, K., Reynolds, G., Gabrieli, J. D., and Saxe, R. R. (2011). Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. Nat Neurosci 15: 321 – 327.

Seifritz, E., Esposito, F., Hennel, F., Mustovic, H., Neuhoff, J. G., Bilecen, D., Tedeschi, G., Scheffler, K., Di Salle, F. (2002). Neural processing in the human auditory cortex. Science 297: 1706 – 1708.

Seifritz, E., Di Salle, F., Esposito, F., Herdener, M., Neuhoff, J. G., Scheffler, K. (2006). Enhancing BOLD response in the auditory system by neurophysiologically tuned fMRI sequence. NeuroImage 29: 1013 – 1022.

Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E., and Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. Nat Neurosci 12(11): 1370 – 1371.

Schroth, G., Naegele, T., Klose, U., Mann, K., and Petersen, D. (1988). Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. Neuroradiology 30(5): 385 – 389.

Schubert-Bast, S., Reuner, G., Wiemer-Kruel, A., Bartsch, A., Seitz, A., Biskup, S., and Bast, T. (2013). Rebel without a cause – paroxysmal behavioural alterations of an adolescent. Book of Abstracts. 8. Gemeinsame Dreiländertagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie.

Schwarzbauer, C., Davis, M.H., Rodd, J.M., Johnsrude, I. (2006). Interleaved silent steady state (ISSS) imaging: a new sparse imaging method applied to auditory FMRI. NeuroImage 29: 774 – 782.

Shear, P. K., Jernigan, T. L., and Butters, N. (1994). Volumetric magnetic resonance imaging quantification of longitudinal brain changes in abstinent alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 18(1): 172 – 6. Erratum in: Alcohol Clin Exp Res 18(3): 766.

Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., and De Stefano, N. (2000). Brain Atrophy Analysis Using Single- and Multiple-Time-Point Data. FMRIB Technical Report TR01SMS1. [Link 24](#)

Smith, S. M., De Stefano, N., Jenkinson, M., and Matthews, P. M. (2001). Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. J Comput Assist Tomogr 25: 466 – 75.

Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., and De Stefano N. (2002). Accurate, robust and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. NeuroImage 17: 479 – 489.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Bartsch, A. J., Matthews, P. M., and Behrens, T. E. (2006a). Tract-Based Spatial Statistics: Voxelwise Analysis of Multi-Subject Diffusion Data. Proc Intl Soc Mag Reson Med 5: 00443. ([Link 25](#))

Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Mackay, C., Behrens, T. E. J., and Bartsch, A. J. (2006b). Voxelwise Analysis of FA Data: Session and Subject Variability, Gaussianity and Dependence on Acquisition. Proc Intl Soc Mag Reson Med 5: 1063. ([Link 26](#), [Link 27](#))

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., and Behrens, T. E. (2006c). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. NeuroImage 31: 1487 – 1505.

Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Rueckert, D., Nichols, T. E., Miller, K. L., Robson, M. D., Jones, D. K., Klein, J. C., Bartsch, A. J., and Behrens, T. E. (2007a). Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. Nat Protoc 2: 499 – 503.

Smith, S. M., Rao, A., De Stefano, N., Jenkinson, M., Schott, J. M., Matthews, P. M., and Fox, N. C. (2007b). Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in Alzheimer's disease: cross-validation of BSI, SIENA and SIENAX. NeuroImage 36: 1200 – 1206.

Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B. A., Possnert, G., Mash, D. C., Druid, H., and Frisén, J. (2013). Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. Cell 153(6): 1219 – 1227.

Streitbürger, D. P., Möller, H. E., Tittgemeyer, M., Hund-Georgiadis, M., Schroeter, M. L., and Mueller, K. (2012). Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry. PLoS One 7: e44195.

Suga, M., Obata, T., Ikeda, H., Ozawa, S., Koyama, A., Wakayama, T., and Kishimoto, R. (2013). MR Elastography Using Switching-Gradient-Induced Vibration of the Patient Table - Assessment of Reproducibility. Proc Intl Soc Mag Reson Med 21: 2436. [Link 28](#)

Sullivan, L. H. (1896). The Tall Office Building Artistically Considered. Lippincott's Magazine (March 1896): 403 – 409.

Tootell, R. B., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Malach, R., Born, R. T., Brady, T. J., Rosen, B. R., and Belliveau, J. W. (1995). Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. J Neurosci 15: 3215 – 3230.

- Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G., and Noble, M. (1992). Specific expression of N-Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. J Neurochem 59: 55 – 61.
- Varon, S. (1987). Regeneration, Silicone Chamber Model. In: Adelman, G. (Ed.). *Encyclopedia of Neuroscience*. Volume II, pp. 1038 – 1039. Birkhäuser Verlag, Boston. ISBN 3-7643-3335-9.
- Victor, M., Adams, R. D., and Collins, G. H. (1989). *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Other Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Davis Publications, Philadelphia. ISBN 978-0803689213.
- Volk, B. (1989). Alkoholische Encephalopathien. In: Cervós-Navarro, J. & Ferszt, R. (Hrsg.). *Klinische Neuropathologie*. 6. Kap. Intoxikationen des Nervensystems, pp. 275 – 277. Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 3-13-723801-3.
- Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. Trends Cogn Sci 7(11): 483 – 488.
- Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., and Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. Brain 131:50 – 59.
- Watson, P., Head, K., Pitiot, A., Morris, P., and Maughan, R. J. (2010). Effect of exercise and heat-induced hypohydration on brain volume. Med Sci Sports Exerc 42: 2197-204.
- Wyss, M., and Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev 80: 1107 – 1213.
- Yeh, P. H., Simpson, K., Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., and Meyerhoff, D. J. (2009). Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) of diffusion tensor imaging data in alcohol dependence: abnormalities of the motivational neurocircuitry. Psychiatry Res 173(1): 22 – 30.
- Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T., Hahn, D., Köstler, H., and Bartsch, A. J. (2013). Boosting BOLD fMRI by k-space density weighted Echo Planar Imaging. PLoS One 8: e74501.
- Zipursky, R. B., Lim, K. C., and Pfefferbaum A. (1989). MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. Alcohol Clin Exp Res 13(5): 664 – 666.
- Zunke, C. (2004). *Das Subjekt der Würde. Kritik der deutschen Stammzelldebatte*. PapyRossa Hochschulschriften 52. PapyRossa Verlag, Köln. ISBN 3-89438-292-9.
- Zunke, C. (2008). *Kritik der Hirnforschung: Neurophysiologie und Willensfreiheit*. Akademie Verlag, Berlin. ISBN 978-3-05-004501-6.

## DAZUGEHÖRIGE INTERNETLINKS

- Link 1: <http://www.humanbrainproject.eu/>
- Link 2: <http://www.humanconnectomeproject.org/>
- Link 3: <http://www.whitehouse.gov/infographics/brain-initiative>
- Link 4: <http://www.nih.gov/science/brain/>
- Link 5: [http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/struc\\_seg.pdf](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/struc_seg.pdf)
- Link 6: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>
- Link 7: <http://s-provencher.com/pages/lcmodel.shtml>
- Link 8: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>
- Link 9: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Link 10: [http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#Using\\_FreeSurfer\\_surfaces](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#Using_FreeSurfer_surfaces)
- Link 11: [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2006-12/oup-bcr121406.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2006-12/oup-bcr121406.php)
- Link 12: <http://www.radvisory.net/bartsch/Kurt-Decker-Preis07/Bartsch.pdf>
- Link 13: [http://www.radvisory.net/bartsch/we343\\_siena-r.pdf](http://www.radvisory.net/bartsch/we343_siena-r.pdf)
- Link 14: [http://www.ismrm.org/12/ep\\_09.htm](http://www.ismrm.org/12/ep_09.htm)
- Link 15: <http://www.cbc.ca/news/health/story/2006/12/18/alcohol-brain.html>
- Link 16: <http://neurology.jwatch.org/cgi/content/full/2007/320/1>
- Link 17: <http://cds.ismrm.org/ismrm-2003/2625.pdf>
- Link 18: <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/10/091016114055.htm>
- Link 19: <http://www.ismrm.org/13/ep03.htm>
- Link 20: <http://articles.latimes.com/2006/dec/25/health/he-alcohol25>
- Link 21: <http://www.latimes.com/news/politics/la-pn-obama-funding-brain-mapping-20130402,0,7490745.story>
- Link 22: <http://metro.co.uk/2006/12/18/alcohol-abuse-causes-brain-damage-470138/>
- Link 23: <http://www.reuters.com/article/2006/12/18/us-brain-alcohol-idUSL1774914720061218>

Link 24: <http://www2.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena2.pdf>

Link 25: <http://cds.ismrm.org/ismrm-2006/files/00443.pdf>

Link 26: <http://www.ismrm.org/06/Traditional1.htm>

Link 27: <http://www.radvisory.net/bartsch/tbss-noise.pdf>

Link 28: <http://cds.ismrm.org/protected/13MPresentations/abstracts/2436.pdf>

Die digitale Version der Arbeit mit verknüpftem Inhaltsverzeichnis und Internetlinks kann unter der folgenden Webadresse heruntergeladen werden:

[http://www.radvisory.net/bartsch/Habilitationsschrift13/Bartsch\\_dV.pdf](http://www.radvisory.net/bartsch/Habilitationsschrift13/Bartsch_dV.pdf)

## 5 PUBLIKATIONEN ZUM HABILITATIONSTHEMA

### 5.1 Originalarbeiten mit Erst- und Letztautorschaft

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., Jenkinson, M., De Stefano, N., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism.  
Brain 130: 36 – 47, 2007. Aktueller Impact Factor: 9.46

Biller\*, A., Bartsch\*, A. J., Homola, G., Solymosi, L., and Bendszus, M.: The effect of ethanol on human brain metabolites longitudinally characterized by proton MR-spectroscopy. (*\*geteilte Erstautorenschaft*)  
J Cereb Blood Flow Metab 29: 891 – 902, 2009. Aktueller Impact Factor: 5.00

Bartsch, A. J., and Specht, K.: Detection of the scanner's genuine gradient noise by functional echo planar imaging.  
Riv Neuroradiol 16: 995 – 1000, 2003. Ohne akt. Impact Factor da im Neuroradiology Journal aufgegangen, indexed in EMBASE & GoogleScholar

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making.  
J Magn Reson Imaging 23: 921 – 932, 2006. Aktueller Impact Factor: 2.75

Bartsch, A. J., Homola, G., Thesen, S., Sahmer, P., Keim, R., Beckmann, C. F., Biller, A., Knaus, C., and Bendszus, M.: Scanning for the scanner: fMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging.  
NeuroImage 35: 234 – 243, 2007. Aktueller Impact Factor: 5.93

Haller, S., Homola, G. A., Scheffler, K., Beckmann, C. F., and Bartsch, A. J.: Background gradient noise and non-auditory BOLD activations: A data-driven perspective.  
Brain Res 1282: 74 – 83, 2009. Aktueller Impact Factor: 2.62

Homola, G. A., Jbabdi, S., Beckmann, C. F., and Bartsch, A. J.: A brain network processing the age of faces.  
PLoS One 7: e49451, 2012. Aktueller Impact Factor: 4.41

Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T., Hahn, D., Köstler, H., and Bartsch, A. J.: Boosting BOLD fMRI by k-space density weighted Echo Planar Imaging.  
PLoS One 8: e74501, 2013. Aktueller Impact Factor: 4.41

*Eingereicht und im Review-Prozeß sind:*

Biller, A., Reuter, M., Patenaude, B., Homola, G., Bendszus, M., and Bartsch, A. J.: Osmoregulation of the human brain monitored by *in vivo* MRI.  
PLoS One (eingereicht). Aktueller Impact Factor: 4.41

Biller, A., Choli, M., Blaimer, M., Breuer, F. A., Jakob, P. M., and Bartsch, A. J.: 3 Tesla MRI at low SAR using a Combined Acquisition Technique (CAT) applied to Multiple Sclerosis.  
PLoS One (under review). Aktueller Impact Factor: 4.41

## 5.2 Originalarbeiten mit Koautorschaft

Bendszus, M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G., Warmuth-Metz, M., Bartsch, A. J., Engels, S., Böning, J., and Solymosi, L.: Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1926 – 1932, 2001. Aktueller Impact Factor: 3.46

Choli, M., Blaimer, M., Breuer, F. A., Ehse, P., Speck, O., Bartsch, A. J., and Jakob, P. M.: Combined acquisition technique (CAT) for high-field neuroimaging with reduced RF power. *MAGMA* 26(4): 411 – 418, 2013. Aktueller Impact Factor: 1.86

Di Perri, C., Bastianello, S., Bartsch, A. J., Pistarini, C., Maggioni, G., Magrassi, L., Imberti, R., Pichiecchio, A., Vitali, P., Laureys, S., and Di Salle, F.: Limbic hyperconnectivity in the Vegetative State. *Neurology* [in press], 2013. Aktueller Impact Factor: 8.31

Durnez, J., Moerkerke, B., Bartsch, A., and Nichols, T.: Alternative based thresholding with application to presurgical fMRI. *CABN Cogn Affect Behav Neurosci* [in press], 2013. Aktueller Impact Factor: 3.56

Gallichan, D., Scholz, J., Bartsch, A. J., Behrens, T. E., Robson, M. D., and Miller, K. L.: Addressing a systematic vibration artefact in diffusion-weighted MR images. *Hum Brain Mapp* 31: 193 – 202, 2010. Aktueller Impact Factor: 5.11

Gallichan, D., Robson, M. D., Bartsch, A. J., and Miller, K. L.: TREMR: Table-resonance Elastography with MR. *Magn Res Med* 62: 815 – 821, 2009. Aktueller Impact Factor: 3.27

Gutschalk, A., Brandt, T., Bartsch, A., and Jansen, C.: Comparison of auditory deficits associated with neglect and auditory cortex lesions. *Neuropsychologia* 50:926-38, 2012. Aktueller Impact Factor: 3.95

Haller, S., Bartsch, A., Nguyen, D., Rodriguez, C., Emch, J., Gold, G., Lovblad, K. O., and Giannakopoulos, P.: Cerebral microhemorrhage and iron deposition in mild cognitive impairment: susceptibility-weighted MR imaging assessment. *Radiology* 257: 764 – 773, 2010. Aktueller Impact Factor: 6.07

Haller, S., Nguyen, D., Rodriguez, C., Emch, J., Gold, G., Bartsch, A., Lovblad, K. O., and Giannakopoulos, P.: Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. *J Alzheimers Dis* 22: 315 – 327, 2010. Aktueller Impact Factor: 4.26

Haller, S., Bartsch, A. J., Radue, E. W., Klarhofer, M., Seifritz, E., and Scheffler, K.: Effect of fMRI acoustic noise on non-auditory working memory task: comparison between continuous and pulsed sound emitting EPI. *MAGMA* 18: 263 – 271, 2005. Aktueller Impact Factor: 1.86

Hug, A., Bartsch, A., Gutschalk, A.: Voices behind the left shoulder: two patients with right-sided temporal lobe epilepsy.  
*J Neurol Sci* 305: 143 – 146, 2011. Aktueller Impact Factor: 2.17

Johnson, T. D., Liu, Z., Bartsch, A. J., and Nichols, T. E.: Bayesian non-parametric Potts model with application to pre-surgical fMRI data.  
*Stat Methods Med Res* 22: 364 – 381, 2013. Aktueller Impact Factor: 1.77

Pham, M., Helluy, X., Kleinschnitz, C., Kraft, P., Bartsch, A. J., Kraft, P., Jakob, P., Nieswandt, B., Bendszus, M., and Stoll, G.: Sustained reperfusion after blockade of glycoprotein-receptor-1b in focal cerebral ischemia: an MRI study at 17.6 Tesla.  
*PLoS One* 6: e18386, 2011. Aktueller Impact Factor: 4.41

Pham, M., Kleinschnitz, C., Helluy, X., Bartsch, A. J., Austinat, M., Behr, V. C., Renne, T., Nieswandt, B., Stoll, G., and Bendszus, M.: Enhanced cortical reperfusion protects coagulation factor XII-deficient mice from ischemic stroke as revealed by high-field MRI.  
*NeuroImage* 49: 2907-2914, 2010. Aktueller Impact Factor: 5.93

Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Rueckert, D., Nichols, T. E., Miller, K. L., Robson, M. D., Jones, D. K., Klein, J. C., Bartsch, A. J., and Behrens, T. E.: Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics.  
*Nat Protoc* 2: 499 – 503, 2007. Aktueller Impact Factor: 8.36

Warmuth-Metz, M., Kühl, J., Bartsch, A., Bendszus, M., and Solymosi, L.: Proton MR spectroscopy in diffuse pontine glioma.  
*Riv Neuroradiol* 16: 1110 – 1112, 2003. Ohne akt. Impact Factor da im Neuroradiology Journal aufgegangen, indexed in EMBASE & GoogleScholar

Zeller, D., Gross, C., Bartsch, A., Johansen-Berg, H., and Classen, J.: Ventral premotor cortex may be required for dynamic changes in the feeling of limb ownership: a lesion study.  
*J Neurosci* 31: 4852 – 4857, 2011. Aktueller Impact Factor: 7.27

Zeller, D., Dang, S. Y., Stefan, K., Biller, A., Bartsch, A., Saur, D., Bendszus, M., Rieckmann, P., Toyka, K. V., and Classen, J.: Functional role of ipsilateral motor areas in multiple sclerosis.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 578 – 583, 2011. Aktueller Impact Factor: 4.79

Zeller, D., aufm Kampe, K., Biller, A., Stefan, K., Gentner, R., Schütz, A., Bartsch, A., Bendszus, M., Toyka, K. V., Rieckmann, P., and Classen, J.: Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis.  
*Neurology* 74: 728 – 735, 2010. Aktueller Impact Factor: 8.31

### 5.3 Übersichtsarbeiten, Leserbriefe und Buchbeiträge

Bartsch, A. J., Jbabdi, S., and Geletnek, K.: The temporo-parietal fiber intersection area (TPFIA) and Wernicke's perpendicular fasciculus (WpF).  
*Neurosurgery* 73(2):E381-382, 2013. Aktueller Impact Factor: 3.01

Bartsch, A. J., Knaus, C., Günthner-Lengsfeld, T., Mueller, J., Bendszus, M., Homola, G., Solymosi, L., Zimmerling, M., Teissl, C., Kremser, C., Preibisch, C., and Hofmann, E.: Funktionelle Kernspinresonanz der Hörbahn vor cochleären Implantationen.

RöFo Fortschr Röntgenstr 174, 789 – 790, 2002.      Aktueller Impact Factor: 2.47

Bartsch, A. J., Biller, A., and Homola, G.: Tractography for surgical targeting. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.). ISBN 978-0-12-374709-9. Elsevier, Amsterdam, pp. 415 – 444, 2009, and Presurgical tractography applications. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.). ISBN 978-0-12-396460-1. Elsevier, Amsterdam, Second Edition, pp. 531-568, 2013 (in press).

Haller\*, S., and Bartsch\*, A. J.: Pitfalls in fMRI. (\*equal contribution)

Eur Radiology 19: 2689 – 2706, 2009.      Aktueller Impact Factor: 3.59

## 6 PUBLIKATIONEN AUßERHALB DES HABILITATIONSTHEMAS

### 6.1 Originalarbeiten mit Erst- und Letztautorschaft

Bartsch, A. J., Neumärker, K. J., Franzek, E., and Beckmann, H.: Karl Kleist, 1879-1960.

Am J Psychiatry 157: 703, 2000.

Aktueller Impact Factor: 12.52

Bartsch, A. J., Brümmerhoff, A., Greil, H., and Neumärker, K.-J.: Shall the antropometry of physique cast new light on the diagnoses and treatment of eating disorders?

Eur Child Adolesc Psychiatry 12: 54 – 64, 2003.

Aktueller Impact Factor: 1.65

Neumärker, K.-J., and Bartsch, A. J.: Karl Kleist (1879–1960) – A pioneer of neuropsychiatry.

Hist Psychiatry 14: 411 – 458, 2003.

Aktueller Impact Factor: 0.20

Neumärker, K.-J., Bartsch, A. J.: Anorexia nervosa and "anorexia athletica"

Wien Med Wochenschr 148: 245 – 250, 1998.

Aktueller Impact Factor: 0.96

### 6.2 Originalarbeiten mit Koautorschaft

Aranda, D., Bartsch, A. J., Herrmann, M. J., Eisenack, S., Morinigo, J. C., and Fallgatter, A. J.: Reliability of electrophysiological measurements of motor control.

Rev Neurol 32: 10 – 14, 2001.

Aktueller Impact Factor: 1.23

Bäumer, P., Dombert, T., Staub, F., Kaestel, T., Bartsch, A. J., Heiland, S., Bendszus, M., and Pham, M.: Ulnar Neuropathy at the Elbow: MR Neurography--Nerve T2 Signal Increase and Caliber.

Radiology 260: 199 – 206, 2011.

Aktueller Impact Factor: 6.07

Bendszus, M., Bartsch, A. J., and Solymosi, L.: Endovascular occlusion of aneurysms using a new bioactive coil: a matched pair analysis with bare platinum coils.

Stroke 38: 2855 – 2857, 2007.

Aktueller Impact Factor: 7.04

Bendszus, M., Koltzenburg, M., Bartsch, A. J., Goldbrunner, R., Günthner-Lengsfeld, T., Weilbach, F. X., Roosen, K., Toyka, K. V., and Solymosi, L.: Heparin and air filters reduce embolic events caused by intra-arterial cerebral angiography. A prospective, randomized trial.

Circulation 110: 2110 – 2115, 2004.

Aktueller Impact Factor: 14.43

Bendszus, M., Wessig, C., Reiners, K., Bartsch, A. J., Solymosi, L., and Koltzenberg, M.: MR Imaging in the differential diagnosis of neurogenic foot drop.

AJNR Am J Neuroradiol 24: 1283 – 1289, 2003.

Aktueller Impact Factor: 3.46

- Bendszus, M., Warmuth-Metz, M., Klein, R., Bartsch, A. J., Krone, A., Tonn, J. C., and Solymosi, L.: Sequential MRI and MR spectroscopy in embolized meningiomas: correlation with surgical and histopathological findings. *Neuroradiology* 44: 77 – 82, 2002. Aktueller Impact Factor: 2.87
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Zielasek, J., and Herrmann, M. J.: Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 124: 37 – 48, 2003. Aktueller Impact Factor: 3.83
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Herrmann, and M. J.: Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *J Neural Transm* 109: 977 – 988, 2002. Aktueller Impact Factor: 2.60
- Fallgatter, A. J., Aranda, D. R., Bartsch, A. J., and Herrmann, M. J.: Long-term reliability of electrophysiologic response control parameters. *J Clin Neurophysiol* 19: 61 – 66, 2002. Aktueller Impact Factor: 1.15
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Strik, W. K., Mueller, T. J., Eisenack, S. S., Neuhauser, B., Aranda, D., and Herrmann, M. J.: Test-retest reliability of electrophysiological parameters related to cognitive motor control. *Clin Neurophysiol* 112: 198 – 204, 2001. Aktueller Impact Factor: 2.79
- Fallgatter, A. J., Jatzke, S., Bartsch, A. J., Hamelbeck, B., and Lesch, K. P.: Serotonin transporter promoter polymorphism influences topography of inhibitory motor control. *Int J Neuropsychopharmacol* 2: 115 – 120, 1999. Aktueller Impact Factor: 4.70
- Hoell, T., Peter, A. K., Bartsch, A., Oltmanns, F., Schmidgen, H., Hammersen, S., and Meisel, H. J.: Neuropsychologischer Screening-Test (NST): Testverfahren zur orientierenden kognitiven Untersuchung von Traumapatienten. *Trauma Berufskrankh* 2: 352 – 357, 2000. Ohne aktuellen Impact Factor, indexed in EMCare & GoogleScholar
- Jabs, B., Althaus, G., Bartsch, A., Schmidtke, A., Stöber, G., Beckmann, H., and Pfuhlmann, B.: Cycloid psychoses as atypical manic-depressive disorders. Results of a family study. *Nervenarzt* 77: 1096 – 10104, 2006. Aktueller Impact Factor: 0.73
- Jabs, B. E., Krause, U., Althaus, G., Bartsch, A. J., Stöber, G., and Pfuhlmann, B.: Differences in quality of life and course of illness between cycloid and schizophrenic psychoses - a comparative study. *World J Biol Psychiatry* 5: 136 – 142, 2004. Aktueller Impact Factor: 5.56
- Jabs, B. E., Bartsch, A. J., and Pfuhlmann, B.: Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism-age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur Psychiatry* 18:177 – 181, 2003. Aktueller Impact Factor: 3.36
- Jabs, B. E., Pfuhlmann, B., Bartsch, A. J., Cetkovich-Bakmas, M. G., and Stöber, G.: Cycloid psychoses - from clinical concepts to biological foundations. *J Neural Transm* 109: 907 – 919, 2002. Aktueller Impact Factor: 2.60

Jabs, B. E., Verdaguer, M. F., Pfuhlmann, B., Bartsch, A. J., and Beckmann, H.: The concept of Hebephrenia over the course of time with particular reference to the Wernicke-Kleist-Leonhard school.  
World J Biol Psychiatry 3: 200 – 206, 2002.                      Aktueller Impact Factor: 5.56

Jabs, B. E., Berg, D., Merschdorf, U., Bartsch, A. J., and Pfuhlmann, B.: Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study.  
Neuropsychobiology 44: 183 – 186, 2001.                      Aktueller Impact Factor: 2.57

Jabs, B. E., Bartsch, A. J., Pfuhlmann, B., Beckmann, H., and Franzek, E.: Hypochondriacal euphoria as a special form of monopolar affective psychosis.  
Psychiatr Prax 28: 29 – 34, 2001.                      Aktueller Impact Factor: 2.20

Jestaedt, L., Pham, M., Bartsch, A. J., Kunze, E., Roosen, K., Solymosi, L., and Bendszus, M.: The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.  
Neurosurgery 62: 610 -617, 2008.                      Aktueller Impact Factor: 2.74

Jestaedt, L., Pham, M., Bartsch, A. J., Kunze, E., Roosen, K., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Efficacy of Balloon Angioplasty in the Treatment of Vasospasm after Aneurysmal SAH.  
Clin Neuroradiol 17: 180 – 186, 2007.                      Aktueller Impact Factor: 1.38

Kästel, T., Heiland, S., Bäumer, P., Bartsch, A. J., Bendszus, M., Pham, M.: Magic angle effect: a relevant artifact in MR neurography at 3T?  
AJNR Am J Neuroradiol 32: 821 – 827, 2011.                      Aktueller Impact Factor: 3.46

Neumärker, K.-J., Bartsch, A. J., Bzufka, M. W., Dudeck, U., Greil, H., Neumärker, U.: Anorexia nervosa--the triad of metric index, BMI age-specific percentile curve and goal weight.  
Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 27: 5 – 17, 1999.                      Aktueller Impact Factor: 1.29

Pfuhlmann, B., Jabs, B., Althaus, G., Schmidtke, A., Bartsch, A., Stöber, G., Beckmann, H., and Franzek, E.: Cycloid psychoses are not part of a bipolar affective spectrum. Results of a controlled family study.  
J Affect Disord 83: 11 – 19, 2004.                      Aktueller Impact Factor: 3.74

Pham, M., Johnson, A., Bartsch, A. J., Lindner, C., Müllges, W., Roosen, K., Solymosi, L., and Bendszus, M.: CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.  
Neurology 69: 762 – 765, 2007.                      Aktueller Impact Factor: 8.17

Pham, M., Weigand, A., Schlake, H. P., Lindner, C., Müllges, W., Bartsch, A. J., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Qualitative Perfusion-Computed Tomography and Vasospasm-Related Infarction after Subarachnoid Hemorrhage.  
Clin Neuroradiol 16: 41 – 46, 2006.                      Aktueller Impact Factor: 1.38

### 6.3 Übersichtsarbeiten

Biller, A., Bartsch, A., Knaus, C., Müller, J., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Neuroradiological imaging in patients with sensorineural hearing loss prior to cochlear implantation.

RöFo Fortschr Röntgenstr 179: 901 – 913, 2007. Aktueller Impact Factor: 2.47

Neumärker, K.-J., Bartsch, A. J.: Perspectives of eating disorders from the Charite Hospital in Berlin.

Eur Child Adolesc Psychiatry 12: 4-19, 2003. Aktueller Impact Factor: 1.65

### 6.4 Fallberichte, Leserbriefe, Buchbeiträge und Monographien

Bartsch, A. J., Beckmann, C. F., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Endovascular occlusion of aneurysms using a new bioactive coil: a matched pair analysis with bare platinum coils. Response to Letter by Drs. Cloft and Kallmes.

Stroke 39: e30 – 31, 2008. Aktueller Impact Factor: 7.04

Bartsch, A. J., Neumärker, K.-J., and Beckmann, H.: Karl Kleist. In: Hippus, H., Holdorff, B., Schliack, H. (Hrsg.): Nervenärzte 2. Biographien. ISBN 3-13-128351-3. Thieme, Stuttgart - New York, pp. 115 – 134, 2006.

Bartsch, A. J., Neumärker, K.-J., Dudeck, U., and Neumärker, U.: Body schema and image disturbances as interface phenomena of descriptive psychopathology. In: Franzek, E., Ungvari, G. S., Rüter, E., and Beckmann, H. (Eds.): Progress in Differentiated Psychopathology. International Wernicke-Kleist-Leonhard Society Würzburg. ISBN 3-00-005789-7.

Contemporary Development Company CDC, Hong Kong, pp. 12 – 24, 2000.

Bartsch, A. J.: Untersuchungen zur körperbautypspezifischen Somatometrie bei Eßstörungen im Kindes- und Jugendalter. ISBN 3-89825-095-4.

dissertation.de, Verlag im Internet, Berlin, pp. 115 (12 Tab. & 15 Abb., Paperback), 2000.

Beckmann, H., Bartsch, A. J., Neumärker, K.-J., Pfuhlmann, B., Verdaguer, M. F., and Franzek, E.: Schizophrenias in the Wernicke-Kleist-Leonhard school.

Am J Psychiatry 157: 1024 – 1025, 2000. Aktueller Impact Factor: 12.52

Bendszus, M., Bartsch, A. J., and Stoll, G.: DWI as a marker for focal cerebral ischaemia – Authors' reply.

Lancet Neurol 5: 471, 2006. Aktueller Impact Factor: 21.66

Bendszus, M., Bartsch, A., and Stoll, G.: Is the disruption of the blood-brain barrier a prerequisite for cellular infiltration in autoimmune encephalitis?

Brain 128: E25, 2005. Aktueller Impact Factor: 9.46

Jabs, B. E., Bartsch, A. J., Pfuhlmann, B., Franzek, E., Beckmann, H.: Die schwärmerische Euphorie als Prägnanztyp der monopolen Manien. (Der besondere Fall.)

Nervenheilkunde 20: 175 – 178, 2001.

Aktueller Impact Factor: 0.36

Jabs, B. E., Verdaguer, M. F., Bartsch, A. J., and Pfuhlmann, B.: Hauptlehrer Wagner von Degerloch: Polydiagnostische Evaluation eines klassischen Falles.

Fundamenta Psychiatrica 15: 109 – 114, 2001.

Ohne aktuellen Impact Factor (eingestellt)

Neumärker, K. J., Greil, H., Brümmerhoff, A., Bzafka, M. W., Dudeck, U., Neumärker, U., Rohde, W., Fallgatter, A. J., Jabs, B., Pfuhlmann, B., and Bartsch, A. J.: Somatotype-specific anthropometry and eating disorders.

Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 29: 239 – 242, 2001.

Aktueller Impact Factor: 1.29

Rieger, L., Wessig, C., Bussen, S., Bartsch, A., Sütterlin, M., and Dietl, J.: Reversible loss of vision in severe preeclampsia: case report and review of the literature.

Z Geburtshilfe Neonatol 207: 228 – 231, 2003.

Aktueller Impact Factor: 0.34

## 7 DANKSAGUNGEN

Mein erster Dank gilt den PatientInnen und ProbandInnen, die für die vorgestellten Untersuchungen zur Verfügung standen.

Die vorliegende Arbeit wurde von zahlreichen Personen meines beruflichen und privaten Umfelds unterstützt und ermöglicht. Besonders danken möchte ich Martin Bendszus. Zum einen hat er mich mit dazu veranlaßt, zu einem relativ fortgeschrittenen Zeitpunkt das Fachgebiet zu wechseln. Eventuelle Klagen sind also an ihn zu richten. Zum anderen hat er meine Arbeit und die Ausgestaltung dieser Habilitation mit Geduld (gegenüber äußerlichem „Spätzünden“ und innerlicher Bedächtigkeit), Ratschlägen, Anregungen, Motivation und Offenheit begleitet und gefördert.

Ihre Begeisterung für die Neuroradiologie haben ebenso Laszló Solymosi und Erich Hofmann unverwechselbar und prägend auf mich übertragen. Beiden fühle ich mich dauerhaft verbunden.

Ganz herzlich danken möchte ich an dieser Stelle Christian Beckmann, Tim Behrens, Dan Gallichan, Saad Jbabdi, Mark Jenkinson, Karla Miller, Brian Patenaude, Steve Smith und Mark Woolrich vom FMRIB Centre in Oxford wie auch Doug Greve, Bruce Fischl, Martin Reuter und Nick Schmansky vom Martinos Center in Boston. Sie sind dafür verantwortlich, daß ich von der Nutzung ungenannter Software zu FSL und FreeSurfer konvertiert bin und etliche Kurse mit ihnen ausrichtete. Tatsächlich wäre ohne ihre und die Beiträge von Stephen Provencher die methodisch orientierte Arbeit unmöglich gewesen.

Ebenfalls danken will ich Stefan Thesen, Heiko Meyer, Thorsten Feiweier, Jürgen Offermann und Hans Gross von Siemens. Ohne deren Tipps zur Beherrschung der MR-Scanner hätte ich vieles nicht umsetzen können. Sehr konstruktive Zusammenarbeit verdanke ich Armin Biller, Georg Homola und Mario Zeller. Ihre Geduld gegenüber meinen Vorstellungen zu unseren Veröffentlichungen war groß. Dies betrifft auch die anderen, neben Georg und Mario von mir bereits betreuten Doktoranden. Zudem standen Georg und Bruno Pfuhlmann für zahlreiche kritische und genußvolle Diskussionen zur Verfügung.

Schließlich danke ich meiner Familie - Kerstin, Jacob und Linus - und meiner Mutter Ellen für die Toleranz, Unterstützung und Liebe, die sie mir entgegenbringen. Nicht vergesse ich meinen Vater Joachim und Bruder Stephan.

## 8 APPENDIX

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift bezieht sich im Wesentlichen auf die hier angeführten Originalarbeiten und sonstigen Veröffentlichungen, die in Erst- und Letztautorenschaft angefertigt wurden. Davon sind folgende acht Arbeiten vollständig als Appendix (unmittelbar nach dieser Aufzählung und ohne fortlaufende Seitennummerierung der Habilitationsschrift) angefügt:

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., Jenkinson, M., De Stefano, N., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 130: 36 – 47, 2007. Aktueller Impact Factor: 9.46

Biller\*, A., Bartsch\*, A. J., Homola, G., Solymosi, L., and Bendszus, M.: The effect of ethanol on human brain metabolites longitudinally characterized by proton MR-spectroscopy. (*\*geteilte Erstautorenschaft*) *J Cereb Blood Flow Metab* 29: 891 – 902, 2009. Aktueller Impact Factor: 5.00

Bartsch, A. J., and Specht, K.: Detection of the scanner's genuine gradient noise by functional echo planar imaging. *Riv Neuroradiol* 16: 995 – 1000, 2003. Ohne akt. Impact Factor da im *Neuroradiology Journal* aufgegangen, indexed in EMBASE & GoogleScholar

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Solymosi, L., and Bendszus, M.: Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. *J Magn Reson Imaging* 23: 921 – 932, 2006. Aktueller Impact Factor: 2.75

Bartsch, A. J., Homola, G., Thesen, S., Sahmer, P., Keim, R., Beckmann, C. F., Biller, A., Knaus, C., and Bendszus, M.: Scanning for the scanner: fMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging. *NeuroImage* 35: 234 – 243, 2007. Aktueller Impact Factor: 5.93

Haller\*, S., Homola, G. A., Scheffler, K., Beckmann, C. F., and Bartsch\*, A. J.: Background gradient noise and non-auditory BOLD activations: A data-driven perspective. (*\*equal contribution*) *Brain Res* 1282: 74 – 83, 2009. Aktueller Impact Factor: 2.62

Homola, G. A., Jbabdi, S., Beckmann, C. F., and Bartsch, A. J.: A brain network processing the age of faces. *PLoS One* 7: e49451, 2012. Aktueller Impact Factor: 4.41

Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T., Hahn, D., Köstler, H., and Bartsch, A. J.: Boosting BOLD fMRI by k-space density weighted Echo Planar Imaging. *PLoS One* 8: e74501, 2013. Aktueller Impact Factor: 4.41

Von den nicht gesondert angefügten Übersichtsarbeiten, Fallberichten und sonstigen Veröffentlichungen sind relevant:

Bartsch, A. J., Knaus, C., Günthner-Lengsfeld, T., Mueller, J., Bendszus, M., Homola, G., Solymosi, L., Zimmerling, M., Teissl, C., Kremser, C., Preibisch, C., and Hofmann, E.: Funktionelle Kernspinresonanz der Hörbahn vor cochleären Implantationen.  
RöFo Fortschr Röntgenstr 174, 789 – 790, 2002. Aktueller Impact Factor: 2.47

Haller\*, S., and Bartsch\*, A. J.: Pitfalls in fMRI. (\*equal contribution)  
Eur Radiology 19: 2689 – 2706, 2009. Aktueller Impact Factor: 3.59

Bartsch, A. J., Jbabdi, S., and Geletneky, K.: The temporo-parietal fiber intersection area (TPFIA) and Wernicke's perpendicular fasciculus (WpF).  
Neurosurgery 73(2):E381-382, 2013. Aktueller Impact Factor: 3.01

Bartsch, A. J., Biller, A., and Homola, G.: Tractography for surgical targeting. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.). ISBN 978-0-12-374709-9. Elsevier, Amsterdam, pp. 415 – 444, 2009, and Presurgical tractography applications. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.). ISBN 978-0-12-396460-1. Elsevier, Amsterdam, Second Edition, pp. 531-568, 2013 (in press).

Eingereicht und im Review-Prozeß sind:

Biller, A., Reuter, M., Patenaude, B., Homola, G., Bendszus, M., and Bartsch, A. J.. Osmoregulation of the human brain monitored by *in vivo* MRI.  
PLoS One (eingereicht). Aktueller Impact Factor: 4.41

Biller, A., Choli, M., Blaimer, M., Breuer, F. A., Jakob, P. M., and Bartsch, A. J.. 3 Tesla MRI at low SAR using a Combined Acquisition Technique (CAT) applied to Multiple Sclerosis.  
PLoS One (under review). Aktueller Impact Factor: 4.41

Weitere Arbeiten mit Bezug zum Habilitationsthema finden sich in der Liste der Publikationen.

## 9 WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG

Dr. med. Andreas Joachim Bartsch  
 \*28.01.1968 in Potsdam-Babelsberg  
 Staatsangehörigkeit: Deutsch

---

1989 – 1996	Studium der Humanmedizin an der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, und am New England Medical Center, Tufts University Boston Medizinisches Staatsexamen: Ausgezeichnet
1996	ECFMG / USMLE (Step 1: 231/91, Step 2: 197/81)
1996 – 1998	Arzt im Praktikum an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie (Prof. Dr. Neumärker), Charité, Humboldt-Universität zu Berlin
1998	Approbation als Arzt
1998 – 2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Prof. Dr. Beckmann), Universität Würzburg
2000	Dissertation an der Medizinische Fakultät, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin mit dem Thema: „Untersuchungen zur körperbautypspezifischen Somatometrie bei Eßstörungen“ (magna cum laude)
2001 – 2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abteilung für Neuroradiologie (Prof. Dr. med. Solymosi) und dem Institut für Röntgendiagnostik (Prof. Dr. med. Hahn) der Universität Würzburg
2008	Facharzt für Diagnostische Radiologie
2009	Schwerpunktbezeichnung Neuroradiologie
seit 2009	Oberarzt und Leiter der Arbeitsgruppe Neuroimaging und funktionelle Bildgebung an der Abteilung für Neuroradiologie (Prof. Dr. med. Bendszus) des Universitätsklinikums Heidelberg und Adjunct Member der Analysis Group vom FMRIB Centre der University of Oxford

Schwerpunkte            Klinisch-präoperatives Mapping und Traktographien vor neurochirurgischen Operationen (inklusive Integration in Neuronavigation und intraoperatives MRT) und vor cochleären Implantationen, zerebrale Morphometrie, Spektroskopie, diffusionsgewichtete und funktionelle MRT, MR-Elastographie, Arterial Spin Labeling

Fördermittel

1993                        Auslandsstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD; University of Illinois at Urbana-Champaign, USA)

1994 - 1995              Auslandsstipendium im Rahmen des Biomedical Exchange Program between North America and Europe (BMEP) und des DAAD (Tufts University Boston, USA)

2004                        Stipendium Universitätsbund Würzburg zur Ausrichtung des 4th International FSL- and FreeSurfer Course

2004 – 2007              Stipendiat der Jubiläumsstiftung zum 400-jährigen Bestehen der Universität Würzburg, Thema: Entwicklung einer neuen Methode zur zerebralen Morphometrie mit Magnetresonanztomographie

2008 – 2011              Stiftung Vera und Volker Doppelfeld für Wissenschaft und Kultur, Thema: Funktionelle Kernspintomographie bei peri-Rolandischen Tumoren

2009 – 2013              Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Thema: Entwicklung effizienter Hybridtechniken für die MRT bei hohen Feldern mit Anwendung in der Neuroradiologie

seit 2004                   Sachmittelförderung durch Siemens, MED-EL und Invivo

Auszeichnungen

2007                        Kurt-Decker-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

2007                        Lucien-Appel-Preis der European Society of Neuroradiology (ESNR)