

Aus der  
Abteilung für Neuroradiologie  
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann  
am Institut für Radiologische Diagnostik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reiser

**Topographie der kortikalen Repräsentation der perioralen Muskulatur**  
Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)  
und  
intraoperativer direkter kortikaler Stimulation

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stephan Ulmer

aus  
Memmingen

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. D. Schmid

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. A. Kretzschmar  
Prof. Dr. med. J. C. Tonn  
Prof. Dr. med. A. Danek

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. T. A. Yousry

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2003

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

## **Danksagung**

Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich all denen danken, die zu ihrem Entstehen beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium überhaupt ermöglicht haben. Besonderer Dank gilt ferner meiner Frau, die mich immer unterstützt und ermutigt hat, weiter an diesem Projekt zu arbeiten und auch auf viel gemeinsame Freizeit verzichtet hat.

Bedanken möchte ich mich ferner bei allen Freunden und Bekannten, v.a. bei den Probanden, die sich am Wochenende und zu nächtlichen Zeiten bereit erklärten, für Untersuchungen zur Verfügung zu stehen, für ihr Verständnis und ihre Kooperation.

Ohne die Mithilfe diverser Kollegen, hätte diese Arbeit nicht abgeschlossen werden können. Zunächst möchte ich mich bei denen bedanken, die die initiale Einarbeitung an den Kernspintomographen übernahmen und mir für Fragen zur Seite standen. Besonderer Dank an Dr. A. Jassoy (Abteilung für Radiologische Diagnostik, Klinikum Innenstadt der LMU), Dr. D. Schmidt (Institut für Radiologische Diagnostik, Klinikum Grosshadern der LMU) und v.a. Dr. G. Leinsinger (Abteilung für Radiologische Diagnostik, Klinikum Innenstadt der LMU). Für die Implementierung verschiedener Softwareauswertungen möchte ich mich bei Dr. P. Bandettini (Medical College Wisconsin), D. Heiss (Abteilung für Radiologische Diagnostik, Klinikum Innenstadt der LMU), Dr. R. Cox (Medical College Wisconsin), und Dr. H. Kober (Neurochirurgische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg) bedanken. Dank sagen möchte ich auch Prof. Dr. K. Hahn (Klinik für Strahlentherapie am Klinikum Grosshadern der LMU und ehemals kommissarischer Leiter des Institut für Radiologische Diagnostik der LMU Innenstadt), der in einer kritischen Phase der Arbeit deren Fortführung ermöglichte. Weiterer Dank gilt allen beteiligten Klinikdirektoren, Prof. Dr. H. Brückmann (Leiter der Abteilung für Neuroradiologie am Klinikum Grosshadern der LMU), Prof. Dr. M. Reiser (Direktor des Institut für Radiologische Diagnostik am Klinikum Grosshadern der LMU), und Prof. Dr. H.-J. Reulen (ehemaliger Direktor der Neurochirurgischen Klinik mit Poliklinik am Klinikum Grosshadern der LMU). Für die endgültige Form der Abbildungen möchte ich mich bei Frau

E. Schröck (Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik am Klinikum Grosshadern der LMU) sowie meinen Kollegen Dr. A. Nabavi und D. Weinert (Neurochirurgische Klinik, Universität zu Kiel) bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen beiden Mentoren, Prof. Dr. U.D. Schmid (ehemals Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik am Klinikum Grosshadern der LMU, jetzt Neurochirurgie, Klinik Im Park, Zürich) und Prof. Dr. T.A. Yousry (ehemals Abteilung für Neuroradiologie am Klinikum Grosshadern der LMU, jetzt Division of Neuroradiology & Neurophysics, Institute of Neurology, UCL, National Hospital for Neurology & Neurosurgery, Queen Square, London), vor allem für den Abschluß der Arbeit trotz der räumlichen Distanz durch meine und ihre Ortswechsel.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	10
1.1. Hintergrund	10
1.2. Studienziel	10
1.3. Material und Methoden	10
1.4. Ergebnisse	11
1.5. Diskussion	11
<b>2. Einleitung</b>	13
2.1. Anatomie und Funktion	13
2.1.1. Historischer Rückblick	13
2.1.2. Anatomische Beschreibungen des Gyrus präcentralis	13
2.1.2.1. Beschreibungen des Gyrus präcentralis	13
2.1.2.2. Beschreibungen des Fußes der Zentralregion	14
2.1.2.2.1 Historischer Rückblick	14
2.1.2.2.2. Beschreibung des Fußes der Zentralregion anhand von MRT-Daten	15
2.1.3. Lokalisation des Gyrus präcentralis in der Bildgebung	15
2.1.4. Lokalisierung funktioneller kortikaler Areale	15
2.2. Intraoperative kortikale Stimulationen	17
2.3. Grundlagen der Magnetresonanztomographie und der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) zur Lokalisation kortikaler Areale	18
2.3.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)	18
2.3.2. Elementare magnetische Eigenschaften und Suszeptibilität	18
2.3.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie (fMRT)	19
2.3.3.1. Der BOLD contrast Effekt	19
2.3.3.2. Klinischer Einsatz	22
2.4. Fragestellung der Studie	22

<b>3. Material und Methoden</b>	23
3.1. Messungen mit fMRT	23
3.1.1. Vorbereitung zur fMRT	23
3.1.1.1. Lagerung der Versuchspersonen und Schichtorientierung	23
3.1.1.2. Versuchspfadparadigma und –ablauf	23
3.1.2. Vorversuche	24
3.1.2.1 Versuchsaufbau	24
3.1.2.2. Ergebnisse der Vorversuche	24
3.1.2.3. Entwicklung des endgültigen Studiendesign	25
3.1.3. Hauptserie	25
3.1.4. Auswertungsmethoden	26
3.1.4.1. Subtraktionsmethode	26
3.1.4.2. Kreuzkorrelations-basierte Software	27
3.1.4.3. Regions of interest (ROI)	27
3.1.5. Definition des Areal	28
3.1.6. Vermessung der Paradigma-korrelierten Punkte im Kortex	28
3.1.6.1. Dreidimensionale Definition im Raum	28
3.1.6.2. Definition in Bezug auf eine zentrale Binnenstruktur (Handareal)	29
3.1.7. Artefakte	29
3.1.7.1. Gerätespezifische Artefakte	29
3.1.7.2 Kopfbewegungen	30
3.1.7.3 Flußartefakte	31
3.2. Direkte kortikale Stimulation (IOM)	31
3.3. Übertragung von Lokalisationen aus axialer in entsprechende sagittale Orientierung	32

<b>4. Ergebnisse</b>	33
4.1. Ergebnisse im fMRT	33
4.1.1. Probanden	33
4.1.1.1 Allgemeine Aussagen	33
4.1.1.2. Koordinaten der kortikalen Repräsentation zur Vac	33
4.1.1.3. Lokalisation im Verhältnis zum motorischen Handareal	34
4.1.2. Patienten	34
4.1.2.1 Allgemeine Aussagen	34
4.1.2.2. Koordinaten bei Patienten	35
4.1.2.3.Lokalisation im Verhältnis zum motorischen Handareal	36
4.1.3. Anatomische Beschreibung der kortikalen Repräsentation des Mundareals	36
4.2. Ergebnisse des intraoperativen Monitoring (IOM)	36
4.2.1. Übersicht	36
4.2.2. Die am Gesicht beobachteten Reizantworten im Einzelnen	36
4.2.3. Zusätzliche Reizantworten	38
4.3. Ergebnisse der direkten kortikalen Stimulation (IOM) im Vergleich zum fMRT	38
4.3.1. Allgemeine Aussagen	38
4.3.2. Korrelation im Einzelnen	39
4.4. Zentrale Mundparese bei radiologisch nachweisbarer Läsion im kortikalen Mundareal (Falldemonstration)	41



<b>5. Diskussion</b>	42
5.1. Hintergrund und Studienziel	42
5.2. Technische Details und Probleme	43
5.2.1. FMRT	43
5.2.2. Auswertesoftware	45
5.2.3. Intraoperative kortikale Stimulation	46
5.2.4. Validierung von fMRT durch intraoperative kortikale Stimulation	46
5.2.5. Kritische Anmerkungen	47
5.3. Studien anderer Arbeitsgruppen	47
5.4. Das kortikale motorische Mundareal	49
5.4.1. Lokalisation über die Bildgebung	49
5.4.2. Form der kortikalen Repräsentation	49
5.5. Validierung mit intraoperativer kortikaler Stimulation	50
5.6. Ausblick	51
<b>6. Literatur</b>	53
<b>7. Tabellen</b>	64
<b>8. Abbildungen</b>	70
<b>9. Curriculum vitae</b>	84

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1. Hintergrund**

Mit unterschiedlichen Techniken, wie z.B. mit klinischer Untersuchungen von Patienten mit kortikalen Läsionen und entsprechenden neurologischen Defiziten, direkter kortikaler elektrischer Stimulation, oder funktioneller Bildgebungen wie PET (Positronen Emissions Tomographie) oder fMRT (funktionelle Kernspintomographie) wurde in der Vergangenheit versucht, bestimmte Funktionen einem hierfür verantwortlichen kortikalen Areal zuzuordnen. Bezüglich der motorischen Funktion gilt seit Penfield das Konzept des „auf dem Kopf stehenden Homunkulus“ für die Topographie motorischer Repräsentationen am Motorkortex. Durch die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist es möglich, nicht-invasiv die kortikale Repräsentation visueller und motorischer Funktionen zu lokalisieren. Auch erste Versuche bei der Lokalisation der Sprache oder akustischer Verarbeitung wurden bereits unternommen. In einer vorausgegangenen Studie konnte das motorische Handareal mittels fMRT lokalisiert und durch intraoperative kortikale elektrische Stimulation validiert werden. Über die Lokalisation von Sprechwerkzeugen und die weiteren Topographie des Gyrus praecentralis mit fMRT ist darüber hinaus wenig bekannt.

## **1.2. Studienziel**

Mit der vorliegenden Studie sollen Kortexareale nicht invasiv identifiziert werden, die an der Organisation der Mundmotorik beteiligt sind. Wir versuchten hierbei, am gesunden Gehirn die kortikale Repräsentation der perioralen Muskulatur zu definieren. In einem weiteren Schritt sollte das so gefundene Areal durch intraoperative kortikale Stimulation bei geeigneten Patienten validiert werden. Sodann sollte die typische anatomische Form des Gyrus praecentralis weiter beschrieben werden, mit dem Ziel, dieses "motorische Mundareal" am konventionellen MRT sichtbar zu machen.

## **1.3. Material und Methoden**

Wir untersuchten drei Probanden (6 Hemisphären) im Vorfeld, 14 Probanden (28 Hemisphären) in der Hauptserie und schließlich 16 Patienten (32 Hemisphären, davon jeweils

16 mit pathologischer Veränderung wie Tumoren in der Zentralregion und 16 nicht-befallenen Hemisphären). Nachdem ein 3-dimensionaler anatomischer Datensatz gewonnen wurde, untersuchten wir parallel zur ac-pc Ebene den mund-assoziierten sensomotorischen Kortex gemäß fMRT. Das gewählte Paradigma bestand in einer selbstinduzierten repetitiven Kußmundbewegung. Die so "aktivierten" kortikalen Areale wurden für jeden Probanden (getrennt für jede Hemisphäre) bestimmt und zur Vorderkante der vorderen Kommissur (Vac) vermessen. Zudem erfolgte eine Vermessung der gefundenen Aktivität zur kortikalen Repräsentation des motorischen Handareals. Anschliessend wurde in einem weiteren Schritt die anatomische Struktur des Gyrus praecentralis an 30 Hemisphären in diesem Bereich deskriptiv in allen drei Orientierungen untersucht.

Bei sechs Patienten, bei denen im Rahmen der Kraniotomie der Fuß der Zentralregion exponiert wurde (N = 6), erfolgte die direkte intraoperative kortikale Stimulation. Die so gefundenen kortikalen Repräsentationsareale wurden bei diesen 6 Hemisphären mit den Ergebnissen der „präoperativen“ fMRT verglichen.

#### **1.4. Ergebnisse**

Die kortikale Repräsentation der perioralen Muskulatur befand sich in einem dem Sulcus centralis angrenzenden Bereich des Gyrus praecentralis. Kaudal des bereits der Form nach bekannten Handareals, das omega-förmig zum Sulcus centralis deutet, wird der Gyrus praecentralis im Verlauf in seiner antero-posterioren Ausdehnung dicker, und der Sulcus centralis in seiner latero-medialen Ausdehnung kürzer. In diesem Bereich, kranial des Anschnitts der Seitenventrikel (auf Höhe des Corpus callosum), befindet sich die kortikale Repräsentation der perioralen Muskulatur. Sie befindet sich durchschnittlich 37 mm (20 - 47 mm) cranial der ac-pc Ebene und 49 mm (35 - 59 mm) von der Mittellinie entfernt. Von der vorderen Commissur liegt es durchschnittlich 19 mm (3 - 77 mm) dorsal. Die bei den 6 Hemisphären der operierten Patienten durchgeführte kortikale Stimulation stimmte mit den Ergebnissen der fMRT überein.

#### **1.5. Diskussion**

Die kortikale Repräsentation der perioralen Muskulatur befand sich im von Testut 1911 so bezeichneten Genu inferius des Gyrus praecentralis, welches nach ventral gerichtet ist. Dieses

Knie ist in der konventionellen Bildgebung schwieriger zu identifizieren als das Genu medius (motorisches Handareal). Erwartungsgemäss befindet sich die kortikale Repräsentation der perioralen Muskulatur caudal des motorische Handareals. Der Gyrus praecentralis nimmt cranio-caudal im Durchmesser zu. Eberstaller beschrieb bei lateraler Aufsicht auf die Kortexoberfläche die Struktur eines "K" bestehend aus Gyrus praecentralis, Gyrus subcentralis und Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis). In sagittaler Schnittführung im konventionellen MRT konnte diese Struktur ("K") ebenfalls identifiziert werden und zudem die topographische Lage des Mundareals dort sowohl mit fMRT, als auch durch direkte kortikale Stimulation definiert werden. Somit konnte mittels fMRT nicht invasiv mit dem motorischen Mundareal eine weitere kortikale Landmarke im Gyrus praecentralis definiert werden.

## **2. Einleitung:**

### **2.1. Anatomie und Funktion**

#### 2.1.1. Historischer Rückblick

Der Wunsch der Lokalisierung funktioneller Areale im Gehirn ist nahezu so alt wie die Geschichte der Neurologie. Girard (47) berichtet über erste Dokumentationen auf Papyrus, in denen epileptische Anfälle mit intrakraniellm Ursprung beschrieben wurden. Sie stammen aus der 17. Dynastie Ägyptens (ca. 1500 v. Chr.). Pythagoras beschreibt nach Girard (47) den Zusammenhang zwischen Kognition und dem Gehirn als Organ, ohne jedoch einzelne Strukturen spezifischen Funktionen zuzuordnen. Die Schriften des Hippokrates ca. 400 v. Chr. beschreiben Formen der Epilepsie, kontralaterale neurologische Defizite bei Frakturen des Schädels, Hemiparesen und Sprachstörungen (47). Broca und Wernicke beschrieben den kausalen Zusammenhang der (später nach ihnen benannten) Sprachstörungen bei Patienten mit Schädigungen (13, 102) frontaler bzw. temporalen Kortexareale. Daneben führte das Lebenswerk von Penfield (81, 82) zum weiteren Verständnis kortikaler Areale, die als „auf dem Kopf stehender Homunkulus“ bis heute ihre Gültigkeit haben. Brodmann untersuchte den mikroanatomischen und zytologischen Schichtaufbau des Kortex und kategorisierte die nach ihm benannten Brodmannareale, denen verschiedene Funktionen zu Grunde gelegt wurden (15). Durch direkte kortikale Stimulation intraoperativ (33, 78, 81, 82), Phasenumkehr und funktionelle Bildgebung (34, 35, 36) wurde der sensomotorische Kortex intraoperativ individuell für jeden Patienten definiert. Yousry et al. gelang schließlich die präzise anatomische und funktionelle Beschreibung des sensomotorischen Handareals im Gyrus praecentralis (99, 100).

#### 2.1.2. Anatomische Beschreibungen des Gyrus praecentralis

##### 2.1.2.1. Beschreibungen des Gyrus praecentralis

An der kortikalen Oberfläche beider Hemisphären läßt sich lateral neben der Falx cerebri zunächst ein Gyrus von ventral nach dorsal verfolgen, der Gyrus frontalis superior. Dieser ist meist durch den Sulcus praecentralis vom Gyrus praecentralis getrennt. Häufig fusioniert er aber mit dem Gyrus praecentralis (25, 55, 70, 80). Anatomisch gesehen weist der Gyrus praecentralis und somit der Sulcus centralis eine ganz charakteristische Struktur auf. In der

Literatur wurde von Broca der Begriff "genou" eingeführt, um den sinus-förmigen Verlauf des Sulcus centralis zu beschreiben (80). Broca (14) beschrieb das "genou supérieur" und das "genou inférieur", die beide nach vorne zeigten. Während Déjèrine (23) diese Einteilung übernahm und beschrieb, daß beide "genou" durch ein "courbe", welches nach hinten zeigt, von einander abgesetzt werden, findet man bei Testut (95) die Einteilung in ein „genou“ supérieur, moyen und inférieur. Dieses mittlere Knie zeigt nach hinten. Nach Yousry et al. (100, 101) befindet sich in dieser nach hinten gerichteten Protrusion des Gyrus praecentralis das motorische Handareal.

## 2.1.2.2. Beschreibungen des Fußes der Zentralregion

### 2.1.2.2.1 Historischer Rückblick

Bereits 1890 beschrieb Eberstaller (28) den Fuß der Zentralregion. Dabei beschrieb er zum einen eine Veränderung des Durchmessers: *"... Hierdurch wird die vordere Centralwindung, unmittelbar nachdem sie die Wurzel zur mittleren Stirnwindung abgegeben hat, ja gewissermassen mit der Hälfte ihrer Masse in die mittlere Stirnwindung nach vorne umgebogen ist, in ihrer Hauptrichtung ausserordentlich verschmälert, auf die Hälfte und selbst auf weniger ihrer vorherigen Breite reducirt, und dadurch die Gelegenheit zu einem Zusammenfliessen der beiden benachbarten Furchen geboten.*

*... Die vordere Centralwindung ist gewöhnlich in ihrer unteren Hälfte breiter und mächtiger als in ihrer oberen. Insbesondere nach dem Abgange der mittleren Stirnwindungswurzel pflegt sie häufig sehr geschwächt zu sein und erst successive wieder eine ihrer vorigen entsprechende Breite zu erlangen. Es ist, als ob ein Theil von ihr in die mittlere Stirnwindung nach vorne umbiegen würde. (Seite 92) "*

Bei lateraler Betrachtung des Fußes der Zentralregion deutet sich eine weitere anatomisch zu identifizierende Struktur an. Eberstaller beschrieb sie 1890 als "K"-förmig: *"... Nicht selten geben der sulcus praecentralis inferior, der sulcus diagonalis operculi und dieser Seitenast zusammen die Figur eines K, wobei der vordere obere Ast unseres K unser Ramus anterior ist."*

#### 2.1.2.2.2. Beschreibung des Fußes der Zentralregion anhand von MRT-Daten

Diese Gewebebrücke (siehe 2.1.2.2.1) wurde erneut von Ono et al. (80) beschrieben. Der Sulcus centralis war in 92% der untersuchten Hemisphären ohne Unterbrechung, jedoch unmittelbar oberhalb der Sylvischen Fissur waren der Gyrus prae- und postcentralis durch eine Gewebebrücke verbunden (84%). Daneben führten die Autoren Messungen durch, in denen unter anderem der Durchmesser des Gyrus praecentralis bestimmt wurde. Auch sie beschrieben eine Abnahme des Durchmesser des Gyrus praecentralis, und zwar unmittelbar nachdem der Gyrus frontalis medius abgeht. In ihren Messungen zeigte sich dort der größte Durchmesser des Gyrus praecentralis mit 14 mm (6-24 mm).

#### 2.1.3. Lokalisation des Gyrus praecentralis in der Bildgebung

Zur nicht-invasiven Lokalisation und Identifikation kortikaler Strukturen (wie z.B. dieser funktionellen Areale) stehen heute moderne bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) durch Hounsfield (53) und Ambrose (1, 2) und Magnetresonanztomographie (MRT) basierend auf den grundlegenden Arbeiten von Bloch (12) und Purcell (83) zur Verfügung. Der Sulcus centralis sowie die Gyri prae- und postcentrales können in der axialen Schichtung im wesentlichen durch zwei Methoden identifiziert werden.

- 1) Methode nach Kido et al. (55): Der Sulcus frontalis superior fusioniert häufig mit dem Sulcus praecentralis. Der nach hinten angrenzende Gyrus ist der Gyrus praecentralis.
- 2) Methode nach Yousry et al. (100): Der Gyrus praecentralis enthält in seinem mittleren Anteil eine Struktur, die omega-förmig oder epsilon-förmig nach hinten gerichtet ist. In diesem "Knob" (100) oder "knuckle" (70) ist das motorische Handareal lokalisiert.

#### 2.1.4. Lokalisierung funktioneller kortikaler Areale

Penfield und Rasmussen konnten bereits 1937 (81, 82) Aussagen über die kortikale Repräsentation von motorischer Funktion innerhalb des Gyrus praecentralis machen. Nachdem sie intraoperativ den Gyrus praecentralis elektrisch stimulierten, fanden sie je nach Lokalisation der Stimulation unterschiedliche motorische Antworten am Gesicht und den Extremitäten contralateral zur stimulierten Seite. Sie konnten so die Somatotopie des

"Homunculus" nachweisen, der beginnend von der Mantelkante zunächst die kortikale motorische Repräsentation von Fuß und Bein und dann über der Konvexität Arm, Hand, Rumpf und Gesicht bis zur Sylvischen Fissur zeigte. Nach Einführung moderner bildgebender Untersuchungsmethoden wurden (basierend auf diesen invasiv ermittelten Kenntnissen) neue nicht-invasive Methoden zur Lokalisation funktioneller Areale entwickelt.

Die Positronemissionstomographie (PET) ermöglichte unter Zuhilfenahme radioaktiv markierter Stoffwechselfsubstrate (34, 35, 36, 37, 50) die Visualisierung des regionalen Blutflusses, Glucoseverbrauchs oder Sauerstoffverbrauchs und damit eine kortikale Zuordnung funktioneller Areale.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde 1990 erstmals von Ogawa (74, 75, 76) beschrieben und ermöglicht es, auch unter pathologischen Bedingungen, mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung beliebig häufig funktionelle Areale zu lokalisieren.

Zusammengefaßt gibt es von jeder motorischen Körperstelle ein topographisches kortikales Pendant, welches in systematischer Reihenfolge auf die Zentralregion projiziert ist (81). Ferner beschrieb Penfield (82), daß an manchen Stellen kombinierte Reaktionen provoziert werden konnten und somit, daß keine anatomische Struktur eindeutig nur einer Funktion oder Reaktion zugeschrieben werden kann. Ausgehend vom "Homunculus" befindet sich der kortikale Ort des Mundes unter (lateral) der Handregion und über der Fissura sylvii und erstreckt sich über eine Fläche, die nur halb so groß ist wie das Handareal (81, 82). Andererseits weiß man durch PET- oder fMRT-Studien, daß die topographische Lage motorischer Repraesentation erstens nicht an der Oberfläche (Konvexität) des Kortex, sondern in der grauen Substanz des Gyrus praecentralis im Sulcus liegt, und zweitens nicht vollständig losgelöst von z. B. sensorischen oder kognitiven Arealen ist. Zum anderen sprechen Strick und Preston (91) von multipler anatomisch getrennter kortikaler Repräsentation innerhalb einer rein motorischen Region. Demgegenüber zeigt Yousry et al. (100, 101), daß bei repetitivem Faustschluß rund um das mediale Knie des Sulcus centralis ein Signalintensitätsanstieg im fMRT resultiert, der einer z.T. kombinierten motorischen und sensorischen Aktivierung dieses Areals entspricht.

Ebeling et al. (24, 26, 27) beschrieb bei Patienten mit zentral gelegenen Hirntumoren, daß der motorische Kortex im posterioren Rand des Gyrus praecentralis gelegen war. Bei den Ergebnissen der fMRT fand man die Aktivität nach repetitivem Faustschluß ebenfalls im Hinterrand des Gyrus praecentralis. Yousry et al. (100, 101) demonstrierten bereits die gute



Korrelation der Ergebnisse der direkten kortikalen Stimulation und des fMRT bei der Lokalisierung der kortikalen Repräsentation der Handmotorik. Lee und Mitarbeiter (63) verwendeten fMRT-Ergebnisse, zur Planung der Kraniotomie bei Hirntumoren, und zur Entscheidung ob eine direkte kortikale Stimulation zur intraoperativen Lokalisierung des Motorkortex überhaupt nötig war. Sie waren der Meinung, daß die fMRT nicht zuletzt wegen seiner beinahe ubiquitären Verfügbarkeit die direkte Stimulation am offenen Hirn überflüssig machen wird.

## **2.2. Intraoperative kortikale Stimulationen**

Wie bereits unter 2.1.4 erwähnt, lieferten Penfield und Rasmussen (81) durch ihre elektrischen Hirnstimulationen bei neurochirurgischen Operationen neue Erkenntnisse über die somatotope Verteilung der Sensomotorik im Bereich der Zentralregion und etablierten das Modell des "Homunculus", der bis heute in modifizierter Form Gültigkeit besitzt. Diese Technik wird heute vielenorts bei der Chirurgie von Hirntumoren in der Nähe der Zentralregion verwendet, um so sensomotorische Areale von Tumor zu unterscheiden und die Resektion des Tumors unter Schonung dieser Areale zu vereinfachen. Von verschiedenen Arbeitsgruppen (6, 7, 11, 26, 27, 78, 79, 88, 103) wurde diese Technik modifiziert, indem eine bipolare Pinzette, deren Spitzen ca 3 - 5 mm von einander entfernt sind, auf die Cortexoberfläche gesetzt und elektrischer Strom unterschiedlicher Stärke als Rechteckimpuls in Salven von 50 / s appliziert wurde. Zur Beurteilung des Stimulationserfolges wurden Bewegungen im kontralateralen Gesicht, Arm und Bein beobachtet und schriftlich aufgezeichnet. Zur Dokumentation der zugehörigen Reizorte wurden auf der exponierten kortikalen Oberfläche sterile Papiernummern gelegt. Areale mit einer motorischen Antwort auf elektrische Stimulation wurden bei der Tumorresektion erhalten, um keine postoperativen Defizite zu erzeugen. Diese Methodik ist bei Operationen von Läsionen im Bereich der Zentralregion in vielen Zentren zur intraoperativen Routine geworden (6, 7, 11, 24, 25, 26, 48, 78, 79, 88, 103, 104).

## **2.3. Grundlagen der Magnetresonanztomographie und der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) zur Lokalisation kortikaler Areale**

### 2.3.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist eine in permanenter Weiterentwicklung begriffene medizinische Bildgebungstechnik. Magnetresonanz ist definiert als Energieaufnahme von Atomkernen, die entsteht, wenn innerhalb eines äußeren Magnetfelds eine Energie mit einer bestimmten Frequenz (Larmorfrequenz) eingestrahlt wird. Die Kerne präzedieren um die Achse des äußeren Magnetfelds mit dieser Larmorfrequenz. Rabi und Mitarbeiter beschrieben 1939 (84) als erste das Phänomen der präzedierenden Spins einer Probe in einem außen angelegten Magnetfeld. Durch ein äußeres Magnetfeld wird eine Probe zunächst in ein magnetisches Gleichgewicht (magnetisches Equilibrium) gebracht. Durch einen RF (radio frequency) Impuls werden die Atomkerne sodann aus dieser Grundmagnetisierung abgelenkt, wobei Energie absorbiert wird. Bei der Rückkehr der Atomkerne in den Grundzustand wird ein Signal abgegeben, das free induction decay (FID) genannt wird und der vorher absorbierten Energie entspricht. Bloch und Purcell erhielten 1946 (12, 83) den Nobelpreis für diese Beschreibung der Magnetresonanz in festen Körpern und Flüssigkeiten. Erst 1973 gelang es Lauterbur (62), durch weitere räumlich variable Magnetfelder (Gradientenfelder) Signale örtlich zu lokalisieren. Damadian (22) gelang es 1971, mit dieser Technik Bilder des menschlichen Körpers zu erstellen. Damit wurden in der Medizin neue Möglichkeiten geschaffen, um Anatomie nicht invasiv mit einer Auflösung von unter einem Millimeter darzustellen und pathologische Veränderungen sichtbar zu machen.

### 2.3.2. Elementare magnetische Eigenschaften und Suszeptibilität

Magnetismus existiert in mehreren Variationen. Es gibt magnetische Festkörpereigenschaften, die als Ferromagnetismus und Superparamagnetismus bezeichnet werden und magnetische Atomeigenschaften, den Paramagnetismus und Diamagnetismus. Bei den Festkörpereigenschaften spielt die Größe der Partikel eine Rolle, findet im Rahmen der Kernspintomographie als Kontrastmittel (GDTA) Einzug und ist beteiligt an der Artefaktentstehung. Für die Bilderzeugung sind vorwiegend Para- und Diamagnetismus relevant. Unterschieden werden die Magnetisierungen durch ihre magnetische Suszeptibilität  $\chi$ , daneben werden nur die Festkörper selbst durch ein Magnetfeld magnetisch. Ist die

magnetische Suszeptibilität  $\chi$  positiv ( $\chi > 0$ ), ist die Substanz paramagnetisch; ist  $\chi$  negativ ( $\chi < 0$ ) ist die Substanz diamagnetisch. Paramagnetismus betrifft die Atome mit ungepaarten Hüllenelektronen, wie z.B. Methämoglobin und Abbauprodukte der Hämoglobins. Diamagnetismus ist eine generelle Eigenschaft vieler Atome. Wasser ist von den im Körper vorkommenden Substanzen am stärksten diamagnetisch. Luft hat im materiefreien Raum keine nennenswerte Suszeptibilität ( $\chi = 0$ ). Die Unterschiede der Suszeptibilität einzelner Gewebe ist besonders an ihren Grenzflächen ausgeprägt und erzeugt dort Gradientenfelder mit den Konsequenzen der Spindephasierung und einer Abnahme der Magnetisierung  $M_{xy}$  und so letztlich Signalauslöschung v.a. bei hohen Differenzen der Suszeptibilität der beiden Gewebe. Die unterschiedliche molekulare Beschaffenheit verschiedener Gewebe erlauben demnach eine kontrastreiche und somit anatomisch sehr wirklichkeitsnahe Bildgebung.

### 2.3.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie (fMRT)

#### 2.3.3.1. Der BOLD contrast Effekt

Das Element Wasser besitzt die größte Verteilung im menschlichen Körper und wird daher auch zur Bildgebung bei der Kernspintomographie herangezogen (74, 75). Erythrozyten, die Hämoglobin im oxygenierten ( $HbO_2$ ) oder desoxygenierten (Hb) Zustand enthalten, bilden ein endogenes Kontrastmittel (73) in der Signalgebung. Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch, während desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist (73, 74, 75, 76, 96). Die Relaxationszeit  $T_2$  ist abhängig von diesem Oxygenierungszustand und damit ein Indikator für die Sauerstoffsättigung des Blutes (96). Wird nun Sauerstoff verbraucht, d.h. gibt Hämoglobin den gebundenen Sauerstoff in das Gewebe ab, so wird aus diamagnetischem Hämoglobin paramagnetisches Desoxyhämoglobin (74). Die beiden Zustände besitzen unterschiedliche Spin-Eigenschaften. Diamagnetische Substanzen haben einen Spin  $S = 0$ , während desoxygeniertes paramagnetisches Hämoglobin einen Spin von  $S = 2$  besitzt (96). Davon ist die Relaxationszeit  $T_2$  abhängig. Der größere Spin des desoxygenierten paramagnetischen FeII erhöht die Suszeptibilität der Umgebung und verkürzt  $T_2$  (73, 74, 75, 96).

Ogawa zeigte (73, 74, 75, 76, 77), daß bei Gradienten-Echo Sequenzen ein Kontrast entsteht (75), der durch Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität im Blut im Vergleich zum umgebenden Gewebe erzeugt wurde. Durch die Zunahme der Suszeptibilität wird  $T_2^*$

verkürzt. Damit nimmt das Signal bis zum Zeitpunkt der Auslesung (in Abhängigkeit von TE) ab und resultiert im Bild als dunkle Region (74, 75, 76, 96). Damit ist das Signal vom Oxygenierungszustand abhängig und die aktivierte Fläche des Signals ist zudem größer als der eigentliche Gefäßdurchmesser (74, 75). Wie deutlich dieser Effekt zum Tragen kommt, hängt aber auch vom Blutfluß ab, bzw. dessen Flußrichtung in Relation zum magnetischen Feld (76, 90, 96). Die Abnahme an desoxygeniertem Hämoglobin bzw. die Zunahme an oxygeniertem Hämoglobin erniedrigt entsprechend die Suszeptibilität und verlängert die T<sub>2</sub>-Relaxationszeit.

Ogawa nannte diesen Effekt den Blood Oxygenation Level Dependent (=BOLD) contrast (73, 74, 75) und vermutete, daß Regionen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt (z.B. durch eine Muskelinnervation oder Aufnahme eines visuellen Signals) aktiviert werden, mehr Sauerstoff als andere verbrauchen und damit einen deutlicheren BOLD effect haben würden. Nimmt der BOLD contrast bei erhöhter Signalintensität, die durch oxygeniertes Hämoglobin erzeugt wird, ab, entsteht ein heller Punkt (74).

Zudem ist der Blutfluß vom Oxygenierungszustand des Blutes abhängig (74, 75). Bei erhöhter CO<sub>2</sub>-Konzentration steigt der Fluß (74), um mehr Sauerstoff zu liefern. Um diesen Nebeneffekt zu eliminieren und den flußunabhängigen BOLD-contrast zu beweisen, wurden Versuchstiere mit 100% Stickstoff beatmet, bei deren Gradienten-Echo Messungen im sagittalen Sinus ein hoher BOLD-effect nachweisbar war, der unabhängig von Blutfluß war (74). Der Kontrast wird um so deutlicher, je größer das Blutgefäß ist (74). Gefäßdurchmesser, Sauerstoffsättigung und Signalintensitätsänderung hängen also eng zusammen (74).

Der nächste Schritt war die erste fMRT Messung visueller Stimuli am menschlichen Kortex mit einer FISP (Fast Imaging with Steady Precession) Pulse Sequenz und einer Oberflächenspule über dem occipitalen Kortex (73). Hiermit konnte eine Signalintensitätsänderung von durchschnittlich 8,2% zum Zeitpunkt der Stimulierung im Vergleich zum Ruhezustand gemessen und so der visuelle Kortex identifiziert werden. Zum ersten Mal wurden so mittels Kernspintomographie (MRT) nicht-invasiv und ohne Kontrastmittelgabe kortikale funktionelle Areale identifiziert und die Grundlage der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) geschaffen.

Zu dieser initial postulierten Theorie sind weitere Erkenntnisse hinzugekommen, die anhand MR-spektroskopischer Methoden zeigen konnten, daß neben einem initialen Sauerstoffverbrauch der aktivierten kortikalen Areale durch diese relative Abnahme des oxygenierten Sauerstoffs im Blut eine kompensatorische Hyperperfusion einsetzt (31, 46).

Dadurch entsteht ein Überschuß an oxygeniertem Hämoglobin bzw. eine Abnahme an Desoxyhämoglobin, das zu einer Verlängerung der T2- und T2\*-Relaxationszeit und damit zu einer Signalzunahme führt (31, 46). Die Autoren konnten zeigen, daß bei einem einzigen kurzen visuellen Stimulus von 0,5 Sekunden Dauer zunächst eine Signalabnahme resultierte, gefolgt von einem Signalanstieg in T2\*-gewichteten Bildern und deuteten dies als initialen lokalen Sauerstoffverbrauch gefolgt von einer vaskulär bedingten Luxusperfusion mit relativer Abnahme an Desoxyhämoglobin.

Über einen Vergleich des relativen cerebralen Blutflusses (rCBF) mit dem BOLD Kontrast konnten Kim und Ugurbil demonstrieren, daß sowohl der absolute als auch der relative cerebrale Blutfluß zum Zeitpunkt einer visuellen Stimulation im visuellen Cortex zunimmt. Der Sauerstoffverbrauch hingegen blieb praktisch unverändert. Der Blutfluß (rCBF) und das BOLD Signal korrelieren nicht linear miteinander, wohingegen der Sauerstoffverbrauch und das BOLD Signal negativ korrelieren (58).

In einem biomechanischen Model zeigte Buxton und Mitarbeiter, daß neben der milden Änderung des meßbaren Sauerstoffverbrauchs ein wesentlich stärkerer Anstieg des regionalen Blutflusses resultiert (17). Zudem zeigten sie im Motorcortex, daß nach dem kurzen initialen Anstieg der Desoxyhämoglobinkonzentration, diese steil mit dem Anstieg des Blutflusses (rCBF) und Blutvolumens (rCBV) abfällt und ihren niedrigsten Wert erreicht, während die gering ausgeprägte Änderung des regionalen Sauerstoffverbrauchs (CMRO<sub>2</sub>) bereits ihren maximalen Wert erreicht hat. Die prozentuale Signalintensitätsänderung im BOLD-Signal spiegelte invertiert die Änderungen der Desoxyhämoglobinkonzentration wieder.

Diese Abnahme des desoxygenierten Hämoglobins beziehungsweise der Überschuß an oxygeniertem Hämoglobin erzeugt zeitgleich einen Signalanstieg im fMRT, wie dies bei einer Studie mit BOLD-Technik und near infrared Spektroskopie (NIRS) bei einem Finger-tapping Versuch trotz schlechterer zeitlicher Auflösung im fMRT gezeigt werden konnte (59).

Zusammenfassend führt also eine neuronale Aktivität zu einem Mehrverbrauch an Sauerstoff. Dadurch entsteht mit einer kurzen zeitlichen Verzögerung eine lokale Luxusperfusion und ein relativer Überschuß an oxygeniertem Hämoglobin bzw. eine relative Abnahme an desoxygeniertem Hämoglobin. Diese Abnahme erzeugt zeitgleich eine verlängerte T2\*-Relaxationszeit, die in T2\*-gewichteten Bildern damit einen Signalintensitätsanstieg erzeugt, der aber zeitlich versetzt zum Beginn der neuronalen Aktivität beginnt.

### 2.3.3.2. Klinischer Einsatz

Seit der initialen Beschreibung durch Ogawa wurde fMRT zunehmend auch mit klinischer Fragestellung (4) zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik und zur Erforschung kortikaler funktioneller Areale eingesetzt. Neben topographischen Zuordnungen des sensomotorischen Kortex (18, 19, 56, 57, 60, 61, 65, 66, 72, 86, 87, 100, 101) wurden Studien über den visuellen Kortex (4, 18, 43, 44, 45, 68, 69, 73, 97) und zuletzt auch Fragestellungen bezüglich der Lokalisation sprachrelevanter Areale untersucht (5, 8, 9, 10, 16, 32, 67, 71, 85). Lotze et al. (65, 66) untersuchten in einer Studie mit fMRT mit einer EPI-Sequenz (29) den sensomotorischen Kortex und konnten bei bilateraler Aktivierung konstante Distanzen zum aus dem EEG geläufigen Punkt Cz, der in der Epileptologie das intracranielle Zentrum darstellt, bestimmen. Dieser Punkt ist jedoch weder intraoperativ noch in der primären Bildgebung sichtbar. In einem weiteren Schritt untersuchten sie zudem Repräsentationen im sensomotorischen Kortex bei Artikulation (65) und fanden überlappende Repräsentationen bei Lippenbewegungen und der Artikulation der Silbe „pa“. Daß diese nicht-invasiv gefundenen Repräsentationsareale real sind, konnte durch direkte kortikale Stimulation intraoperativ u.a. durch Yousry et al. (100, 101), Lee et al. (63), FitzGerald et al. (32), Lehericy et al. (64) und Lurito et al. (67) dargestellt werden und im Vergleich zur Magnetoencephalographie (MEG) durch Nimsky et al. (72) unterstrichen werden.

In der interindividuell sehr variablen Anatomie kortikaler Strukturen kann man aber nur sinnvoll nach höheren kognitiven Funktionen und deren kortikalen Repräsentationen forschen, wenn zuvor bekannt ist, welche Hilfswerkzeuge für diese kognitiven Funktionen benötigt werden.

### 2.4. Fragestellung der Studie

Ziel unserer Studie war deshalb die nicht-invasive Lokalisation der kortikalen Repräsentation der perioralen Gesichtsmuskulatur an Probanden und bei Patienten mit Tumoren in der Zentralregion. Wie bereits bei der Lokalisation der motorischen Handregion, suchten wir nach einer anatomischen Struktur, die das motorische Mundareal beherbergt. In einem weiteren Schritt sollten durch direkte kortikale intraoperative Stimulation die Ergebnisse des fMRT validiert werden und das Bindeglied zwischen der kortikalen Repräsentation des motorischen Sprechwerkzeugs und der Sprachfunktion gefunden werden.

### **3. Material und Methoden**

Mit fMRT untersuchten wir drei Probanden (6 Hemisphären) im Vorfeld, sodann in der Hauptserie 14 Probanden (28 Hemisphären) und 16 Patienten (32 Hemisphären) mit Tumoren in der Zentralregion.

#### **3.1. Messungen mit fMRT**

##### 3.1.1. Vorbereitung zur fMRT-Untersuchung

###### 3.1.1.1. Lagerung der Versuchspersonen und Schichtorientierung

Nach möglichst identischer Kopflagerung in einer Kopfspule, wurde der Kopf der Versuchsperson, die auf dem Rücken lag, mittels Fadenkreuzjustierung auf Höhe des Nasenseptums und dem Unterrand des Os frontale eingestellt. Zunächst wurde nach einem orientierenden Scout ein 3D-Datensatz mit einer FLASH MPRage-Sequenz (38, 39, 40; TR 15 ms; TE 6 ms; flip angle 20°, FOV = 200) gewonnen. Anhand des Mediosagittalschnitts wurden die anatomischen Schichten (T1) entlang der ac-pc Linie ausgerichtet und die funktionellen Messungen in gleicher Orientierung wie die T1 Schichten erhoben. Die ac-pc Linie oder Ebene ist nach Talairach definiert als die Verbindung zwischen der Oberkante der vorderen und Unterkante der hinteren Kommissur (94), diese wurde für die Untersuchung nach ventral und occipital verlängert.

###### 3.1.1.2. Versuchsparadigma und -ablauf

Um den BOLD effect für die Darstellung funktioneller kortikaler Areale zu nutzen, wurden Bilder zu 2 verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen. Als Ruhebedingung wurde die Situation definiert, in der der Proband oder Patient vollkommen ruhig im Magneten lag. Die willkürliche Bewegung (=Aktivität) bestand in einer repetitiven selbst-induzierten Kußmundbewegung, die mit einer Frequenz von 1-2/s nach einer kurzen Trainingphase durchgeführt wurde.

Für jede Schicht wurde bei der FLASH-Technik eine neue Messung durchgeführt. Jede weitere Schicht führte so zu einer weiteren Zunahme der Gesamtmeßdauer, die letztlich durch den Probanden/Patienten terminiert wird.

Anhand der ersten axialen funktionellen Schicht, in der die ac-pc Linie enthalten ist (Schicht 0), konnten Referenzpunkte definiert werden und Paradigma-korrelierte Areale in Relation zu den konstanten Landmarken gebracht werden. Ferner war der Abstand zur Ebene 0 durch die Messung von 4 mm Schichten ohne dazwischen liegende Lücken (shift mean = 0) genau bestimmbar, so daß jeder Punkt im dreidimensionalen Raum beschrieben werden konnte.

### 3.1.2. Vorversuche

#### 3.1.2.1 Versuchsaufbau

Die Vorversuche wurden an einem 1.5 Tesla Magnetom SP 63 (SIEMENS) durchgeführt. Hierfür verwendeten wir eine 2-dimensionale RF SPOILED FLASH Sequence (38, 39, 40) mit TR von 46,75 msec und TE von 30 msec. Der Kippwinkel betrug 30°. Diese Vorversuche wurden an drei Probanden durchgeführt (Durchschnittsalter 23,7 Jahre), um die Auswahl der Schichten für die Hauptserie festzulegen, sowie einen Eindruck von einem sinnvollen Aktivationsmuster zu erhalten.

Um funktionelle Areale darzustellen, wurden die Bilder unter Ruhebedingungen mit den Bildern, die während der willkürlichen Bewegung erhoben wurden, verglichen. Zunächst wurden bei zwei Probanden (S.C., F.M) zwei "aktive" Zyklen pro Messung durchgeführt. Es wurden jeweils sechs Bilder in Ruhephase im Wechsel mit sechs Bildern während Aktivität erhoben, insgesamt somit 36 Bilder pro anatomische Schicht. Bei jedem Probanden wurden 12 - 14 Schichten gemessen. Die Auswertung der Bilder erfolgte durch die Software am Magnetom SP 63, die von der Ruhephase und der Aktivitätsphase jeder Schicht je ein gemittelttes Summenbild erstellte. Diese Summenbilder wurden dann paarweise von einander subtrahiert, um für jede anatomische Hirnschicht jene Areale zu erhalten, die sich unter der aktiven Bedingung Kontrast-verstärkt darstellten.

#### 3.1.2.2. Ergebnisse der Vorversuche

Die Auswahl der Schichtanzahl von 12 – 14 erwies sich als suffizient, da in den untersuchten Schichten vom Vertex bis zur Sylvischen Fissur der komplette Motorcortex enthalten war. Ferner konnte sowohl das aktivierte kortikale Areal, als auch die drainierende Vene im Sulcus centralis bis zum Sinus sagittalis superior nach apikal verfolgt werden (siehe Bild 1). Die



Meßdauer der initialen Ruhephase erschien aber zu kurz um ein stabiles Gleichgewicht (steady state) zu erlangen, so daß für die weiteren Messungen mehrere Bilder in initialer Ruhephase erforderlich schienen. Bei drei Aktivierungszyklen pro Schicht eliminierte sich zwar weitgehend das zufällige Hintergrundrauschen, es ergab sich aber zwangsläufig die Gefahr der bewegungskorrelierten Kopfbewegung des Untersuchten. In dieser Studienphase wurde zunächst keine Bewegungskorrektur zur Elimination der Bewegungsartefakte durchgeführt.

### 3.1.2.3. Entwicklung des endgültigen Studiendesign

Beim nächsten Probanden (D.M.) wurden das Meßschema so verändert, daß nach einer initialen Ruhephase von 13 Bildern pro Schicht ein wechselnder Zyklus von jeweils sieben Bildern mit Aktivität und Ruhephase gemessen wurde (insgesamt 38 Bilder pro Schicht). Es zeigte sich, daß ein Ruheplateau von mindestens 10 Bildern einen stabilen steady state erzeugte. Die zweimalige Aktivierung erzielte zwar eine gute Kontrastgebung, die Messung gestaltete sich jedoch bzgl. der Koordination sehr kompliziert, da Ruhephase und Aktivität zusätzlich vom Untersucher bestimmt werden mußten. Daneben barg die zweimalige Aktivierungsphase (siehe 3.1.2.2) erneut die Gefahr von z.T. rhythmischen Kopfbewegungen und damit z.T. aktivitätskorrelierte Bewegungsartefakte in der funktionellen Bildgebung, die eine Interpretation erschwerten oder sogar unmöglich machten (siehe 3.1.7.).

Nach diesen 3 Vorversuchen zur Ermittlung der optimalen Stimulation wurde für die weiteren Messungen zunächst bei einem Probanden (S.M.) und dann für alle weiteren eine einmalige Aktivierung herangezogen, so daß im endgültigen Meßschema initial 11 Bilder unter Ruhebedingung gefolgt von 11 Bildern unter willkürlicher Bewegung und einem erneuten Plateau von 8 Bildern unter Ruhebedingungen gemessen wurde (49), und dies jeweils für 12 – 14 Schichten.

### 3.1.3. Hauptserie

In der Hauptserie wurden insgesamt 30 Personen (60 Hemisphären) untersucht, davon 14 Probanden (28 Hemisphären) und 16 Patienten (32 Hemisphären). Zunächst erfolgten die Untersuchungen an einem 1,5 Tesla Magnetom SP 63 (SIEMENS). Die späteren Messungen wurden an einem 1,5 Tesla Magnetom Vision (SIEMENS) durchgeführt. In dieser Serie

wurden vorwiegend die Patienten untersucht. Die MPRage wurde in sagittaler Schnittführung gemessen, mit TE = 4,4 ms, TR = 11,4 ms, flip angle 15° (in plane resolution 0,98x0,98 mm<sup>2</sup> bei 1 mm Schichtdicke, FOV 250 mm). In der Mediosagittalschicht wurden parallel zur ac-pc Linie die T1 gewichteten Bilder gemessen, mit TE = 15 ms, TR = 600 ms, flip angle 90° (in plane resolution 0,9x0,9 mm<sup>2</sup> bei 4 mm Schichtdicke, FOV 200 mm). In identischer Ausrichtung wurden die FLASH Messungen zur funktionellen Kernspintomographie erhoben, wobei jeweils eine 2-dimensionale RF SPOILED FLASH Sequence (36, 37, 38) mit TE = 30 ms, TR = 47 ms, flip angle 40° (in plane resolution 1,56x0,78 mm<sup>2</sup> bei 4 mm Schichtdicke, FOV 200 mm) verwendet wurde. Bei dieser Meßmethode läßt sich nach Hoppel et al. (52) und Frahm et al. (42) vorwiegend die Signalintensitätsänderung auf Veränderungen der Oxygenierung der Gefäße zurückführen. Dennoch erlaubt der Verlauf der gefundenen Aktivität über mehrere Schichten eine Aussage über die Lokalisation der kortikalen Repräsentation des Mundareals, da die drainierende Vene in Suclus centralis nur auf Höhe und oberhalb des Areals eine Aktivität zeigte.

#### 3.1.4. Auswertungsmethoden

##### 3.1.4.1. Subtraktionsmethode

Vor allem bei den Probanden wurde diese Methode verwendet, da zum damaligen Zeitpunkt noch keine Auswertungssoftware existierte. Um funktionelle Areale darzustellen, werden Bilder unter Ruhebedingungen mit Bildern, die während der willkürlichen Bewegung erhoben wurden, verglichen. Die Auswertung der Bilder erfolgte durch die Software am Magnetom SP63, die alle Bilder einer Schicht, die in der initialen Ruhebedingung gemessen wurden auf ein Summationsbild (a) addiert. Die Bilder, die während der selbstinduzierten Mundbewegung gemessen wurden, wurden ebenfalls auf ein Summationsbild (b) addiert und beide Bilder dann voneinander subtrahiert (b-a). In diesen Subtraktionsbild waren dann nur noch die Pixel zu sehen, die sich in beiden Bedingungen bezüglich ihrer Signalintensität unterschieden (41, 100, 101). Um nun die Pixel herauszufiltern, deren Signalintensität dem Aktivierungsschema entsprachen, wurden nun die tatsächlichen Werte über eine "region of interest" (ROI) analysiert (siehe 3.1.4.3).

#### 3.1.4.2. Kreuzkorrelations-basierte Software

Alle Daten wurden mit dieser Methodik ausgewertet, hierfür wurde das Programm AFNI von Robert Cox aus dem Medical College Wisconsin (20, 21) verwendet. Dazu wird zunächst eine ideale Musterkurve (Rechteckkurve mit den Zyklen Ruhe-Aktivität-Ruhe) vorgegeben. Das Programm berechnet dann für jedes Pixel der untersuchten Matrix den jeweiligen Korrelationskoeffizienten, der nach Bandettini (3) angibt, in wie weit jeder Signalintensitätswert mit dem Mittelwert der gemessenen Signalintensitätswerte der gesamten Messung übereinstimmt. Der Wert 0 bedeutet keine Korrelation. Über einen Schwellen-Wert (Threshold), der individuell festgelegt werden kann, ist eine weitere Selektion der Pixel möglich. Die einstellbaren Werte stellen prozentuale Werte des Korrelationskoeffizienten dar, d.h. ein Threshold von 70 (%) bedeutet, daß nur mehr Pixel angezeigt werden, die mit der vorgegebenen Musterkurve (Rechteckkurve) einen Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,7 oder höher, bzw. -0,7 und tiefer aufweisen. Alle Werte, die unterhalb des Absolutwert von 0,7 liegen, werden damit automatisch gleich 0 gesetzt.

Die Pixel, die mit der vorgegebenen Musterkurve zu mindestens 55% korrelierten, wurden farbig kodiert und auf die T1- bzw. FLASH-Bilder überlagert. In einem weiteren Schritt wurden diese Pixel dann mit einer ROI bezüglich der tatsächlichen Signalintensitätsänderung ausgewertet, um falsch positive Punkte zu eliminieren (siehe 3.1.4.3).

#### 3.1.4.3. Regions of interest (ROI)

Um falsch positive Punkte zu eliminieren, die entweder durch die Subtraktionsmethode (3.1.4.1) oder von der Auswertesoftware (3.1.4.2) angezeigt wurden, wurden diese Pixel mit sogenannten "regions of interest" (=ROI) nachuntersucht. Durch eine ROI, die über einem bestimmten Bereich durch den Untersucher definiert wird, werden die tatsächlichen Änderungen der Signalintensität für die gesamte Messung berechnet. Dazu existierte sowohl eine Software der Magnetome als auch ein Tool in AFNI. In einem Diagramm wurde die Signalintensität des Pixels in allen Bildern der gemessenen Schicht aufgezeigt (siehe Bild 1, 2 und 3). Der Untersucher kann so den real gemessenen Wert der Signalintensität mit der idealen Musterkurve selbst nochmals vergleichen und falsch positive Pixel ausschließen, die dennoch durch die Subtraktion der Bilder oder durch die AFNI-software angezeigt wurden.

### 3.1.5. Definition des Areal

Die Definition der gesuchten kortikalen Repräsentation erfolgte zunächst durch die Ergebnisse des fMRT. Da jedoch auch neben der eigentlichen Aktivität weitere Pixel zur Darstellung kamen, erfolgte eine weitere Ausschlußanalyse. Pixel, die sich nicht über mehrere Schichten nachweisen ließen wurden ebenfalls über ROIs (siehe 3.1.4.3) untersucht. Bei manchen Pixeln zeigten sich ebenfalls typische rechteckförmige Signalintensitätskurven, die meisten jedoch stimmten zeitlich nicht mit dem ebenfalls rechteckförmigen Aktivierungsschema überein oder befanden sich an nicht realistischen anatomischen Bereichen (z.B. außerhalb der Schädelkalotte) und konnten so ausgeschlossen werden. Verbleibende Pixel mit aktivierungs-korrelierten Signalintensitätskurven wurden ferner bezüglich ihrer anatomischen Lokalisation analysiert und ausgeschlossen, sofern sie sich nicht im Gyrus prae- oder postcentralis befanden.

Als valide wurden Areale zusammenfassend nur dann anerkannt, wenn sie in ihrer Signalintensitätsänderung einen zeitlich versetzten Anstieg (42, 98) mit nachfolgendem Plateau zum Zeitpunkt der Aktivierung aufwiesen. Die Differenz der Signalintensitätsänderung zwischen Ruhephase und Aktivität durfte 5% nicht überschreiten, da (siehe 3.1.7.3) das Signal sonst zu stark von Blutfluß in drainierenden Venen beeinflusst ist (42, 61, 68, 69, 89, 98). Daneben konnte man vom Vertex beginnend die Vene im Sulcus centralis verfolgen, die dann nach ventral zum Gyrus praecentralis abnahm und schließlich keine Aktivität mehr zeigte. Es wurden nur Areale akzeptiert, die über mehrere Schichten Aktivität (z.B. als Vene) aufwiesen und damit in die Tiefe vom Vertex zur Sylvischen Fissur nachvollziehbar waren. Die unterste Ansammlung von aktivitäts-korrelierten Pixeln wurde als Mundareal definiert, nach dem unten aufgezeigten Schema vermessen (Abbildung 1) und tabellarisch erfasst (siehe Anhang Tabellen).

### 3.1.6. Vermessung der aktivitäts-korrelierten Punkte im Kortex:

#### 3.1.6.1. Dreidimensionale Definition im Raum

Die in der MPRage in sagittaler Orientierung angeschnittene vordere und hintere Kommissur wurden gemäß der Beschreibung von Talairach (94) verbunden und bis an die Grenzen des frontalen und occipitalen Cortex verlängert. Diese ac-pc Linie wurde als Schnittebene senkrecht zur sagittalen Ebene für alle weiteren funktionellen Messungen verwendet. Anhand

der axialen funktionellen Schicht, in der die ac-pc Linie enthalten ist (Schicht 0), wurde ein äußeres Raster und damit ein dreidimensionales Koordinatensystem angefertigt. Der Schnittpunkt zwischen ac-pc Linie und Mittellinie der beiden Hemisphären (ventrale anteriore Commissur = Vac) wurde als 0-Punkt definiert. In der verwendeten Auswerte-Software (AFNI) ließ sich hiermit jeder Pixel mit drei Koordinaten beschreiben. Somit konnte jeder aktivitäts-korrelierte Punkt zu einem konstanten Referenzpunkt vermessen (siehe Abbildung 1) und im dreidimensionalen Raum beschrieben und tabellarisch erfaßt werden.

### 3.1.6.2. Definition in Bezug auf eine zentrale Binnenstruktur (Handareal)

In einem weiteren Schritt wurde das Areal der kortikalen Mundrepräsentation in Relation zum anatomisch zuverlässig erkennbaren motorischen Handareal vermessen. V.a. bei Patienten mit Massenverlagerung durch den Tumor sollte die Lokalisation zu einer bereits bekannten topographischen cerebralen / zentralen Binnenstruktur vermessen und definiert werden. Dazu wurde die mediale Kante des omega-förmigen Handareals (99, 100, 101), welches in ac-pc Orientierung einen durchschnittlichen Längsdurchmesser von 0,8 cm und einen durchschnittlichen Querdurchmesser von 1,4 cm hatte, zur neu gefundenen kortikalen Mundrepräsentation vermessen (siehe Abbildung 1). Die Distanz der medialen Kante der omega-förmigen Struktur des Gyrus praecentralis zur Mittellinie betrug durchschnittlich 2,4 cm bei insgesamt 98 untersuchten Hemisphären (100).

### 3.1.7. Artefakte

Bewegungen bewirken eine fehlerhafte räumliche Zuordnung (54) bei der Bilderstellung auf Grund einer verfälschten Phasenkodierung. Diese Geisterbilder ("ghosting") verursachen an manchen Stellen Überlagerungen, an anderen Stellen Signalreduzierung, wodurch Artefakte mit verschiedenem Ursprung entstehen.

#### 3.1.7.1. Gerätespezifische Artefakte

Neben den typischen Signalen, die durch den BOLD effect erzielt wurden, kam es immer wieder auch zu unerwünschten Artefakten. Diese Artefakte hängen z.B. von den Gradienten ab, denn sie treten hauptsächlich in Richtung des Phasenkodiergradienten auf. Diese

gerätespezifischen "ghosting" Artefakte ließen sich weitgehend durch "shimmen", einer Feinadjustierung von Inhomogenitäten des Magnetfelds vor den jeweiligen funktionellen Messungen, reduzieren oder vermeiden.

### 3.1.7.2 Kopfbewegungen

Um Kopfbewegungen des Probanden bei den Messungen zu vermeiden, wurde die zu untersuchende Person über den Zeitraum der Akquisition fest positioniert. Bei den Kopfbewegungen zeigten sich willkürliche und unwillkürliche Bewegungen. Physiologische unwillkürliche Bewegungen (wie z.B. das Pulsieren des Gehirns) können nicht ausgeschaltet werden, wurden jedoch im Wesentlichen durch Bewegungskorrekturen - falls nötig - eliminiert (s.u.). Die Vermeidung der willkürlichen Kopfbewegungen, bzw. das Verharren in einer starren Körperhaltung des Untersuchten setzt dessen hochmotivierte Mitarbeit und Fähigkeit voraus, die Untersuchung zu tolerieren.

Bei den willkürlichen Bewegungen wird nochmals zwischen rhythmischem aktivitätskorreliertem "Nicken" und solchen Bewegungen unterschieden, die nicht synchron zur repetitiven Mundbewegung stattfinden.

Einmalige Bewegungen während der Untersuchung haben eine falsche Projektion der funktionellen Areale zur Folge. Daneben kann der Kopf in allen 3 Ebenen bewegt werden, und bei zweidimensionalen Messungen können Bereiche in die Ebene hinein- oder hinaus bewegt werden und sind einer Rekonstruktion damit (zum Zeitpunkt der Ausmessung) nicht mehr zugänglich. Um dies weitgehend zu vermeiden, bedienten wir uns verschiedener Hilfsmittel. Zum einen wurden unsere Probanden während der Messung oft instruiert, den Kopf nicht zu bewegen, zum anderen versuchten wir, den Kopf über ein Vacuumkissen und Klebestreifen zu stabilisieren und zu fixieren. Trotz allem blieb die Möglichkeit bestehen, den Kopf zu bewegen, so daß bei stark verwackelten Bildern versucht wurde, an Hand einer Fouriertransformation (20, 21) diese Bewegungen zu eliminieren (siehe Bild 4). Rhythmische aktivitäts-korrelierte Bewegungen („Nicken“) konnten nicht eliminiert werden und diese Daten konnten nicht in die Studie aufgenommen werden.

### 3.1.7.3 Flußartefakte

Flußartefakte stellen das Hauptproblem bei der Datenauswertung dar. Wie von Frahm et al. (42) gezeigt, entsteht die aktivitätskorrelierte Änderung der Signalintensität des fMRT neben dem erwünschten BOLD effect zusätzlich aus einem Signal, welches aus dem Blutfluß der drainierenden Venen resultiert. So zeigt sich bei den fMRT Bildern immer im Sinus sagittalis eine Signalintensitätsänderung, die zeitlich mit der Bewegung (Aktivierung) des Probanden zusammenfällt. Dieser Signalintensitätsanstieg übersteigt jedoch die 7% der baseline und entsteht damit immer durch den Blutfluß allein (42, 89, 98). Bei der drainierenden Vene im Sulcus centralis übersteigt der Signalintensitätsanstieg ebenfalls die 3-5% Hürde. Im Bereich des Übergangs vom drainierten Hirnareal zur Vene hingegen liegt der Signalintensitätsanstieg im 3-5% Bereich, und damit ist trotz einer Flußkomponente, die annähernd senkrecht zur gemessenen Ebene verläuft, eine sichere Zuordnung möglich. Die venöse Drainage erleichtert andererseits eine genaue Lokalisierung des dazugehörigen aktivierten Hirnareals, indem die Vene die vom Vertex in Richtung Sylvische Fissur läuft in die Tiefe zum aktivierten Hirnareal verfolgt werden kann.

### **3.2. Direkte kortikale Stimulation (IOM)**

Von den präoperativ mittels fMRT untersuchten Patienten wurden 13 unter Zuhilfenahme einer direkten kortikalen Stimulation operiert. Die Kraniotomie und Inzision der Dura erfolgte unter Lokalanästhesie. Anschließend wurden auf der exponierten kortikalen Oberfläche sterile Stücke Papier, die mit Nummern versehen waren, gelegt. Der Situs wurde fotografiert und auf einer Zeichnung zusätzlich dokumentiert.

Die direkte kortikale Stimulation wurde mit einer Nicolet Viking II durchgeführt. Über eine bipolare isolierte Codman Pinzette, deren Spitzen ca 3 - 5 mm von einander entfernt auf die Cortexoberfläche gesetzt wurde, wurde Strom appliziert. Die Stromstärke betrug zwischen 8 und 19 mA und wurde als Rechteckimpuls von 0,2 ms Dauer mit einer Frequenz von 50/s verabreicht (25, 26, 51, 78, 79, 88, 103).

Motorische Antworten der Gesichtsregion wurden mit der jeweiligen Nummer des Stimulationspunktes dokumentiert. Dabei wurden auch sämtliche anderen sensiblen und motorischen Antworten dokumentiert, um eine möglichst komplette Landkarte der somatomotorischen und -sensorischen Repräsentation der Extremitäten zu erstellen.

### **3.3. Übertragung von Lokalisationen aus axialer in entsprechende sagittale Orientierung**

Nach Auswertung der fMRT-Daten wurden alle Areale farbig codiert auf eine anatomische axiale Schicht übertragen und die Bilder ausgedruckt. Die im Meßprotokoll vor der fMRT jeweils durchgeführte anatomische Bildgebung mittels MPRage wurde für die individuellen Daten erneut auf einen Kernspintomographen eingeladen und zunächst in axialer Schnittführung wieder aufgesucht. Die aktivierten Areale der axialen fMRT Schicht (deren anatomische Auflösung sehr gering ausgeprägt ist) wurden sodann auf die korrespondierende axiale Schicht der anatomischen Bildgebung (MPRage) übertragen. Durch den dreidimensionalen Datensatz konnte damit das aktivierte Areal auch in sagittaler Schnittführung dargestellt werden (siehe Bild 9 und 12).



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse im fMRT

#### 4.1.1. Probanden

##### 4.1.1.1 Allgemeine Aussagen

Bei allen 17 Probanden (34 Hemisphären) war es jeweils möglich, ein Areal mit Projektion auf die Zentralregion in jeder Hemisphäre mit Signalintensitätsanstieg zum Zeitpunkt der willkürlichen repetitiven Mundbewegung zu definieren. Im Folgenden wird dieses Areal „Mundareal“ genannt. Ferner konnte in der Regel über mehrere Schichten im Sulcus centralis, vom Vertex beginnend bis in die Tiefe reichend, eine Vene verfolgt werden, die schließlich in dieses Mundareal führte. Das so definierte Areal liegt in einem Bereich, in dem der Gyrus praecentralis eine Größenzunahme erfuhr. Nach Recherche der Literatur handelt es sich hier offenbar um die Gewebsbrücke, die bereits von Eberstaller ((28), siehe 2.1.2.2.1.) und erneut von Ono (80) beschrieben wurde. Dieses Areal wurde bei allen 17 Probanden in beiden Hemisphären zur Mittellinie und zur vorderen Commissur (Vac) vermessen und tabellarisch erfasst (siehe Tabelle 1), um eine Definition der kortikalen Repräsentation der Mundmotorik zu erhalten. In einem weiteren Schritt wurde die Distanz des so gefundenen Areals zur medialen Kante des omega-förmigen Handareals (101) vermessen, als weiteren intraparenchymalen Referenzpunkt.

##### 4.1.1.2. Koordinaten der kortikalen Repräsentation zur Vac

Die kortikale Repräsentation der perioralen Mundbewegung war in der Schicht gelegen, die durchschnittlich 37 mm (20 - 51 mm) von der Schicht, in der die ac-pc Linie enthalten war, entfernt war (Z). Bei einer gewählten Schichtdicke von 4 mm lag die kortikale Repräsentation damit 9 Schichten cranial der ac-pc Ebene. Von der Mittellinie aus gemessen betrug die Distanz (X) dazu durchschnittlich 49 mm (35 - 59 mm). In antero-posteriorer Ausrichtung (Y) bestand die größte Varianz, bei durchschnittlich 19 mm (3 - 77 mm) von der vorderen Commissur (Vac) aus gemessen. Wurde dieser eine extreme Wert nicht miteinbezogen, betrug die durchschnittliche Distanz in antero-posteriorer Ausdehnung 17 mm (siehe Tabelle 1).

#### 4.1.1.3. Lokalisation im Verhältnis zum motorischen Handareal

In einem weiteren Schritt wurde das Areal der kortikalen Mundrepräsentation in Relation zum motorischen Handareal vermessen. Dazu wurde zunächst die mediale Kante des omega-förmigen Handareals (25, 99, 100, 101), auf die der Sulcus frontalis superior zuläuft, in axialer Schnittrichtung in Relation zur Vac bei 17 Probanden vermessen (siehe Tabelle 3). Die mediale Kante der omega-förmigen Struktur (100) lag durchschnittlich 22 mm (14 mm - 31 mm) von der Mittellinie (X) entfernt und 35 mm (20 mm- 47 mm) posterior der vorderen Commissur (Y). Die Distanz zur ac-pc Ebene (Z) betrug durchschnittlich 47 mm (14 mm - 56 mm) zum Vertex hin.

Jetzt wurde für jede individuelle Messung das neu gefundene kortikale Mundareal in Relation zur medialen Kante des omega-förmigen Handareals vermessen. Die durchschnittliche Distanz (siehe Tabelle 4) bei den untersuchten Probanden zwischen dem motorischen Handareal und dem Mundareal betrug von medial nach lateral (X) 26 mm (11 mm - 44 mm), in antero-posteriorer Ausrichtung (Y) 18 mm nach ventral (6 mm - 45 mm) und in cranio-caudaler Ausdehnung (Z) 13 mm nach caudal (1 mm - 26 mm).

#### 4.1.2. Patienten

##### 4.1.2.1 Allgemeine Aussagen

Durch die Kenntnis der Lokalisation des Mundareals bei den Probanden war es in der Regel auch bei Patienten mit verlagelter Anatomie durch einen Tumor in oder nahe der Zentralregion möglich das Areal zu identifizieren. Eine tabellarische numerische Erfassung bei den Patienten war nur in der nicht-betroffenen Hemisphäre sinnvoll, in der keine nennenswerte Mittellinienverlagerung bestand (siehe Tabelle 2). In den anderen Fällen war jedoch häufig zumindest die Lokalisation des Gyrus prae- und postcentralis möglich.

Von den 16 ursprünglich mittels fMRT untersuchten Patienten war bei fünf (D.N., A.S., S.W., A.R., H.W.) wegen technischen Problemen keine Aussage möglich. Gründe hierfür waren Bewegungsartefakte der Patienten, technische Störungen, eine erschwerte Kommunikation durch sprachliche Barrieren oder die Grunderkrankung (D.N., H.W.).

Bei den restlichen 11 Patienten war es bei einem (K.D.) nicht möglich, beide Hemisphären auszuwerten. Bei den verbleibenden 10 Patienten wurden die gemessenen Distanzen tabellarisch erfaßt (siehe Tabelle 2).

#### 4.1.2.2. Koordinaten bei Patienten

Betrachtet man zunächst alle Patientenergebnisse (21 Hemisphären), so lag das Mundareal von der Mittellinie (X) durchschnittlich 47 mm (17 mm – 69 mm) entfernt. In antero-posteriorer Ausrichtung (Y) lag es durchschnittlich 23 mm (2 mm – 44 mm) hinter der Vac und 34 mm (16 mm – 52 mm) oberhalb der Schicht (Z), in der die ac-pc Linie enthalten war (siehe Tabelle 2).

Zudem wurde zwischen betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre unterschieden.

Für die betroffene Hemisphäre betragen die Distanzen zwischen Mundareal und der Vac 49 mm (17 mm – 63 mm) von der Mittellinie (X), 23 mm (2 mm – 39 mm) posterior der vorderen Commissur (Y) und 34 mm (16 mm – 52 mm) apikal der Ebene, in der die Vac enthalten war (Z).

In der nicht-betroffenen Hemisphäre lag das Mundareal 45 mm (18 mm – 69 mm) von der Mittellinie (X) entfernt, 23 mm (8 mm – 44 mm) posterior der vorderen Commissur (Y) und 34 mm (20 mm – 52 mm) apikal der Ebene, in der die Vac enthalten war (Z). Bei allen untersuchten Hemisphären befanden sich die gemessenen Distanzen im Bereich Mittelwert  $\pm$  2 Standardabweichungen, trotz Massenverschiebung.

Bei den Patienten zeigte sich bezüglich ihres Mundareals erhebliche Verlagerungen bedingt durch die Läsion. Selbst wenn die Läsion im Temporallappen (bei 4 Patienten: J.P., R.P., G.S., K.Z) lag oder ohne raumfordernde Wirkung weit von der kortikalen Repräsentation der perioralen Muskulatur entfernt war, unterschieden sich die Distanzen z.T. deutlich vom Normalkollektiv.

#### 4.1.2.3. Lokalisation im Verhältnis zum motorischen Handareal

In einem weiteren Schritt wurden bei den Patienten die Distanzen zwischen motorischem Handareal und Mundareal vermessen und zwischen betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre unterschieden (siehe Tabelle 5). Auf Grund der bekannten Lokalisation des Handareals war es immer möglich, den Gyrus prae- und postcentralis sowie den Sulcus centralis zu definieren.

In der betroffenen Hemisphäre war die Distanz durchschnittlich 25 mm (X: 1 mm - 46 mm) lateral, 13 mm (Y: 3 mm - 24 mm) dorsal und 12 mm (Z: 0 mm - 20 mm) caudal. Bei den nicht-betroffenen Hemisphären war die Distanz durchschnittlich 28 mm (X: 5 mm - 44 mm) lateral, 12 mm (Y: 1 mm - 31 mm) dorsal und 12 mm (Z: 0 mm - 24 mm) caudal.

#### 4.1.3. Anatomische Beschreibung des Mundareals

Die Vermessung des kortikalen Mundareals in axialer Schicht zeigte eine enge Korrelation zu einer anatomischen Besonderheit, ähnlich der des motorischen Handareals, wenngleich diese Struktur auf den ersten Blick nicht leicht zu erkennen ist. Der Gyrus praecentralis nimmt in seinem Verlauf vom Vertex zur Sylvischen Fissur an Gesamtdurchmesser zu und kurz vor der Sylvischen Fissur wieder ab (siehe 2.1.2.2.1 und 2.1.2.2.2). Im Bereich dieser Verdickung des Gyrus praecentralis lateral und caudal des motorischen Handareals, zeigte sich das motorische Mundareal. Dieser Bereich entspricht der Gewebebrücke, die bereits von Eberstaller 1890 (28) beschrieben wurde. Überträgt man die gefundene Lokalisation des fMRT auf den MPRage Datensatz (siehe 3.4.), so zeigt sich bei sagittaler Schnittführung an dieser Stelle der Fuß der Zentralregion als "K" oder "N" förmige Struktur des Gyrus praecentralis am Übergang zum Gyrus frontalis inferior (siehe Bild 9, 10 und 12), einer Struktur, die ebenfalls bereits von Eberstaller (28) beschrieben wurde.

## 4.2. Ergebnisse der intraoperativen Kortextstimulation

### 4.2.1. Übersicht

13 von den 16 Patienten wurden mit kortikaler Stimulation operiert. Von diesen konnte durch die Stimulation bei neun Patienten (P.B., M.D., K.D., R.P., J.P., G.S., B.S., A.S., K.Z.) eine motorische Antwort der perioralen Muskulatur erhalten werden. Bei den verbleibenden

Patienten lag kein Areal im Trepanationsbereich, das durch die Stimulation eine motorische Antwort hätte erzeugen können. Die neun Patienten zeigten alle eine motorische Antwort der perioralen Mundmuskulatur bei direkter kortikaler Stimulation am Fuß der Zentralregion. Dabei zeigte sich entweder ein tonisch-klonisches Zucken des Mundwinkels (P.B., K.D., R.P., J.P., G.S., B.S., A.S., K.Z.), eine Kiefer- oder Kaubewegung (P.B., M.D., K.D., J.P., G.S., A.S.) oder eine Lippenbewegung (K.D., R.P., B.S., A.S.), oder Kombinationen aus oben genanntem.

#### 4.2.2. Die am Gesicht beobachteten Reizantworten im Einzelnen

P.B.: Kaubewegung, Mundwinkelzucken (8, 10 mA)

M.D.: Kieferzucken (ab 17 mA)

K.D.: Zucken des Mundwinkels, Kieferbewegungen, Lippenbewegungen (ab 15 mA)

R.P.: Zucken des Mundwinkels, Kieferbewegungen (8, 10 mA)

J.P.: Zucken des Mundwinkels, Kieferbewegung (15, 17 mA)

G.S.: Zucken des Mundwinkels + Kieferbewegung, Kieferbewegung (15 mA)

B.S.: Zucken des Mundwinkels, Lippenbewegungen (19 mA)

A.S.: Lippenbewegungen, Zucken des Mundwinkels, Kieferbewegungen (9, 11, 12 mA)

K.Z.: Zucken des Mundwinkels (13, 15 mA)

Diese Orte mit elektrisch auslösbaren Mundbewegungen wurden anschließend topographisch näher untersucht. Isolierte Lippenbewegungen (bei 3 von 9 Patienten) konnten in 2 von diesen 3 Fällen auf den Fuß der Zentralregion provoziert werden. Nur bei einer Person befand sich die Repräsentation apikal der weiteren perioralen Muskulatur.

Bei vier Patienten konnte eine Kiefer- oder Kaubewegung am Fuß der Zentralregion ausgelöst werden. Apikal davon konnte ein Zucken des Mundwinkels provoziert werden. In fünf untersuchten Fällen lag das Areal, das bei direkter kortikaler Stimulation ein Zucken des Mundwinkels erzeugte apikal des Areals, das Kau- oder Kieferbewegung provozierte. Bei den übrigen beiden Patienten erzeugte die kortikale Stimulation des Gyrus praecentralis am Übergang zur Sylvischen Fissur ein Zucken des Mundwinkels.

### 4.2.3. Zusätzliche Reizantworten

Von besonderem Interesse waren die vier Patienten, bei denen weite Teile der Zentralregion im Trepanationsbereich lagen. Bei drei dieser Patienten konnte unterhalb der motorischen Handregion ein Zucken des Mundwinkels, bei einem eine Kau- oder Kieferbewegung erzeugt werden. In der Topographie vom Vertex zur Sylvischen Fissur hin liegt damit unterhalb des motorischen Handareals ein Bereich, der bei direkter kortikaler Stimulation ein Zucken des Mundwinkels erzeugt. Weiter distal provoziert die elektrische Stimulierung Kau- oder Kieferbewegungen.

## **4.3. Ergebnisse der direkten kortikalen Stimulation (IOM) im Vergleich zum fMRT**

### 4.3.1. Allgemeine Aussagen

Von den neun Patienten mit intraoperativer Stimulation des Motorkortex konnte bei sechs (P.B., M.D., K.D., J.P., G.S., K.Z.) ein direkter Vergleich zwischen fMRT und direkter kortikaler Stimulation durchgeführt werden.

Da zum Zeitpunkt der Operation in der Regel die Ergebnisse des fMRT nicht auf der kortikalen Oberfläche oder einem 3-dimensionalen Modell dargestellt werden konnten, und da auf Grund der Konvexität des Gehirns bei kleinen Kraniotomien eine direkte Vermessung zu typischen anatomischen Landmarken nicht möglich war, erfolgte der Vergleich der beiden Methoden retrospektiv.

Dazu wurden die Ergebnisse des fMRT bei den jeweiligen Patienten in den 3-dimensionalen MPRage-Datensatz übertragen und die gefundene Lokalisation in der sagittalen Schnittrichtung dargestellt (siehe Bild 9, 10 und 12). Bei der Durchsicht der Daten von allen Probanden, Patienten und weiteren Messungen an anderen Patienten, bestätigte sich diese „K“-förmige Struktur in sagittaler Schnittrichtung wie von Eberstaller 1890 beschrieben (28). In axialer Schnittrichtung befand sich die Lokalisation an einer Stelle des Gyrus praecentralis, an der er im Verlauf vom Apex zur Sylvischen Fissur hin im Querdurchmesser zunahm. Wurde dieser Punkt in der 3-dimensionalen MPRage markiert und die sagittale Orientierung betrachtet, so befand sich dieser am oberen Arm des "K" oder "N".

#### 4.3.2. Korrelation im Einzelnen

Bei einer Patientin (J.P.) ließ sich das motorische Mundareal mittels fMRT im oberen Arm des "K" lokalisieren. Der Stimulationspunkt durch direkte kortikale Stimulation (No. 22) befand sich ebenfalls am oberen Arm dieses „K“ und erzeugte ein Zucken des kontralateralen (rechten) Mundwinkels bei 15 mA (siehe Bild 5). Der Tumor, ein Astrozytom WHO III, befand sich vollständig im Temporallappen und konnte unter Sprachmonitoring und motorischer Stimulation subtotal entfernt werden.

Bei einer Patientin (G.S.) fand sich das Mundareal im fMRT in einer dem oberen Arm des „K“ ähnlichen Struktur des Gyrus praecentralis. Der Fuß der Zentralregion bot aber nicht die typische Struktur des "K". Bei der kortikalen Stimulation mit 15 mA konnten mehrere Areale eine periorale motorische Antwort evozieren. Im Bereich der Stimulationpunkte 15 und 16 zeigte sich erneut ein Zucken des Mundwinkels, im Bereich der Stimulationpunkte 21 und 22 resultierte eher eine Kau- und Kieferbewegung (siehe Bild 6). Der Tumor, ein links temporales Oligodendrogliom WHO II, konnte vollständig entfernt werden.

Bei einer Patientin (K.Z.) befand sich gemäß fMRT das motorische Mundareal im Übergang zwischen oberem und unterem Arm des "K". Die direkte kortikale Stimulation erzeugte mit 15 mA eine Antwort ebenfalls an dieser anatomischen Struktur (No. 16, 17). Oberhalb (vertexnah) davon (No. 23, 24) konnte keine motorische Antwort erzielt werden, auch keine Reaktion der Hand (siehe Bild 7). Der Tumor, ein links temporales Astrozytom WHO III, konnte vollständig entfernt werden.

In den drei verbleibenden Fällen lag der Tumor frontal, oder fronto-parietal, oder temporal mit ausgeprägtem perifokalem Ödem, so daß die Anatomie im untersuchten Bereich verändert war.

In einem Fall (P.B.) lag bei einem anaplastischen Astrozytom WHO III, das links temporal lokalisiert und über die Sylvische Fissur hinaus entwickelt war, das mit fMRT definierte Mundareal ebenfalls am oberen Arm des "K". Auf Grund des perifokalen Ödems und der Tumordinfiltration war jedoch vermutlich der untere Arm des „K“ verlagert, so daß die Struktur des "K" nicht eindeutig zur Darstellung kam. Bei direkter kortikaler Stimulation mit

12 mA zeigte sich im oberen Stimulationsbereich ein Zucken des Mundwinkels (No. 10), im unteren Bereich (No. 2, 3, 4) ein Zucken des Mundwinkels und eine Kau- und Kieferbewegung. Die Lokalisation des "K" an der kortikalen Oberfläche war nicht sicher möglich. Auf Grund der Ausdehnung des Tumors war eine vollständige Entfernung nicht möglich.

In einem Fall (M.D.) befand sich der Tumor, ein Astrozytom WHO II, links frontal in der F1 Windung und hatte den Gyrus praecentralis deformiert und nach hinten verlagert. Die mit fMRT gefundene Lokalisation war im oberen Arm des "K" des Gyrus praecentralis lokalisiert. Durch die Massenverlagerung durch den Tumor, der vollständig entfernt werden konnte, konnte die typische Struktur bei der Trepanation nicht identifiziert werden. Die mit 17 mA durchgeführte kortikale Stimulation (No. 14) lokalisierte ein Areal an der unteren Begrenzung des Tumors, der zystisch in die Tiefe entwickelt war. In den axialen Schnitten lag das Areal in der vorletzten Schicht der nach unten entwickelten Tumorausdehnung, so daß obwohl das "K" an der Oberfläche nicht identifiziert werden konnte, dennoch eine Übereinstimmung besteht (siehe Bild 8). Das motorische Handareal, das sich oberhalb und nach hinten verschoben davon zeigte, konnte zwar im MRT nicht jedoch an der kortikalen Oberfläche an seiner typischen omega-förmigen Struktur erkannt werden.

In einem Fall (K.D.), in dem intraoperativ eine lange Strecke des Motorkortex stimuliert werden konnte, ließ sich das fMRT definierte Areal unterhalb des Tumors (links gelegenes Astrozytom WHO II im Gyrus frontalis medius) im oberen Arm des "K" lokalisieren. Auch hier war die Struktur durch den Tumor verändert. Intraoperativ konnte bereits bei 10 mA das motorische Handareal in der typischen omega-förmigen Struktur stimuliert werden. Über weite Teile unterhalb davon konnte eine motorische periorale Reizantwort erzeugt werden, zunächst ein Zucken des Mundwinkels, gefolgt von tiefer lokalisierten Kau- und Kieferbewegungen und schließlich bei stärkeren Stromstärken (15 mA) auch isolierte Lippenbewegungen am Fuß der Zentralregion. Die mit fMRT lokalisierte Region befand sich in einem Bereich, der bei direkter kortikaler Stimulation (No. 13,14) Kau- und Kieferbewegungen erzeugte und lag somit in einem Bereich, der sowohl oberhalb als auch unterhalb davon motorische Antworten der perioralen Muskulatur provozieren konnte.



#### **4.4. Zentrale Mundparese bei radiologisch nachweisbarer Läsion im kortikalen Mundareal (Falldemonstration)**

Wie bereits unter 4.1.3. beschrieben, nimmt der Gyrus praecentralis in seinem Verlauf vom Vertex zur Sylvischen Fissur an Gesamtdurchmesser zu und kurz vor der Sylvischen Fissur wieder ab (siehe 2.1.2.2.1 und 2.1.2.2.2). Im Bereich dieser Verdickung des Gyrus praecentralis lateral caudal des motorischen Handareals zeigte sich im fMRT die kortikale Repräsentation des motorischen Mundareals. Bei einer MRT Untersuchung wurde ein 77-jähriger Patient mit einer seit längerem bestehenden zentralen mundbetonten zentralen Gesichtslähmung linksseitig vorstellig. In der konventionellen MRT (siehe Bild 11) zeigte sich eine kleine ältere Läsion im rechten Gyrus praecentralis, lateral und caudal des von der Form her leicht zu identifizierenden motorischen Handareals, in dem Bereich, in dem der Gyrus praecentralis eine Größenzunahme im Querdurchmesser erfährt. In sagittaler Schnittführung projizierte sich diese kleine gliale Läsion an dem oberen distalen Arm des „K“-förmigen Gyrus praecentralis am Fuß der Zentralregion beim Übergang zum Gyrus frontalis inferior. Aufgrund der in den vorherigen Kapiteln gezeigten Befunde dürfte es sich hierbei – ohne eine fMRT oder direkte Kortexstimulation durchgeführt zu haben – bereits in der konventionellen Bildgebung ersichtlich um das typisch geformte motorische Mundareal handeln. Diese Vermutung wird aus klinischer Sicht bestätigt, da die radiologisch faßbare Läsion im Mundareal mit einer dazu passenden zentralen mundbetonten Gesichtslähmung einhergeht.

## 5. Diskussion

### 5.1. Hintergrund und Studienziel

Soweit bekannt, waren Penfield (81, 82) und Förster (33) die ersten, welche die somatotopische Organisation des Gyrus praecentralis systematisch aufzeigten. Dies geschah bei intraoperativen Untersuchungen während Operationen zur Entfernung epileptogener Herde. Mittels direkter elektrischer Reizung des chirurgisch exponierten Kortex ließen sich, je nach Stimulationsort, Muskelantworten an den Extremitäten und am Gesicht evozieren. Die Anordnung der so ermittelten kortikalen Repräsentationen motorischer Funktionen gleicht einem „auf dem Kopf stehenden Männchen“, dem Homunculus, bei dem das Fußareal an der Mantelkante und im Interhemisphärenspalt liegt, seitlich gefolgt vom Arm- und Handareal, während das Areal für die Kopfmuskulatur unmittelbar über der sylvischen Fissur liegt. Im Bestreben, diese wichtigen Kortexareale zu schonen, gehört seit dieser Zeit die intraoperative kortikale Reizung zur Bestimmung der sensomotorischen aber auch sprachrelevanten Kortexareale zur Routine im Rahmen von Operationen bei Raumforderungen in der Zentralregion.

Mit der Entwicklung der MRT eröffneten sich zunächst neue Möglichkeiten zur anatomisch detailgetreuen Bildgebung des menschlichen Kortex. Mittels funktioneller MRT ist es zudem in den vergangenen Jahren gelungen, auch die Funktion dieser Hirnareale nicht-invasiv zu bestimmen. Dies geschah zuerst für den visuellen Kortex (4, 18, 41, 44, 45, 68, 69, 74, 75, 97), dann für den sensomotorischen Kortex (18, 19, 56, 57, 60, 61, 65, 66, 72, 85, 86, 100, 101), namentlich für die Repräsentation des motorischen Handareals (99, 100, 101), sowie für sprachrelevante Kortexareale (5, 8, 9, 10, 16, 32, 65, 67, 71, 85). Es zeigte sich, daß diese funktionellen Landkarten das Konzept des Homunculus bestätigten. Mit der Kombination der bisherigen (invasiven) mit der neuen (nicht-invasiven) Technik ließ sich die Ergebnisse der fMRT zweifelsfrei validieren (32, 63, 64, 67, 72, 99, 100, 101). Das für die Handmotorik relevante Kortexareal liegt in einer nach hinten gerichteten augenfälligen Ausstülpung des Gyrus praecentralis in seinem mittleren Anteil, oder mittleren Knie (23, 95, 100, 101). Nach seinem Aussehen hat sich in der klinischen Routine bei uns der Begriff „Knubbel“, „Haken“, im angelsächsischen Raum „Knob“ oder „Hook“ eingebürgert. Keine solch typischen

oberflächlichen oder tiefen Landmarken bestehen dagegen für die kortikale Repräsentation der Mundmotorik bzw. der motorischen Sprechwerkzeuge.

In der vorliegenden Untersuchung soll deshalb das kortikale Repräsentationsareal für die periorale Muskulatur näher untersucht werden. In einem ersten Schritt sollten technische Details geklärt werden, um mittels fMRT kortikale Durchblutungs- und Sauerstoffsättigungsänderungen während einer repetitiven Kußmundbewegung darzustellen. Zum Zweiten wurde versucht, die so gefundenen Areale dreidimensional im Inneren des Schädels in Bezug zu etablierten anatomischen Landmarken zu bringen: Nämlich zur der in der Stereotaxie verwendeten Vac, sowie zu mehr oberflächlichen Strukturen wie dem bereits erwähnten motorischen Handareal. Zudem sollte versucht werden, mittels direkter kortikaler Reizung die so gefundenen Areale zu validieren.

## **5.2. Technische Details und Probleme**

### **5.2.1. FMRT**

Die Theorie, die hinter dem fMRT steht, besagt, daß bei kortikaler Aktivität Sauerstoff verbraucht wird. Zunächst entsteht durch den lokalen Sauerstoffverbrauch eine relative Zunahme an deoxygeniertem Hämoglobin mit dadurch verursachter Zunahme der Suszeptibilität und verkürzter T2-Relaxationszeit (31, 46). Mit kurzer zeitlicher Verzögerung beginnt eine Hyperperfusion mit Überschuß an oxygeniertem Hämoglobin (17, 31, 46, 58). Dieses „neurovascular decoupling“ führt zu einer relativen Abnahme des desoxygenierten Hämoglobin und damit konsekutiv zu einer Abnahme der Suszeptibilität mit Signalintensitätsanstieg in T2\* gewichteten Bildern im fMRT (BOLD-effect; 17, 31, 42, 46, 58, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 90, 96). Dabei kommt es, z.B. bei der von uns untersuchten repetitiven Mundbewegung, mit einer Verzögerung von etwa 6 Sekunden (98) nach Beginn bzw. Ende des Bewegungszyklus zu einem Anstieg bzw. Abfall der Signalintensität. Zwischen Anstieg und Abfall liegt ein Plateau, das 3-5% oberhalb der "baseline" liegt, welche statistisch mit einer Kreuzkorrelation ausgewertet wird, die computergestützt halbautomatisiert arbeitet (3, 105). Die verfügbaren Programme berechnen Kreuzkorrelationskoeffizienten, die über eine Filterung farbig kodiert werden. Mit der verwendeten FLASH-Meßmethode konnte immer nur eine Schicht auf einmal gemessen werden. Eine einmalige Aktivierung pro Messung reichte aus, um das Areal zu definieren,

welches eine signifikante Signalintensitätsänderung zum Zeitpunkt der Aktivierung zeigte. Die Gesamtmessdauer und damit die maximal untersuchbare Schichtanzahl ist durch die Kooperationsmöglichkeiten des Untersuchten beschränkt und beträgt damit in der Regel 12-14 Schichten. Die Antwort des fMRT war insgesamt sehr stark von der motivierten Mitarbeit des Untersuchten abhängig.

Wie bereits bei Frahm et al. (42) diskutiert, besteht das Signal des fMRT neben dem erwünschten BOLD effect im Kortex zusätzlich aus einem Signal, welches aus dem Blutfluß der drainierenden Venen resultiert. Bei der drainierenden Vene im Sulcus centralis übersteigt der Signalintensitätsanstieg die 3-5% Hürde. Im Bereich des Übergangs aus drainiertem Areal und Vene hingegen liegt der Signalintensitätsanstieg in diesem Bereich und damit ist trotz einer Flußkomponente, die annähernd senkrecht zur gemessenen Ebene verläuft, eine sichere Zuordnung möglich. Gerade durch diesen Flußeffect ist oft eine genaue Lokalisierung der Parenchymaktivierung möglich, da die Vene vom Vertex zur Sylvischen Fissur in die Tiefe bis zum drainierten Areal verfolgt werden kann. Da immer die drainierende Vene miterfaßt wurde, war zwar die Lokalisation möglich, die Ausdehnung des Areals jedoch nicht. Dies könnte jedoch mit einem Versuchsaufbau gelingen, in dem hochauflösende Fluß-insensitive Sequenzen (30, 93) verwendet werden, die nur einen Teil des Kortex messen. Eine Verbesserung der Technik durch Echo-Planar-Imaging im fMRT ermöglicht bereits heute sowohl die schneller Akquisition der Daten und damit eine exaktere zeitliche Auflösung, als auch die Messung des gesamten Gehirns bei komplexen kognitiven Versuchen in wenigen Minuten (29). Daneben wird durch eine selektive Auswahl von Bereichen des Gehirns im fMRT eine weitere Topographie des Fußes der Zentralregion möglich sein und eine weitere Kartifizierung erfolgen.

Je mehr Zyklen aus Aktivitäts- und Ruhephasen pro Messung enthalten sind, desto wahrscheinlicher werden die von der software aufgezeigten falsch positiven Ergebnisse eliminiert, die aus dem sogenannten Hintergrundrauschen entstehen. Je häufiger aber Aktivitätszyklen in das Stimulationparadigma eingebaut sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsartefakten. Physiologische unwillkürliche Bewegungen (wie z.B. das Pulsieren des Gehirns) können nicht ausgeschaltet werden, können jedoch falls notwendig durch Bewegungskorrekturen eliminiert werden. Bei den willkürlichen Bewegungen wird nochmals zwischen rhythmischen aktivierungskorrelierten "Nicken" und

solchen Bewegungen unterschieden, die nicht synchron zum untersuchten Paradigma stattfindet.

Einmalige Bewegungen während der Untersuchung haben eine falsche Projektion der funktionellen Areale zur Folge. Daneben kann der Kopf in allen 3 Ebenen bewegt werden, und bei zweidimensionalen Messungen können Bereiche in die Ebene hinein- oder hinaus bewegt werden und sind einer Rekonstruktion damit (zum späteren Zeitpunkt der off-line Ausmessung) nicht mehr zugänglich. Die Stabilisierung des Kopfes über ein Vacuumkissen war hilfreich, dennoch blieb die Möglichkeit von Kopfbewegungen bestehen, die unter Umständen nicht korrigiert werden konnten.

Repetitive Kopfbewegungen aber, die während der willkürlichen aktivierungskorrelierten Bewegung stattfinden, bewirken meist ringförmige Artefakte und zeichnen z.T. das Relief der Sulci nach. Diese Areale zeigen in der Auswertung den Signalintensitätsverlauf, der der Musterkurve entspricht und der durch eine Bewegungskorrektur nicht eliminiert werden kann. Läßt sich durch entsprechende Filterung und Bewegungskorrektur dies nicht eliminieren, so müssen diese Daten verworfen werden.

#### 5.2.2. Auswertesoftware

Zur Lokalisierung im fMRT wurde eine Vene im Sulcus centralis in die Tiefe verfolgt, die eine Signalintensitätsänderung zum Zeitpunkt der willkürlichen Bewegung aufwies. Das Signalverhalten in der im Sulcus centralis gelegenen Vene zeigte jedoch Anstiege von über 10%, die bei parenchymatöser Aktivität weit über den erwarteten Werten von 3-5% lagen (42, 61, 68, 69, 98). Über eine Kreuzkorrelation, die in der verwendeten Software (3, 20, 21, 105) benutzt wird, werden in allen Pixeln die Signalintensitätsänderungen gegen die Zeit berechnet und mit einer vorgegebenen Musterkurve verglichen. Auch bei der Auswahl hoher Signifikanzgrenzen ( $<0,001$ ) haben wir gelegentlich falsch positive Areale gesehen, die z.T. auch außerhalb der Kalotte gelegen waren oder im Hintergrundrauschen stattfanden, nichts mit der eigentlichen Kortexaktivierung zu tun haben, aber dennoch in ihrer Veränderung signifikante Kreuzkorrelationskoeffizienten haben (3, 105).

Daher mußten in einem zweiten Schritt alle Punkte bezüglich ihrer tatsächlichen Signalintensitätsänderung untersucht und diese falsch positiven Punkte, sowie die Pixel mit einem Signalintensitätsanstieg über die erwartete parenchymale Aktivität hinaus (42, 98) eliminiert werden. Dazu wurde eine Region of Interest (siehe 3.1.4.3.) über die von dem

Programm berechneten Areale gelegt und die tatsächliche Signalintensität gegen die Zeitachse analysiert. Richtig positive Signalintensitätsänderungen mußten ein Ruheplateau aufzeigen und zum Zeitpunkt der Aktivierung bzw. zeitlich um etwa 6 Sekunden versetzt ansteigen und für den Zeitraum des Bewegungsparadigma der Testperson durchschnittlich über dem Niveau des Ruheplateaus liegen, um nach der Aktivität wieder abzufallen. Über die tatsächliche Lage der kortikalen Repräsentation wird gemutmaßt, daß sie sich unterhalb der entsprechende drainierenden Vene befindet, über dessen tatsächliches Ausmaß aber keine Aussage getroffen werden kann.

### 5.2.3. Intraoperative kortikale Stimulation

Bei der direkten kortikalen Stimulation mit Bipolarelektrode vermutet man einen Stromfluß zwischen den beiden Elektrodenspitzen, die auf dem Kortex liegen. Der Stromfluß erregt oder hemmt den axonalen Informationsfluß und erzeugt motorische bzw. hemmt Reizantworten höherer kognitiver Aufgaben. Ungewiß ist, wie weit der Reizstrom zwiebelschalenartig in die kortikale Tiefe fortgeleitet wird und v.a. bei höheren Stromstärken Antworten evoziert, die durch Reizung motorischer Neurone entsteht, die zu einem anderem als dem direkt stimulierten Kortexareal gehören.

### 5.2.4. Validierung von fMRT durch intraoperative kortikale Stimulation

Alle fMRT Untersuchungen wurden in axialer Schnitfführung untersucht. Der Gyrus praecentralis nimmt in seinem Gesamtdurchmesser nach caudal zu. In diesem Bereich mündete die drainierende Vene ins Parenchym (siehe Bild 1). Eine charakteristische Struktur, wie beim motorischen Handareal zeigte sich zunächst nicht. Nach Übertragung der Lokalisation auf einen 3-dimensionalen MPRage Datensatz war damit auch die Lokalisierung in sagittaler Schnitfführung möglich. Es zeigte sich die bereits von Eberstaller (28) beschriebene Form des "K" oder "N" am Fuß des Gyrus praecentralis, an dessen oberen distalen linken Arm die periorale Repräsentation lokalisiert werden konnte. Da auch intraoperativ diese Struktur bei der direkten kortikalen Stimulation eine motorische Antwort der perioralen Muskulatur evozierte, konnte retrospektiv der Vergleich zwischen fMRT und intraoperativer kortikaler Stimulation erfolgen und die Daten validiert werden.

### 5.2.5. Kritische Anmerkungen

Neben dem tatsächlichen kortikalen Mundareal im fMRT wurden immer auch Pixel angezeigt, die nicht mit dem Mundareal in Zusammenhang standen und nur durch Kenntnis der anatomischen Strukturen sowie des Verlaufs der drainierenden Vene lokalisiert werden konnten. Dennoch war eine topographische Zuordnung möglich. Die farbig kodierten Areale wurden zunächst durch die Software auf die Bilddaten (T2\*-gewichtete Bilder) der Messung übertragen. Auf Grund der verwendeten FLASH-Technik werden diese Bilder nicht sehr stark verzerrt, dennoch ist eine identische Überlagerung und Übertragung auf die T1-gewichteten Bilder nicht ohne weiteres möglich. Die Übertragung auf die 3-dimensionale MPRage erfolgte damit anhand anatomischer Korrelate durch ein Wiedererkennen des Gyrus praecentralis mit der charakteristischen Zunahme des Querdurchmessers in axialer Schnitfführung entsprechend der Kippung der ac-pc-Ebene. Durch Referenzieren der im fMRT gefundenen Lokalisation konnte dann dieser Bereich auch in sagittaler Schnitfführung identifiziert, mit anatomischen Beschreibungen verglichen und schließlich retrospektiv mit den intraoperativen Dokumentationen und photographisch dokumentierten Stimulationspunkten validiert werden. Eine direkte Vermessung der mit beiden Methoden identifizierten kortikalen Repräsentation war damit nicht möglich, so daß die Validierung ausschließlich anhand morphologischer Aspekte erfolgen mußte. Dennoch zeigt sich eine gute Korrelation in den Ergebnissen beider Methoden.

### 5.3. Studien anderer Arbeitsgruppen

Ein wichtiger Baustein zur topographischen Lagebeziehung der Sprachwerkzeuge wurde bereits von Lotze et al. (65, 66) demonstriert. Sie verwendeten eine EPI-Sequenz (29) zur fMRT einer Lippenbewegung und Artikulation mit einer Schichtdicke von 3 mm. Der Voxel mit maximaler Aktivierung wurde zu dem Punkt Cz (s.o.) vermessen, einer Lokalisation, die in der Bildgebung nicht direkt sichtbar ist. Somit konnten zwar die gefundenen Areale genau bestimmt werden, zur Validierung unserer Ergebnisse müßte dazu jedoch die Umrechnung in Relation zu Cz erfolgen, der anhand von knöchernen Referenzpunkten bestimmt wird. Ferner wäre eine intraoperative Validierung erst nach Projektion auf eine 3-dimensionale Oberfläche oder über die Integration in eine Neuronavigationssystem (72) möglich. In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse zur vorderen Kommissur vermessen, einer Struktur, die bereits

in der konventionellen Bildgebung zu erkennen ist und als Basis-Referenz für den Talairach Atlas und dessen Koordinatensystem herangezogen wird (94).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie (64) wurde in einem Patientenkollektiv von 60 Patienten mit Tumoren nahe der Zentralregion präoperativ eine fMRT durchgeführt und bei der Resektion eine intraoperative Stimulation durchgeführt. Von 39 dieser Patienten wurde eine repetitive selbstinduzierte Mundbewegung im fMRT (mit EPI-Technik) durchgeführt. Die verwendete Auswertesoftware war eine von den Autoren selbst programmierte Kreuzkorrelation, die mindestens 3 zusammenhängende (benachbarte) Pixel mit stimulationskorrelierter Signalintensitätsänderung voraussetzte. Gemäß dieser Studie befand sich die kortikale Repräsentation der Mundmotorik lateral anterior und unterhalb (5-35 mm) des omega-förmigen Handareals. Ferner wurden die Ergebnisse auf eine axiale T1-gewichtete Schicht überlagert und eine Oberflächenrekonstruktion für den Vergleich mit der intraoperativen Stimulation (Rechteckimpuls für 1 msec mit 60 Hz mit Stromstärken zwischen 4 und 16 mA) berechnet. In den fünf Fällen, in denen die Daten von fMRT und Kortexreizung des Mundareals verglichen werden konnten, wurde eine gute Korrelation beschrieben. Ohne nähere Distanzangaben wurde das motorische Mundareal in Höhe des Übergangs des Gyrus frontalis medius und inferior im Gyrus praecentralis gefunden. Diese Ergebnisse (64, 65, 66) decken sich mit denen der hier vorgelegten Studie annähernd. Dennoch kann kein direkter Vergleich mit diesen Studien wegen erheblicher technischer Unterschiede in der Anlage der Studien erfolgen.

Lee et al. (63) ließen sich sogar von den fMRT-Ergebnissen leiten, zum einen zur Planung der Kraniotomie, zum anderen zur präoperativen Entscheidung ob intraoperativ eine direkte kortikale Stimulation überhaupt nötig sei. Sie waren der Meinung, daß fMRT nicht zuletzt wegen seiner beinahe ubiquitären Verfügbarkeit direkte Stimulation am offenen Hirn überflüssig machen wird. Die Integration der Daten aus dem fMRT in ein Navigationssystem (72) könnte die direkte kortikale Stimulation überflüssig machen und auch Untersuchungen wie den Wada-Test zur Aussage der sprachdominanten Hemisphäre ersetzen. Dazu müssen jedoch schrittweise alle Hilfswerkzeuge lokalisiert werden und in großen Studien verlässliche Daten erhoben werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann ein zuverlässiger Beweis der Richtigkeit der mit fMRT gefundenen Lokalisationen jedoch nur durch direkte kortikale



Stimulation erbracht werden, wie es in der vorliegenden und anderen Studien gelungen ist (32, 63, 64, 67, 99, 100, 101).

## **5.4. Das kortikale motorische Mundareal**

### 5.4.1. Lokalisation über die Bildgebung

Bei allen Probanden und bei der Mehrheit (20 Hemisphären, 62,5 %) der 16 Patienten war es möglich, ein Areal mittels fMRT zu lokalisieren, das zum Zeitpunkt der selbstinduzierten Mundbewegung einen signifikanten Signalintensitätsanstieg aufwies. Dabei war es bei Patienten z.T. trotz einer Massenverschiebung durch den Tumor dennoch möglich, den Gyrus prae- und postcentralis zu definieren. Das gefundene Areal wurde in Relation zur vorderen Commissur (Vac) vermessen und zeigte sich durchschnittlich 4,9 cm lateral der Mittellinie, 1,9 cm dorsal der Vac und 3,7 cm oberhalb der Ebene, in der die Vac enthalten war. Da bei einer Trepanation die Vac als Referenzpunkt jedoch nicht zur Verfügung steht, wurde der Abstand zum motorischen Handareal bestimmt. Die durchschnittliche Distanz bei den untersuchten Probanden zwischen dem motorischen Handareal und der kortikalen Repräsentation der perioralen Muskulatur betrug von medial nach lateral (X) 2,6 cm in antero-posteriorer Ausrichtung (Y) 1,8 cm nach ventral und in cranio-caudaler Ausdehnung (Z) 1,3 cm nach caudal. Bei den untersuchten Patienten war in der betroffenen Hemisphäre die Distanz durchschnittlich 2,5 cm (X) lateral, 1,3 cm dorsal (Y) und 1,2 cm (Z) caudal, wohingegen bei nicht-betroffenen Hemisphären die Distanz durchschnittlich 2,8 cm (X) lateral, 1,2 cm dorsal (Y) und 1,2 cm (Z) caudal zu liegen kam. Auf Grund großer Varianz beider Areale eignete sich die Vermessung nicht zur Lokalisation. Daher mußte für einen späteren Vergleich beider Methoden der Umweg der Projektion des mit fMRT lokalisierten Areals auf die sagittale Schnittführung erfolgen.

### 5.4.2. Form der kortikalen Repräsentation

In sagittaler Schnittführung zeigte sich die bereits von Eberstaller (28) beschriebene Form des "K" oder "N" am Fuß des Gyrus praecentralis, auf dessen oberen distalen Arm das motorische Mundareal lokalisiert werden konnte. Durch die durchgeführte Untersuchung in axialer Schnittführung konnte zunächst nur die Zunahme des Querdurchmessers des Gyrus praecentralis festgestellt werden (80), in der sich das motorische Mundareal im fMRT befand.

Zur Lokalisierung im fMRT wurde eine Vene im Sulcus centralis in die Tiefe verfolgt, die eine Signalintensitätsänderung zum Zeitpunkt der willkürlichen Bewegung aufwies. Das Signalverhalten in der im Sulcus centralis gelegenen Vene zeigte jedoch Anstiege von über 10%, die bei parenchymatöser Aktivität weit über der erwarteten Werten von 3-5% lagen (42, 61, 68, 69, 98). In sagittaler Ansicht mündete die Vene in der parenchymatösen "K"-förmigen Struktur des Gyrus praecentralis, den sie drainierte. Über die tatsächliche Lage der kortikalen Repräsentation wird gemutmaßt, daß sie sich in einem von der entsprechenden Venen unterhalb liegenden drainierten Areal befindet, über dessen tatsächliches Ausmaß allerdings aufgrund unserer Untersuchung keine Aussage getroffen werden kann.

### **5.5. Validierung mit intraoperativer Kortexreizung und „Läsionsmodell“**

Von den 16 Patienten, die präoperativ mittels fMRT untersucht worden waren, wurden 13 mit intraoperativer Stimulation des Motorkortex operiert. Bei neun Patienten konnte eine motorische Antwort der perioralen Muskulatur evoziert und die Kortextopographie photographisch dokumentiert werden. Bei direkter kortikaler Stimulation, die bereits eine enge Korrelation bei der kortikalen Repräsentation des motorischen Handareals demonstriert hatte (100, 101), zeigte sich unterhalb der Handregion ein Areal, das ein Zucken des Mundwinkels evozierte. Weiter caudal zur Sylvischen Fissur hin erzeugte die elektrische Stimulation eine Kau- oder Kieferbewegung. Bei der lateralen Ansicht auf die Kortexoberfläche konnte die Struktur des "K" oder "N" erkannt werden, deren Stimulation eine motorische Antwort der perioralen Muskulatur erzeugte. In sechs dieser Patienten erlaubte die Qualität der Datenlage bezüglich fMRT und intraoperativer Stimulation einen direkten Vergleich der beiden Techniken. Bei diesen Patienten konnten die fMRT Befunde mit dem Goldstandard der kortikalen Reizung validiert werden, wie dies früher schon von derselben Arbeitsgruppe bezüglich des motorischen omega-förmigen Handareals demonstriert werden konnte.

Nach den publizierten Beschreibungen von Penfield befindet sich die kortikale Repräsentation der Mundmotorik unter derjenigen der Handmotorik, und über der Fissura sylvii und sie erstreckt sich über eine Fläche, die nur halb so groß wie diejenige der Hand ist (81, 82). Eine Aussage über die tatsächliche Fläche dieses Areals war uns mittels fMRT nicht möglich, da ein sehr heterogen verteiltes Antwortmuster der verschiedenen Patienten keine

sichere Abgrenzung ermöglichte. Bei keinem der untersuchten Probanden oder Patienten fand sich jedoch oberhalb der motorischen Repräsentation der Hand ein kortikales Areal, das entweder im fMRT eine Signalintensitätsänderung zum Zeitpunkt der selbstinduzierten Bewegung der Lippen zeigte, oder bei der direkten kortikalen Stimulation eine motorische Antwort der perioralen Muskulatur zeigte. Somit decken sich unsere Ergebnisse mit der bereits bekannten Topographie. In weiteren anatomischen Beschreibungen des Fußes der Zentralregion deckten sich unsere Ergebnisse mit jenen von Eberstaller, der diesen Teil des Gyrus praecentralis als "K"- oder "N"-förmig erstmals beschrieben hat, der aber naturgemäß Ende des 19. Jahrhunderts keine Kenntnis über die funktionelle Bedeutung dieser Struktur hatte. Andererseits liegt das von uns mittels fMRT und kortikaler Reizung gefundene Mundareal in jenem Bereich des Gyrus praecentralis, in dem es gemäß Penfield's und Foerster's (33, 81, 82) „Homunkulus“-Zeichnung erwartet wurde. Die vorliegende Untersuchung konnte nun erstmals die motorische Mundrepräsentation von Penfield dem „K“-förmigen Ende des Gyrus praecentralis von Eberstaller zuordnen. Dies gelang nicht-invasiv mittels fMRT und wurde durch die direkte Kortexreizung und das „Läsionsmodell“ eines Patienten mit einer in der konventionellen Bildgebung sichtbaren Läsion des „K“ und dazu klinisch passender zentraler Mundlähmung bestätigt.

## **5.6. Ausblick**

Die fMRT entwickelt sich stetig weiter. Neuere Meß-Sequenzen werden neben der hohen räumlichen Auflösung auch eine hohe zeitliche Auflösung haben und damit im Millisekundenbereich kortikale Veränderungen aufzeigen können. Auch die Auswertesoftware, die initial mit einer Subtraktionsmethode funktionelle Areale aufzeigen konnte und sich bereits heute zu einer statistischen Analyse entwickelt hat, wird weiter modifiziert werden und helfen komplexe kortikale Abläufe zu verstehen. Weitere Techniken, wie die Diffusions-gewichtete MRT (DWI), können bereits heute Faserverläufe darstellen und werden in Verbindung mit der fMRT neben der rein kortikalen Repräsentation auch ganze motorische Systeme darstellen können. Die Kenntnis dieser motorischen Systeme mit kortikaler Repräsentation und Faserverlauf der Axone wird dem Neurochirurgen intraoperativ helfen, postoperative Defizite zu vermeiden. Können diese Daten in die gängigen Neuronavigationssysteme integriert werden, verfügt der Operateur bereits vor Operationsbeginn über diese wichtigen individuellen topographischen Informationen, und

gegebenenfalls auch intraoperativ, sofern das Problem des „brain shift“ gelöst werden kann, das derzeit die präoperative Registrierung fragwürdig macht, nachdem abgeflossener Liquor oder entferntes Tumorgewebe eine veränderte Lage oder Struktur des Gehirns bewirken. Kann ein Tumor in einem offenen Magnetresonanztomograph operiert werden, wird damit auch eine vollständige Aktualisierung der Daten ermöglicht. Diese neuen Techniken werden zur präoperativen Routine werden und zu neuen Standards in der Neurochirurgie führen.

## 6. Literatur

1. Ambrose J, Hounsfield G: Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol* 46 (1973) 148-9
2. Ambrose J: Computerized transverse axial scanning (tomography). 2. Clinical application. *Br J Radiol* 46 (1973) 1023-47
3. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 30 (1993) 161-173
4. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinty RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254 (1991) 716-9
5. Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR: Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 52 (1999) 798-809
6. Berger MS, Cohen WA, Ojemann GA: Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 72 (1990) 383-7
7. Berger MS, Ojemann GA, Lettich E: Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1 (1990) 65-80
8. Binder J: Functional magnetic resonance imaging. Language mapping. *Neurosurg Clin N Am* 8 (1997) 383-92
9. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Houghton VM: Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 46 (1996) 978-84

10. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW: Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain* 119 (1996) 1239-47
11. Black PM, Ronner SF: Cortical mapping for defining the limits of tumor resection. *Neurosurgery* 20 (1987) 914-9
12. Bloch F, Hansen WW, Packard M: The nuclear induction experiment. *Phys Rev* 70 (1946) 474-485
13. Broca P: Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé; suivies d'une observation d'aphémie. *Bulletin de la Société Anatomique de Paris* 6 (1861) 330-357
14. Broca P.: Nomenclature cerebrale. *Revue d'Anthropologie*. 1878, 193-236
15. Brodmann K: *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig, Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1909
16. Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Rosen BR: Functional MRI evidence for a role of frontal and inferior temporal cortex in amodal components of priming. *Brain* 123 (2000) 620-40
17. Buxton RB, Wong EC, Frank LR: Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 39 (1998) 855-864.
18. Connelly A, Jackson GD, Frackowiak RS, Belliveau JW, Vargha-Khadem F, Gadian DG: Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology* 188 (1993) 125-30
19. Constable RT, Smith RC, Gore JC: Coupled-spin fast spin-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 3 (1993) 547-52
20. Cox RW: AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 29 (1996) 162-73

21. Cox RW, Hyde JS: Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR Biomed* 10 (1997) 171-8
22. Damadian R: Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171 (1971) 1151-3
23. Déjèrine J: *Anatomie des centres nerveux*. Paris: Rueff et Cie, 1895
24. Ebeling U, Schmid UD, Reulen HJ: Tumour-surgery within the central motor strip: surgical results with the aid of electrical motor cortex stimulation. *Acta Neurochir (Wien)* 101 (1989) 100-7
25. Ebeling U, Huber P, Reulen HJ: Localization of the precentral gyrus in the computed tomogram and its clinical application. *J Neurol* 233 (1986) 73-6
26. Ebeling U, Schmid UD, Ying Z: Mapping in tumor surgery of the central region. *Schweiz Rundschau Med Prax* 80 (1991) 1318-1323
27. Ebeling U, Schmid UD, Ying Z, Reulen HJ: Safe surgery of lesions near the motor cortex using intra-operative mapping techniques: a report on 50 patients. *Acta Neurochir* 119 (1992) 23-28
28. Eberstaller O: *Ein Beitrag zur Anatomie der Oberfläche des Grosshirns*. Wien, Leipzig: Urban & Schwarzenberg, 1890
29. Edelman RR, Wielopolski P, Schmitt F: Echo-planar MR imaging. *Radiology* 192 (1994) 600-612
30. Edmister WB, Talavage TM, Ledden PJ, Weisskoff RM: Improved auditory cortex imaging using clustered volume acquisitions. *Hum Brain Mapping* 7 (1999) 89-97
31. Ernst T, Hennig J: Observation of a fast response in functional MR. *Magn Reson Med* 32 (1994) 146-149

32. FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, Rosen BR, Benson RR: Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 18 (1997) 1529-39
33. Foerster O: The motor cortex in man in the light of Hughlings Jackson doctrines. *Brain* 59 (1936) 135-159
34. Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 (1986) 1140-1144
35. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241 (1988) 462-4
36. Fox PT, Huang A, Parsons LM, Xiong JH, Zamarippa F, Rainey L, Lancaster JF: Location-probability profiles for the mouth region of human primary motor-sensory cortex: model and validation. *Neuroimage* 13 (2001) 196-209
37. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $O^{15}$  and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4 (1980) 727-36
38. Frahm J, Haase A, Matthaei D: Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J Comput Assist Tomogr* 10 (1986) 363-8
39. Frahm J, Haase A, Matthaei D: Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magn Reson Med* 3 (1986) 321-7
40. Frahm J, Merboldt KD, Hancicke W, Haase A: Flow suppression in rapid FLASH NMR images. *Magn Reson Med* 4 (1987) 372-7
41. Frahm J, Merboldt KD, Hancicke W: Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 29 (1993) 139-44



42. Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W, Kleinschmidt A, Boecker H: Brain or vein--oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed* 7 (1994) 45-53
43. Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W: Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 29 (1993) 139-44
44. Frahm J: Nuclear magnetic resonance studies of human brain in vivo: anatomy, function, and metabolism. *Adv Exp Med Biol* 333 (1993) 257-71
45. Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hanicke W: Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 2 (1992) 501-5
46. Frahm J, Kruger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A: Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn Reson Med* 35 (1996) 143-148.
47. Girad P: Geschichte der Neurologie. Toellner R (HRS.G.): Illustrierte Geschichte der Medizin, Andreas & Andreas, Verlagsanstalt Vaduz 1992, 1105-1112
48. Gregorie EM, Goldring S: Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. *J Neurosurg* 61 (1984)1047-54
49. Haase A, Matthaei D, Hanicke W, Frahm J: Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence. *Radiology* 160 (1986) 537-41
50. Heiss WD, Pawlik G, Herholz K, Wagner R, Wienhard K: Regional cerebral glucose metabolism in man during wakefulness, sleep, and dreaming. *Brain Res* 327 (1985) 362-6
51. Herholz K, Reulen HJ, Stockhausen HM v, Thiel A, Ilmberger J, Kessler J, Eisner W, Yousry TA, Heiss WD: Preoperative activation and intraoperative stimulation of language-related areas in patients with glioma. *Neurosurgery* 41 (1997) 1253-1260

52. Hoppel BE, Baker JR, Weisskoff RM, Rosen BR: The dynamic response of dR2 and dR2' during photic activation. Abstract for the SMRM 1993, 12th Annual meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine.
53. Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. *Br J Radiol* 46 (1973) 1016-22
54. Hu X, Le TH, Parrish T, Erhard P: Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magn Reson Med* 34 (1995) 201-212
55. Kido DK, LeMay M, Levinson AW, Benson WE: Computed tomographic localization of the precentral gyrus. *Radiology* 135 (1980) 373-377
56. Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP: Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261 (1993) 615-7
57. Kim SG, Ashe J, Georgopoulos AP, Merkle H, Ellermann JM, Menon RS, Ogawa S, Ugurbil K: Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J Neurophysiol* 69 (1993) 297-302
58. Kim SG, Ugurbil K: Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: estimation of relative oxygen consumption change. *Magn Reson Med* 38 (1997) 59-65.
59. Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, Frahm J: Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 16 (1996) 817-826
60. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng H-M, Brady TJ, Rosen BR: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 5675-9

61. Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R: Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results. *Magn Reson Med* 30 (1993) 387-92
62. Lauterbur PC: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242 (1973) 190-191
63. Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, Meyer FB, Marsh WR, Raffel C, So EL, Cascino GD, Shin C, Xu Y, Riederer SJ, Jack CR: Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol* 20 (1999) 1511-9
64. Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, Auliac S, Clemenceau S, Sichez JP, Bitar A, Valery CA, Van Effenterre R, Faillot T, Srour A, Fohanno D, Philippon J, Le Bihan D, Marsault C: Correspondance between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 92 (2000) 589-598
65. Lotze M, Seggewies G, Erb M, Grodd W, Birnbaumer N: The representation of articulation in the primary sensorimotor cortex. *Neuroreport* 11 (2000) 2985-2989
66. Lotze M, Erb M, Flor H, Huelsmann E, Godde B, Grodd W: FMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuroimage* 11 (2000) 473-481
67. Lurito JT, Lowe MJ, Sartorius C, Mathews VP: Comparison of fMRI and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr* 24 (2000) 99-105
68. Menon RS, Ogawa S, Tank DW, Ugurbil K: Tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex. *Magn Reson Med* 30 (1993) 380-6

69. Menon RS, Ogawa S, Kim SG, Ellermann JM, Merkle H, Tank DW, Ugurbil K: Functional brain mapping using magnetic resonance imaging. Signal changes accompanying visual stimulation. *Invest Radiol* 27 Suppl 2 (1992) 47-53
70. Naidich TP, Valavanis AG, Kubik S: Anatomic relationships along the low-middle convexity: Part I--Normal specimens and magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 36 (1995) 517-32
71. Neville HJ, Bavelier D, Corina D, Rauschecker J, Karni A, Lalwani A, Braun A, Clark V, Jezzard P, Turner R: Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: biological constraints and effects of experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998) 922-9
72. Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Möller M, Ulmer S, Tomandl B, Fahlbusch R: Integration of functional magnetic resonance imaging supported by magnetoencephalography in functional neuronavigation. *Neurosurgery* 44 (1999) 1249-56
73. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 5951-5
74. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990) 9868-72
75. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14 (1990) 68-78
76. Ogawa S, Lee TM: Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 16 (1990) 9-18
77. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 64 (1993) 803-12

78. Ojemann GA: Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. *Adv Neurol* 63 (1993) 155-63
79. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M: Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71 (1989) 316-326
80. Ono M, Kubik S, Abernathy CD (eds.): *Atlas of the cerebral sulci*. 1990 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
81. Penfield W, Rasmussen T: *The cerebral cortex in man*. New York: Macmillan 1950
82. Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60 (1937) 389-443
83. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV: Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phys Rev* 69 (1946) 37-38
84. Rabi II, Millman S, Kusch P, Zacharias JR: The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. *Phys Rev* 55 (1939) 526-535
85. Rees G, Howseman A, Josephs O, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RS, Turner R: Characterizing the relationship between BOLD contrast and regional cerebral blood flow measurements by varying the stimulus presentation rate. *Neuroimage* 6 (1997) 270-8
86. Schad LR, Wenz F, Knopp MV, Baudendistel K, Muller E, Lorenz WJ: Functional 2D and 3D magnetic resonance imaging of motor cortex stimulation at high spatial resolution using standard 1.5 T imager. *Magn Reson Imaging* 12 (1994) 9-15
87. Schad LR, Trost U, Knopp MV, Muller E, Lorenz WJ: Motor cortex stimulation measured by magnetic resonance imaging on a standard 1.5 T clinical scanner. *Magn Reson Imaging* 11 (1993) 461-4

88. Schmid UD, Gall C, Schrock E, Ilmberger J, Noachtar S, Eisner W, Reulen HJ: Function-controlled neurosurgery. Neurophysiologic and neuropsychological monitoring during surgery of the nervous system. *Nervenarzt* 66 (1995) 582-595
89. Schwarzbauer C, Morrissey SP, Haase A: Quantitative magnetic resonance imaging of perfusion using magnetic labeling of water proton spins within the detection slice. *Magn Reson Med* 35 (1996) 540-6
90. Shockley RP, LaManna JC: Determination of rat cerebral cortical blood volume changes by capillary mean transit time analysis during hypoxia, hypercapnia and hyperventilation. *Brain Res* 454 (1988) 170-8
91. Strick PL, Preston JB: Multiple representation in the primate motor cortex. *Brain Res* 154 (1978) 366-70
92. Strick PL, Preston JB: Sorting of somatosensory afferent information in primate motor cortex. *Brain Res* 156 (1978) 364-8
93. Talavage TM, Ledden PJ, Benson RR, Rosen BR, Melcher JR: Frequency-dependent responses exhibited by multiple regions in human auditory cortex. *Hear Res* 150 (2000) 225-44
94. Talairach J, Tournoux P (eds.): *Co planar stereotaxic atlas of the human brain; 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 1988; 1 – 9
95. Testut L: *Traite d'anatomie humaine*, Paris: Octave Doin et Fils, 1911
96. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK: Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 714 (1982) 265-270

97. Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS: Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 29 (1993) 277-9
98. Turner R: Functional mapping of the human brain with magnetic resonance imaging. *The Neurosciences* 7 (1995) 179-194
99. Yousry TA, Schmid UD, Schmidt D, Hagen T, Jassoy A, Reiser MF: The central sulcal vein: a landmark for identification of the central sulcus using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 85 (1996) 608-17
100. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P: Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120 (1997) 141-57
101. Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, Lissner J: Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology* 195 (1995) 23-29
102. Wernicke C: *Der aphasische Symptomencomplex*. Breslau: Cohn & Weigart 1874 vol 196
103. Wood CC, Spencer DD, Allison T, McCarthy G, Williamson PD, Goff WR: Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 68 (1988) 99-111
104. Woolsey CN, Erickson TC, Gilson WE: Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J Neurosurg* 51 (1979) 476-506
105. Xiong J, Gao JH, Lancaster JL, Fox P: Assessment and optimization of functional MRI analyses. *Human Brain Mapping* 4 (1996) 153-167

## **7. Tabellen**



Tabelle 1: Distanzen zwischen dem motorischen Mundareal und der Vac bei Probanden (n=34 Hemisphären) in mm:

	X		Y		Z	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
H.B.	58	48	25	17	39	35
M.D.	38	45	17	11	40	35
T.E.	55	44	14	24	30	34
M.E.	42	55	33	15	47	38
M.F.	42	48	38	21	35	35
A.J.	53	49	24	27	30	39
S.M.	46	49	16	9	40	40
T.P.	59	51	33	9	20	20
T.R.	40	51	19	16	30	30
M.S.	51	54	20	10	40	40
C.S.	40	35	22	16	39	39
R.T.	45	52	20	77	34	39
S.U.	45	43	16	13	43	51
T.V.	50	52	12	6	43	39
T.V.2	48	56	10	10	44	44
J.W.	52	48	9	16	43	39
B.W.	56	59	3	9	30	30
MW	48	49	20	18	37	37
min	38	35	3	6	30	20
max	59	59	38	77	47	51
MW	49	49	19	19	37	37
min	35	35	3	3	20	20
max	59	59	77	77	51	51

Legende Tabelle 1: Gemäß dem Meßschema (Abbildung 1) wurde die Distanzen zur vorderen Commissur (VAC bei Talairach (94)) bei allen Probanden vermessen, wobei X der Distanz zur Mittellinie entspricht, Y der Distanz zwischen der Vac und dem Lot der Distanz X auf die Mittellinie und schließlich Z der Schichthöhe.

Tabelle 2: Distanzen zwischen dem motorischem Mundareal und der Vac bei Patienten (n=21 Hemisphären) in mm:

	X		Y		Z	
	Betroffenen	Nicht betroffenen	Betroffenen	Nicht betroffenen	Betroffenen	Nicht betroffenen
A.B.	62	44	39	44	52	52
P.B.	58	18	30	37	32	36
M.D.	55	35	12	32	36	36
K.D.	32		19		32	
O.M.	52	47	28	15	36	28
R.P.	41	42	23	17	40	40
J.P.	63	31	31	29	28	24
C.P.	17	69	38	22	32	36
G.S.	50	44	2	8	32	32
D.W.	52	58	23	18	36	36
K.Z.	55	59	5	10	16	20
MW	49	45	23	23	34	34
min	17	18	2	8	16	20
max	63	69	39	44	52	52
MW		47		23		34
min		17		2		16
max		69		44		52

Legende Tabelle 2: Gemäß dem Meßschema (Abbildung 1) wurden auch für die Patienten die Distanzen zur Vac bestimmt und zwischen betroffenenener und nicht-betroffener Hemisphäre unterschieden. Dabei unterscheidet sich im Durchschnitt v.a. die Distanz zur Mittellinie (X) zwischen betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre um 4 mm. Bei einem Patienten (K.D.) war in der nicht-betroffenen Hemisphäre keine Aktivität im fMRT nachweisbar.

Tabelle 3: Distanzen zwischen dem motorischen Handareal und der Vac bei Probanden (n=30 Hemisphären) in mm:

	X		Y		Z	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
H.B.	24	14	33	38	56	56
M.D.	23	17	34	36	48	56
T.E.	27	27	34	32	17	14
M.E.	20	19	39	47	56	52
M.F.	27	25	41	45	44	40
A.J.	18	21	46	42	52	52
S.M.	21	15	35	36	52	52
T.P.	25	20	29	35	48	44
T.R.	29	26	32	37	47	50
M.S.	23	23	23	36	48	52
C.S.	24	22	27	31	30	28
R.T.	27	16	32	36	44	52
S.U.	20	31	31	29	56	48
T.V.	26	18	20	27	52	56
B.W.	24	14	35	41	52	56
MW	24	21	33	37	47	47
min	18	14	20	27	17	14
max	29	31	46	47	56	56
MW	22		35		47	
min	14		20		14	
max	31		47		56	

Legende Tabelle 3: Zur topographischen Zuordnung des motorischen Mundareals wurde in einem weiteren Schritt die Distanz des bereits bekannten medialen Knies des kortikalen omega-förmigen Handareals (25, 99, 100, 101), auf das in axialer Schnittführung der Sulcus frontalis superior zuläuft, als intraparenchymaler Referenzpunkt vermessen, um auch die Distanzen zwischen motorischem Mundareal und Handareal bestimmen zu können (Tabelle 4).

Tabelle 4: Distanzen zwischen dem motorischen Mundareal und dem motorischen Handareal bei Probanden (n=30 Hemisphären) in mm:

	X		Y		Z	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
H.B.	24	44	16	13	21	17
M.D.	22	22	23	19	13	16
T.E.	17	29	9	18	17	15
M.E.	35	23	24	14	18	5
M.F.	21	17	20	6	10	6
A.J.	31	32	19	18	13	22
S.M.	28	31	26	20	12	12
T.R.	22	14	16	18	17	20
M.S.	30	27	12	16	8	12
C.S.	11	18	12	9	9	12
R.T.	25	29	45	16	5	18
S.U.	23	13	18	13	5	6
T.V.	26	32	15	15	13	13
J.W.	25	24	16	13	13	1
B.W.	34	42	27	38	22	26
MW	25	26	20	16	13	13
min	11	13	9	6	5	1
max	35	44	45	38	22	26
MW	26	26	18	18	13	13
min	11	11	6	6	1	1
max	44	44	45	45	26	26

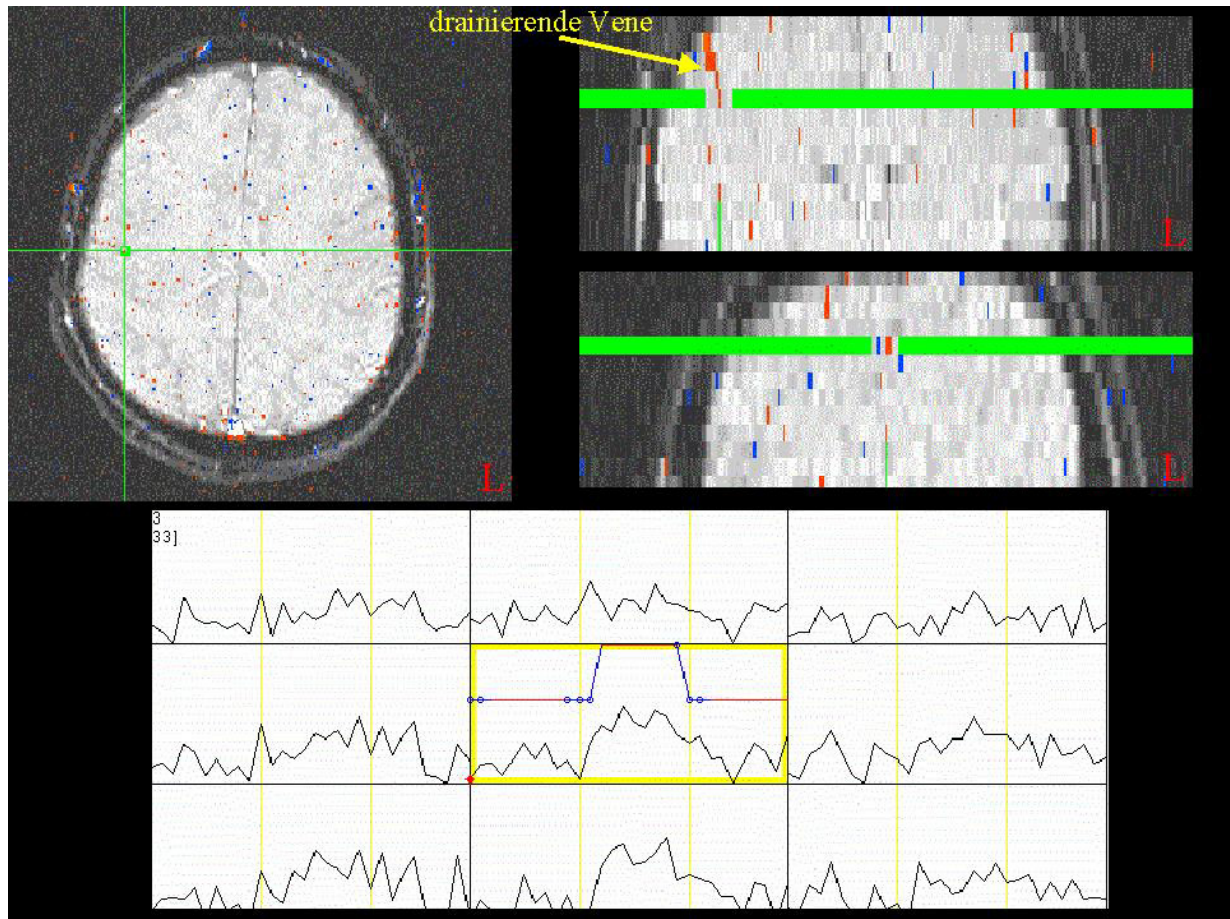
Legende Tabelle 4: Zur topographischen Zuordnung des neu gefundenen kortikalen Mundareals wurde die Distanz zu einer bereits bekannten intraparenchymalen Landmarke, der medialen Kante des omega-förmigen Handareals (25, 99, 100, 101) vermessen.

Tabelle 5: Distanzen zwischen dem motorischem Mundareal und dem motorischen Handareal bei Patienten (n=20 Hemisphären) in mm:

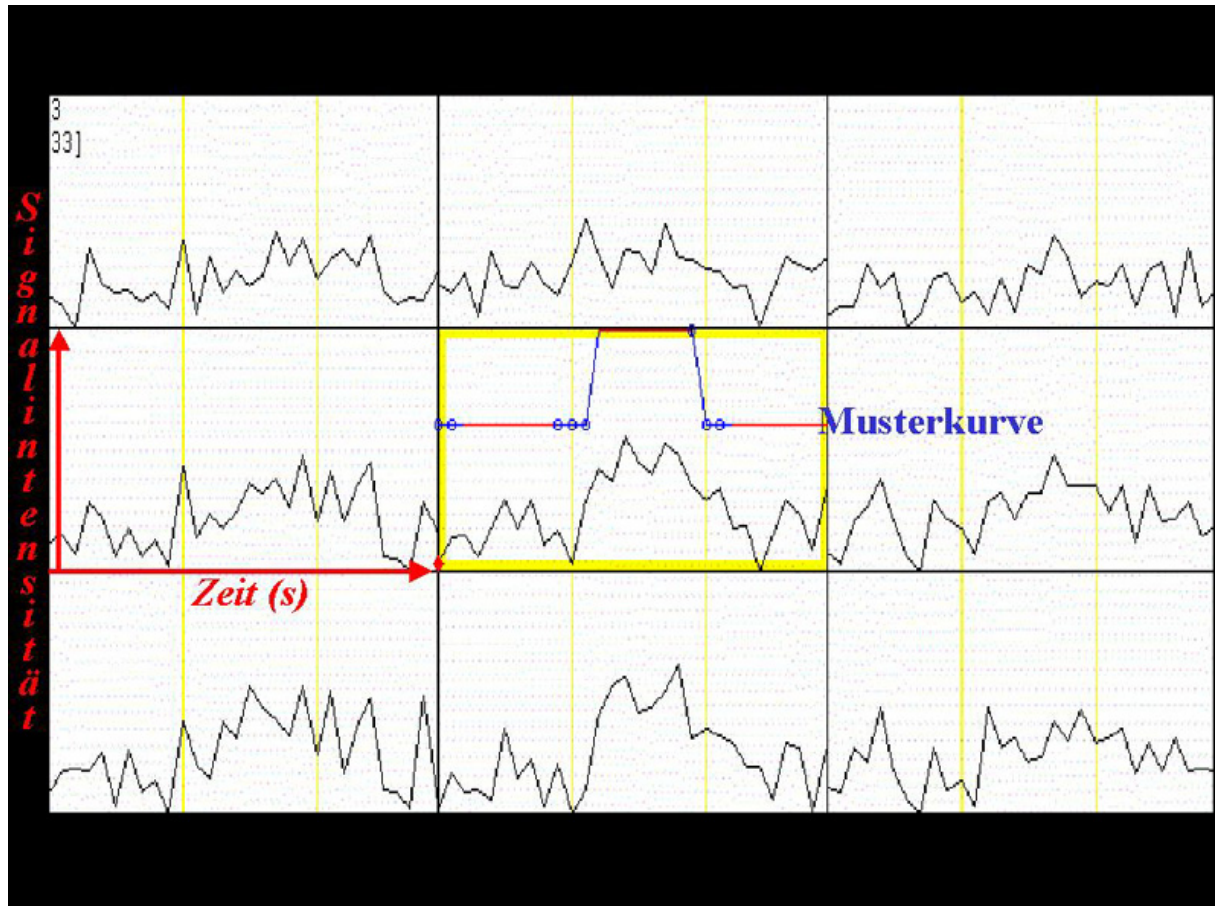
	X		Y		Z	
	Betroffenen	Nicht betroffenen	Betroffenen	Nicht betroffenen	Betroffenen	Nicht betroffenen
A.B.	44	25	5	12	0	0
P.B.	39	1	9	5	24	12
M.D.	32	10	31	3	8	16
K.D.	7		15		12	
O.M.		27		20		20
R.P.	24	27	1	17	12	8
J.P.	37	12	3	5	16	16
C.P.	5	46	5	3	4	8
G.S.	38	23	27	22	16	8
D.W.	33	41	11	16	8	8
K.Z.	27	42	19	24	24	20
MW	28	25	12	13	12	12
min	5	1	1	3	0	0
max	44	46	31	24	24	20
MW		27		13		12
min		1		1		0
max		46		31		24

Legende Tabelle 5: Es wurden bei den Patienten die Distanzen zwischen motorischem Handareal (24, 95, 96, 97) und der neu gefundenen kortikalen Repräsentation der perioralen Muskulatur berechnet und zwischen betroffenen und nicht-betroffener Hemisphäre unterschieden. Im Vergleich zu den Probanden unterscheiden sich v.a. die Distanzen in anterior-posteriorer Ausdehnung (Y), wobei sich der Altersdurchschnitt beider Gruppen deutlich unterschied, und zudem durch den Tumor eine Massenverschiebung bestand. Vergleich man die betroffene mit der nicht-betroffenen Hemisphäre unterscheiden sich die Distanzen v.a. in lateraler Ausdehnung (X). Bei einem Patienten (K.D.) war in der nicht-betroffenen Hemisphäre keine Aktivität im fMRT nachweisbar, bei einem Patienten (O.M.) war in der betroffenen Hemisphäre bei Bewegungsartefakten eine fragliche Aktivität im fMRT, so daß für die Vermessung der Lokalisation diese Daten verworfen wurden.

## **8. Abbildungen**

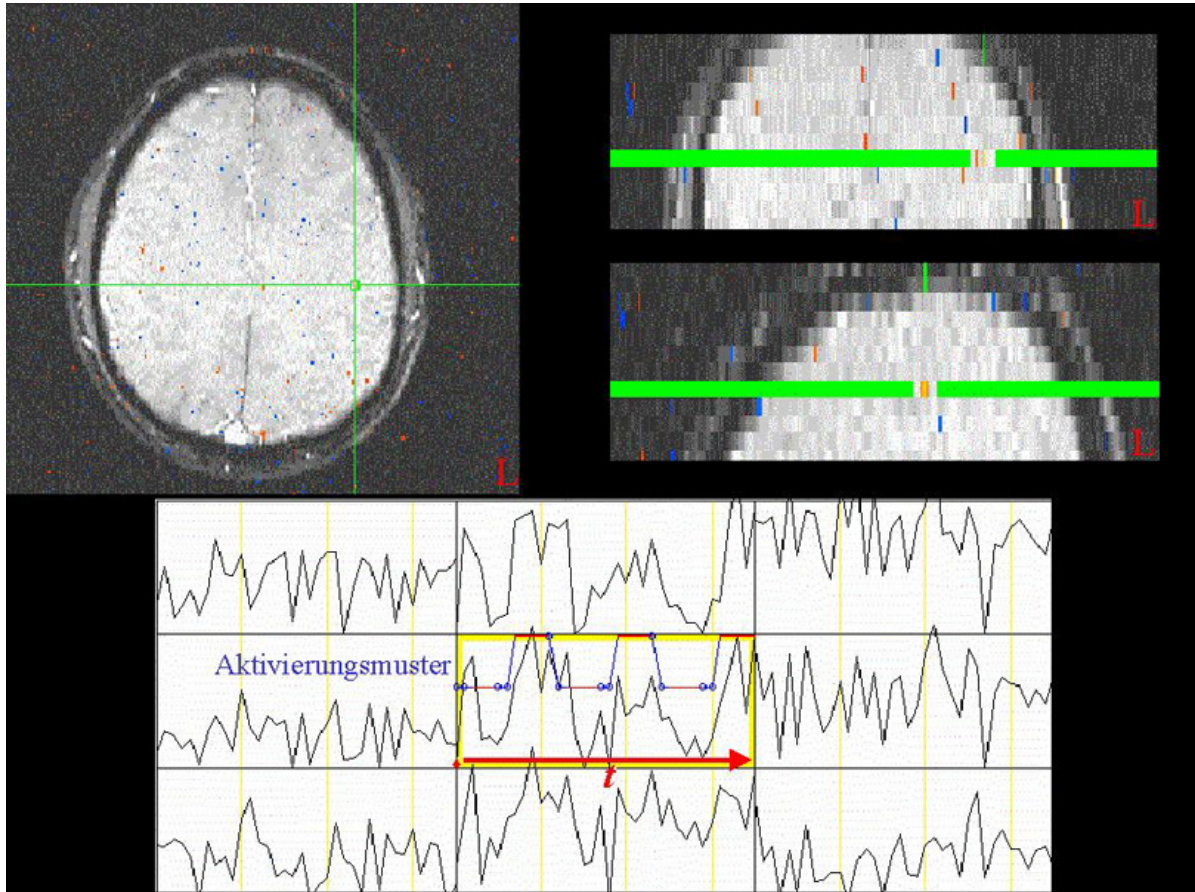


Legende Bild 1: L für links. Im fMRT zeigt sich die bilaterale Signalintensitätsänderung. In der coronaren Schicht kann die drainierende Vene im Sulcus centralis verfolgt werden. Der caudalste Punkt befindet sich am Übergang zum Parenchym. Dort (Fadenkreuz) ist die Signalintensitätsänderung graphisch aufgezeigt. Die umgebenden 8 Pixel mit deren Signalintensitätsänderung werden entsprechend ihrer Lokalisation im Verhältnis zur markierten Stelle ebenfalls angezeigt. In der Graphik wird im mittleren Feld die Musterkurve als Rechteck-Signalverlauf („box-car“), die der Stimulation und damit der erwarteten Signalintensitätsänderung entspricht, mit angezeigt. Über diese „regions of interest“ (ROI's; siehe 3.1.4.3.) wird nach der Auswertung durch die Software nochmals eine Auswahl getroffen, welche der angezeigten farbig kodierten Punkte in ihrer Signalintensitätsänderung der vorgegebenen Musterkurve entsprechen und zwischen drainierender Vene und parenchymaler Aktivität (42), bzw. zwischen realen und falsch-positiven Pixeln unterschieden. Zur Definition des Areal (siehe 3.1.5.) mußten die Signalintensitätsveränderungen in den Pixeln über mehrere Schichten nachweisbar sein, zeitlich mit dem Aktivierungsschema übereinstimmen und bezüglich ihrer Lokalisation in realistischen anatomischen Bereichen nämlich dem Gyrus prae- oder postcentralis liegen.

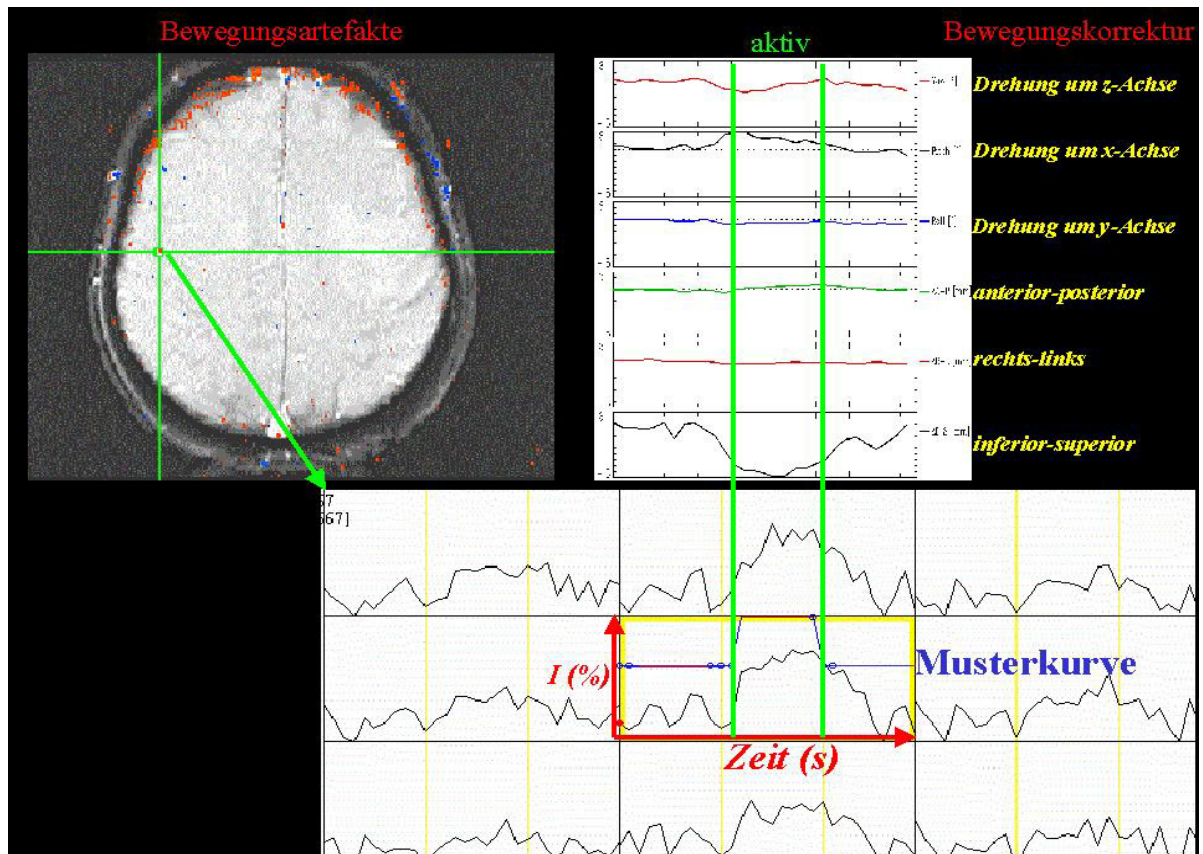


Legende Bild 2: Graphik der Signalintensitätsveränderung (aus AFNI, 20, 21). In der Y-Achse ist die Signalintensität aufgetragen. Jedes dieser 9 Rechtecke zeigt die Signalintensitätsänderung im Zeitverlauf (X-Achse) eines markierten (zentral) und der 8 unmittelbar umgebenden Pixel. Im mittleren Fenster, das farbig hervorgehoben ist, ist zudem die Musterkurve, die der Stimulation und damit der erwarteten Signalintensitätsänderung entspricht, eingezeichnet, die für die Hauptserie und die Patientenmessung verwendet wurde. Über die prozentualen Veränderungen konnte schließlich zwischen drainierender Vene und parenchymaler Veränderung (42), bzw. zwischen realen und falsch-positiven Pixeln unterschieden werden und so das Areal der kortikalen Repräsentation der perioralen Muskulatur definiert werden, sofern die Signalintensitätsveränderungen in den Pixeln über mehrere Schichten nachweisbar waren, zeitlich mit dem Aktivierungsschema übereinstimmten und bezüglich ihrer Lokalisation im Gyrus prae- oder postcentralis lagen.

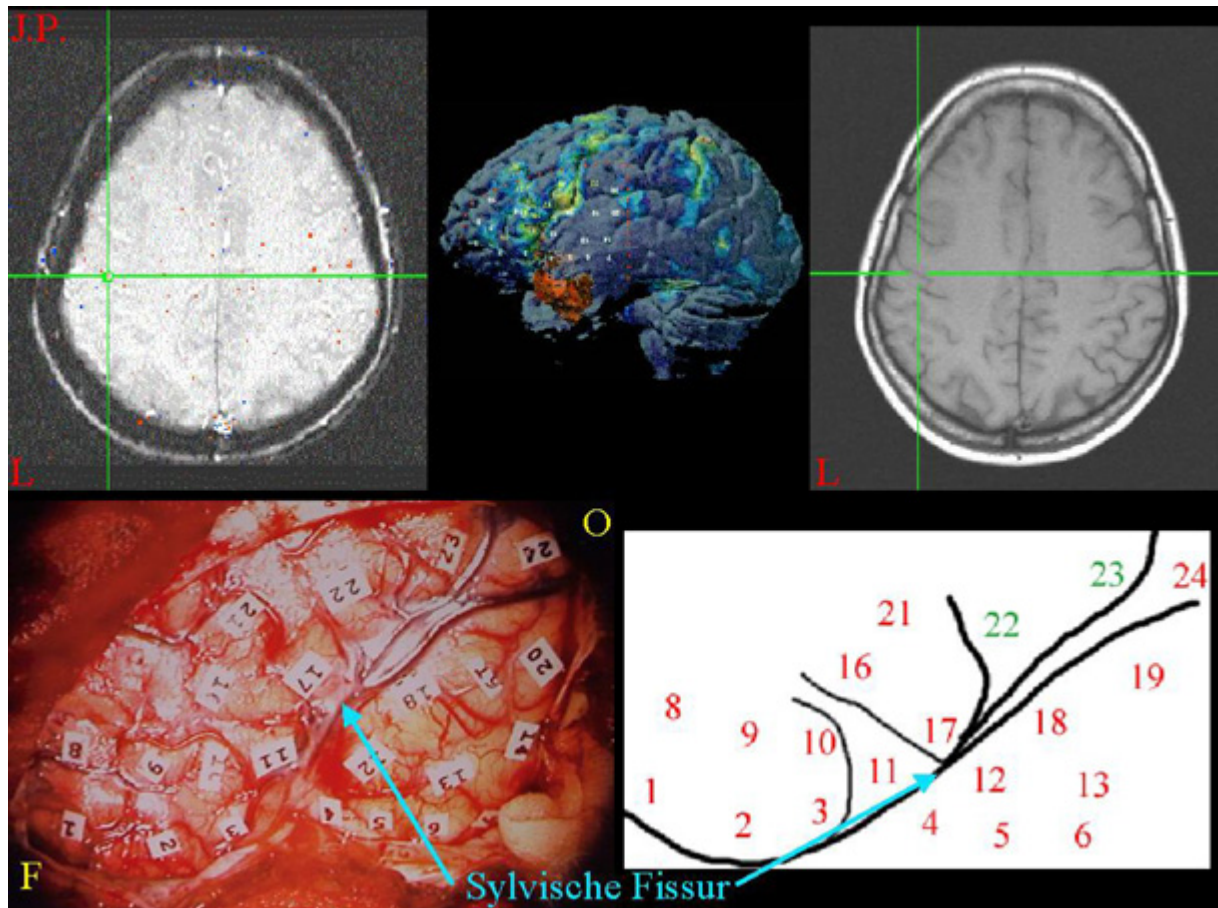




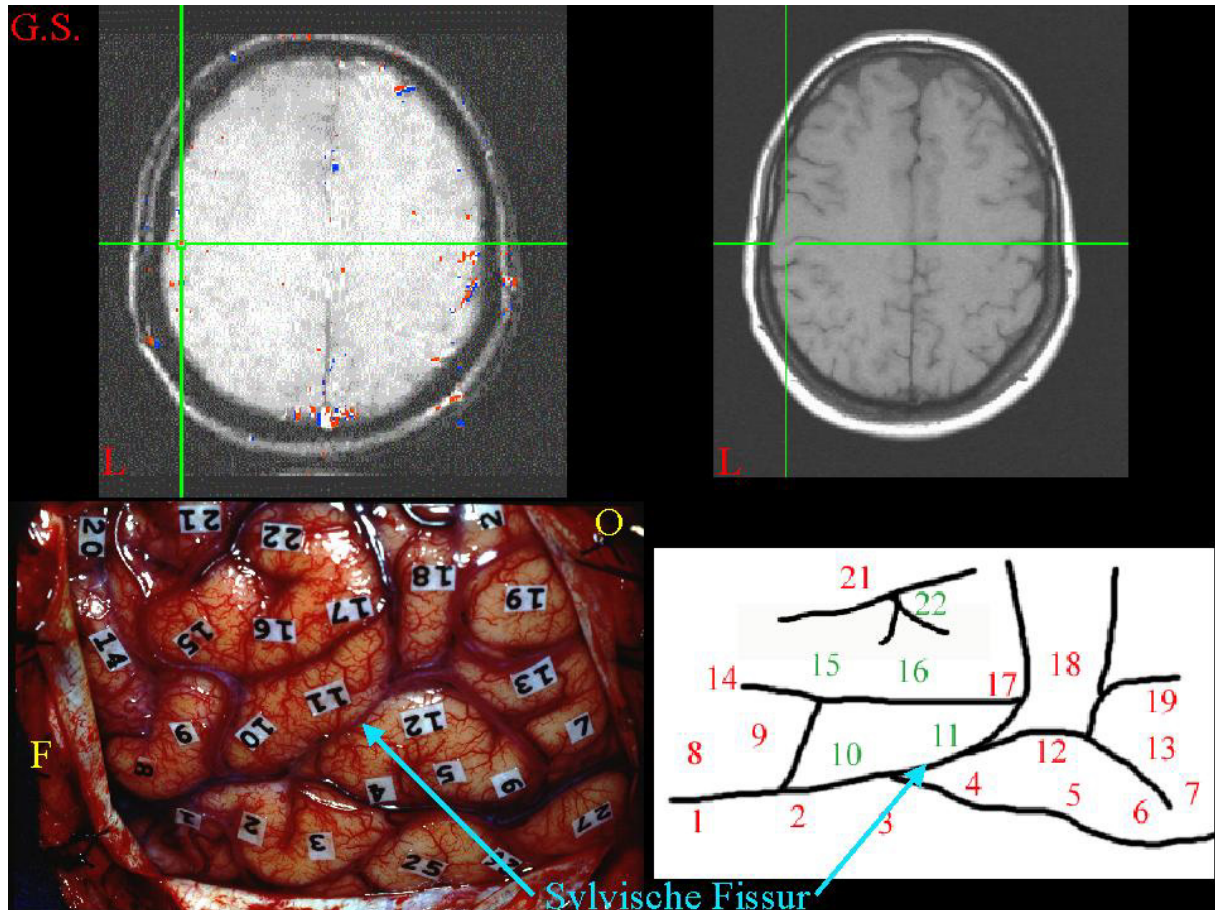
Legende Bild 3: L für links. Bei einem Probanden im Vorfeld wurden mehrere Aktivationszyklen während der Messung durchgeführt. Man sieht die bilaterale Signalintensitätsänderung. Die gefundene Lokalisation entsprach der bei Stimulationen mit nur einer Aktivierung pro Messung. Bei mehreren Aktivitätszyklen pro Messung steigt das Risiko von Kopfbewegungen, so daß bei akzeptablem Ergebnis nach einmaliger Aktivität für die weitere Serie darauf zurück gegriffen wurde.



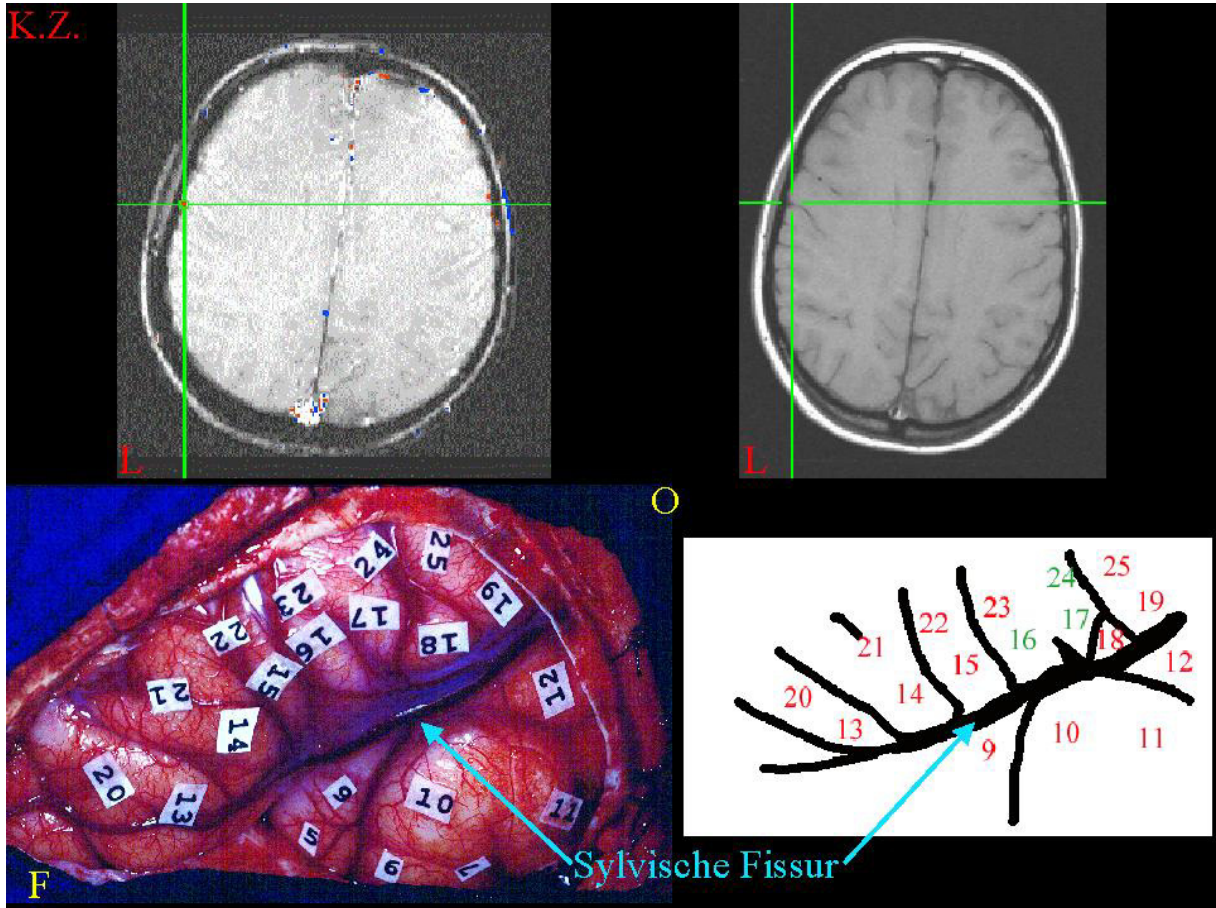
Legende Bild 4: Selbst bei einmaliger Aktivierung konnten Kopfbewegungen des Untersuchten nicht vermieden werden. Meist war dennoch eine Aussage über die Lokalisation möglich, da die Kenntnis der drainierenden Vene zum Areal führte. Dennoch ist die Signalintensitätsänderung durch die Bewegung überlagert. Im axialen Bild erscheint an der Grenzfläche des Bildes ein Randbogen (links oben), bei dessen Auswertung der Signalintensitätsveränderung sich ebenfalls das Stimulationsmuster, das der erwarteten Signalintensitätsänderung entspricht, zeigt. Die Bewegungskorrektur (rechts oben, aus AFNI (20,21)) zeigt eine Kopfbewegung, die zum Zeitpunkt der Aktivierung und v.a. in inferiorer-superiorer Richtung stattfand. Dabei fand eine Nick-Bewegung des Kopfes statt. Neben dem aktivierten Areal der kortikalen Repräsentation werden damit weitere falsch positive Areale angezeigt, so daß immer eine Kontrolle durch den Untersucher durchgeführt werden muß (region of interest) und im Zweifelsfall Ergebnisse verworfen werden müssen. Dies war bei insgesamt 5 Patienten der Fall, die damit ausgeschlossen werden mußten.



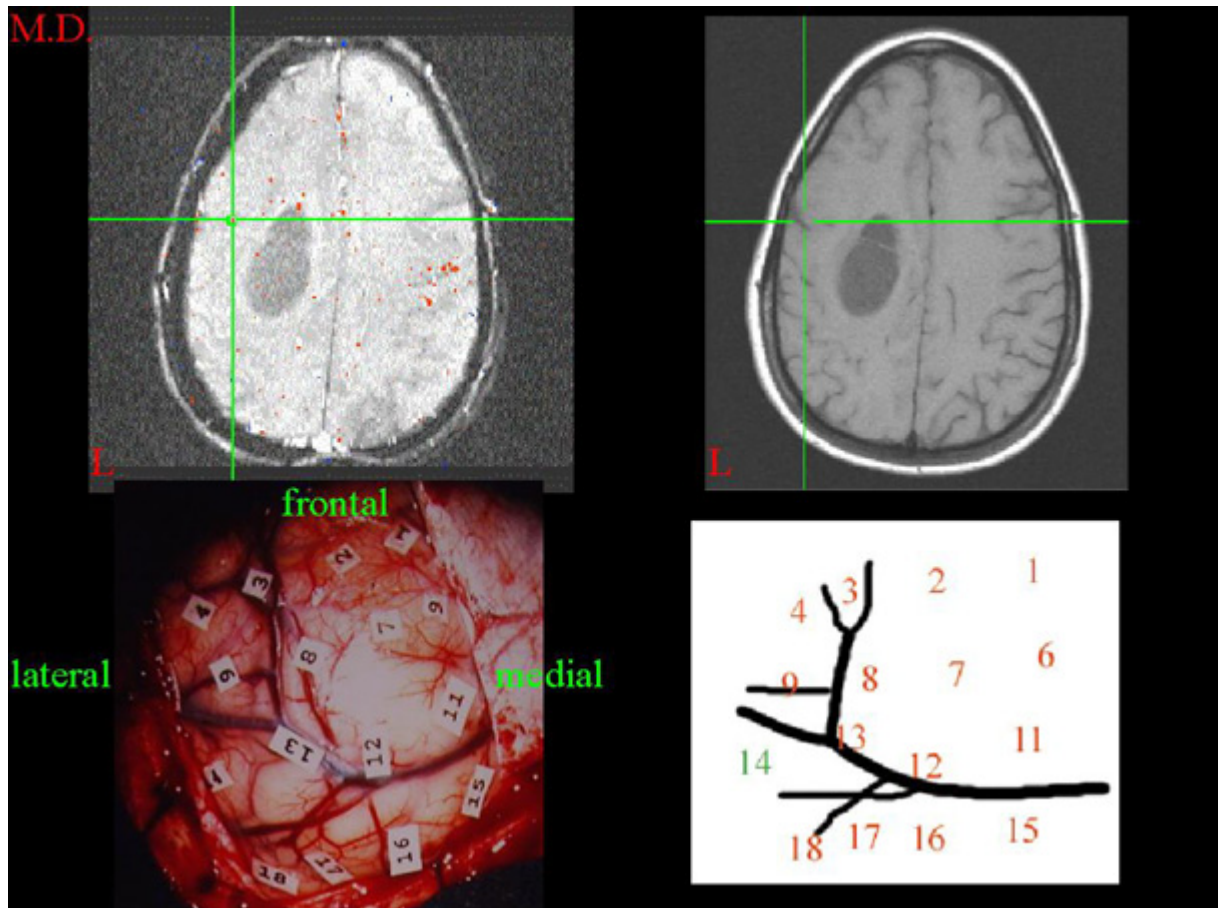
Legende Bild 5: O für occipital, F für frontal, L für links. Bei dem Patienten J.P. zeigte die intraoperative kortikale Stimulation in den Punkten 11 und 17 einen aphasischen Arrest. Somit befindet sich dort die pars opercularis des Gyrus frontalis inferior. Bei Stimulation der Punkte 22 und 23 (grün) konnte ein Zucken des kontralateralen Mundwinkels erzeugt werden. In der Rekonstruktion (oben Mitte) wurden retrospektiv die Stimulationspunkte auf die kortikale Oberfläche projiziert, um sie in der Gesamtheit zum Gehirn darzustellen. Die Ergebnisse des fMRT zeigen eine bilaterale Aktivierung in der axialen Schnittführung, wobei in der betroffenen Hemisphäre mit dem grünen Fadenkreuz die Stelle im Gyrus praecentralis dargestellt wird, die stimulationskorrelierte Aktivierung zeigte. In der korrespondierenden T1 Schicht (rechts oben) erkennt man die Zunahme des Gesamtdurchmessers des Gyrus praecentralis, auf Höhe des Corpus callosum (siehe 2.1.2.2.1. und 2.1.2.2.2.; (28, 80)). Rechts unten ist eine Schemazeichnung der intraoperativen Stimulationspunkte dargestellt, wobei die grün hervorgehobenen Nummern den Stellen des Gyrus praecentralis entsprechen, die motorische kontralaterale Antworten erzeugten.



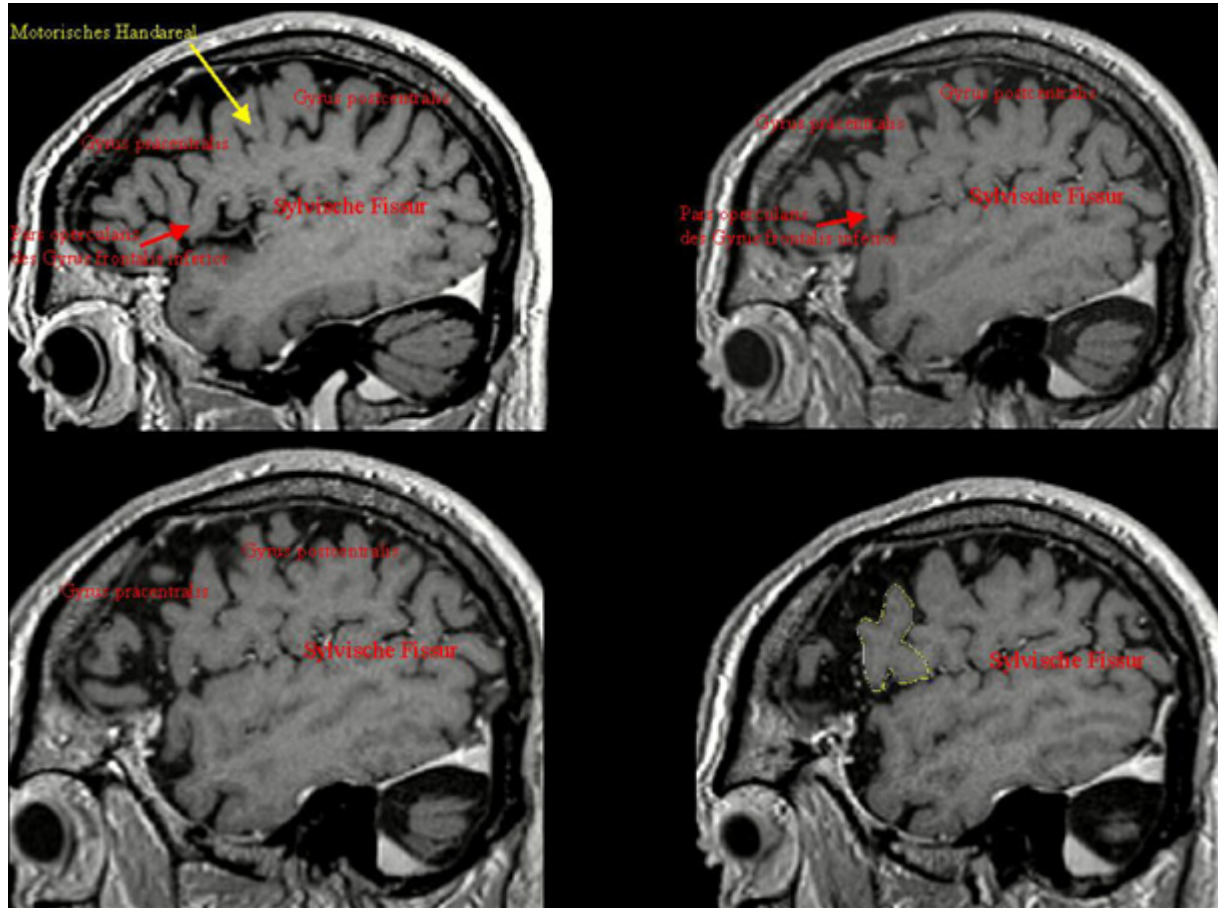
Legende Bild 6: O für occipital, F für frontal, L für links. Bei dem Patienten G.S. zeigte die intraoperative kortikale Stimulation in den Punkten 8, 9 und 14 einen aphasic arrest, so daß sich dort die pars opercularis des Gyrus frontalis inferior befindet. Da die Sylvische Fissur nicht anhand der typischen Venen identifiziert werden kann, hilft hier die intraoperative kortikale Stimulation zur topographischen Identifikation. Motorische Antworten (Mundbewegung, grün hervorgehoben) wurden in den Punkten 11, 15, 16, 21 und 22 erzielt. Somit befindet sich der Sulcus centralis zwischen den Stimulationspunkten 17 und 18 und mündet unterhalb des Stimulationspunktes 11 in die Sylvische Fissur nach ventral. Unterhalb der Punkte 8, 9, 10 und 11 verläuft die Sylvische Fissur. Die Ergebnisse des fMRT zeigen eine bilaterale Aktivierung in der axialen Schnittführung, wobei in der betroffenen Hemisphäre mit dem grünen Fadenkreuz die Stimulationskorrelierte Aktivierung dargestellt wird. In der entsprechenden coronaren Schicht konnte die drainierende Vene verfolgt werden, in der sagittalen Schicht die Sylvische Fissur.



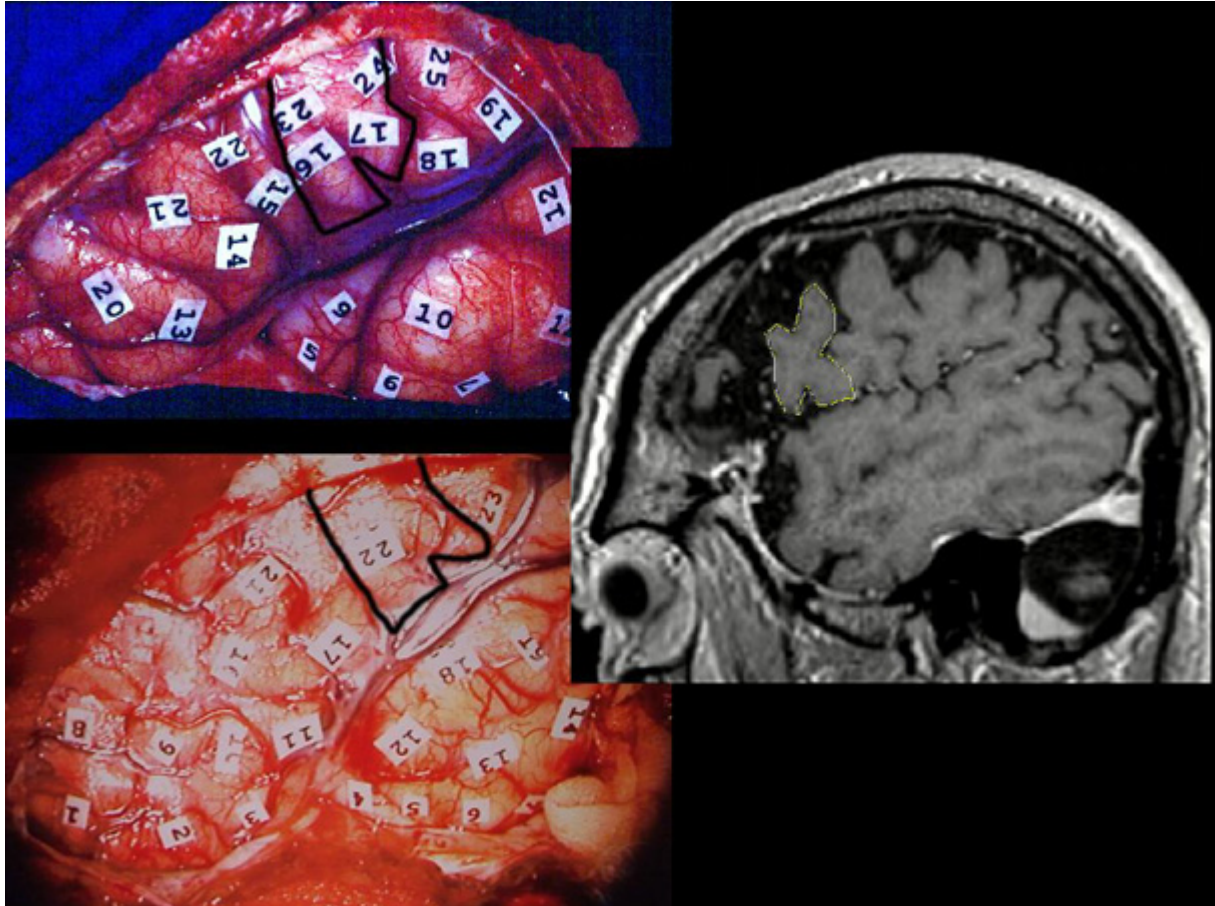
Legende Bild 7: O für occipital, F für frontal, L für links. Bei dem Patienten K.Z. zeigte die intraoperative kortikale Stimulation in den Punkten 14 und 16 einen aphasic arrest (pars opercularis des Gyrus frontalis inferior). Motorische Antworten wurden erzielt im Punkt 17, sowie auch in Punkt 16. Der Sulcus centralis verläuft zwischen den Punkten 17 (präcentral) und 18 (postcentral) sowie 24 (präcentral) und 25 (postcentral). Die Ergebnisse des fMRT zeigen eine bilaterale Aktivierung in der axialen Schnittführung, wobei in der betroffenen Hemisphäre mit dem grünen Fadenkreuz die Stimulationsskorrelierte Aktivierung dargestellt wird. Die Korrelation der Ergebnisse zwischen fMRT und intraoperativer Stimulation wird nochmals in Bild 12 demonstriert.



Legende Bild 8: L für links. Bei dem Patienten M.D. ist der Kortex nach Eröffnung der Dura, mit Stimulationsnummern dargestellt (unten links). Die intraoperative direkte kortikale Stimulation in Punkt 14 erzeugte eine Kieferbewegung, in Punkt 18 konnte eine motorische kontralaterale Armbewegung provoziert werden. Der Gyrus präcentralis verläuft am lateralen Bildrand und wird durch den Tumor nach latero-dorsal verlagert. Dies kann auch in der konventionellen Bildgebung (T1, oben rechts) und im fMRT (oben links) verfolgt werden. Die Ergebnisse des fMRT zeigen eine bilaterale Aktivierung in der axialen Schnittführung, wobei in der betroffenen Hemisphäre mit dem grünen Fadenkreuz die Stimulationskorrelierte Aktivierung dargestellt wird und im Vergleich zur Gegenseite eine deutliche Deformierung normaler kortikaler Strukturen durch den Tumor imponiert. Rechts unten ist eine Schemazeichnung der intraoperativen Stimulationspunkte dargestellt, wobei die grün hervorgehobene Nummer der Stelle des nach latero-dorsal verlagerten Gyrus praecentralis entspricht, deren Stimulation eine motorische kontralaterale Antwort in Form einer Kieferbewegung erzeugte.

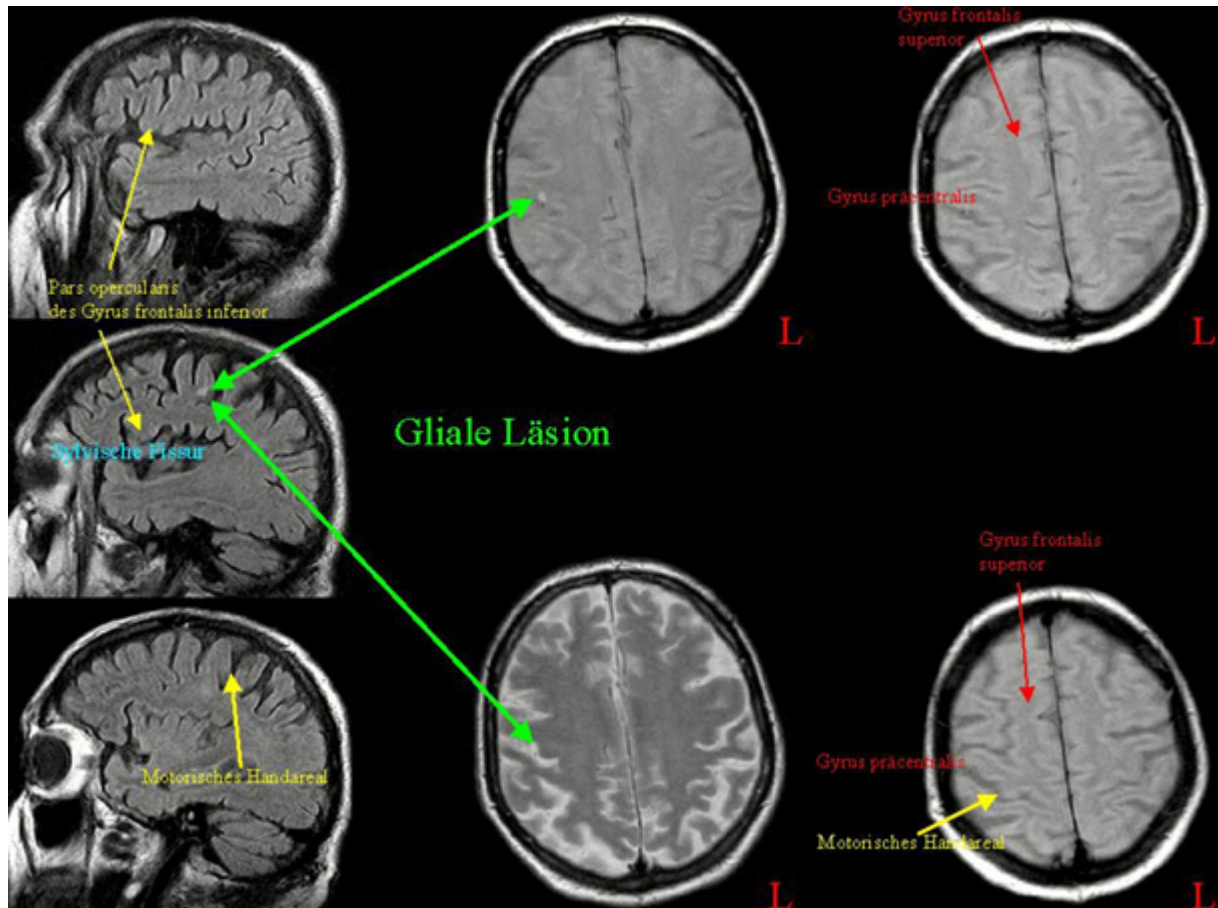


Legende Bild 9: In sagittalen Schichten (von links nach rechts) kann von medial nach lateral der Sulcus centralis, Gyrus prä- und postcentralis und die Sylvische Fissur verfolgt werden. Während medial der „hook“ als motorisches Handareal identifiziert werden kann (70, 99, 100, 101), mündet die pars opercularis des Gyrus frontalis inferior schließlich in die „K“-förmige Struktur (28, 80). Im oberen Arm im Gyrus präcentralis kann durch fMRT das motorische Mundareal lokalisiert werden.

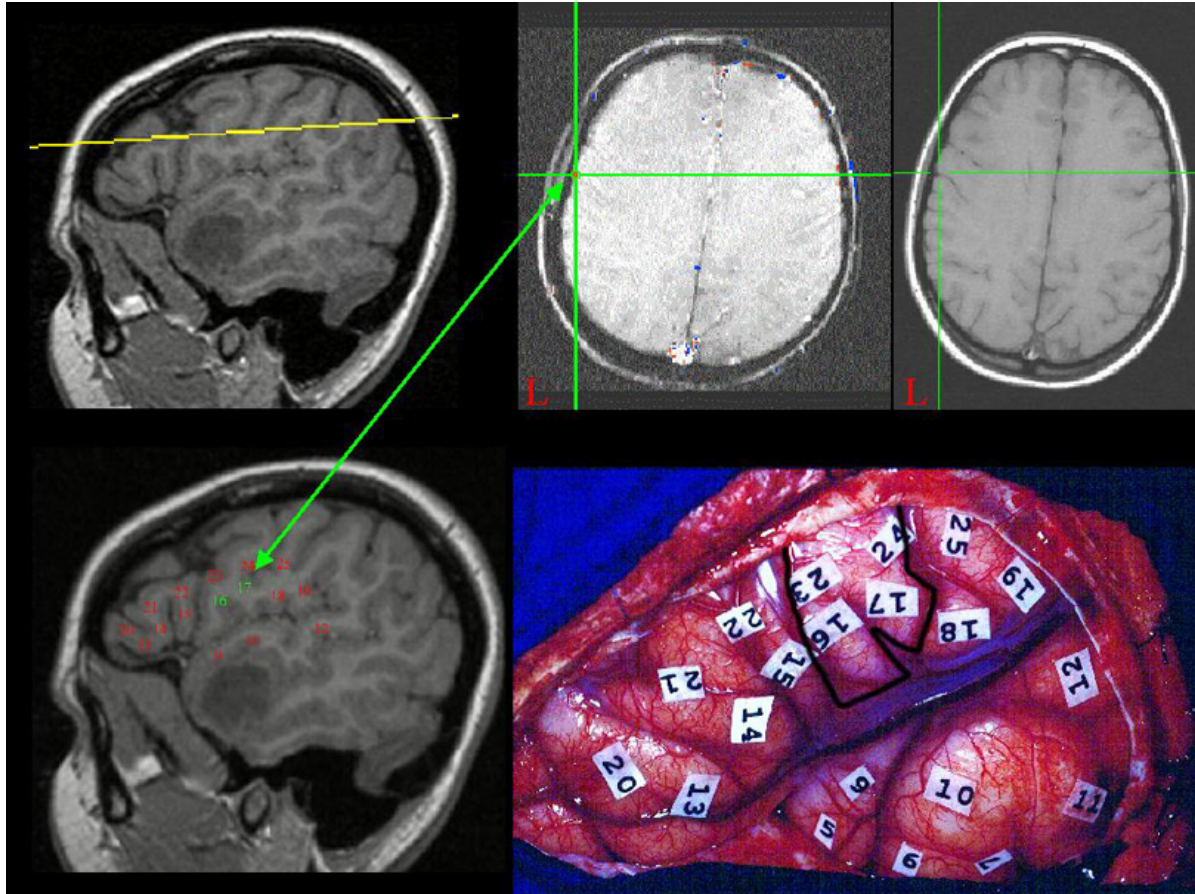


Legende Bild 10: Sagittale MRT eines Probanden mit eingezeichnetem „K“. Im OP-Situs zweier Patienten fällt die von Eberstaller (28) beschriebene Struktur nicht derart deutlich auf. Ruft man sich jedoch die Stimulationspunkte und deren motorische Antworten ins Gedächtnis gelangt dies mit etwas Vorstellungsvermögen. Im oberen Bild konnte in den Punkten 16 und 17 eine motorische Antwort der perioralen Muskulatur erzeugt werden. Der Sulcus centralis verläuft zwischen den Punkten 17 (präcentral) und 18 (postcentral) sowie 24 (präcentral) und 25 (postcentral). Im unteren Bild liegt Nummer 17 auf der pars opercularis des Gyrus frontalis inferior. Punkt 22, der bei Stimulation intraoperativ ein kontralaterales Zucken des Mundwinkels erzeugte, entspricht einem Anteil des „K“.

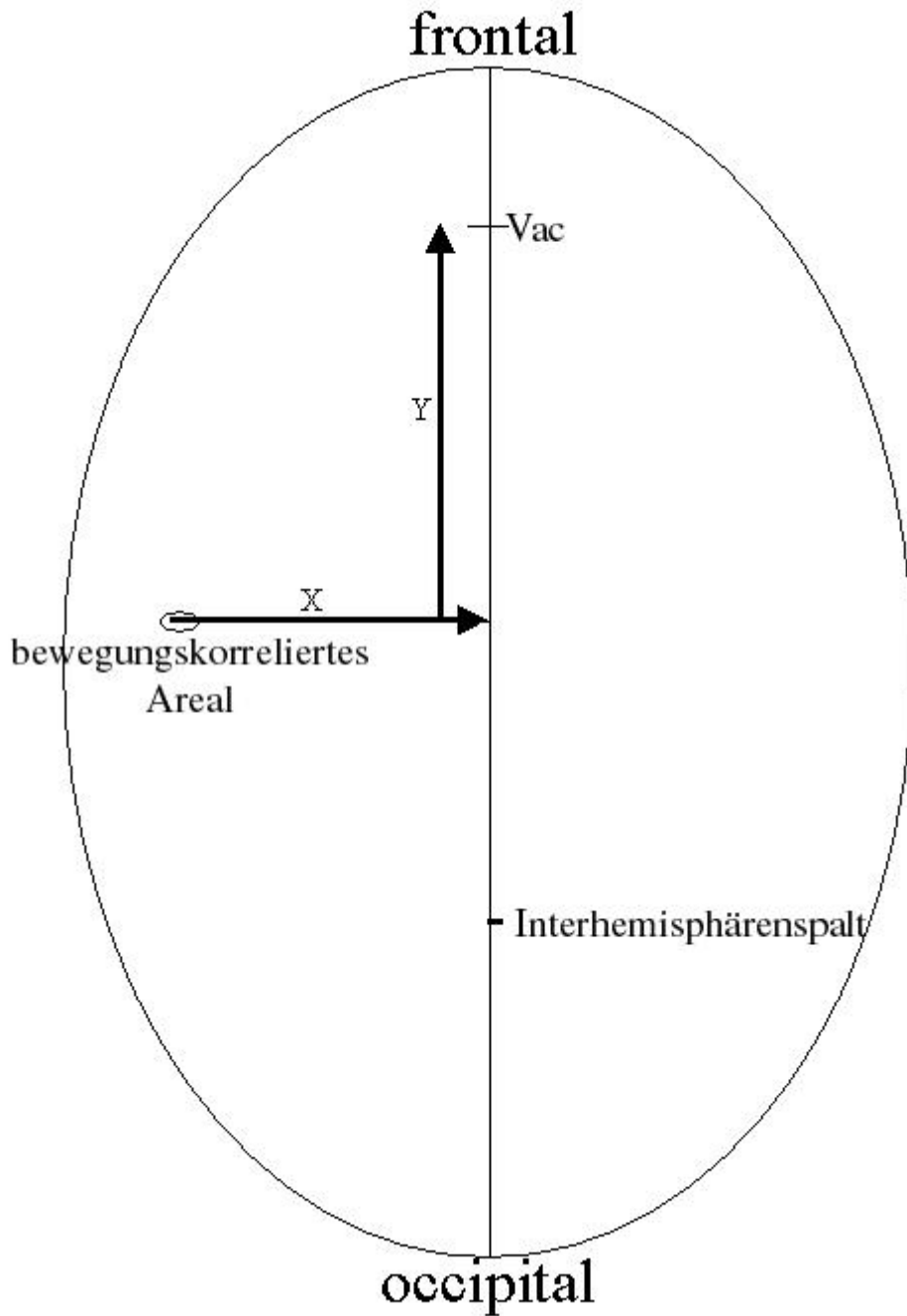




Legende Bild 11: L für links. Läsionsmodell. Rechts in der Abbildung ist in den Protonengewichteten Bildern der Verlauf von apikal nach caudal dargestellt, in der sich zunächst anhand der typischen anatomischen Struktur des Gyrus praecentralis das motorische Handareal erkennen läßt (unten rechts). Im Verlauf kann der Gyrus praecentralis weiter verfolgt werden (oben rechts). Lateral caudal (oben Mitte) zeigt sich eine kleine ältere Läsion im rechten Gyrus präcentralis eines 77-jährigen Patienten mit einer seit längerem bestehenden zentralen mund-betonten Gesichtslähmung linksseitig. In sagittaler Schnittführung (links, von oben nach unten entsprechend von lateral nach medial) projiziert sich diese kleine gliale Läsion an den oberen distalen Arm des „K“-förmigen Gyrus praecentralis am Fuß der Zentralregion am Übergang zum Gyrus frontalis inferior, einer Struktur, die bereits von Eberstaller (28) beschrieben wurde. Weiter medial zeigt sich der „hook“ (70, 100, 101) des motorischen Handareals (unten links).



Legende Bild 12: L für links. Bei dem Patienten K.Z. soll nochmals exemplarisch die Projektion von axialer in die sagittale Schnittführung dargestellt werden. Links oben (sagittale MPRage) ist die Schicht eingezeichnet, in der in axialer Schnittführung die Stelle mit dem Fadenkreuz markiert ist, die im fMRT (oben Mitte) die erwartete Signalintensitätsänderung, die der Stimulationsabfolge entsprach, aufzeigte. Auf die gleiche sagittale Schicht (unten links) wurden die Stimulationsnummer des OP-Situs (unten rechts) übertragen und diejenigen, die eine motorische Antwort der Mundmotorik erzeugten grün hervorgehoben. Der Pfeil demonstriert die Übereinstimmung der Lokalisationen.



Legende Abbildung 1: L für links. Die Abbildung zeigt das verwendete Meßschema, um die gefundenen kortikalen Areale zu vermessen. Dazu wurde in einem axialen Schnitt die Kreuzung der vorderen Kommissur mit der Mittellinie (Vac) bestimmt (94). In AFNI werden für jeden Punkt 3 Koordinaten vergeben. Die Distanzen zwischen der Vac und der gefundenen Lokalisation wurden über die Gleichung nach Pythagoras ( $a^2+b^2=c^2$ ) berechnet. Ebenso wurde der mediale Anteil der omega-förmigen Struktur des motorischen Handareals bestimmt und die Distanz zur neu gefundenen Repräsentation der perioralen Muskulatur berechnet.

## 9. Curriculum vitae

Name: Stephan Ulmer  
Geburtsdatum: 14. November 1969  
Geburtsort: Memmingen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet

Schulbildung: 1976 - 1980 Theodor - Heuss Grundschule Memmingen  
1980 - 1989 Gymnasium der Salesianer Don Boscos, Buxheim

Zivildienst: Oktober 1989 - September 1990: Psychosomatische Klinik Windach  
September 1990 - Dezember 1990: Psychosomatische Klinik Windach,  
Übernahme als Krankenpflegeassistent

Studium: 1991 - 1997: Ludwig-Maximilians-Universität München

Famulaturen: 1993: Innere Medizin  
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching  
1994: Neurologie  
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching  
1995: Neurochirurgie  
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School,  
Boston, USA  
1995: Neuroradiologie  
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School,  
Boston, USA  
1996: Orthopädie  
Privatpraxis in Erfurt

Praktisches Jahr: Innere Medizin  
II. Medizinische Klinik, Klinikum Großhadern, München  
Neurochirurgie  
Department of Neurosurgery, Massachusetts General Hospital,  
Harvard Medical School, Boston, USA  
Chirurgie  
Department of Thoracic Surgery, Massachusetts General Hospital,  
Harvard Medical School, Boston, USA  
Neurologie  
Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, München

Arzt im Praktikum: Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik der Universität  
(15.2.98 - 14.8.99) Erlangen-Nürnberg

Assistenzarzt: Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik der Universität  
(15.8.99 - 30.6.00) Erlangen-Nürnberg  
(seit 1.7.00) Neurochirurgische Klinik am Universitätsklinikum Kiel