

Prächirurgische funktionelle Magnetresonanztomographie

Prächirurgische fMRT: Wofür und wie?

Behandlung von Hirntumoren

Primäres Ziel der neurochirurgischen Behandlung von Hirntumoren ist die vollständige Entfernung der Pathologie unter Erhalt der Hirnfunktionen. Dieser kurative Ansatz kann bei abgegrenzten Raumforderungen in der Regel konsequent verfolgt werden, wenn die Schädigung funktionell bedeutsamen Hirngewebes bei der Operation vermieden wird. Im Gegensatz hierzu können hirneigene und stark infiltrativ wachsende Tumoren chirurgisch oft nicht entfernt werden. Die Tumorgrenzen sind makroskopisch und bildmorphologisch nicht eindeutig definierbar – eine vollständige Entfernung ist nicht möglich. In dieser palliativen Situation sollte die Lebensqualität der Patienten durch die Therapie nicht zusätzlich verschlechtert werden. Vordringlich ist es daher, wichtige Hirnfunktionen, wie Motorik oder Sprache, zu erhalten. Die genaue Kenntnis der Lagebeziehung zwischen Hirntumor, funktionell bedeutsamen Hirngebieten und wichtigen Faserverbindungen bereits vor dem Eingriff erleichtert [1]

1. die Festlegung eines individuellen und optimierten Therapiekonzepts (Operation, Radio- und/oder Chemotherapie, selten endovaskuläre neuroradiologische Behandlung oder Teilbehandlung) einschließlich notwendiger prä- und intraoperativer invasiver Diagnostik (Wada-Test, Elektrokortikographie [ECoG], Wachkraniotomie etc.),

2. eine entsprechend fundierte Information von Patienten und Angehörigen und
3. die Planung und Durchführung funktionserhaltender und schonender Eingriffe durch Festlegung des besten Zugangswegs und geeigneter Resektionsgrenzen, bzw. eine unter funktionellen Gesichtspunkten optimierte Bestrahlung.

Neue diagnostische Möglichkeiten

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eröffnet hier neue diagnostische Möglichkeiten durch die nichtinvasive Messung, Lokalisation und Lateralisation spezifischer Funktionen des menschlichen Gehirns [2]. Die prächirurgische fMRT sollte immer in Kombination mit hochauflösenden strukturellen 3D-Datensätzen zur Neuronavigation/Bestrahlung in derselben MR-Sitzung durchgeführt werden. Sehr sinnvoll ist es, das Untersuchungsprotokoll durch eine Diffusion-tensor-imaging- (DTI-)Bildgebung zu erweitern, einschließlich Traktographie zur Darstellung wichtiger Faserbahnen (Pyramidenbahn, Fasciculus arcuatus, Sehbahn etc. [3]). Ohne wesentlichen zusätzlichen Zeitaufwand kann das Kontrastmittel für 3D-T₁-gewichtete Navigationsdatensätze als Bolus in Verbindung mit einer Perfusions-MRT (PWI, „perfusion-weighted imaging“) appliziert werden, wodurch zusätzlich Aussagen zur Tumovaskularisation und zur möglicherweise regional unterschiedlichen intratumoralen Durchblutung getroffen werden können [4]. Optional können MR-spektroskopische Messungen (MRS) ergänzt werden, in Einzelvoxeltechnik oder als „che-

mical shift imaging“ (CSI) durchgeführt, um zusätzliche Information über den Tumormetabolismus zu generieren [5]. Damit ist die fMRT als elementarer Bestandteil einer multimodalen neuroradiologischen MR-Diagnostik aufzufassen. Die Information steht bereits vor der Behandlung zur Verfügung. Sie erleichtert die Abwägung von Nutzen und Risiken eines chirurgischen Eingriffs und damit die Auswahl, Planung und Durchführung einer funktionserhaltenden und schonenden Tumorthherapie.

Funktionelle Landmarken

Funktionelle Landmarken unterstützen die Planung und Durchführung funktionserhaltender Operationen, besonders wenn sie zur Neuronavigation verwendet werden [6]. Dies gelingt anhand bildmorphologischer Kriterien [7, 8] selten umfassend, wenn anatomische Varianten der Hirnoberfläche vorliegen, durch Hirntumoren die Anatomie verändert oder zerstört ist oder physiologische [9] oder durch die Pathologie bedingte neuroplastische Veränderungen von Hirnfunktionen auftreten [10]. Ohnehin ist der präzentrale „Handknopf“ die einzige zuverlässige strukturelle Landmarke eines funktionellen Areals, nämlich für das motorische Handareal [11]. Alle anderen Repräsentationen des menschlichen Körpers im prä- und postzentralen Gyrus haben keine eindeutigen bildmorphologischen Landmarken [12], ebenso wie sprachrelevante Hirngebiete [13], die bereits bei gesunden Personen eine hohe anatomische Variabilität aufweisen [14]. Kognitive Hirnfunktionen werden darüber hinaus von verschiedenen individuellen Faktoren beeinflusst, wie Hän-

digkeit [15], Mehrsprachigkeit [16], Alter [17] oder Geschlecht [18]. Daher werden traditionell funktionelle Areale intraoperativ elektrophysiologisch kartiert [19, 20]. Diese Daten stehen aber präoperativ nicht zur Verfügung und die Operationen verlängern sich erheblich. Zur Kartierung kognitiver Hirnfunktionen sind belastende Wachkraniotomien erforderlich.

Die *Rationale* für eine prächirurgische fMRT-Untersuchung ergibt sich daher im Wesentlichen aus den Grenzen der morphologischen Bildgebung, der klinischen und elektrophysiologischen Diagnostik und aus der Notwendigkeit, vor einer geplanten Behandlung physiologische, neuroplastisch veränderte oder pathologische (z. B. epileptische) Hirnaktivierung zu erfassen [2]. Diese diagnostischen Informationen können mit der fMRT in einer einzigen Untersuchung generiert werden, durch die gemeinsame Darstellung von Anatomie, Pathologie und Funktion.

Diagnostische Ziele

Aus dem oben genannten ergeben sich die wesentlichen diagnostischen Ziele der prächirurgischen fMRT, nämlich die Darstellung der räumlichen Lagebeziehung zwischen Hirntumor und funktionell bedeutsamen Hirngebieten und die Bestimmung der für spezifische Funktionen dominanten Hemisphäre des Gehirns. Seit 15 Jahren wird die fMRT hierfür in verschiedenen Kliniken weltweit eingesetzt [21, 22, 23].

Die funktionelle Lokalisation verschiedener Repräsentationen des menschlichen Körpers im primären Motorkortex (M₁) kann heute als zuverlässig angesehen werden [25]. Ähnliches gilt für die Lokalisation des motorischen (Broca) und sensorischen (Wernicke) Sprachzentrums und für die Lateralisation von Sprache, wobei die Studienlage hier nicht so eindeutig ist, v. a. aufgrund methodischer Heterogenität [2, 26, 27].

Die prächirurgische fMRT des Gedächtnisses [28] muss derzeit noch als experimentell angesehen werden, wie auch die Lokalisation epileptischer Aktivität mit der EEG-koregistrierten fMRT [29]. Darüber hinaus kann die prächirurgische fMRT beitragen, die Zahl inva-

Radiologe 2010 · 50:110–122 DOI 10.1007/s00117-009-1893-0
© Springer-Verlag 2010

C. Stippich

Prächirurgische funktionelle Magnetresonanztomographie

Zusammenfassung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine neue, wichtige Modalität der neuroradiologischen Bildgebung bei Patienten mit Hirntumoren. Durch die nichtinvasive Messung, Lokalisation und Lateralisation wichtiger Hirnfunktionen wie Motorik oder Sprache werden die Auswahl einer schonenden Therapie und ein funktionserhaltendes Operieren möglich. Voraussetzungen sind die Verwendung klinisch erprobter Untersuchungsprotokolle und eine technisch-methodische Standardisierung. Sinnvoll sind die Kombination der fMRT mit anderen Modalitäten der modernen MR-Bildgebung, besonders dem „diffusion tensor imaging“ (DTI) zur Darstellung wichtiger Faserverbindungen, und die Implementierung dieser multimodalen MR-Bilddaten in Neuron-

vigatoren oder Bestrahlungssysteme. Wegen fehlender Empfehlungen und Richtlinien medizinischer Fachgesellschaften und fehlender Zulassung wichtiger Hard- und Softwarekomponenten ist die fMRT in der klinischen Diagnostik noch nicht abschließend etabliert. Die klinische Anwendbarkeit und die Zuverlässigkeit der Methode sind aber durch zahlreiche Studien ausreichend belegt. Dieser Beitrag fasst daher den gegenwärtigen Wissensstand zusammen und gibt praktische Information zur Durchführung der prächirurgischen fMRT.

Schlüsselwörter

Klinische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) · Hirntumor · Motorik · Somatosensorik · Sprache

Presurgical functional magnetic resonance imaging

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is an important and novel neuroimaging modality for patients with brain tumors. By non-invasive measurement, localization and lateralization of brain activation, most importantly of motor and speech function, fMRI facilitates the selection of the most appropriate and sparing treatment and function-preserving surgery. Prerequisites for the diagnostic use of fMRI are the application of dedicated clinical imaging protocols and standardization of the respective imaging procedures. The combination with diffusion tensor imaging (DTI) also enables tracking and visualization of important fiber bundles such as the pyramidal tract and the arcuate fascicle. These multimodal MR data can be implemented in computer systems for functional

neuronavigation or radiation treatment. The practicability, accuracy and reliability of presurgical fMRI have been validated by large numbers of published data. However, fMRI cannot be considered as a fully established modality of diagnostic neuroimaging due to the lack of guidelines of the responsible medical associations as well as the lack of medical certification of important hardware and software components. This article reviews the current research in the field and provides practical information relevant for presurgical fMRI.

Keywords

Clinical functional magnetic resonance imaging (fMRI) · Brain tumor · Motor · Somatosensory · Speech

siver – und damit potenziell komplikationsträchtiger – diagnostischer Prozeduren zu reduzieren, wie die intrarterielle Gabe von Barbituraten zur Bestimmung der hemisphärischen Dominanz für Sprache und Gedächtnis (Wada-Test [30]) oder die intraoperative Elektrokortikographie (ECoG [13]). Hier erleichtert die fMRT die Auswahl geeigneter Kandidaten zur intraoperativen Kartierung von Hirnfunktionen und das zu kartierende Hirngebiet kann besser eingegrenzt werden. Bei der chirurgischen Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen durch Motorkortexstimulation können funktionelle Landmarken bei der Positionierung der Elektroden helfen [31].

Die prächirurgische fMRT wird immer an einzelnen Patienten mit dem Ziel einer individuellen „neurofunktionellen MR-Diagnose“ durchgeführt. Sie unterscheidet sich damit grundsätzlich von neurowissenschaftlichen Anwendungen, bei denen meist die physiologische Hirnaktivierung an Gruppen von Versuchspersonen unter Laborbedingungen untersucht wird. Bisher gibt es keine etablierten Vorgaben für prächirurgische oder andere klinische fMRT-Untersuchungen.

Die diagnostische Anwendung der fMRT ist aber möglich, wenn klinisch erprobte Paradigmen zum Einsatz kommen und die Daten standardisiert gemessen, verarbeitet und ausgewertet werden. Bei Verwendung von Soft- und Hardwarekomponenten, die medizinisch nicht zugelassen sind, ist die fMRT-Diagnostik nur im Rahmen wissenschaftlicher Studien zulässig. MR-Scanner der letzten Generation bieten aber inzwischen oft Möglichkeiten, fMRT-Daten zumindest auf basalem Level zu prozessieren.

Grundsätzlich muss für die medizinische Interpretation der fMRT-Befunde die physiologische Hirnaktivierung für die verwendeten Paradigmen bzw. Untersuchungsprotokolle aus Referenzmessungen an Versuchspersonen bekannt sein. Dies gilt auch für die oben genannten individuellen Einflussfaktoren. Die Kenntnis intrinsischer Fehlerquellen und methodenbedingter Ungenauigkeiten ist ebenso wichtig, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Die genann-

ten Voraussetzungen müssen z. Z. noch vom jeweiligen Anwender selbst erarbeitet werden.

Grundlagen der Blood-oxygenation-level-dependent- (BOLD-)fMRT

Die fMRT misst und lokalisiert spezifische Funktionen des menschlichen Gehirns nichtinvasiv und ohne Anwendung ionisierender Strahlung. Die Hirnfunktionen werden indirekt, aber mit hoher räumlicher Auflösung über lokale hämodynamische Veränderungen in so genannten „funktionellen Arealen“ gemessen, d. h. in Gebieten des menschlichen Gehirns, die wichtige Funktionen steuern wie Motorik, Sensibilität, Sprache oder Gedächtnis.

Technischer Ablauf

Die entsprechenden neurofunktionellen Systeme müssen hierfür gezielt stimuliert werden, was mit spezifischen Stimulationsschemen geschieht, den „Paradigmen“. Die Stimulation führt zu erhöhter synaptischer Aktivität im funktionellen Areal mit gesteigertem Energie- und Sauerstoffbedarf der Neuronen, der durch lokale hämodynamische Veränderungen nicht nur gedeckt, sondern überkompensiert wird. Es kommt zum Anstieg von regionalem zerebralem Blutvolumen (rCBV), Blutfluss (rCBF) und Sauerstoffgehalt. Bei der Blood-oxygenation-level-dependent- (BOLD-)fMRT [32] wird letzteres zur Erzeugung des Bildkontrasts genutzt, wegen der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Hämoglobin (Oxy-Hb) und deoxygeniertem Hämoglobin (Deoxy-Hb).

Paramagnetisches Deoxy-Hb stört das Magnetfeld und erzeugt einen Signalabfall auf stark suszeptibilitätsgewichteten (T_2^* -)MR-Sequenzen, während Oxy-Hb magnetisch „neutral“ ist (diamagnetisch). Wenige Sekunden nach Beginn der Stimulation führt das „Auswaschen“ sauerstoffarmen Bluts durch sauerstoffreiches Blut zu einer Abnahme der relativen Deoxy-Hb-Konzentration mit messbarer Abnahme der lokalen Feldinhomogenität im funktionellen Areal, ent-

sprechend einer Zunahme des BOLD-Signals auf T_2^* -gewichteten MR-Sequenzen. Die BOLD-fMRT hat sich gegenüber den anderen verfügbaren Techniken (Bolustracking, „arterial spin labeling“) heute zur neurofunktionellen Bildgebung am menschlichen Gehirn durchgesetzt.

Das Blut selbst dient als intrinsisches Kontrastmittel, die i.v.-Gabe paramagnetischer Kontrastmittel oder radioaktiver Substanzen ist nicht erforderlich. Durch statistische Korrelation des gemessenen BOLD-Signal-Zeitverlaufs mit der hämodynamischen Referenzfunktion des verwendeten Paradigmas können diejenigen Hirnareale identifiziert werden, die aufgabensynchrone hämodynamische Veränderungen aufweisen – sie folgen der neuronalen Aktivierung zeitversetzt. Auch wenn die Physiologie der zugrunde liegenden neurovaskulären Kopplung noch nicht abschließend verstanden ist, stimmen die Lokalisation des BOLD-Signals und der tatsächliche Ort neuronaler Aktivierung sehr gut überein [33].

Geräteprofil

BOLD-Messungen werden meist mit ultraschnellen Single-shot-echo-planarimaging- (EPI-)Sequenzen als Gradientenecho- (GE-) oder Spinecho- (SE-)Sequenzen durchgeführt. GE-Sequenzen erzielen höhere BOLD-Signale vornehmlich venösen Ursprungs, während SE-Sequenzen besser das Kapillarbett des Parenchyms erfassen. Die zeitliche Auflösung bei Paradigmen im Block- oder im parametrischen Design entspricht der gewählten Blocklänge (meist >15 s). Mit ereigniskorrelierten („event-related“) Messungen können unter 100 ms erreicht werden. Das zeitliche Auflösungsvermögen der fMRT ist damit geringer als das der Elektroenzephalographie (EEG) oder Magnetenzephalographie (MEG). Der technisch-methodische Aufwand ist durch den direkten Bezug zur Oberflächenanatomie jedoch kleiner und die Lokalisationsgenauigkeit höher. Die Signalintensität und die erreichbare Ortsauflösung ändern sich mit der Stärke des Hauptmagnetfelds. MR-Tomographen mit Feldstärken unter 1,0 Tesla (T) sind zur klinischen BOLD-Bildgebung ungeeignet. 1,5-T-Geräte mit leistungsfähiger

gen Gradienten ermöglichen die zuverlässige Messung kortikaler Aktivierung, während die neuen Hochfeld-MR-Tomographen mit 3,0 T (und mehr) auch die funktionelle Bildgebung subkortikaler Strukturen und des Hirnstamms erlauben [2].

Datennachverarbeitung

Wegen des geringen Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) müssen viele gleichartige Aktivierungen während einer fMRT-Messung durchgeführt und die Daten entsprechend statistisch nachverarbeitet werden, um robuste BOLD-Signale zu erhalten. Die Nachverarbeitung von fMRT-Daten erfolgt meist im Anschluss an die fMRT-Messungen mit frei verfügbarer oder kommerzieller Software, wobei die meisten Programme keine Zulassung für medizinische Anwendungen haben. Alle Hersteller klinischer Hochfeld-MR-Tomographen bieten heute optional Programme zur Onlineauswertung von fMRT-Daten an („real-time fMRI“). Die Funktionalität der verschiedenen Programme ist aber sehr variabel, sodass die Auswahl geeigneter Programme meist anhand individueller Kriterien erfolgt. Prinzipiell sollte jede Auswertungssoftware für fMRT-Daten aber mindestens bieten:

- eine Bildabgleichung („alignment“) mit Bewegungskorrektur,
- Möglichkeiten zur zeitlichen und räumlichen Glättung der Daten,
- mehrere statistische Testverfahren zur Berechnung der funktionellen Aktivierungen und
- Optionen zur räumlichen Normalisierung.

Wichtig für klinische Anwendungen sind auch die Werkzeuge zur Überlagerung funktioneller auf morphologische Bilder und zum Datenexport (z. B. zur Neuronavigation [2]).

Vorzüge der fMRT

Vorteile der fMRT gegenüber der Positronenemissionstomographie (PET), und der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) sind die

- Nichtinvasivität,
- fehlende Strahlenexposition,

- Wiederholbarkeit und
- breitere Verfügbarkeit klinischer Untersuchungsgeräte.

Für ausführlichere Darstellungen der physiologischen und technisch-methodischen Grundlagen der fMRT wird auf die umfangreiche Fachliteratur verwiesen.

Prächirurgische fMRT der Zentralregion (Motorik, Somatosensorik)

Wegen des vergleichsweise geringen apparativen Aufwands, der einfachen Durchführbarkeit und der in aller Regel robusten funktionellen Aktivierung wird die fMRT motorischer Hirnfunktionen am häufigsten zur prächirurgischen Diagnostik genutzt. *Diagnostische Ziele* sind [34]:

- die Lokalisation des primären motorischen (M_1) und primären somatosensiblen (S_2) Kortex in Relation zu rolandischen Tumoren einschließlich
- der Abbildung der verschiedenen kortikalen Körperrepräsentationen (Somatotopie) und
- der Erfassung neuroplastischer Veränderungen, was durch vom Patienten selbstgetriggerte Willkürbewegungen (Zunge, Finger, Zehen) meist gut möglich ist.

Anhand einer aktuellen morphologischen MR-Bildgebung und der klinischen Befunde (motorische und/oder sensible Defizite) sollte vorher die Indikation zur prächirurgischen fMRT-Diagnostik geprüft und individuell das geeignete Untersuchungsprotokoll festgelegt werden. Auch Patienten mit tumorassoziierten Paresen sind mit speziellen Paradigmen untersuchbar [35, 36]. Je nach Lage und Ausdehnung des Tumors kann eine einzige fMRT-Messung ausreichen – meist ist es aber nötig, die gesamte motorische und ggf. auch somatosensible Somatotopie zu untersuchen.

Indikation

Die Indikation zur prächirurgischen fMRT bei Patienten mit rolandischen Hirntumoren ergibt sich wesentlich aus

Hier steht eine Anzeige.



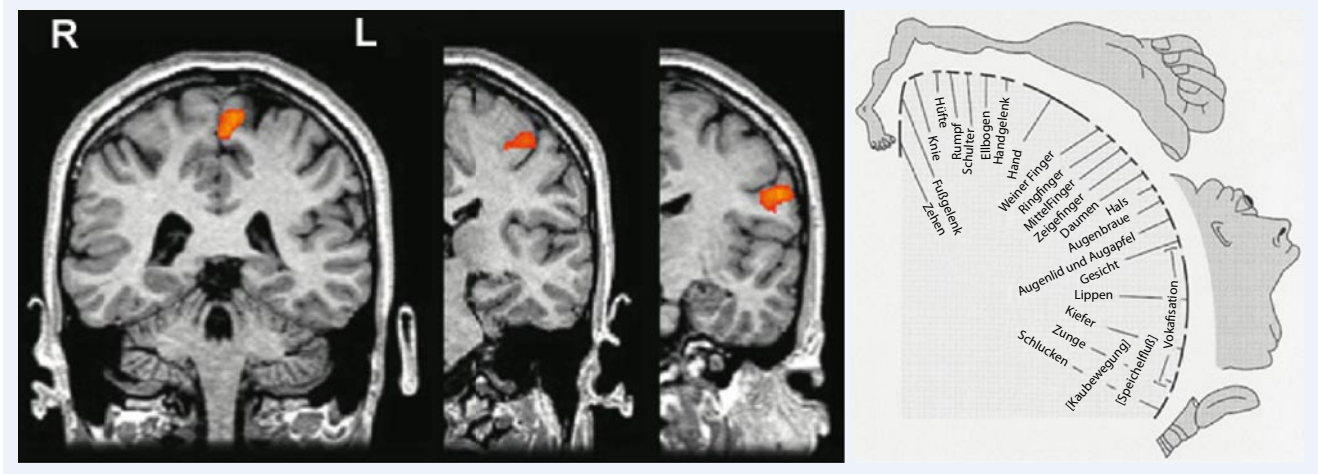


Abb. 1 ▲ Somatotopie des primären Motorkortex. Von links nach rechts: Zehen-, Finger- und Zungenrepräsentation, Schemazeichnung. (Aus [2])

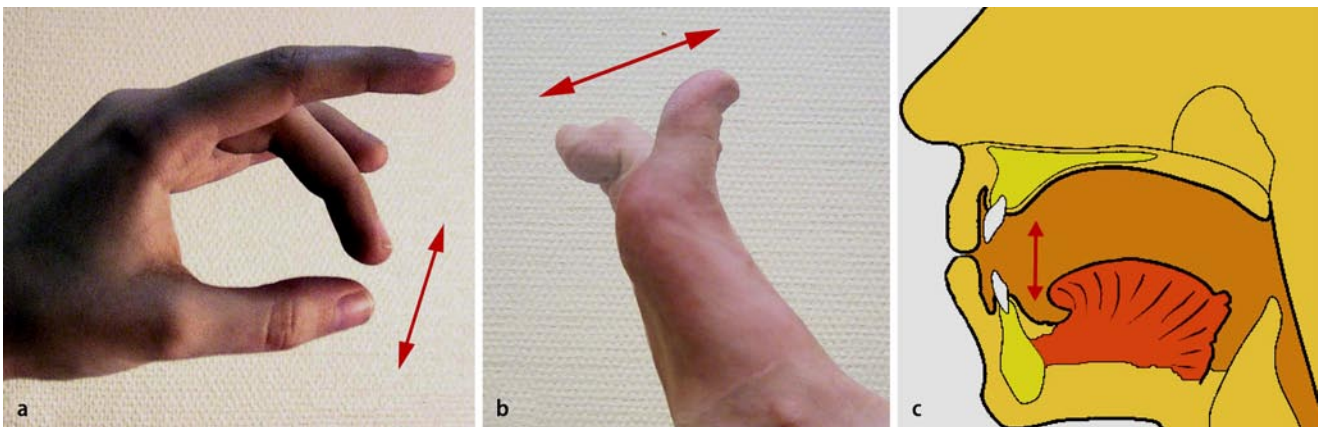


Abb. 2 ▲ Empfohlene Bewegungen für die prächirurgische fMRT. **a** Komplexe Fingeropposition D2–5 gegen den Daumen, Bewegungsfrequenz >3 Hz. **b** Repetitive Zehenflexion/-extension. **c** Zungenauf- und Abbewegung bei geschlossenem Mund. (Aus [2])

den Grenzen struktureller Bilder. Geeignete Kandidaten sind Patienten, bei denen

- die Zentralregion anhand bildmorphologischer Kriterien nicht mehr eindeutig identifiziert werden kann,
- der Handknopf bzw. der präzentrale Haken nicht lokalisiert werden kann,
- Tumoren oberhalb oder unterhalb eines identifizierbaren motorischen Handareals wachsen oder
- klinische und bildmorphologische Befunde als Hinweis auf tumorassoziierte Neuroplastizität diskrepant sind.

Typischerweise sollte ein komplettes somatotopes Mapping der Zentralregion erfolgen (Kopf, obere und untere Extremität), wodurch bis zu 6 funktionelle Landmarken generiert werden

(je 3 Körperrepräsentationen im präzentralen und postzentralen Gyrus). In Zusammenschau mit strukturellen Bildern können die Untersuchungsprotokolle gekürzt werden, wenn einzelne Körperrepräsentationen für die Therapie nicht relevant sind. Grundsätzlich können mit der fMRT keine Resektionsgrenzen innerhalb eines betroffenen Gyrus festgelegt werden, da die Ausdehnung der Aktivierungscluster nicht die Größe eines funktionellen Areals widerspiegelt, sondern vom gewählten statistischen Schwellenwert abhängt und damit variabel ist. Somit besteht keine Indikation zur Beantwortung der Frage, mit welchem Risiko für Funktionsausfälle kontrastmittelaufnehmende Areale im prä- oder postzentralen Gyrus reseziert werden könnten. Solche Eingriffe sind im-

mer riskant, auch wegen der möglichen Schädigung von Bahnsystemen.

Prächirurgische Lokalisation

Die prächirurgische Lokalisation verschiedener Körperrepräsentationen im prä- und postzentralen Gyrus mit der fMRT kann heute als zuverlässig angesehen werden. Mehrere Studien berichten über eine hohe Konkordanz zwischen fMRT-Lokalisationen und den Ergebnissen der ECoG mit Übereinstimmungs-raten zwischen 83% bei 33 Patienten [37] und 92% bei 60 Patienten [25]. Auch wurde in größeren Patientengruppen mit rolandischen Hirntumoren eine hohe Sensitivität der prächirurgischen fMRT nachgewiesen mit 85% bei 103 Patienten [38] bzw. 97% bei 125 Patienten [39]. Neuroplastische Veränderungen können mit

der fMRT präoperativ gut untersucht werden, wobei unter dem Einfluss von Hirntumoren sowohl Verschiebungen von Körperrepräsentation [40] als auch eine abnorme Aktivierung in sekundären Rindenfeldern beobachtet wurden, die z. T. mit dem Grad der tumorassoziierten Paresen korrelierten [41]. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass Hirntumoren BOLD-Signale verändern können, am ehesten durch Alteration der lokalen Hämodynamik [42]. Eine BOLD-Signalreduktion wurde bei Gliomen [43] und nach vorangegangener Tumorresektion [44] gefunden.

Untersuchungsprotokolle und klinische Anwendung (Beispielfälle)

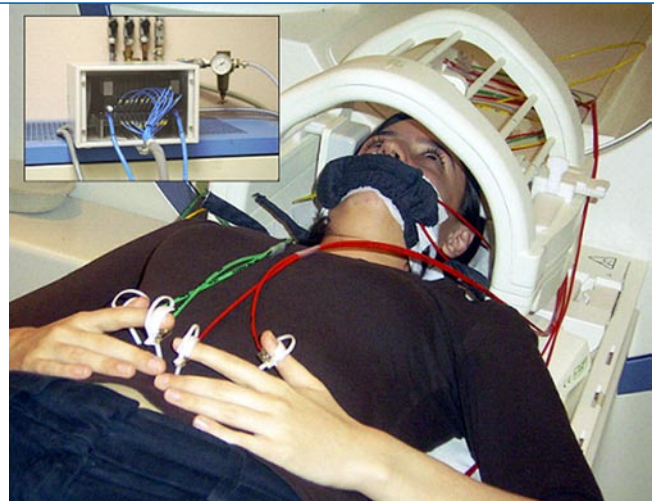
Bei der Planung und Ausführung von Willkürbewegungen wird ein komplexes neuronales Netzwerk funktioneller Areale in beiden Hemisphären des menschlichen Gehirns rekrutiert, das somatosensible Impulse verarbeitet und motorische Funktionen steuert. Hinsichtlich der speziellen funktionellen Neuroanatomie wird auf die einschlägige Literatur verwiesen [7].

Für die prächirurgische fMRT-Diagnostik ist die sichere Lokalisation der verschiedenen Körperrepräsentationen im primären motorischen und somatosensiblen Kortex entscheidend (■ **Abb. 1**), da bei einer operationsbedingten Schädigung bleibende Lähmungen oder Sensibilitätsausfälle entstehen können. Neurologische Ausfallerscheinungen durch eine Schädigung sekundärer Areale sind dagegen meist nur passager und können vollständig kompensiert werden [45].

Selbstgetriggerte Bewegungsaufgaben

Meist werden selbstgetriggerte Bewegungsaufgaben von Zunge oder Lippen, Fingeroppositionsaufgaben oder Handbewegungen (Faustschluss) und Zehen- oder Fußbewegungen zur somatotopen Untersuchung motorischer Hirnaktivierung verwendet. Einige Arbeitsgruppen setzen mechanische Hilfsmittel ein, um die Bewegungen besser zu kontrollieren oder verschiedene physikalische Pa-

Abb. 3 ► Vollautomatische pneumatisch betriebene 24-Kanal-Stimulationseinheit zur standardisierten Applikation taktiler Reize, hochfeste Druckluftschläuche, Fingerclips und Lippenmaske. (Aus [2])



rameter zu messen (Kraft, Beschleunigung; [46]). Entscheidend für den Untersuchungserfolg im klinischen Einsatz ist, dass die Paradigmen praktikabel sind, kaum Bewegungsartefakte entstehen und die Messzeit kurz ist. Die Aktivierung im primären Motorkortex ist dann in der Regel sehr robust. Klinische Praktikabilitätsprüfungen ergaben, dass selbstgetriggerte Bewegungsaufgaben für die prächirurgische fMRT besser geeignet sind als kontrollierte Paradigmen, da nur so jeder Patient die ihm verfügbaren Leistungsreserven optimal nutzen konnte.

Um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Bewegungsartefakten möglichst klein zu halten [47], haben sich folgende Bewegungsaufgaben bewährt (■ **Abb. 2**; [2]):

- repetitive Zungenbewegungen bei geschlossenem Mund,
- Fingeropposition D2–5 gegen D1 bei frei wählbarer Abfolge,
- repetitive Flexion/Extension aller 5 Zehen ohne Bewegung im Sprunggelenk,
- Kontrollbedingung: Ruhe.

Bei leichten Paresen der oberen Extremität kann alternativ ein Versuch mit Faustschluss/-öffnung gemacht werden. Gesichts-, Arm- und Beinbewegungen oder Bewegungen im Fußgelenk führen oft zu diagnostisch schlecht verwertbaren funktionellen Daten wegen starker Bewegungsartefakte, sie können daher für die klinische fMRT nicht empfohlen werden. Einen geeigneten Kompromiss aus robuster funktioneller Lokalisation des primären Motorkortex, ho-

hen BOLD-Signalen und geringer Messzeit bietet bei 1,5 T das Paradigma mit einer Blocklänge von 20 s und 3 Wiederholungszyklen entsprechend einer Messzeit von 140 s [2].

Somatosensible Somatotopie

Bei Patienten mit höhergradigen Paresen ist die ergänzende Untersuchung der somatosensiblen Somatotopie sinnvoll. Bereits bei 1,5 T reicht die Sensitivität der fMRT aus, um den Gyrus postcentralis bei einzelnen Individuen sicher zu lokalisieren [35]. Hierbei können sogar einzelne Fingerrepräsentationen unterschieden werden [48]. Während bei der Mehrheit publizierter Studien unstandardisierte Reize verwendet wurden, wie z. B. das manuelle Bestreichen der Handflächen, gewährleisteten automatische Stimulationseinheiten reproduzierbare Untersuchungsbedingungen. Meist werden elektrische [48], taktile [49, 50] oder vibrotaktile [51] Reizgeber verwendet. Die von uns verwendete vollautomatische pneumatische Stimulation arbeitet artefaktfrei, erzeugt sehr gut reproduzierbare taktile Reize und konstante Untersuchungsbedingungen für Vergleichs- und Verlaufsstudien (■ **Abb. 3**). Zur Lokalisation des primären somatosensiblen Kortex beträgt die erforderliche Messzeit nur 1 min [49]; soll auch der sekundäre somatosensible Kortex untersucht werden, liegt sie bei 105 s [50]. Ergänzend kann die komplexe Fingeropposition der nichtparetischen Hand (ipsilateral zum Hirntumor) dazu beitragen, den tumorseitigen Gyrus praecentralis mit Hilfe prämotorischer Aktivie-

nung (Brodmann-Areal 6) zu lokalisieren [36].

Beispiel 1

Fehlende Identifizierbarkeit bildmorphologischer Landmarken (■ Abb. 4).

Beispiel 2

Motorische Somatotopie und DTI-Traktographie der Pyramidenbahn (■ Abb. 5).

Beispiel 3

Motorische Somatotopie und Spezialprotokolle für Patienten mit Paresen (■ Abb. 6).

Prächirurgische fMRT von Sprachfunktionen

Im Vergleich zur Motorik werden Sprachfunktionen in der prächirurgischen fMRT viel seltener untersucht. Das größte bislang publizierte Studienkollektiv umfasst 81 Patienten [52]. Dies liegt zum einen am höheren apparativen, personellen und logistischen Aufwand, der die Implementierung des Verfahrens in klinische Routineabläufe erschwert. Zum anderen hat auch fast jede Arbeitsgruppe ihre eigene Methodik entwickelt, sodass die Forschungsergebnisse nur schwer vergleichbar sind. Diese Variabilität betrifft aber nicht nur die gewählten Stimulationsparadigmen, von denen die Messergebnisse wesentlich abhängen, sondern auch die Darbietungsform – visuell oder akustisch – sowie die Mess- und Auswertungsparameter. Trotz dieser Heterogenität ist durch zahlreiche Validierungsstudien mit etablierten Referenzverfahren (ECoG, Wada-Test) belegt, dass die fMRT geeignet ist präoperativ das Broca- und das Wernicke-Sprachzentrum zu lokalisieren und die Sprachdominanz zu bestimmen [2].

In einer aktuellen Studie konnten Rutten et al. [27] durch Validierung mit der ECocG nachweisen, dass die Sensitivität der fMRT zur Lokalisation verschiedener Sprachareale 100% betrug, die Spezifität jedoch nur 51% und dies nur, wenn 3 verschiedene Sprachparadigmen („verb generation“, „picture naming“, „sentence processing“) in Kombination verwendet wurden. Hierbei ist zu beachten, dass

sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität vom verwendeten statistischen Schwellenwert abhängen. Dies unterstreicht die Problematik, klinische Entscheidungen allein auf der Basis von fMRT-Aktivierungskarten zu fällen. Verschiedene Sprachparadigmen erzeugen unterschiedliche Hirnaktivierungsmuster, und nur eine geeignete Kombination erlaubt die zuverlässige Lokalisation wichtiger Sprachzentren [52]. Auch aufgrund der unzureichenden Standardisierung und der fehlenden prospektiven Evaluation muss die Methode derzeit noch als ergänzendes diagnostisches Verfahren angesehen werden und nicht als Ersatz für die ECocG. Noch heterogener sind die Validierungsergebnisse mit dem Wada-Test zur Bestimmung der Sprachdominanz. Eine umfassende Darstellung der Datenlage ist im Rahmen dieses Artikels nicht möglich. Es wird auf die genannten Originalarbeiten, Übersichtsartikel [54] und die aktuelle Fachliteratur verwiesen [2].

Indikation

Anders als bei der motorischen oder somatosensiblen fMRT kann die Indikation zur prächirurgischen fMRT-Diagnostik von Sprache nicht anhand bildmorphologischer Befunde überprüft werden. Strukturelle Bilder geben allenfalls eine grobe Orientierung, ob die nach dem klassischen Sprachmodell potenziell funktionstragenden Gyri vom Tumor betroffen sind, nämlich der linke Gyrus frontalis inferior (Brodmann-Areale 44 und 45, Broca-Sprachzentrum) oder der linke Gyrus temporalis superior (Brodmann-Areal 22, Wernicke-Sprachzentrum, ■ Abb. 7). Auch bildet das klassische Sprachmodell die Komplexität zerebraler Sprachrepräsentationen nur unzureichend ab. Zur Vermeidung therapiebedingter Sprachdefizite ist aber die Intaktheit der am klassischen Sprachmodell beteiligten Strukturen essenziell und deren prächirurgische Lokalisation mit der fMRT daher sinnvoll und nötig. Für die Indikation entscheidend sind die klinische und die neuropsychologische Symptomatik, anatomische Kriterien können berücksichtigt werden. Untersuchungsprotokolle zur prächirurgischen

Sprach-fMRT sollten immer mehrere verschiedene Paradigmen beinhalten, um bei kongruenten Befunden die diagnostische Sicherheit zu erhöhen und um verschiedene linguistische Komponenten zu erfassen [55]. Universelle Paradigmen zur Untersuchung von Sprache gibt es nicht!

Diagnostische Ziele

Wesentliche diagnostische Ziele der prächirurgischen fMRT von Sprache sind:

- die Lokalisation des motorischen (Broca) und sensorischen (Wernicke) Sprachzentrums,
- die Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre und
- der Nachweis neuroplastisch veränderter Hirnaktivierung.

Ergänzend sollten relevante Faserverbindungen dargestellt werden, v. a. der Fasciculus arcuatus. Geeignete Kandidaten für die prächirurgische fMRT-Diagnostik von Sprache sind Patienten mit

- tumorassoziierten Sprachfunktionsstörungen, egal ob es sich um links- oder rechtshemisphärische Tumoren handelt,
- Hirntumoren, die den linken Gyrus frontalis inferior (Broca-Sprachzentrum), den linken Gyrus temporalis superior, Gyrus supramarginalis oder Gyrus angularis (Wernicke-Sprachzentrum, Geschwind-Sprachzentrum) betreffen oder den Fasciculus arcuatus,
- bekannten sprachmodulierenden Faktoren wie Links- oder Beidhändigkeit, Mehrsprachigkeit u. a.

Untersuchungsprotokolle und klinische Anwendung (Beispielfälle)

Die menschliche Sprache wird über ein ausgedehntes Netzwerk multipler funktioneller Areale in den Frontal-, Temporal- und Parietallappen beider Großhirnhemisphären vermittelt. Auf die komplexe funktionelle Neuroanatomie der Sprache, auf die verschiedenen linguistischen Aspekte und die umfangreiche Literatur aus der bildgebenden neuro- und kognitionswissenschaftlichen Forschung kann

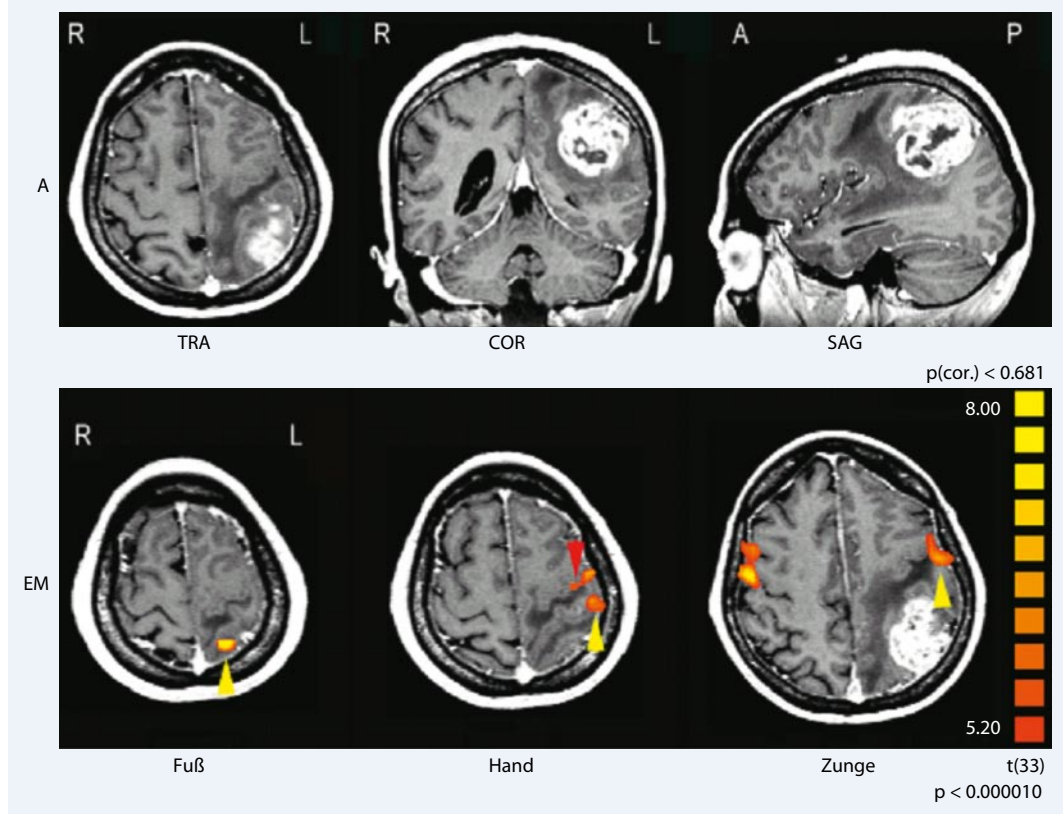


Abb. 4 ▶ Prächirurgisches somatotopes motorisches fMRT-Mapping (EM). Fehlende Identifizierbarkeit bildmorphologischer rolandischer Landmarken durch das große linksparietale Glioblastom (A). Darstellung der kortikalen Fuß-, Hand- und Zungenrepräsentationen (gelbe Pfeilspitzen), die prämotorische Aktivierung markiert den Sulcus praecentralis (rote Pfeilspitze). (Mod. aus [2])

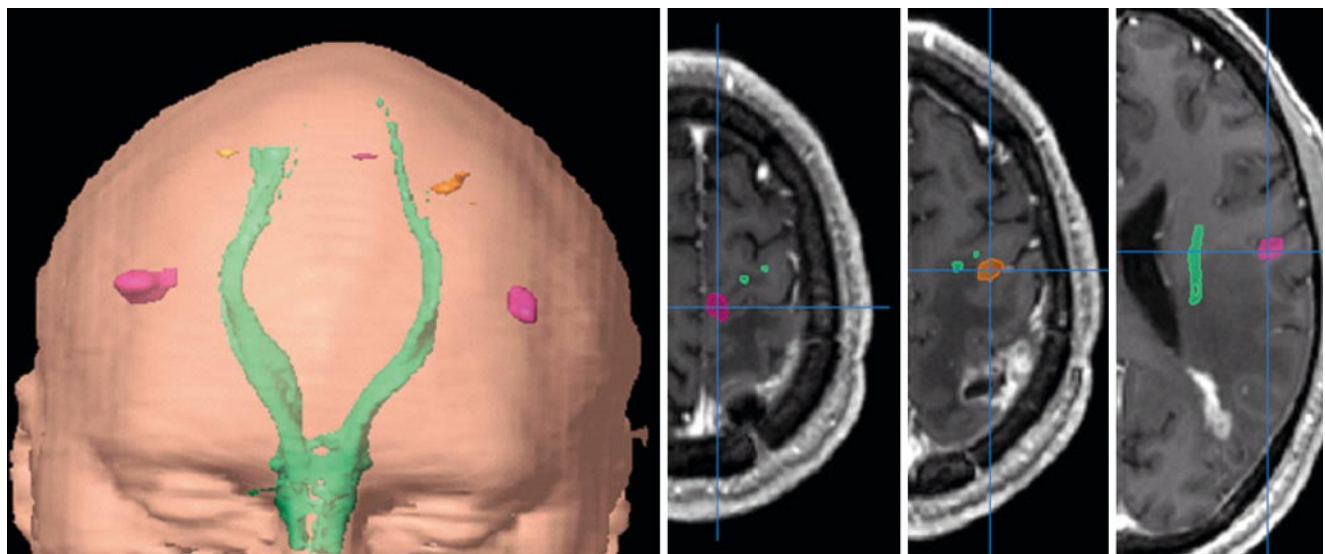


Abb. 5 ▲ Kombination von DTI-Traktographie der Pyramidenbahn (grün) und somatotopem motorischem fMRT-Mapping zur funktionellen Neuronavigation; von links nach rechts: Fuß-, Hand- und Zungenrepräsentationen jeweils im Zentrum des Fadenkreuzes. (Aus [64]).

im Rahmen dieses Artikels nicht eingegangen werden. Einige aus klinisch-neuroradiologischer Sicht relevante Arbeiten wurden bereits oben aufgeführt.

Diagnostische Ziele und klinische Erfordernisse

Die Sprach-fMRT kann mit einer Vielzahl verschiedener Paradigmen durch-

geführt werden – daher kann auch keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden. Die Erstellung klinischer Untersuchungsprotokolle sollte sich an den genannten diagnostischen Zielen und an den klinischen Erfordernissen orientieren: Um robuste BOLD-Aktivierungen zu erzielen, müssen die Paradigmen standardisierbar sein und an

die individuelle Leistungsfähigkeit der Patienten angepasst werden können. Es müssen die Sprachareale lokalisiert werden, die für eine intakte Sprache essenziell sind (Broca und Wernicke), Wort- und Satzgenerierungsaufgaben sind hierfür gut geeignet [55].

Klinische Praktikabilitätsprüfungen ergaben, dass die einzelnen Trigger

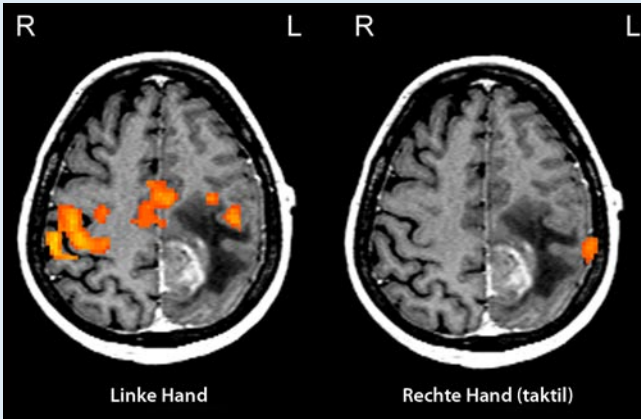


Abb. 6 ▲ Spezialprotokoll für Patienten mit Paresen. Die komplexe Fingeropposition der nichtparetischen linken Hand aktiviert den tumorseitigen prämotorischen Kortex und den primären Motorkortex (M1-Koaktivierung). In Kombination mit der taktilen Fingerstimulation der rechten Hand können so trotz eingeschränkter kontralateraler motorischer Funktion der präzentrale Gyrus, der Zentralsulcus und der postzentrale Gyrus in Relation zum linksparietalen Glioblastom sicher lokalisiert werden. (Mod. aus [2])

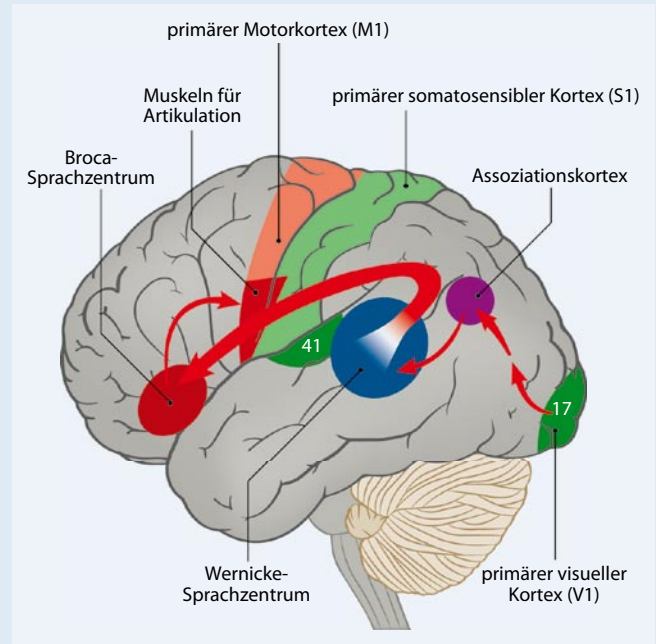


Abb. 7 ▲ Schemazeichnung klassisches Sprachmodell (Broca-Sprachzentrum, Wernicke-Sprachzentrum, Fasciculus arcuatus); topographische Beziehung zu anderen funktionell bedeutsamen Hirngebieten der linken Hemisphäre. (Mod. nach [2])

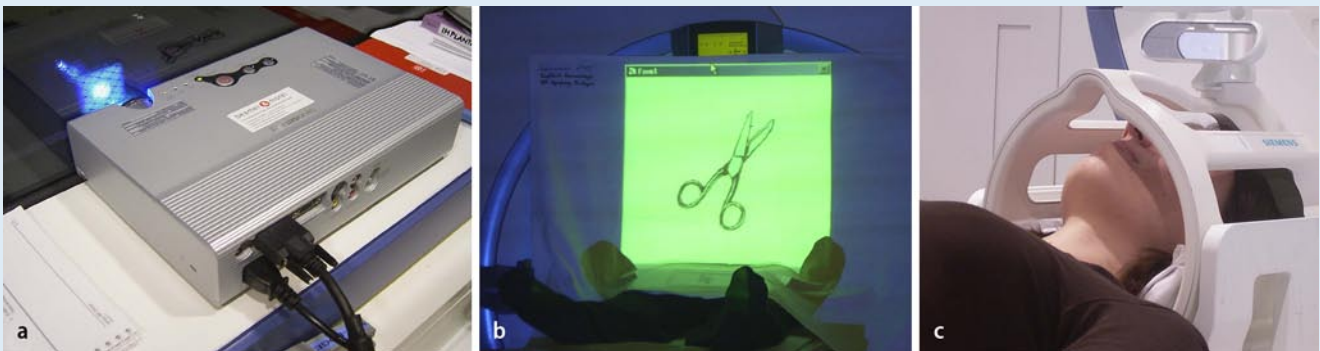


Abb. 8 ▲ Visuelle Stimulation. Videobeamer (a), Projektionsleinwand (b), Spiegelsystem (c). Mit speziellen Brillen kann eine optische Korrektur durchgeführt werden (nicht abgebildet). (Adaptiert aus [65])

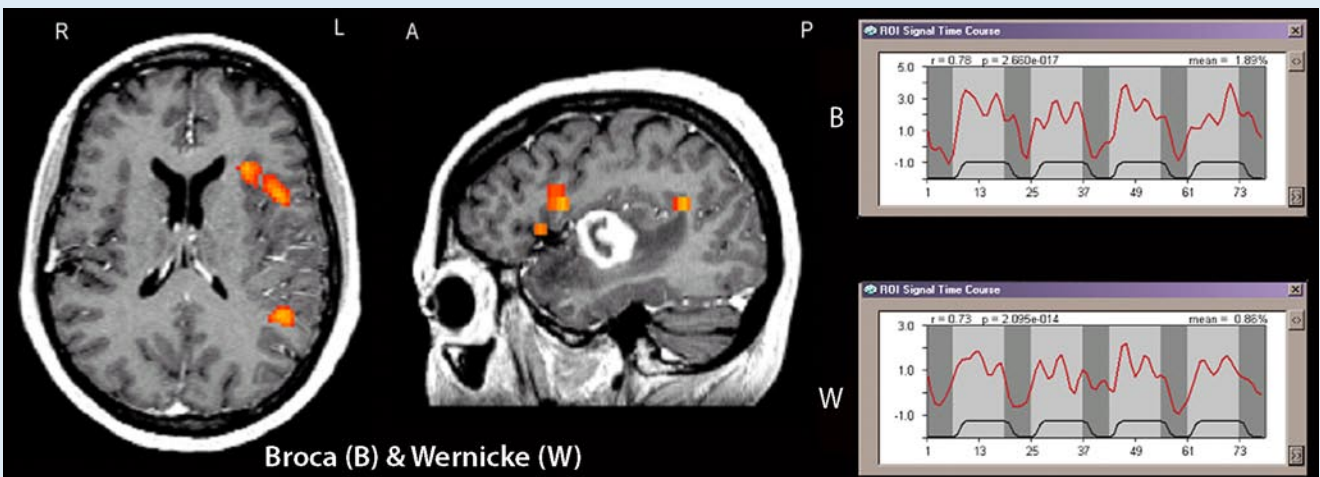


Abb. 9 ▲ Prächirurgische Sprach-fMRT bei linkstemporalem Glioblastom, nach bildmorphologischen Kriterien in kritischer Lagebeziehung zum Wernicke-Sprachzentrum gelegen. Lokalisation des Broca- (B) und Wernicke- (W) Sprachzentrens. BOLD-Signal-Zeitverläufe B (oben), W (unten). (Aus [2])

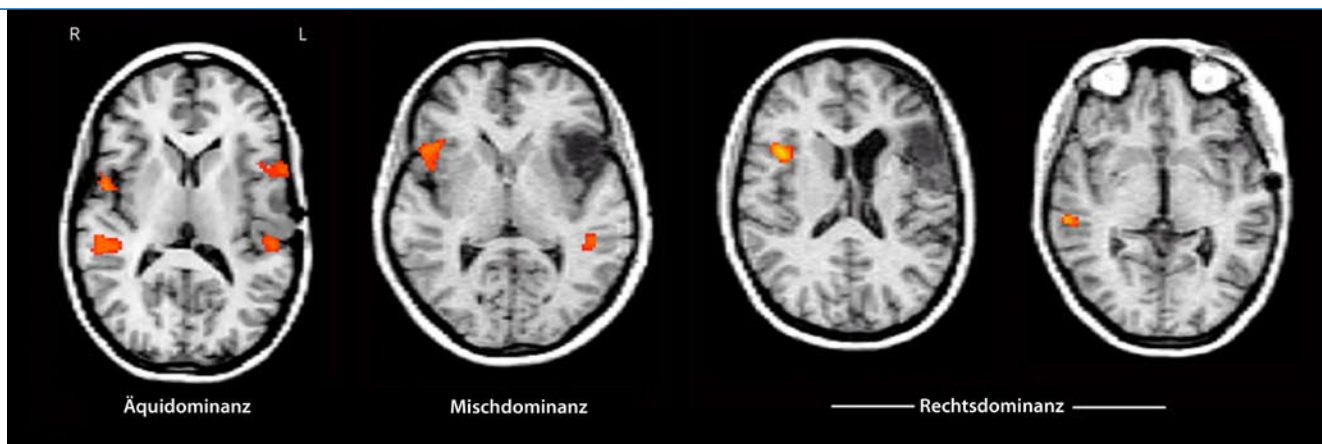


Abb. 10 ▲ Verschiedene Sprachdominanztypen bei Patienten mit Hirntumoren. *Links* Äquidominanz für Broca und Wernicke; *Mitte links* Mischdominanz, Wernicke, Broca rechts (anatomisch homologes Areal zu Broca); *Mitte rechts* und *rechts* Rechtsdominanz für die anatomisch homologen Areale zu Broca und Wernicke. (Aus [2])

möglichst einfach strukturiert, eindeutig und leicht detektierbar sein müssen. Die Stimulusfrequenz muss in einem weiten Rahmen an die linguistische Leistung verschiedener Patienten angepasst werden können, ohne dass hierfür die Grundstruktur des Blockdesigns verändert wird. Aufgabensynchrone Bewegungsartefakte können durch nichtvokalisierte Sprachaufgaben („overt speech“) reduziert werden, wobei aber die Hirnaktivierung nicht genau zu der bei vergleichbaren vokalisierten Paradigmen identisch ist. Besonders hinsichtlich der Lateralisation von Sprache unterscheiden sich die fMRT-Ergebnisse derselben Paradigmen ganz erheblich, wenn sie vokalisiert oder nichtvokalisiert ausgeführt werden.

Vokalisierte vs. nichtvokalisierte Sprachparadigmen

Vokalisierte Sprachparadigmen lateralisieren in der Regel weniger stark, verglichen mit den gleichen Sprachaufgaben in nichtvokalisierter Form. Ferner hängt die im fMRT gemessene Lateralisation auch von der abgefragten linguistischen Leistung ab. Mit steigender Stimulusfrequenz steigt die abgefragte Hirnleistung und die Lateralisation zur linken Hemisphäre nimmt zu. Deshalb ist für klinische fMRT-Untersuchungen von Sprachfunktionen die optimale Anpassung des Paradigmas an die individuelle Leistungsfähigkeit jedes Patienten unverzichtbar. Das hier vorgeschlagene Untersuchungsprotokoll wurde speziell auf diese klinischen Erfordernisse abgestimmt. Bei

einer Messzeit von knapp 4 min (234 s) werden robuste funktionelle Lokalisationen des Broca- und des Wernicke-Areals erreicht sowie der anatomisch homologen Areale in der rechten Hemisphäre als Grundlage zur Berechnung regionaler Lateralisationsindizes.

Die physiologische BOLD-Signalcharakteristik ist in allen genannten Arealen gut mit Korrelationen der gemessenen Signale zur hämodynamischen Referenzfunktion ($r > 0,65$) und Signalintensitäten zwischen 1 und 2% bereits bei 1,5 T. Beide Paradigmen (Satz- und Wortgenerierung, jeweils nichtvokalisiert und vokalisiert) werden visuell getriggert und können durch Variation der Triggerfrequenz individuell an die linguistische Leistung der Patienten angepasst werden. Die Verwendung optisch korrigierbarer Spiegelbrillen ermöglicht die Korrektur einer Fehlsichtigkeit bei Patienten [52]. Gleichzeitig verhindert die visuelle Stimulation mögliche unerwünschte Überlagerungen sprachassoziierter Aktivierung im Wernicke-Sprachzentrum (BA21) mit der Aktivierung des direkt benachbarten Hörkortex (BA41, 42), wie dies bei akustischer Stimulation vorkommen kann [26].

Stimulation

Für die Untersuchung selbst muss die visuelle oder akustische Stimulationseinheit innerhalb kurzer Zeit auf- und danach wieder abgebaut werden, um den klinischen Routinebetrieb nicht unnötig zu behindern (Abb. 8). Geht man von einem Zeitfenster von 1 h für die ge-

samte Untersuchung einschließlich Aufbau, Abbau und Anpassung der Stimulation (z. B. optische Korrektur bei Fehlsichtigkeit oder Einstellung der optimalen Lautstärke), der Anfertigung eines 3D-Datensatzes zur Neuronavigation und möglicherweise auch noch von 2–3 morphologischen Bildsequenzen aus, verbleiben für die eigentliche fMRT-Untersuchung etwa 20 min. In dieser Zeit sollten mehrere verschiedene Sprachparadigmen, möglichst mit unterschiedlicher linguistischer Anforderung und jeweils einer Wiederholungsmessung zur Überprüfung der funktionellen Lokalisationen durchgeführt werden, d. h. jedes Paradigma darf nicht länger als 5 min dauern [2].

Beispiel 4

Klassische Linksdominanz (Abb. 9).

Beispiel 5

Verschiedene Sprachdominanztypen (Abb. 10).

Beispiel 6

Broca- und Wernicke-Sprachzentrum, DTI-Traktographie des Fasciculus arcuatus (Abb. 11).

Patientenmitarbeit

Im Gegensatz zu den einfach ausführbaren und kontrollierbaren Bewegungsaufgaben für die motorische fMRT erfordert die Untersuchung kognitiver Hirnfunktionen – also auch die der Sprache – eine gute Mitarbeit der Patienten, die der Untersucher nur schwer überprüfen

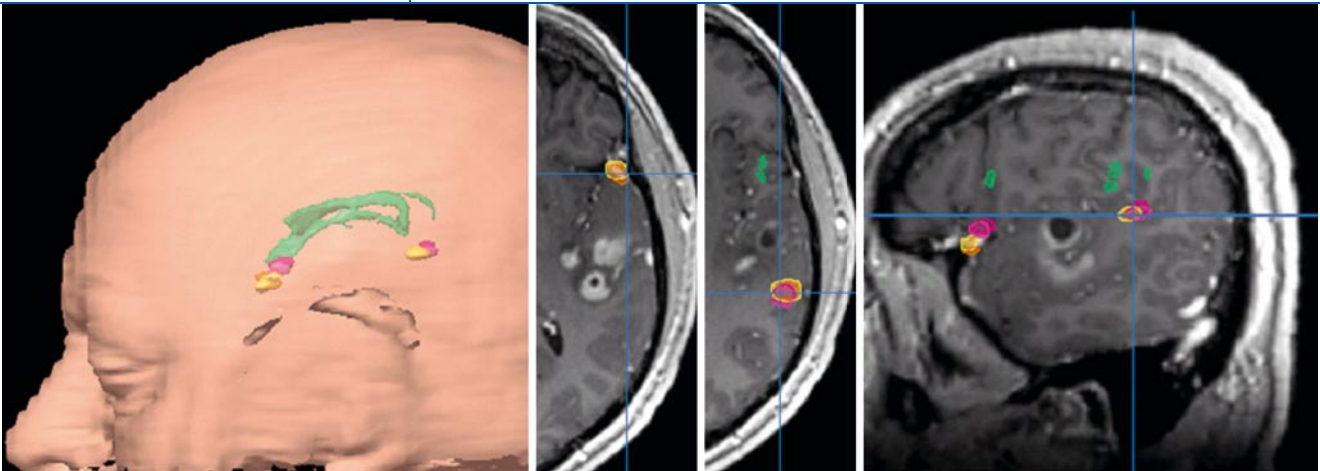


Abb. 11 ▲ Kombination von DTI-Traktographie des Fasciculus arcuatus (*grün*) und Sprach-fMRT zur funktionellen Neuro-navigation bei links temporalem Glioblastom in kritischer Lagebeziehung zum Wernicke Sprachzentrum (Gyrus temporalis superior und medius), sehr gute räumliche Übereinstimmung der 4 verschiedenen Sprachparadigmen, Satzgenerierung (*gelb*), Satzgenerierung vokalisiert (*orange*), Wortgenerierung (*pink*), Wortgenerierung vokalisiert (*rot*). Broca- (Mitte links) bzw. Wernicke- (Mitte rechts und rechts) Sprachzentrum jeweils im Zentrum des Fadenkreuzes. (Aus [64])

kann. Alle Patienten müssen daher sehr gut auf die prächirurgische fMRT vorbereitet werden. Das individuelle Training der Patienten vor der fMRT-Untersuchung ist unabdingbar und kann – in Abhängigkeit von der Schwere tumorassoziierter Sprachstörungen – die Arbeitskraft des Untersuchers für mehrere Stunden binden. Dabei sollte jedes Sprachparadigma optimal an die linguistische Leistung angepasst werden, um robuste funktionelle Lokalisationen und gute BOLD-Signalintensitäten zu erzielen. Das Training wird sinnvollerweise mit einer neuropsychologischen Testung einschließlich detaillierter Dokumentationen von Sprachdefiziten kombiniert.

Kontrolle der Performance

Ein im klinischen Umfeld schwer lösbares Problem stellt die objektive Kontrolle der Performance bei kognitiven Paradigmen dar. Besonders bei nichtvokalisierten Paradigmen hat der Untersucher keine Kontrollmöglichkeit. Die bei experimentellen fMRT-Studien hierfür verwendeten response-devices können nur bei gut kooperierenden Patienten eingesetzt werden und sind daher als Standard für die klinische Routine-fMRT wenig geeignet. Auch hier bietet ein intensives Training direkt vor der prächirurgischen fMRT die beste Gewähr für eine ausreichende Mitarbeit der Patienten. Zusätzlich sollte nach jeder einzelnen Messung der subjektiv empfundene Erfolg vom

Patienten erfragt werden. Eine wichtige Hilfe bietet hier auch die Onlineauswertung der fMRT-Daten, die von den meisten Herstellern klinischer MR-Scanner für die aktuellen Produktreihen angeboten wird – das Untersuchungsergebnis kann sofort beurteilt werden. Fehlerhafte Messungen sollten immer wiederholt werden.

Möglichkeiten und Grenzen der prächirurgischen fMRT

Einsatzgebiete

Die fMRT wird seit 15 Jahren zur prächirurgischen neurofunktionellen Bildgebung von Motorik, Somatosensorik und Sprache genutzt [21, 22], dies stellt die derzeit am häufigsten eingesetzte und am besten validierte klinische Anwendung der fMRT dar. Durch die technische und methodische Weiterentwicklung ist es heute problemlos möglich, prächirurgische fMRT-Untersuchungen in neuroradiologische Routineabläufe zu integrieren. Wird die fMRT standardisiert durchgeführt, ist die Erstellung „neurofunktioneller MR-Befunde“ für individuelle Patienten möglich. Funktionelle Landmarken erleichtern die Abschätzung möglicher therapiebedingter Ausfälle und bieten damit eine wesentliche Hilfestellung zur Information der Patienten hierüber, zur Überprüfung der Indikation und zur Auswahl eines

schonenden therapeutischen Verfahrens. Fällt die Entscheidung für die Operation, kann diese durch geeignete Wahl von Hautschnitt, Trepanation, operativem Zugangsweg und Resektionsausmaß möglichst funktionserhaltend geplant werden.

Intraoperativ erleichtern funktionelle Lokalisationen die Orientierung im Operationsgebiet, wobei aber Ungenauigkeiten durch die Verlagerung des Hirngewebes während der Resektion zu berücksichtigen sind [2, 6]. Die genannten Faktoren erhöhen damit die Sicherheit für den Patienten und reduzieren das Risiko für postoperative Ausfallerscheinungen, die die Lebensqualität zusätzlich einschränken. Die solide Datenbasis aus Validierungsstudien mit etablierten Referenzverfahren belegt, wenn auch nicht ganz einheitlich, die Zuverlässigkeit der fMRT zur präoperativen Lokalisation verschiedener Körperrepräsentationen im primären motorischen und somatosensiblen Kortex sowie des Broca- und des Wernicke-Sprachzentrums [2]. Die Sicherheit neurochirurgischer Eingriffe in funktionellen Arealen oder in deren Nähe kann durch die gemeinsame Darstellung funktioneller Landmarken und wichtiger Faserbahnen mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) noch erhöht werden [38]. Gleiches gilt für die Integration von fMRT mit EEG oder MEG [56]. Die Studienlage zur Bestimmung der Sprachdominanz ist heterogener und

bedarf noch weiterer wissenschaftlicher Aufarbeitung.

Perspektiven

Nach aktuellem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass die prächirurgische fMRT zu einer Reduktion invasiver diagnostischer Prozeduren vor und während neurochirurgischer Eingriffe an Patienten mit Hirntumoren beitragen kann. Die Möglichkeiten und Grenzen der Methode müssen allerdings bekannt sein und beachtet werden. Ob die fMRT die operationsbedingte Morbidität und die krankheitsbedingte Mortalität positiv beeinflussen kann, muss noch prospektiv wissenschaftlich geprüft werden. Voraussetzung hierfür ist ein Konsensus über die Durchführung, Auswertung und medizinische Beurteilung der prächirurgischen fMRT sowie die Erarbeitung von Empfehlungen und Richtlinien hierfür durch die zuständigen medizinischen Fachgesellschaften.

Limitationen

Patientenabhängige Faktoren

Grenzen hat die präoperative fMRT aufgrund patientenabhängiger und methodischer Faktoren. Trotz intensiven Patiententrainings, optimierter Untersuchungsprotokolle und guter Kopffixierung können einige Patienten wegen zu geringer Kooperationsfähigkeit oder starker Bewegungsunruhe nicht untersucht werden. Bei motorischen Paradigmen können die unerwünschte Fortführung von Bewegungen während der Ruhephasen oder unerwünschte und meist unkontrolliert eingestreute Mitbewegungen anderer Stimulationsorte die Untersuchungsqualität erheblich beeinträchtigen, selbst wenn bei exakter Registrierung der Fehler individuell angepasste Auswertungsprotokolle verwendet werden. Obwohl dies zeitlich einen erheblichen Mehraufwand bedeutet, müssen die Untersuchungsergebnisse oft verworfen werden. Gleiches gilt für starke Bewegungsartefakte, die in der Datenweiterverarbeitung nicht korrigiert werden können. Stimulusassoziierte Bewegungsartefakte können Aktivierungen vortäuschen, was zu falsch-ho-

hen BOLD-Signalen oder sogar zu Fehlokulationen führt [57, 58]. Hinsichtlich des Auftretens von Bewegungsartefakten sind Zungenbewegungen, Fingeroppositionsaufgaben und Zehenbewegungen unkritischer als Hand-, Fuß oder Lippenbewegungen; bei Sprachparadigmen sind unvokalisierte Aufgaben unkritischer als vokalisierte.

Auf die Problematik bei der Untersuchung motorischer Funktionen bei Patienten mit vorbestehenden tumorassoziierten Hemiparesen wurde bereits hingewiesen. Meist kann durch die Nutzung residueller motorischer Funktion und durch die Verwendung spezieller Paradigmen eine funktionelle Lokalisation des prä- und des postzentralen Gyrus erreicht werden. Im Vergleich zur motorischen fMRT sind aber die BOLD-Signale bei taktile Stimulation deutlich schwächer [34, 35, 36].

Methodische Faktoren

Paradigmenanpassung. Der Erfolg der Sprach-fMRT hängt entscheidend vom Patiententraining ab und von der optimalen Anpassung des Paradigmas an die linguistische Leistung. Werden die Patienten überfordert, führen sie nur einen Teil der erforderlichen Sprachaufgaben aus, was zu geringer Aktivierung führt. Gleiches gilt für Unterforderung, wenn zu wenige Trigger angeboten werden. Zusätzlich kann dann „freies Denken“ zu unkontrollierter Aktivierung führen, z. B. wenn sich die Patienten langweilen. Da bei unseren Paradigmen beide Fehlerquellen während der fMRT-Messung nicht überprüft werden können, wird immer genau mit dem Paradigma gemessen, das sich im Training als optimal erwiesen hatte. Zur Sicherheit wird nach jeder fMRT-Messung erfragt, ob die Aufgaben erfolgreich bewältigt wurden. Wenn nicht, wird die Messung wiederholt. Das Training erfolgt immer direkt vor der prächirurgischen fMRT und dauert mindestens eine halbe Stunde, damit die Patienten die Paradigmen sicher beherrschen und keine Lerneffekte die Untersuchungsergebnisse überlagern. Bei Patienten mit eingeschränkter linguistischer Leistung kann die Trainingsphase entsprechend länger werden [2].

Lokalisationsfehler. Die der fMRT zugrunde liegenden BOLD-Signale entstammen im Wesentlichen dem Kapillarbett des aktivierten Hirngebiets und nachgeschalteten Venen. Damit misst die fMRT ein hämodynamisches Sekundärphänomen und nicht die neuronale Aktivierung direkt. Mögliche Lokalisationsfehler durch BOLD-Signale aus drainierenden Venen können bei der Überlagerung funktioneller Bilddaten auf kontrastmittelverstärkte anatomische T₁-gewichtete Bildsequenzen erkannt werden [59]. Die genaue Analyse der Signal-Zeit-Verlaufskurven funktioneller Rohdaten hilft, parenchymatöse und venöse Aktivierung zu unterscheiden, da sie eine verschiedene Anstiegssteilheit haben [60]. Durch Kompression von Gefäßen und durch pathologische Veränderungen der vaskulären Autoregulation können Hirntumoren die Lokalisation und die Intensität der gemessenen BOLD-Signale beeinflussen [61]. Ob aufgrund ihrer Neovaskularisation auch artefizielle Aktivierungen auftreten können, ist nicht endgültig klar. Daher sollten Aktivierungen innerhalb Kontrastmittel anreichernder Tumoranteile als Artefakte bewertet werden, bis zuverlässige Studienergebnisse vorliegen. Solche Aktivierungen sollten weder zur Risikoabwägung, Operationsplanung oder funktionellen Neuronavigation verwendet werden. Gleiches gilt für BOLD-Signale in stark vaskularisierten zerebralen Metastasen oder arteriovenöse Malformationen.

Auswerterabhängige Ungenauigkeiten

Auswerterabhängige Ungenauigkeiten treten bei der manuellen Überlagerung methodenbedingt verzerrter Echo-planar-imaging- (EPI-) Bilddaten auf anatomischen 3D-Datensätze auf. Sicherheitshalber sollte immer ein möglicher Lokalisationsfehler von etwa 0,5 cm angenommen werden. Hier sind zukünftig Verbesserungen durch klinisch einsetzbare Verzeichniskorrekturen für EPI-Datensätze zu erwarten [62], die dann auch eine weitreichende Automatisierung von Überlagerungsroutinen erlauben.

Festlegung von Resektionsgrenzen. Die Festlegung von Resektionsgrenzen in der prächirurgischen Diagnostik anhand von

fMRT-Daten halten wir für unzulässig, da die räumliche Ausdehnung des aktiven Areals von den gewählten Auswertungsparametern abhängt und daher variabel ist. Hinzu kommt, dass sich die Lage von Hirnstrukturen intraoperativ ändern kann und somit präoperativ gewonnene Daten die intraoperativen Verhältnisse nicht mehr korrekt wiedergeben („brain shift“). Allein durch abfließenden Liquor sind nach Eröffnung der Dura Verschiebungen von mehreren Millimetern möglich. Hinzu kommt die oft starke Verlagerung des Gehirns durch Geweberesektion [63]. Aus den genannten Gründen kann die präoperative fMRT die intraoperative Kartierung von Hirnfunktionen nicht vollständig ersetzen. Unabhängig von der funktionellen Bildgebung müssen zusätzlich technische Ungenauigkeiten bei der Neuronavigation und Referenzierung berücksichtigt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Stippich
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz
cstippich@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

2. Stippich C (2007) Presurgical functional MRI in patients with brain tumors. In: Stippich C (ed) Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging. Springer, Berlin Heidelberg New York
3. Krings T, Reinges MH et al (2001) Functional and diffusion-weighted magnetic resonance images of space-occupying lesions affecting the motor system: imaging the motor cortex and pyramidal tracts. *J Neurosurg* 95(5):816–824
6. Nimsky C, Ganslandt O et al (2006) Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neuro Res* 28(5):482–487
7. Naidich TP, Hof PR et al (2001) The motor cortex: anatomic substrates of function. *Neuroimaging Clin North Am* 11(2):171–193, vii–viii
8. Naidich TP, Hof PR et al (2001) Anatomic substrates of language: emphasizing speech. *Neuroimaging Clin North Am* 11(2):305–341, ix
10. Thomas B et al (2007) Brain plasticity in fMRI. In: Stippich C (ed) Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 209–229
11. Yousry TA, Schmid UD et al (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120(Pt 1):141–157
13. Ojemann G, Ojemann J et al (1989) Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71(3):316–326
15. Szafarski JP, Binder JR et al (2002) Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 59(2):238–244
16. Hernandez AE, Dapretto M et al (2001) Language switching and language representation in Spanish-English bilinguals: an fMRI study. *Neuroimage* 14(2):510–520
17. Schlaggar BL, Brown TT et al (2002) Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. *Science* 296(5572):1476–1479
18. Shaywitz BA, Shaywitz SE et al (1995) Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373(6515):607–609
21. Jack CR Jr, Thompson RM et al (1994) Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. *Radiology* 190(1):85–92
23. Desmond JE, Sum JM et al (1995) Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 118(Pt 6):1411–1419
26. Binder JR, Rao SM et al (1995) Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 52(6):593–601
29. Krakow K, Allen PJ et al (2000) Methodology: EEG-correlated fMRI. *Adv Neurol* 83:187–201
32. Ogawa S, Lee TM et al (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24):9868–9872
33. Logothetis NK, Pauls J et al (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412(6843):150–157
34. Stippich C, Ochmann H et al (2002) Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 331(1):50–54
35. Stippich C, Hofmann R et al (1999) Somatotopic mapping of the human primary somatosensory cortex by fully automated tactile stimulation using functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 277(1):25–28
36. Stippich C, Kapfer D et al (2000) Robust localization of the contralateral precentral gyrus in hemiparetic patients using the unimpaired ipsilateral hand: a clinical functional magnetic resonance imaging protocol. *Neurosci Lett* 285(2):155–159
38. Krings T, Reinges MH et al (2001) Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6):749–760
43. Holodny AI, Schulder M et al (2000) The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(8):1415–1422
48. Kurth R, Villringer K et al (1998) fMRI assessment of somatotopy in human Brodmann area 3b by electrical finger stimulation. *Neuroreport* 9(2):207–212
51. Golaszewski SM, Zschiegner F et al (2002) A new pneumatic vibrator for functional magnetic resonance imaging of the human sensorimotor cortex. *Neurosci Lett* 324(2):125–128
52. Stippich C, Rapps N, Dreyhaupt J et al (2007) Feasibility of routine preoperative functional magnetic resonance imaging for localizing and lateralizing language in 81 consecutive patients with brain tumors. *Radiology* 243:828–836
53. Ramsey NF, Sommer IE et al (2001) Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage* 13(4):719–733
56. Kober H, Nimsky C et al (2001) Correlation of sensorimotor activation with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography in presurgical functional imaging: a spatial analysis. *Neuroimage* 14(5):1214–1228
60. Krings T, Reinges MH et al (2001) Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6):749–760
61. Hou BL, Bradbury M et al (2006) Effect of brain tumor neovascularity defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage* 32(2):489–497
64. Stippich C (2007) Presurgical functional magnetic resonance imaging. *Clin Neuroradiol* 17:69–87
65. Stippich C (2005) Clinical functional magnetic resonance imaging: basic principles and clinical applications. *Radiologie up 2 date* 5:317–336

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerRadiologe.de