

Aus der Abteilung für Neuroradiologie  
Leiter: Professor Dr. med. László Solymosi

**Scannereigene akustische Aktivierung –  
Eine neue Pulssequenz vereinfacht  
fMRT des auditiven Kortex**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
**Peter Sahmer**  
aus Diez

Würzburg, September 2007

Referent: Prof. Dr. med. László Solymosi

Korreferent: Prof. Dr. med. Rudolf Hagen

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2008

Der Promovend ist Arzt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2. Materialien und Methoden</b>	<b>4</b>
2.1 Probanden	4
2.2 Charakterisierung des Scannerschalls	4
2.3 Datenerhebung durch EPI mit ausgelassenen Read-Outs	5
2.4 Datenvorbereitung und -analyse	8
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>15</b>
3.1 Akustische Charakterisierung und globale Signalstabilität	15
3.2 Auditives fMRT durch Auslassung von Read-Outs	17
<b>4. Klinisches Fallbeispiel</b>	<b>23</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>26</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>31</b>
<b>7. Referenzen</b>	<b>33</b>

## 1. Einführung

Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) mit Echo-planar Imaging (EPI) wird weit verbreitet für den nicht-invasiven Nachweis von Hirnaktivität über begleitende Epiphänomene genutzt (Ogawa et al., 1990). Dabei bietet die fMRT über die Messung von BOLD- (Blood-Oxygenation-Level-Dependent) oder Perfusions-abhängigen Signalen eine bemerkenswerte räumliche wie auch eine akzeptable zeitliche Auflösung.

Aufgrund des extrem schnell oszillierenden Auslesegradienten verursacht EPI erhebliche Schalldruckpegel bis 100 dB und darüber (Counter et al., 1997; Ravicz et al., 2000; Amaro et al., 2002; Seifritz et al., 2006). Der Gesamtschallpegel hängt von verschiedenen Parametern, wie zum Beispiel der Feldstärke oder dem Bildfeld (Field-of-View, FoV) ab und besteht normalerweise aus einer Grundfrequenz im Bereich von 500 Hz bis 1,4 kHz (Ravicz und Melcher, 2001; Haller et al., 2005; Seifritz et al., 2006), die direkt mit der Zeit zwischen zwei ausgelesenen Echos, dem so genannten Echo-Spacing beziehungsweise der Dwell-Time, in Zusammenhang steht (Bartsch et al., 2007). Zusätzlich wird das konventionelle EPI durch eine niedrigfrequente Puls-Komponente von 8 bis 12,5 Hz moduliert (Seifritz et al., 2006). Offenbar wird diese Komponente mit der reziproken Schichtakquisitionszeit von normalerweise 80 bis 125 ms übertragen. Diese Schallpulse von den Aufnahmen der einzelnen Schichten werden von der Repetitionszeit (TR), der Anzahl der Schichten und - soweit vorhanden - von der Verzögerungszeit zwischen den einzelnen EPI-Volumina (Time of Delay, TD) bestimmt. Durch die typischen Charakteristika des oben genannten Spektrums werden EPI-Geräusche somit zu potenten akustischen Reizen und lösen bekanntermaßen hämodynamische BOLD-Antworten mit hohen Amplituden im auditiven Kortex aus (Giraud et al., 2000; Harms und Melcher, 2002).

In der funktionellen Bildgebung wird der nicht abgeschirmte EPI-Lärm im Allgemeinen als unerwünschte und sogar hinderliche Begleiterscheinung

angesehen, weil die dadurch entstehenden auditiven Aktivierungen potenziell mit der Suche nach gleichzeitigen oder aufeinander folgenden Stimulationseffekten interferieren können. Des Weiteren könnte der Gradientenlärm nicht-additive „Confounds“ erzeugen, also Störfaktoren, die durch gemeinsames Auftreten mit dem untersuchten Phänomen eine Verbindung unterstellen und dadurch sowohl die Performanz in den eigentlichen, im fMRT-Experiment gestellten Aufgaben wie auch die Aktivierungsmuster sogar in nicht-auditiven Untersuchungen verändern, was bereits sowohl durch fMRT (Haller et al., 2005; Tomasi et al., 2005) als auch durch Positronenemissionstomographie (PET) gezeigt wurde (Mazard et al., 2002).

Statt nun die Transmission der Scannergeräusche durch spezielle Hörschutzvorrichtungen (Ravicz und Melcher, 2001), durch Sparse-Sampling-Techniken (Hall et al., 1999, 2001; Belin et al., 1999; Amaro et al., 2002; Schwarzbauer et al., 2006), durch spezifische Eigenschaften der verwendeten Spule (Loenneker et al., 2001), durch parallele Bildgebung (De Zwart et al., 2002) oder durch Modifikation der Auslese- und Phasenkodiergradienten mit daher kontinuierlichen statt pulsierenden EPI-Geräuschen (Seifritz et al., 2006) abzuschwächen, war es das Ziel dieser Arbeit, die Geräusche einer konventionellen EPI für die fMRT des auditiven Kortex zu nutzen.

Zuvor wurde dies bereits durch Messungen der physiologischerweise verspäteten, hämodynamischen BOLD-Antwort auf unechte EPI-Geräusche noch vor der eigentlichen MR-Hochfrequenz-Erregung versucht (Bandettini et al., 1998). Später konnten transiente BOLD-Fluktuationen in Reaktion auf Scannerlärm nachgewiesen werden (Seifritz et al., 2002). Andere Ansätze benutzten die durchgehenden oder zwischenzeitlich (durch variable TD) verzögerten EPI-Geräusche, die aber auf andere Weise nicht modifiziert und nur durch den Scanprozess selbst erzeugt wurden (Bartsch und Specht, 2003). Intermittierendes Einfügen von Inter-Volume-Verzögerungen (das heißt, variablen TDs) unterbricht aber das Gleichgewicht der globalen Magnetisierung,

was dann später durch Ausschluss der betroffenen Volumina oder durch Modellierung der globalen Signalfuktuation kompensiert werden muss. Auch schien keiner dieser Versuche in seiner zeitlichen Auflösung effektiv oder in der Auswertung sonderlich robust, so dass die klinische Anwendbarkeit nicht gegeben war. Andere Modifikationen haben zusätzliche (Bandettini et al., 1998; Talavage et al., 1999) oder aberrierende Gradienten (Bilecen et al., 1998) benutzt, ebenso wie Veränderungen der Amplitude (Mustovic et al., 2003) oder der Dauer (Mathiak et al., 2002) der assoziierten Geräuschemissionen. Doch stört in jedem dieser Fälle der obligate Gradientenhintergrundlärm während der EPI und limitiert so diese Versuche, obgleich mit „Sparse Sampling“, „Clustered Volume Aquisitions“ oder „Event-related Averaging“ seine Wirkung minimiert werden konnte.

In dieser Arbeit wird eine neue Modifikation des konventionellen EPI geprüft bei der durch das schlichte, periodische Weglassen einer wechselnden Anzahl von Read-Outs aus der Gradientenfolge der Pulssequenz eine robuste Veränderung der auditiven BOLD-Antwort hervorgerufen und gleichzeitig nachgewiesen werden kann. Dabei macht man sich das verzögerte Auftreten der hämodynamischen Reaktion des Gehirns zu Nutze. Diese einfach zu implementierende EPI-Modifikation genügt, um akustische fMRT allein mit dem Scanner selbst ohne andere aufwendige Ausrüstungen zu betreiben. Diese Methode der auditiven fMRT wird nun im Folgenden an einer großen Gruppe normal hörender Probanden getestet und sowohl auf Gruppen- wie auch auf Einzelebene analysiert.

Um die prinzipielle, klinische Anwendbarkeit und Praktikabilität dieser Sequenz zur Bewertung des auditiven Kortex zu demonstrieren, wird außerdem der Fall einer Patientin vorgestellt, die an einer schweren, beidseitigen, sensorineuralen Schwersthörigkeit aufgrund bilateral erweiterter, vestibulärer Aquädukte (LVAs) leidet. Die EPI-Modifikation wurde hierbei benutzt, um präoperativ vor cochleärer Implantation (CI) zu zeigen, dass ein Resthörvermögen vorhanden war.

## **2. Materialien und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Würzburg vor und alle Probanden oder deren Rechtsvertreter unterzeichneten nach detaillierter Aufklärung die entsprechende Einverständniserklärung.

Insgesamt wurden 60 normal hörende Probanden ( $37 \pm 21$ ; 3 - 83 Jahre, 30 männliche) untersucht.

Unter den Untersuchten wurden Hörschäden durch eine detaillierte Anamnese (zum Beispiel mit Fragen nach Problemen beim Fernsehen oder Telefonieren), durch ein audiologisches Sprachscreening (welches das Verständnis von laut gesprochener und geflüsterter Sprache prüft) und durch ein Reinton-Audiogramm (welches subjektiv das Gehör bei Tönen zwischen 500 Hz und 8 kHz bei Knochen- und Luftleitung zeigt) ausgeschlossen.

Für die fMRT wurden keine Verhaltensanweisungen oder Aufgaben gestellt, außer während der Untersuchung ruhig zu liegen und nicht zu sprechen. Damit handelte es sich um ein passives, auditorisches Paradigma, das nahezu unabhängig von der Compliance des Untersuchten ist.

### **2.2 Charakterisierung des Scannerschalls**

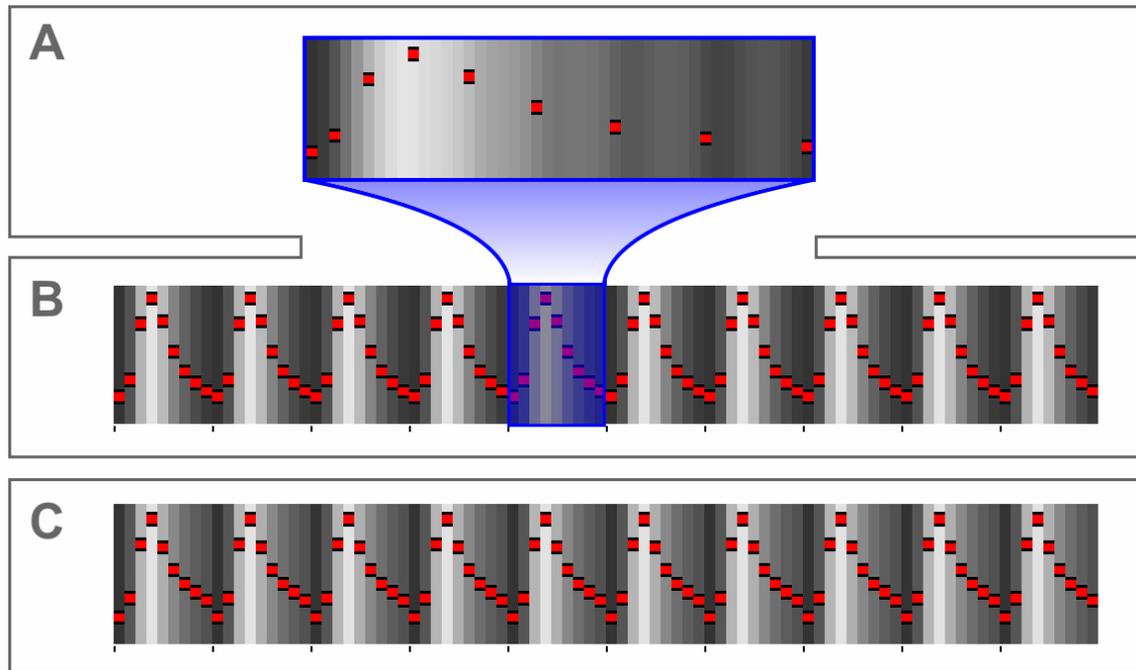
Scanner- und EPI-Geräusche wurden mit einem zertifizierten und kalibrierten Präzisionsschallpegelmessgerät (Typ 2231, Brüel and Kjær Sound and Vibration Measurement A/S, Nærum, Dänemark) bis 130 dB und 22 kHz breitbandig aufgezeichnet (siehe Bild 5). Als Referenz wurde der Schall ungefiltert auf Höhe der Hörmuscheln eines gesunden, 80 kg schweren Testprobanden gemessen. Die Schalldaten wurden zusammen mit einem Kalibrierungston mit 93 dB bei 1 kHz (Adobe Audition<sup>®</sup>, Version 2.0, Adobe Systems Incorporated, USA) analysiert. Die Schallpegel werden im Folgenden

ohne eine Frequenzgewichtung angegeben, da die verfügbaren Korrekturen die gemessenen Werte nur wenig veränderten.

Um den Hörschutz zu gewährleisten und die Schreckbewegungen bei den normal hörenden Probanden zu minimieren, wurden Ohrenstöpsel (Ear<sup>®</sup> Classic II, Aearo Limited, Stockport, UK) und passende Ohrenschützer benutzt, um den Schall abzuschwächen. Diese sorgten bei allen Probanden gleichzeitig für eine einfache Fixierung des Kopfes in der Kopfspule.

### **2.3 Datenerhebung durch EPI mit ausgelassenen Read-Outs**

Zwischen zwei normal aufgezeichneten Volumens (siehe rote Balken in Bild 1, rote Cluster in Bild 5A) wurden in der Folge eine zunehmende Anzahl von einer bis acht Read-Outs ausgelassen. Diese unterdrücken den Spitzenschall des EPI-Gradienten bei den TR-Einheiten, an denen keine Volumina ausgelesen wurden. Die Gradientenfolge folgte dem Schema (-0-00-000-...-00000000-; „0“ entspricht dabei einer Auslassung, „-“ wird ausgelesen), welches zehnmals wiederholt wurde (siehe Bild 1). Das initiale Pre-Scanning, um den globalen Steady State der Magnetisierung zu erreichen, wurde mit zehn Messungen durchgeführt, von denen die erste und die letzte zwar ausgelesen, aber wieder gelöscht wurden. Die RF- (Radiofrequenz-) Erregung erfolgte kontinuierlich, auch während der TRs der ausgelassenen Read-Outs. Die Wirkung der ausgelassenen Read-Outs auf das Gleichgewicht der globalen Magnetisierung wurde an einem Wasserphantom getestet (siehe Bild 2C rechts).



**Bild 1.** Die modifizierte Gradientenfolge. **A.** Vergrößerung eines Zyklus. Die roten Balken stellen die Auslesungen dar, die Zwischenräume entsprechende den ausgelassenen Read-Outs. Zusätzlich wurde die zu erwartende BOLD-Antwort durch die Lage des Balkens und den Grauton des Hintergrunds dargestellt. **B.** Die komplette Gradientenfolge besteht aus zehn Zyklen, dazu Darstellung der erwarteten hämodynamischen Antwort. **C.** Tatsächlich gemessene und über alle Probanden gemittelte BOLD-Antwort.

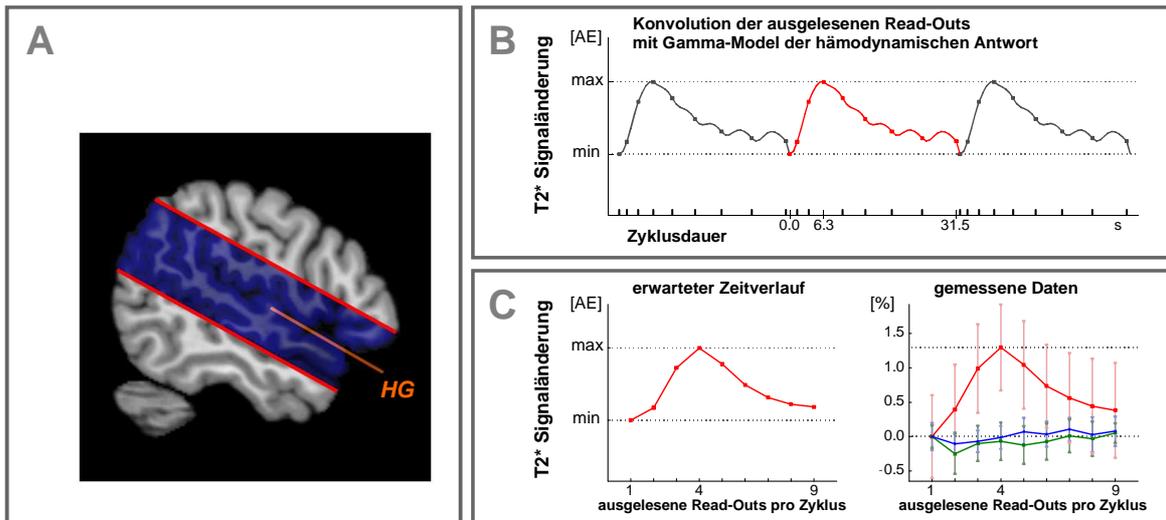
Eine multi-Slice 2D-blipped Phase-encoded single-Shot Gradient-recalled-Echo (GRE-) EPI-Sequenz mit prospektiver Bewegungskorrektur (PACE; Thesen et al., 2000) und einer Auflösung von  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$  im Interleaved-Modus (einschließlich einer 25 % inter-Slice Gap; FoV =  $192^2 \text{ mm}^2$ ; Matrixgröße  $64 \times 64$ ; TE = 45 ms; TR = 700 ms; FA =  $65^\circ$ ; Phase-Encoding anterior nach posterior; Erregung vom Fuß- zum Kopfende) nahm jeweils acht Schichtbilder auf, die - auf die Sylvische Fissur zentriert - den primären auditiven Kortex (PAC) abdeckten. So wurden innerhalb von 315 s pro Sitzung 90 Scans für die Datenauswertung gesammelt.

Die Probanden wurden auf zwei 1,5 T Symphony Scannern (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) untersucht. Diese waren mit verschiedenen Gradientensystemen mit höherer (Quantum:  $30 \text{ mTm}^{-1} \text{ G}_{\text{max}}$  entlang der Achsen und  $125 \text{ Tm}^{-1}\text{s}^{-1}$  Anstiegsgeschwindigkeit,  $n = 30$ ) und niedrigerer (Ultra:  $20 \text{ mTm}^{-1} \text{ G}_{\text{max}}$  und  $50 \text{ Tm}^{-1}\text{s}^{-1}$  Anstiegsgeschwindigkeit,  $n = 30$ ) Leistung

ausgestattet. Dabei wurde eine zirkulär polarisierte Standardkopfspule ( $n = 30$ , 21 davon auf dem Ultrasystem) und eine acht-Kanal Phased-Array Kopfspule ( $n = 30$ , 21 auf dem Quantumsystem) benutzt. Das Echo-Spacing beziehungsweise die Dwell-Time war 0,63 ms auf dem Quantum- und 0,94 ms auf dem Ultrasystem.

Um den Schallpegel des binomischen Erregungspulses zu limitieren, wurde die maximale Amplitude auf  $10 \text{ mTm}^{-1}$  gesetzt und die minimale Anstiegsgeschwindigkeit des Schichtwahlgradienten auf  $25 \text{ Tm}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Um zusätzlich noch den Spitzenschalldruck des Quantum auf jenseits seiner normalen Grenzen zu bringen, wurde die Read-Out-Amplitude und die Anstiegsgeschwindigkeit hier um weitere 5 % erhöht.

Zusätzlich wurde eine Protonendichte- und eine T2-gewichtete Dual-Spin-Echo-Sequenz ( $\text{TR} = 2100 \text{ ms}$ ;  $\text{TE} = 20$  und  $80 \text{ ms}$ ;  $\text{FA} = 12^\circ$ ; Phase-Encoding von links nach rechts;  $\text{FoV} = 256^2 \text{ mm}^2$ ; 19 Schichten; Schichtdicke = 6 mm; 20 % Gap), zentriert und anguliert parallel zu der anterioren und posterioren Kommissurlinie für ein neuroradiologisches Screening benutzt, um abzusichern, dass keine groben Malformationen oder parenchymale Signalveränderungen vorlagen (siehe Bild 2A). Diese Aufnahmen des ganzen Gehirns mit einer höheren Auflösung wurden für eine Verbesserung der Annahmen für die Registrierung in den MNI 152-Standardraum zur Berechnung individueller Masken (siehe unten) gebraucht.



**Bild 2.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Datenakquisition und -analyse **A.** Mittlere Zentrierung und Angulation des EPI-Schichtblockes (Gruppen-Template [blau] in Projektion auf das extrahierte N27-Hirn im MNI152-Standardraum; HG = Heschl'sche Gyri temporales transversi). **B.** Durch Konvolution der Read-Out Folge (weinrot in Bild 5A) mit dem Gamma-Modell der hämodynamischen BOLD-Antwort erhaltener Zeitverlauf (in arbiträren Einheiten [AE]). In einem Zyklus wurde zwischen zwei regulären EPI-Scans eine stetig zunehmende Anzahl von ein bis acht Read-Outs ausgelassen. **C links.** Erwartete akustisch evozierte Signaländerung (in arbiträren Einheiten [AE]) nach Wegfall der ausgelassenen Read-Outs aus dem Zeitverlauf. **C rechts.** Gemessene akustisch evozierte Signaländerung (in Prozent [%]), hypothesegeleitet extrahiert aus den maximalen, auditorischen GLM-Aktivierungen beidseits (siehe Bild 6; Mittel über jeweils 10 Zyklen bei allen 60 normal hörenden Probanden [rote Kurve])\* . Globale Signalstabilität\* bei EPI mit [blaue Kurve] und ohne [grüne Kurve]\*\* Read-Out Auslassungen, gemittelt mit zwei Phantommessungen über jeweils 10 Zyklen (vertikale Balken = Standardabweichungen).

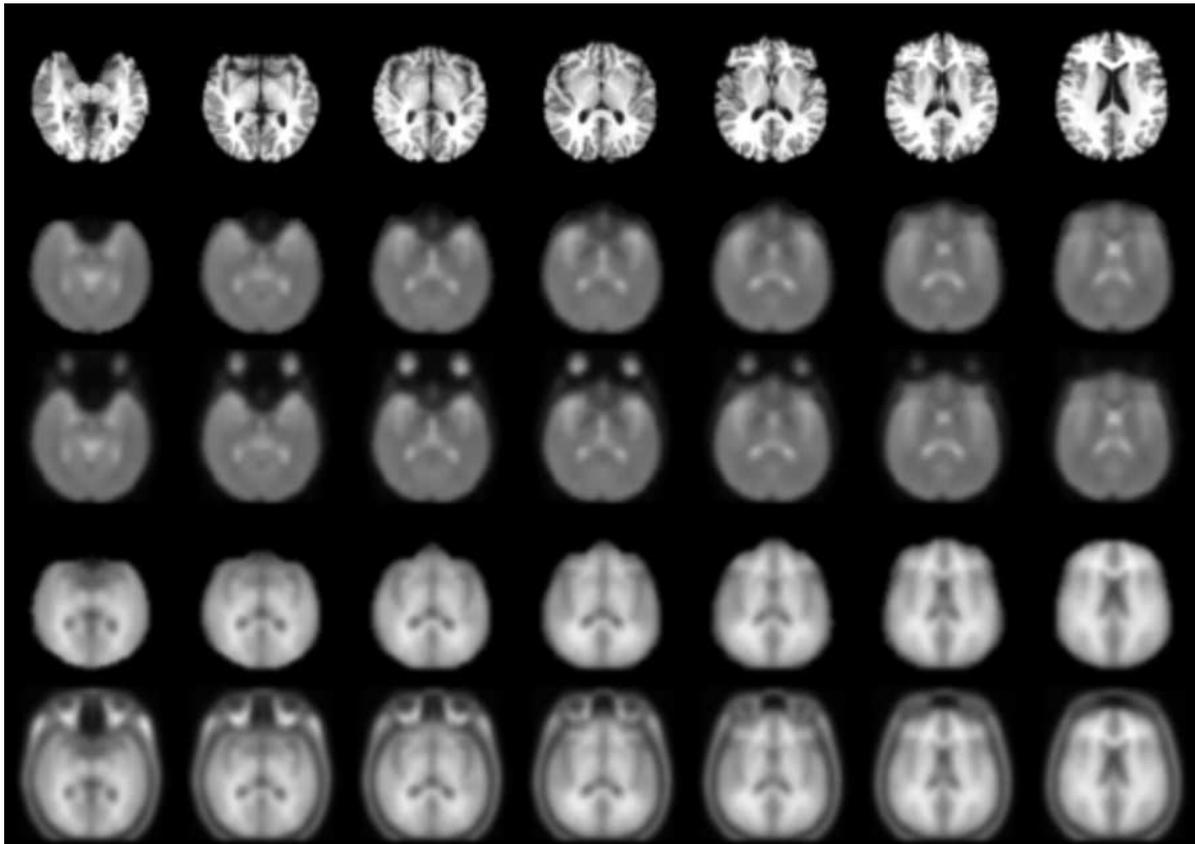
\* jeweils normalisiert auf das erste ausgelesene EPI-Volumen eines Zyklus.

\*\* Volumina korrespondierten mit denjenigen, die bei EPI mit Read-Out Auslassungen ausgelesen wurden.

## 2.4 Datenvorbereitung und -analyse

Für die Datenvorbereitung (Bewegungskorrektur, Extraktion des Gehirns, räumliche Glättung, Intensitätsnormalisierung und zeitliche Hochpassfilterung) und die statistischen Analysen wurden die Programme der FMRIB Software Library (FSL Release 3.3, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/> von Smith et al., 2004) benutzt. Die Bewegungskorrektur wurde durch McFLIRT (Version 2.0) ausgeführt, welches das FMRI Linear Image Registration Tool (Flirt Version 5.4.2, Teil von FSL) verwendet. Alle Strukturen außer dem Hirn wurden durch das „betasmallz-script“ entfernt, welches das Brain Extraction Tool (BET Version

1.2, Teil von FSL) gebraucht. Die Daten wurden räumlich mit einem Gaußschen Kernel von 4,5 mm beziehungsweise 7,5 mm Full-Width-at-half-Maximum (FWHM) geglättet, das entspricht dem Anderthalb- beziehungsweise Zweieinhalbfachen der EPI-Auflösung in der Schichtebene. Die Intensitätsnormalisierung erfolgte durch den konstanten Skalierungsfaktor des 4D-Mittelwertes. Der zeitliche Hochpassfilter (über einen Gauß-gewichteten Kleinste-Quadrate-Fit) wurde auf einen Cutoff von 14 Volumina gesetzt, was mit einem FWHM von 9,8 Sekunden anderthalb Mal der Zyklusdauer des Paradigmas gleichkommt (siehe Bild 5). Auf Grund der kurzen TR wurde auf eine Slice-Timing-Korrektur verzichtet. Registrierungen in den Standardraum für die Gruppenanalysen wurden durch affine, lineare Transformationen mittels FLIRT vollzogen. Ein Mittelraum wurde über 'midtrans' und 'convert\_xfm' (beide Teil von FSL) aus den Transformationsmatrizen der Probanden definiert, indem die Inversion ihres geometrischen Mittels auf das vom Schädel befreite T1-gewichtete N27-Bild des Colin-Referenzhirns im MNI152-Standardraum angewendet wurde. Auf sieben Schichten zugeschnitten und ansonsten den nativen EPI-Aufnahmen in der Auflösung gleichend, lieferte dieser Mittelraum ein Gruppen-Template für die Untersuchung, das sowohl mittlere Form als auch Größe der in den funktionellen Scans erfassten Gehirne der Untersuchten repräsentiert (siehe Hintergrundhirn in Bild 3, 4 und 6). Um Kanteneffekte auszuschließen, wurde für voxelbasiertes Thresholding eine konservative Gruppenmaske erstellt, und um diese bei clusterbasiertem Thresholding einzuschließen, eine liberalere.



**Bild 3.** Verschiedene Masken zur Registrierung im Mittenraum. **Reihe 1.** Vom Schädelknochen befreites N27-Gehirn. **Reihe 2.** Vom Schädelknochen befreites EPI-Template. **Reihe 3.** EPI-Template ohne Gehirnextraktion. **Reihe 4.** Vom Schädelknochen befreites MNI152-Template. **Reihe 5.** MNI152-Template ohne Gehirnextraktion

Die erwarteten Zeitverläufe wurden durch eine Konvolution der EPI Read-Outs mit dem Gamma-Variate-Model der hämodynamischen Antwortfunktion (Gamma-HRF und `glm_gui` aus FSL) errechnet (siehe Bild 1B). Nach dem Entfernen der nicht ausgelesenen Scans aus dem resultierenden Antwortvektor ergab sich dann die zu erwartende hämodynamische Antwort auf die akustischen Read-Out-Stimuli (siehe für einen Zyklus Bild 2C links). Im Rahmen des General Linear Model (GLM) wurde mit FEAT eine Regressionsanalyse des daraus entstandenen Modells für das zu erwartenden, hämodynamischen Signal gegen die gemessenen EPI-Daten durchgeführt. Die Zeitverläufe wurden dabei mit dem FMRIB Improved Linear Model (FILM) mit lokaler Autokorrelationskorrektur und Pre-Whitening analysiert (Woolrich et al., 2001). Die zeitlichen Ableitungen und die Parameter der Bewegungskorrektur

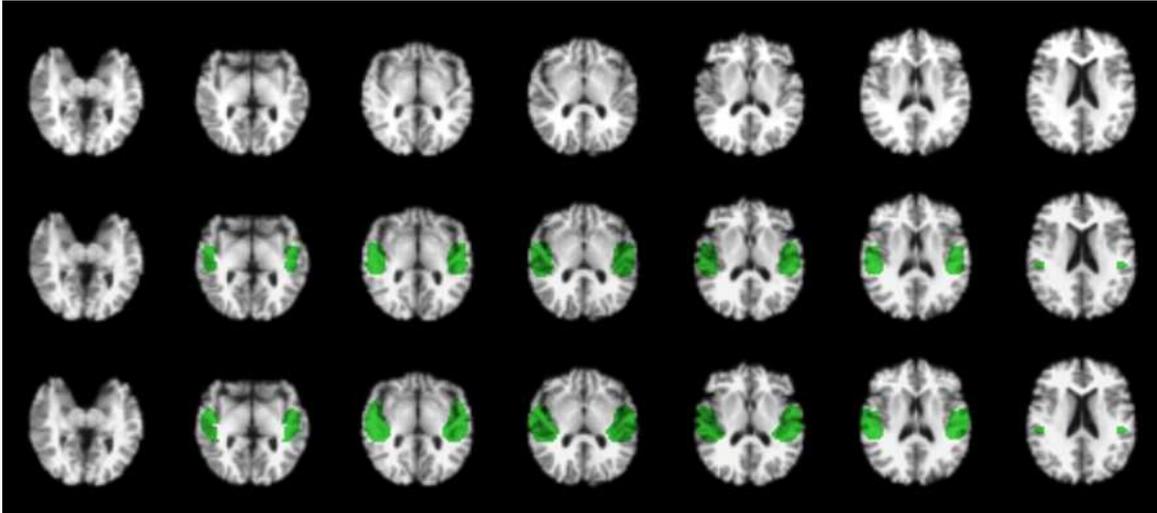
gingen nicht in das Design des GLM ein, auf Ebene aller Einzelfälle wurde jeweils der (De-) Aktivierungs-Kontrast der erklärenden Variable der erwarteten, hämodynamischen Antwort auf die akustischen Read-Out-Stimuli berechnet.

Für die hypothesengetriebene Auswertung auf der Gruppenebene wurden die Contrasts of Parameter Estimates (COPEs) und die korrespondierenden Varianzbilder im Standardraum des Gruppentemplates registriert und in einen t-Test mit einer Stichprobe eingegeben. So wurde die mittlere (De-)Aktivierung über den vier verschiedenen Scanner-Spule-Kombinationen, welche auf der zweiten Ebene von einzelnen Erklärungsvariablen modelliert wurden, getestet. Dabei wurden die Mischeffekte mit einer Bayes-Rechentechnik, welche sich des FMRIB Local Analysis of Mixed Effects (FLAME, Teil von FSL) (Beckmann et al., 2003; Woolrich et al., 2004) bedient, analysiert. Sowohl eventuelle Unterschiede zwischen den Scannern (Quantum vs. Ultra) und Spulen (Standard vs. Phased-Array) als auch mögliche Interaktionen zwischen Scanner und Spule wurden berechnet. Unter der Annahme einer homogenen Varianz wurden Alters- und Geschlechtseffekte außerdem als zusätzliche mögliche Erklärungsvariable eingeschlossen.

Für die modellgetriebenen, statistische Interferenz auf der ersten und zweiten Ebene wurden für die Bilder der Z- (also Gaußschen T-) Statistiken Schwellenwerte gesetzt, die ein Gaussian-Random-Field- (GRF-) basiertes Maximum Height Thresholding benutzte, korrespondierend zu einem Family-Wise-Error-Rate- (FWER-) korrigiertem Signifikanzlevel der falsch-positiven Wahrscheinlichkeiten von  $p_{(FP)} \leq 0,05$  (Worsley et al., 1992). Des Weiteren wurde ein Spatial Mixture Modelling (SMM, Teil von FSL) der Bilder der Z-Statistiken (aus den mit 4,5 mm FWHM geglätteten Daten) ausgeführt. Dabei werden die Z-Werte basierend auf ihrem Histogramm mit räumlicher Regularisierung alternativ dem Gaußschen Rauschen oder den von Gammafunktionen modellierten Verteilungsenden zugeordnet. Dieses Verfahren klassifiziert die Voxel in je eine Aktivierungs-, Rausch- und Deaktivierungsklasse (Woolrich et al., 2005). Den Bildern wurde dabei ein

Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  gesetzt, das heißt, das nur diejenigen Voxel als (de-) aktiviert betrachtet wurden, deren Wahrscheinlichkeit unter der Gamma-Variablen-Dichte zweimal höher war als ihre Wahrscheinlichkeit unter Gaußschem Hintergrundrauschen. Dieser Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  bestraft also falsch-positive Messungen doppelt so hoch wie falsch-negative.

Die prozentuale Signalveränderung des auditiven Kortex wurde mit Featquery (Teil von FSL) berechnet. Dazu wurde eine kombinierte Maske (siehe Grün in Bild 4 Reihe 3) aus zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten des PAC (siehe Blautöne in Bild 6A) und einem funktionellen Referenzvolumen des Hörkortex (siehe Grün in Bild 4 Reihe 2) erstellt. Die zytoarchitektonischen Karten wurden aus der Anatomy Toolbox (Version 1.3c; [http://www.fz-juelich.de/ime/spm\\_anatomy\\_toolbox](http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox) von Eickhoff et al., 2005; basierend auf Morosan et al., 2001) entnommen. Die Wahrscheinlichkeiten der drei PAC-Subdivisionen (TE 1.0-2) wurden addiert und voxelweise auf das Maximum normalisiert, um eine einheitliche Wahrscheinlichkeitskarte zu erhalten (siehe Blautöne in Bild 6A). Als funktionelle Referenz (siehe Grün in Bild 4 Reihe 2) wurde ein Volume von Jerne's Neuroinformatics Services ([http://hendrix.imm.dtu.dk/services/jerne/ninf/voi/auditory\\_cortex.html](http://hendrix.imm.dtu.dk/services/jerne/ninf/voi/auditory_cortex.html) von Nielsen und Hansen, 2000, 2002 basierend auf der BrainMap Database <http://ric.uthscsa.edu/projects/brainmap.html> von Fox und Lancaster, 1994 und weiteren Untersuchungen von Price et al., 1992 und Petrides et al., 1995) benutzt. Sowohl die zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte des PAC als auch das Referenzvolumen des auditiven Kortex von Jerne wurden mit FLIRT in den Gruppen-Template-Raum transformiert.



**Bild 4.** Masken zur Errechnung der maximalen Signalveränderungen. **Reihe 1.** N27-Gehirn im Mittenraum. **Reihe 2.** Funktionelles Referenzvolumen überlagert auf das N27-Gehirn. **Reihe 3.** Funktionelles Referenzvolumen und binärisierte, zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte überlagert auf das N27-Gehirn.

Für den Gebrauch in Featquery und für die Bestimmung der auditiven Aktivierungen in den FWER-korrigierten Einzelanalysen wurde die daraus kombinierte Maske dann in den EPI-Raum des jeweiligen Probanden transformiert (siehe Bild 3 Reihe 2 und 3). Auf der Ebene der Einzelanalysen wurde dann die entstandene Maske dazu benutzt, die Anzahl der getesteten Voxel zu reduzieren und die FWER-Korrektur auf multiple Testungen liberaler zu gestalten. Beim SMM wurden jedoch die Masken verwendet, die das ganze Gehirn im untersuchten FoV beinhalten, um falsche Klassifizierungen in die Aktivierungsklasse zu vermeiden. Für eine auditive Zuordnung wurde so mindestens 50 % Überlappung mit der kombiniert zytoarchitektonischen und funktionellen Referenzmaske gefordert.

Scanner-, Spulen-, Scanner-Spulen-Interaktion- sowie Geschlechts- und Alterseffekte auf die Werte der maximalen, prozentualen Signalveränderung wurden durch einen Varianzanalyse (ANOVA), welche die R-Umgebung für statistisches Computing (R Version 2.3.1; R Development Core Team, 2006; <http://www.r-project.org/>) benutzt, ausgewertet. Assoziationen der erwarteten mit den ermittelten Zeitverläufen wurden durch eine Produkt-Moment-

Korrelation nach Pearson mit einseitig formulierter Alternativhypothese überprüft (R 2.3.1). Für den Vergleich der Sensitivität des Auffindens bilateraler, auditiver Aktivierungen über SMM und über dem eher konservativen Maximum Height Thresholding wurde ein Proportionstest mit einer Stichprobe ohne Kontinuitätskorrektur durchgeführt (R 2.3.1).

Alle Bilder werden nach der radiologischen Konvention in einem linkshändigen Koordinatensystem gezeigt.

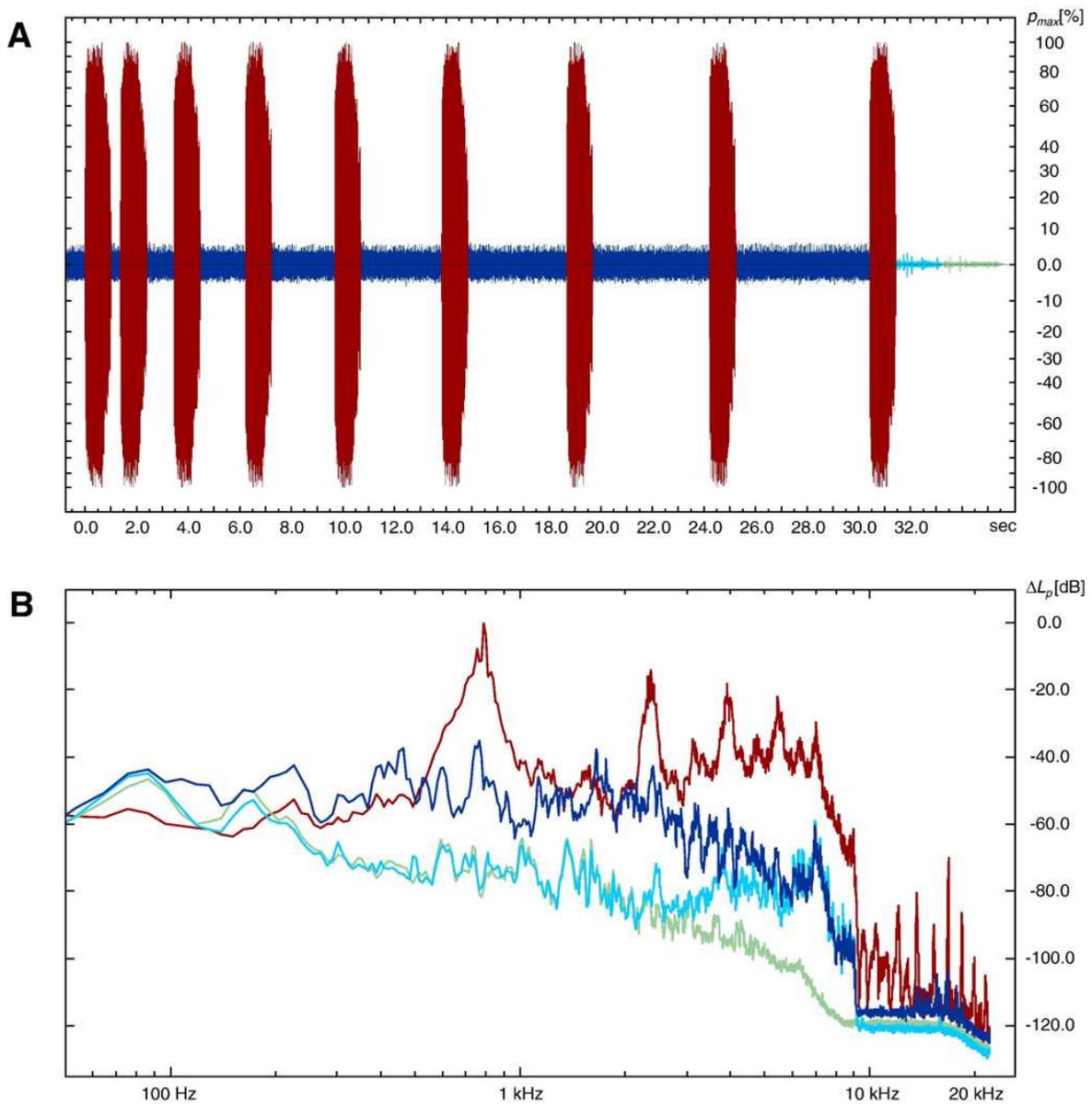
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Akustische Charakterisierung und globale Signalstabilität

Das Oszillieren der Auslesegradienten führte wie erwartet zu einem Spitzenschalldruck ( $p_{\max}$  in Bild 5A) bei dem dazugehörigen Grundfrequenzmaximum (siehe Bild 5B) während des EPI. Bei 1,5 T und der höheren Gradientenleistung auf dem Quantum-System (modifiziert für höhere Schallpegel, siehe oben) ergaben sich bei kurzem Echo-Spacing von 0,63 ms Werte von 115 dB und 786 Hz (siehe Rote Kurve in Bild 5B). Das Ultra-System mit der niedrigeren Gradientenleistung und dem längeren Echo-Spacing von 0,94 ms erreichte 102 dB und 528 Hz. (R 2.3.1) Das Grundfrequenzmaximum, das von den pulsierenden Read-Out Gradienten des EPI emittiert wird, ergab sich damit wie erwartet in erster Näherung direkt aus dem Kehrwert des doppelten Echo-Spacing. Der Schall des EPI zeigte sich als Breitbandsignal bis ungefähr 7 kHz. Dabei zeigten sich vier ungerade Obertöne (das heißt, der dritte bis neunte Oberton der halben Read-Out-Pulsrate, Bild 5B) bei dem Scanner mit der höheren Gradientenleistung.

Bei dem anderen Gerät konnten sechs ungerade Obertöne (dritter bis 13. Oberton) gezeigt werden, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt waren. Das Auslassen der Read-Outs dämpfte das Grundfrequenzmaximum und erniedrigte den Spitzenschalldruck auf 88 dB am Quantum-Scanner (siehe Bild 5) beziehungsweise auf 82 dB am Ultra-Scanner. Bei beiden Scannern hörte das Geräusch des Auslesegradienten nicht abrupt am Ende der TR auf, als der Gradient gestoppt wurde, sondern es flaute innerhalb von 300 ms ab, was in die folgende Read-Out-Auslassung fiel (siehe Bild 5A).

Des Weiteren wurde der Grundschaallpegel des EPI durch zwei niederfrequente Pulsbestandteile, das heißt bei 11,4 Hz durch die Schichtselektionsrate (nicht gezeigt in Bild 5, da diese Pulse erst bei niedriger Gradientenleistung deutlich werden) und bei 0,032 Hz durch die Wiederholungsrate des Paradigmas mit den Auslassungen des Schemas (gemäß Bild 1 und 2B), amplitudenmoduliert.



**Bild 5.** Auditives fMRT durch Auslassen von Read-Outs. Charakteristika von Scannerlärm am Quantum Scanner während EPI mit Auslassungen. Zeitlicher Verlauf, Frequenzen und Schallpegel. **A.** Zeitverlauf der Schalldruckpegel\* während EPI (rot) mit einer bis acht Auslassungen (dunkelblau), Schweif: Ohne laufende Pulssequenz (hellblau), Schweifende: Ausgeschaltete Heliumpumpe (blassgrün). **B.** Gemittelte Schallspektren\*\* während des Auslesens (rot) und den Auslassungen (dunkelblau), ohne Pulssequenz (hellblau), mit abgeschalteter Heliumpumpe (blassgrün).

\* in Prozent des Spitzenschalldrucks ( $p_{max}$  [%]), die Maxima ( $\pm 100$  %) erreichen bis zu 115 dB.

\*\* Eine Abnahme des Schallpegels von 20 dB ( $\Delta L_p$  [dB]) ergibt 10 % des Anfangswertes.

Die Schallabsorption durch die Ohrstöpsel belief sich auf ungefähr 27 dB im Frequenzbereich zwischen 500 und 800 Hz (gemäß des frequenzabhängigen Schallabsorptionsprofil, siehe

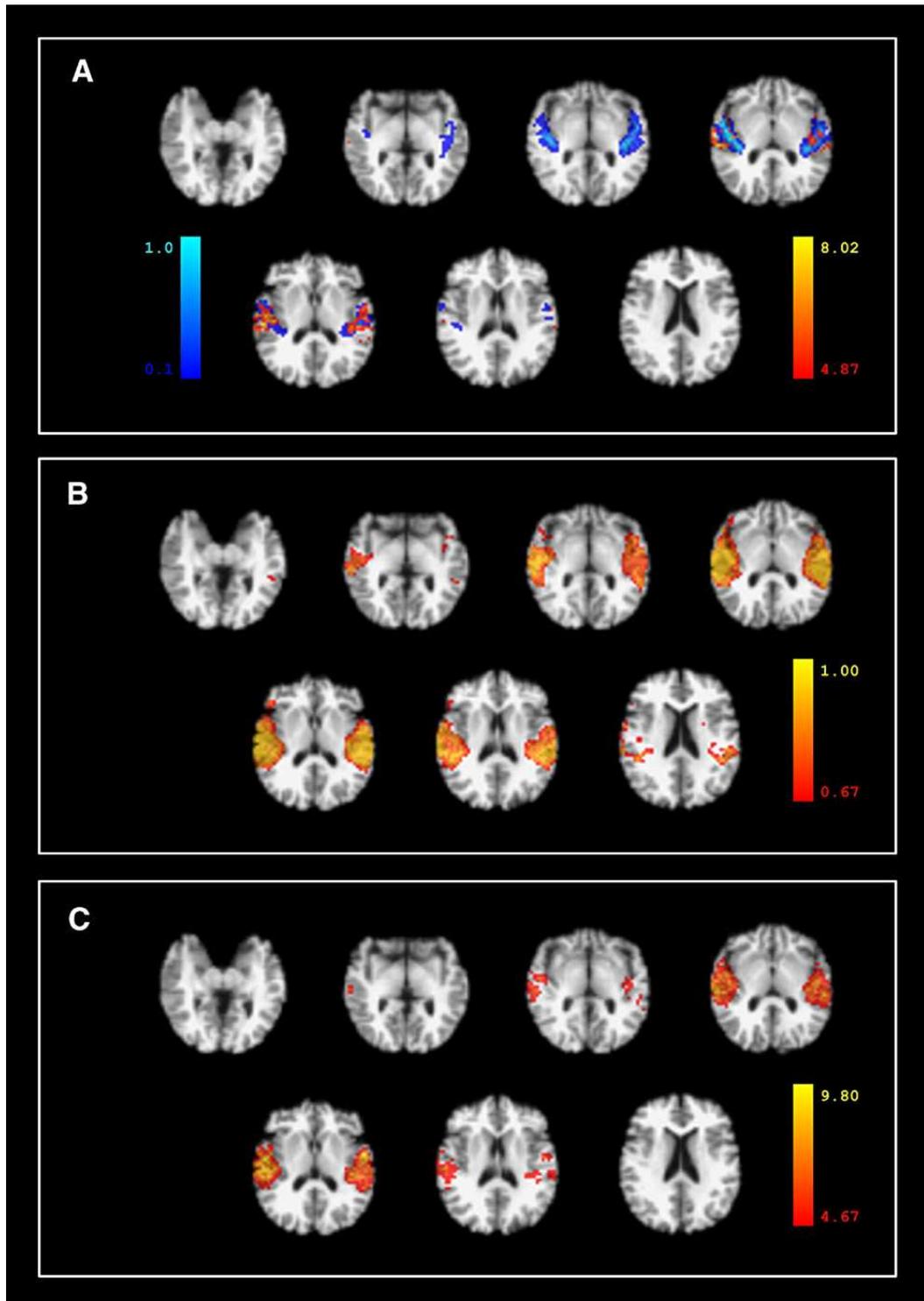
<http://www.earplugs.de/Cont/Infos/Sonicgram.htm>), die Kopfhörer schwächten den Schallpegel um weitere 15 bis 20 dB ab, in Abhängigkeit des Anpressdrucks an den Kopf.

Wenn keine Pulssequenz lief, so addierten sich die Hintergrundgeräusche auf Spitzenwerte von ungefähr 80 dB beim Quantum-Scanner (siehe Schwanz von Bild 5A und B) beziehungsweise 79 dB beim Ultra-Scanner. In beiden Scanner führte die Heliumkühlpumpe zu Schallfrequenzen über 2,5 kHz mit einem Grundfrequenzmaximum um 6,8 kHz (siehe Blassgrün in Bild 5B). Das Ausschalten der Kühlungspumpe (siehe Schwanzenden von Bild 5A und B) oder des Ventilatorgebläses im Scanner verringerte den Hintergrundschallpegel nicht mehr wesentlich, da dieser in beiden Systemen mit einem breiteren, niederfrequenten Gipfel in Bereich zwischen 70 bis 90 Hz (siehe Bild 5B) primär von anderen Quellen, wie zum Beispiel von der Raumlüftung, hervorgerufen wurde.

Globale Signalfluktuationen der Zeitverläufe beim konventionellen EPI und beim EPI mit ausgelassenen Read-Outs unterschieden sich laut gepaartem t-Test nicht signifikant ( $p=0,39$ , siehe Bild 2C). Diese Signalstabilität wurde mit Hilfe von Messungen am Phantom gezeigt (siehe Bild 2C rechts). Beim konventionellen EPI wurden hierfür die Volumina ausgesucht, die den tatsächlich ausgelesenen in der modifizierten Pulssequenz entsprachen.

### **3.2 Auditive fMRT durch Auslassung von Read-Outs**

Das Auslassen der Read-Out-Gradienten gemäß dem vordefinierten Schema evozierte bei der großen Mehrheit der 60 normal hörenden Probanden eine robuste BOLD-Antwort (siehe Bild 1C, Bild 2C und Bild 6).



**Bild 6.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Voxel- und SMM-basierte GLM-Aktivierungen bei Normalhörenden ( $n = 60$ ; N27-Hintergrund im Gruppen-Raum) **A.** FWER-korrigierte\*  $p_{(FP)} \leq 0,05$  [rot - gelb]) bei Glätten mit 4,5 mm FWHM; zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeiten des PAC [dunkelblau - hellblau] **B.** SMM des zugehörigen Z-Statistikbildes von (A.) bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot - gelb]. **C.** FWER-korrigierte\*  $p_{(FP)} \leq 0,05$  [rot - gelb]) bei Glätten mit 7,5 mm.

\* Voxel-Thresholding über GRF-basierten Maximum-Height-Schwellenwert

Bei den 60 normal hörenden Probanden ergaben sich bei der maximalen Signalveränderung in Prozent Durchschnittswerte von  $1,32 \pm 0,68$  (0,56 bis 4,08) % bei der Glättung mit 7,5 mm FWHM und ungefähr das Doppelte mit Durchschnittswerten von  $2,66 \pm 1,24$  (1,08 bis 6,31) % für die Glättung mit 4,5 mm. In beiden Fällen korrelierten die extrahierten, auditiven Zeitverläufe (gemittelt über alle Probanden) hoch mit den erwarteten Zeitverläufen ( $r \geq 0,95$ ;  $t \geq 28,85$ ;  $p < 0,001$ ;  $df = 88$ , Pearsons Produkt-Moment-Korrelation). Wenn man über alle Probanden und alle Zeitabschnitte hinweg mittelt, so ergibt sich lediglich eine leichte Abweichung direkt am Anfang, wo zwischen zwei regulären Scans keine Auslesungen weggelassen wurden (siehe Bild 2C rechts, Glättung 7,5 mm FWHM, möglicherweise sieht man hier einen initialen Signalabfall, der nicht durch die Gamma-HRF modelliert wurde). Es wurden keine Wiederholungs- oder Lateralisationseffekte in den extrahierten Zeitverläufen gefunden ( $p \geq 0,37$ , ANOVA). Es gab einen starken Trend zur Erhöhung der Spitzensignalveränderung um im Durchschnitt ungefähr 28 % auf dem Scanner mit der höheren Gradientenleistung (Quantum:  $1,48 \pm 0,78$ ; 0,56 bis 4,08 %) im Vergleich mit dem Scanner, der weniger laute Read-Out-Gradienten mit einer niedrigeren Grundfrequenz produzierte (Ultra:  $1,16 \pm 0,52$ ; 0,63 bis 2,76 %;  $p = 0,06$ ; t-Test; 7,5 mm FWHM). Weder ein Spulen- oder Scanner-Spulen-Interaktions- noch ein Alters- oder Geschlechtseffekt wurde modellgetrieben aufgedeckt ( $p \geq 0,18$ , ANOVA).

In der Gruppenanalyse der 60 normal hörenden Probanden wurde eine robuste, auditive Aktivierung durch das Auslassen von Read-Outs laut Schema aus dem EPI hervorgerufen (siehe Bild 6). Die auditive Aktivierungskarte der Gruppenanalyse beschreibt den PAC mit den Gyri temporales transversi (Heschl-Querwindungen) sehr genau (siehe Bild 6 A). Die Spitzenaktivierung und die zugehörigen Centers-of-Mass (CoM) wurden im oder nahe des anatomischen PAC und innerhalb der Bereiche mit der größten, zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeit gefunden (siehe Tabelle 1) und zeigten eine gute Übereinstimmung mit Jernes funktionellen, auditiven Referenz Volume-of-Interest (Vol). Das FWER-korrigierte Maximum Height Thresholding

der mit 4,5 mm FWHM geglätteten Daten bei  $p_{(FP)} \leq 0,05$  zeigte sich erwartungsgemäß am konservativsten und lieferte so die kleinsten Aktivierungen (siehe Tabelle 1). Beim SMM der Z-Werte lieferte der Schwellenwert  $p_{(TP)} \geq 0,67$  die am meisten ausgebreiteten Aktivierungen (siehe Bild 3B und Tabelle 1). Diese bedeckten 80 % des PAC mit der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeit von  $p_{(PAC)} \geq 0,1$  und 85 % von Jeres funktionellem, auditiven Referenzvolumen. Das Glätten der Daten mit dem Zweieinhalbfachen der Voxelgröße (also mit 7,5 mm FWHM) und einem Maximum Height Thresholding auf einem FWER-korrigiertem Signifikanzlevel von  $p_{(FP)} \geq 0,05$  resultiert in Aktivierungen mit ungefähr der Hälfte der Ausmaße verglichen mit SMM bei einem Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$ , zeigt aber dieselben CoM-Koordinaten für die linke und rechte Hemisphäre (siehe Tabelle 1 und Bild 6C). Dieses lässt sich somit als ein guter Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität für Gruppenanalysen betrachten (siehe Bild 6). Grundsätzlich waren rechts auditive Gruppenaktivierungen ausgedehnter als linksseitige, was rechtshemisphärisch umschriebeneren, zytoarchitektonischen PAC-Wahrscheinlichkeiten gegenübersteht. Die voxelbasiert FWER-korrigierten GLM-Analysen zeigten keine signifikante Deaktivierung oder Scanner-, Spulen-, Scanner-Spulen-Interaktions- beziehungsweise Alters- oder Geschlechtseffekte.

Auf der Ebene der Einzelanalyse der 60 normal hörenden Probanden ergab das Maximum Height Thresholding mit einem FWER-korrigierten Signifikanzlevel von  $p_{(FP)} < 0,05$  eine beidseitige, auditive Aktivierung in 35 % ( $n = 21$ ) und eine unilaterale Aktivierung des Hörkortex in 28 % ( $n = 17$ ) der Fälle bei den mit 4,5 mm FWHM geglätteten Daten. Bei der Glättung mit 7,5 mm FWHM wurden sogar in 72 % ( $n = 43$ ) der Fälle eine bilaterale und in 13 % ( $n = 8$ ) eine unilaterale Aktivierung nachgewiesen. In keinem der Fälle zeigte die 4,5 mm-Glättung aktivierte Areale, wo sie in der 7,5 mm-Glättung verborgen geblieben war. SMM mit einem Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  wies mit 95 % ( $n = 57$ ) die meisten bilateralen Aktivierungen nach, es gab keine einseitigen Funde. Bedenkt man das bilaterale Verteilungsmuster mit einer anatomisch plausiblen

Lage, so kann man davon ausgehen, dass diese Nachweise echt-positive Aktivierungen sind. Daher scheint SMM signifikant sensitiver als Maximum Height Thresholding mit einer FWER-korrigierten  $p_{(FP)} \leq 0,05$  zu sein, um bilateral auditive Aktivierung auf der Einzelebene nachzuweisen ( $\chi^2 \geq 15,74$ ;  $p = 0,00$ ;  $df = 1$ , Proportiontest mit einer Stichprobe).

Räumliche Glättung	Thresholding	Hemi-sphäre	Maximale Aktivierung	MNI-Koordinaten X Y Z [mm] der Max. Aktivierung	Anatomische $p_{(PAC)}$ der max. Aktivierung	Aktiviertes Volumen [cm <sup>3</sup> ]	MNI-Koordinaten X Y Z [mm] des CoM	Anatomische $p_{(PAC)}$ @CoM
1,5 x der Voxelgröße (4,5 mm FWHM)	Max. Height Thresholding voxelbasiert	Links	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 6,524)	-61,7 -8,8 7,3	STG	2,970	-51,8 -17,4 12,4	STG $p_{(TE1.0)} = 0,5$ (0,3 – 0,6)
	FWER-korr. $p_{(FP)} \leq 0,05$	Rechts	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 8,017)	59,9 -20,0 15,5	STG	3,375	60,0 -17,2 13,8	ROP
1,5 x der Voxelgröße (4,5 mm FWHM)	Spatial Mixture Modelling $p_{(TP)} \geq 0,67$	Links	$p_{(TP)} > 0,926$	-55,2 -23,1 22,1	SMG	25,875	-51,9 -20,2 14,1	STG $p_{(TE1.0)} = 0,4$ (0,1 – 0,6)
		Rechts	$p_{(TP)} > 0,939$	66,5 -20,0 15,6	STG	29,250	56,7 -17,2 13,8	ROP $p_{(TE1.0)} = 0,2$ (0,0 – 0,2)
2,5 x der Voxelgröße (7,5 mm FWHM)	Max. Height Thresholding voxelbasiert	Links	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 9,799)	-55,1 -3,1 4,1	STG $p_{(TE1.2)} = 0,4$ (0,3 – 0,6)	12,780	-51,9 -20,2 14,1	STG $p_{(TE1.0)} = 0,4$ (0,1 – 0,6)
	FWER-korr. $p_{(FP)} \leq 0,05$	Rechts	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 9,016)	56,7 -8,6 8,8	HG $p_{(TE1.0)} = 0,6$ (0,4 – 0,6)	15,120	56,7 -17,2 13,8	ROP $p_{(TE1.0)} = 0,2$ (0,0 – 0,2)

**Tabelle 1.** Akustische Gruppenaktivierung durch das Auslassen von Read-Outs, voxel- und SMM-basiert ausgewertet nach dem GLM.  $p_{(PAC)}$  = Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeit des PAC (laut Morosan et al., 2001 and Eickhoff et al., 2005). Es ist nur die maximale Wahrscheinlichkeit für TE1.0, TE1.1 oder TE1.2 angegeben (Vertrauensintervall in Klammern). CoM = Center of Mass (= Center of Gravity),  $p_{(FP)}$  = falsch-positive Wahrscheinlichkeit,  $p_{(TP)}$  = richtig-positive Wahrscheinlichkeit, HG = Heschl'sche Querwindung, ROP = Rolandisches Operculum, STG = Gyrus temporalis superior, SMG = Gyrus supramarginalis.

#### 4. Klinisches Fallbeispiel

Als exemplarischen Beweis, dass die Methode auch unter erschwerten und klinischen Bedingungen funktionieren kann, dient folgender Fall.

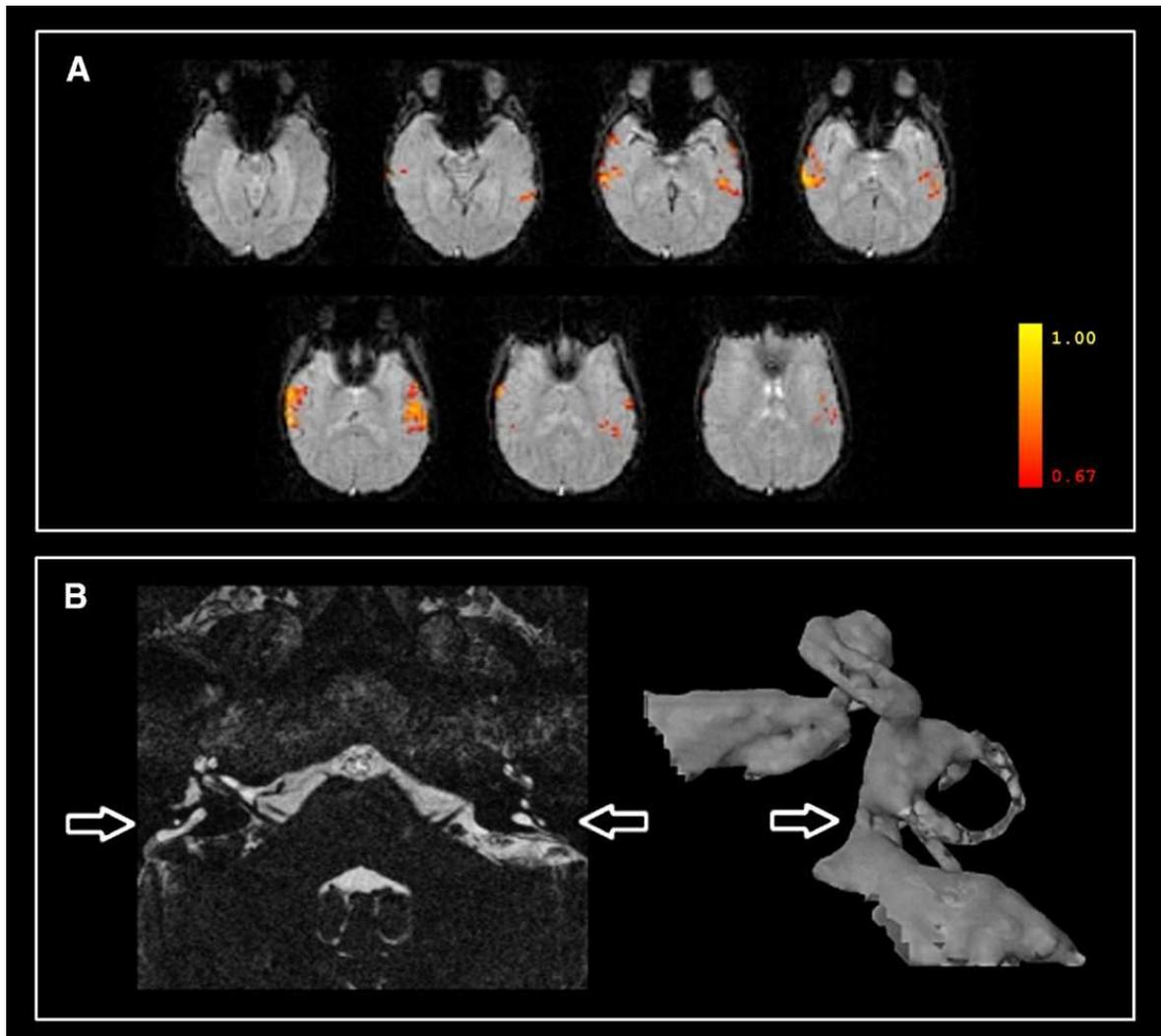
Bei einer 23 Jahre alten, weiblichen Patientin mit sensorineuralem Hörverlust hatte sich von frühester Kindheit an eine fortschreitende Schwerhörigkeit entwickelt, welche dann später auf beidseitig erweiterte vestibuläre Aquädukte zurückgeführt werden konnte (siehe Bild 7 B). Ihr Hörvermögen verschlechterte sich typischerweise nach sportlichen Belastungen und bei kleineren, respiratorischen Infektionen. Bei der Untersuchung waren sowohl subjektive als auch objektive Hörtests (Hirnstamm-Audiometrie, Tympanometrie, Messung otoakustischer Emissionen und die Testung des Stapedius-Reflexes) negativ beziehungsweise blieben über 85 dB in ihren Resultaten widersprüchlich. Die Patientin wurde für eine cochleäre Implantation vorgeschlagen, eine Bestätigung ihres Resthörvermögens vor der Operation aber angestrebt.

Die Untersuchung wurde mit oben beschriebener Sequenz auf dem Quantum-Scanner durchgeführt. Dabei wurde aufgrund der vorliegenden Hörschädigung auf die Ohrenstöpsel verzichtet, die Patientin erhielt nur Ohrenschützer (siehe oben).

Da die Ergebnisse der 60 normal hörenden Probanden gezeigt haben, dass SMM signifikant sensitiver als Maximum Height Thresholding zu sein scheint, um bilateral auditive Aktivierung auf der Einzelebene nachzuweisen (siehe oben), wurde das Verfahren bei der Patientin mit schwerer, beidseitiger SNHL ausgewählt, um vor der CI das zentrale Resthörvermögen zu bewerten.

Bei dieser Patientin belief sich so die mittlere, auditive Signalveränderung auf 1,44 (0,52 - 5,13) % bei der Glättung mit 4,5 mm beziehungsweise auf 0,83 (0,14 - 2,38) %, als die Daten mit 7,5 mm geglättet wurden. Unsere vorhergegangenen Ergebnisse bestätigend zeigte SMM auch hier einen bilaterale, auditive Aktivierung bei einem Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  (siehe Bild 7A), obwohl die Patientin unsicher war, ob sie einen definitiven Höreindruck während der Untersuchung wahrgenommen hatte. Dies wurde noch weiter untermauert durch die eher konservative Untersuchung mit einem

Schwellenwert von  $p_{(FP)} \leq 0,05$ , welche ebenso beidseitige, auditive Aktivierung zeigte, und zwar ungeachtet des Glättens, welches auf die Daten angewendet wurde (das heißt 4,5 und 7,5 mm FWHM; Resultate nicht gezeigt).



**Bild 7.** Auditives fMRT durch Auslassen von Read-Outs. Demonstration des Resthörvermögens einer 23-jährigen Patientin mit schwerer, binauraler SNHL durch vergrößerte vestibuläre Aquädukte (LVAs, siehe Pfeile). **A.** Spatial Mixture Modelling mit  $p_{(TP)} \geq 0,67$  ([von rot nach gelb], über ein ungeglättetes EPI gelegt). **B links.** Stark T2-gewichtete Schicht einer TrueFISP-Messung. **B rechts.** 3D-Rendering des linken Innenohrs .

Durch eine stark T2-gewichtete 3D-balanced True Fast-Imaging mit Steady-State-Precession- (TrueFISP-) Untersuchung konnten bilaterale LVAs (siehe Bild 7B) als Ätiologie für die SNHL bestätigt werden. Danach wurde die

Indikation zur CI am rechten Ohr gestellt. Bei der Nachsorgeuntersuchung nach einem Jahr verstand sie bereits 70 % der ihr dargebotenen Einsilber und erreichte so zusammen mit zusätzlichem Lippenlesen exzellente Kommunikationsfähigkeiten.

## 5. Diskussion

Die Wechsel der Read-Out-Gradienten machen die Hauptschallquelle beim EPI aus und verursachen sowohl den Spitzenschallpegel als auch die Grundfrequenz. Das systematische Auslassen von Read-Outs ist eine neue EPI-Modifikation, die verlässlich auditive Signalveränderungen im fMRT aufdeckt. Damit eignet es sich für nicht-invasive Untersuchungen und für den klinischen Nachweis des Resthörvermögens vor einer CI.

Aufgrund der kontinuierlichen Datenerhebung in transversalen k-Raum-Linien durch ein oszillierendes Auslesen beim konventionellen EPI (siehe zum Beispiel Cohen, 1999) entsteht eine Grundfrequenz ungefähr beim Kehrwert des doppelten Echo-Spacing. Dieses Verhältnis ermöglicht eine direkte Kontrolle, so verstärkt zum Beispiel eine Verminderung des Echo-Spacing die Grundfrequenz und führt gleichzeitig zu weniger Verzerrungen in dem EPI (Jenkinson, 2003). Die gewöhnliche Einstellung von 0,35 bis 1 ms erzeugt eine Grundfrequenz von 500 Hz bis 1,4 kHz. Zusätzlich zu dieser verursacht das Auslesen weitreichende Obertonfolgen bis ungefähr 7 kHz (siehe Bild 5B). Aufgrund dieser Obertöne ist es nicht nur die Grundfrequenz, die den Gesamtschallpegel verursacht.

Stärkere Gradienten verursachen höhere Schallpegel, auf die der auditive Kortex besonders empfindlich reagiert (Sigalovsky und Melcher, 2006). Das Unterdrücken der Read-Outs schwächte den Schalldruck auf 4,5 % der Spitzenwerte während der normalen Gradientenwechsel auf dem Hochleistungssystem (Quantum) und auf 10 % auf dem Scanner mit der niedrigeren Leistung (Ultra) ab. Umso höher die Gradientenleistung ist, desto effektiver ist auch die Schallreduktion durch das Auslassen von Read-Outs.

Wenn nun ein Read-Out ausgelassen wird, so verschwindet sein Schall nicht sofort, sondern er ebbt auch noch nach der TR quasi-exponentiell ab (siehe Bild 5A). Dieses Echophänomen wird durch die begrenzte Schalldämpfung im

Scanner hervorgerufen. Dennoch bleibt seine Wirkung auf die modellierte Antwort (Konvolution der Read-Outs mit der HRF) sogar bei kurzen TRs vernachlässigbar, zumal sicher nur ein kleiner Teil des Read-Out-Echos wahrgenommen wird. Daher kann der Unterschied zwischen physikalischer und akustischer Auslesezeit normalerweise ignoriert werden.

Für diese Studie wurden eine kurze TR und eine langsame Wiederholungsrate des Paradigmas mit in der Folge zunehmenden Auslassungen von Read-Outs gewählt (siehe Bilder 1A und B, 2B und C). Damit wurde besonders auf die Vermeidung von Ceiling-, Antwortabschwächungs- und Gewöhnungseffekten geachtet, ebenso wie Offset Peaking oder andere phasische, nicht anhaltende Antworten, welche zuvor bei ausgedehnten, auditiven Stimulationen und besonders Schallimpulsen beschrieben worden sind (Harms und Melcher, 2003; Harms et al., 2005), umgangen werden konnten. Die kurze TR ermöglicht Rapid Sampling wie bei Bandettini et al. (1998) sowie Bartsch und Specht (2003). Die Effizienz der Auslassungen, um auditive BOLD-Veränderungen zu entdecken, könnte zweifellos weiter gesteigert werden. Der Versuch, die auditive Signalveränderung durch das Auslassen weiterer Read-Outs zu verstärken, geht zu Kosten von weniger gesammelten Datenpunkten innerhalb einer festgesetzten Anzahl von TR-Wiederholungen. Unter der Annahme eines stationären Gaußschen Rauschens verstärkt sich die zeitliche Signal-zu-Rausch-Rate proportional zur Wurzel der Anzahl der gemessenen Volumina. Für eine gegebene Anzahl von Read-Outs sollte das Auslassungsparadigma am effizientesten sein, wenn das Verhältnis der quadrierten Signalamplitude zur TR maximiert ist. Bei Voruntersuchungen haben wir die TR bis 2 s verlängert, was die Signalamplitude zwar angehoben hat, jedoch das Scanning deutlich verlängert. Außerdem wurde das Design probenhalber in alternierendes (----0000) und ein Single-Paradiddle- (-0--0-00) Design verändert (TR = 2 s; 10 Zyklen). In drei der normal hörenden Probanden (Ergebnisse nicht gezeigt) konnten daraufhin keine Aktivierungen nachgewiesen werden, währenddessen mit dem Originaldesign und der verlängerten TR beidseitige, aktivierte Areale gezeigt werden konnten, allerdings auf Kosten der dreifachen

Untersuchungszeit. Daher scheinen trotz des eher ineffizienten Samplings Vorteile in dem für diese Untersuchung implementierten Paradigmas zu bestehen. Das Rapid Sampling aus zehn Zyklen des Auslassungsschemas zeigte verlässlich auditive Aktivierungen, die bei Mustovic et al. (2003) für den Vergleich lauter Stimuli gegen Stille nicht gezeigt werden konnten. Dabei reichen sogar bei klinischer Anwendung ungefähr 5 min für ein auditives fMRI mit diesem Schema vollkommen aus. Dies ist eine signifikante Verbesserung zu vorgegangenen Versuchen, zum Beispiel von Bandettini et al. (1998) oder Bartsch und Specht (2003), die noch zwei bis fünfmal längere Untersuchungszeiten benötigten. Möglicherweise vermeiden die kurzen Stimulationsimpulse von allenfalls der doppelten TR und die Pausen bis 5,6 s Ceiling-Effekte und weniger vorhersagbare, auditive Antworten, wie die durch die Gamma HRF modellierten (siehe oben). Auf der anderen Seite wären durch die Auslassung von nur einzelnen Volumina abflauende, auditive Aktivierungen induzierbar, die man dann in der Folge mit einem Deaktivierungs-Modell, was die aktivierte Baseline betrifft, erfassen könnte.

Auf den gewählten Signifikanzleveln zeigte sich SSM signifikant sensitiver als das FWER-korrigierte Maximum Height Thresholding und fand verlässlich adäquate, bilaterale, auditive Aktivierungen in 95 % der normal hörenden Probanden. Die Bedeutung und der Sensitivitätsvorteil der Kontrolle der richtig-positiven Treffer für die klinischen Schlussfolgerungen aus den fMRI-Daten für zum Beispiel präoperative Planung wurden bereits früher diskutiert (Woolrich et al., 2005; Bartsch et al., 2006). Hier werden nun empirischen Daten vorgestellt, die diese Auffassung bestätigen. Trotzdem könnte das Modellieren des Aktivierungsschweifs durch Gamma-Dichten eine nur grobe Annäherung darstellen. Jede Variation der Gradientenleistung, Spuleninstabilitäten, transverses Dephasing bei höheren Feldstärken oder unmodellerte Komponenten innerhalb der Zeitverläufe könnten nach wie vor falsch-negative Ergebnisse verursachen. Dabei limitiert SMM aber dennoch besonders die sonst beliebige Glättungsrate, was bekanntermaßen weitreichende Folgen für die FWER-korrigierten Analysen hat. Aufgrund der eingeschlossenen,

räumlichen Regularisierung wird SMM nur auf Werte angewendet, die nicht mit mehr als dem anderthalbfachen FWHM der Voxelgröße geglättet wurden.

Der Fallbericht über die Patientin mit schwerer, beidseitiger SNHL aufgrund von bilateralen LVAs betont die prinzipielle, klinische Anwendbarkeit des vorgestellten Paradigmas zur Bestätigung von Resthörvermögen unabhängig vom subjektiven Höreindruck der Untersuchten. Obgleich diese Methode kein Ersatz für detailliertere Untersuchungen sein kann und nicht den Umfang an Informationen liefert, wie objektive Hörtests (zum Beispiel Hirnstamm-Audiometrie) es tun, so erscheint das klinische Potenzial doch attraktiv, besonders vor CI. Ein Hörverlust jenseits von ungefähr 90 dB resultiert aufgrund des Mangels eines dynamischen Wahrnehmungsbereichs effektiv in Taubheit. Die Spitzenschallpegel der Read-Outs bei EPI erreichen ohne weiteres schon bei 1,5 T diesen Bereich und ermöglichen so die Untersuchung von scheinbar tauben CI-Kandidaten. Durch das Echo-Spacing sind die Grundfrequenz und die Obertöne so eingestellt, dass sie die Hauptfrequenzen der menschlichen Sprache zwischen 200 Hz und 6 kHz abdecken und in einen Bereich fallen, der für das Verständnis der menschlichen Sprache besonders wichtig ist (Gilbert und Lorenzi, 2006). Weil eine längere Exposition von extremen Lärm peripheren oder zentralen Hörverlust verursachen oder verschlimmern kann (Basta et al., 2005), sollten Patienten und insbesondere Kinder nicht ohne Hörschutz Schallpegeln von über 120 dB ausgesetzt sein (WHO, 1999).

Zusammenfassend stellt diese neue Methode für auditive fMRT-Untersuchungen durch das Auslassen von Read-Outs eine gute Möglichkeit der Bewertung des Resthörvermögens dar. Dabei werden keinerlei spezielle Zubehöerteile zum Scanner benötigt, außer einer einfachen Pulssequenz-Modifikation zur Stimulation. Die Methode scheint gut für den klinischen Gebrauch geeignet, da sie innerhalb von ungefähr fünf Minuten und ohne Compliance auf eine besondere Aufgabe ein objektives Ergebnis liefert, das unabhängig vom subjektiven Eindruck des Untersuchten ist. Dabei funktioniert

sie unter den verschiedensten Voraussetzungen: Bei hörgesunden Probanden ebenso wie bei Hörgeschädigten (siehe Fallbeispiel), bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aller Altersstufen (hier drei bis 83 Jahre) sowie unabhängig von einer Sedierung während der Untersuchung (vor allem bei Kindern). Beide Scanner zeigten unabhängig vom Gradienten oder der verwendeten Spule ein gleiches Ergebnis.

## 6. Zusammenfassung

Echo-planar Imaging (EPI) erzeugt durch schnell wechselnde Gradienten beträchtliche Schallemissionen. Dies führt nachgewiesenermaßen bei funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie- (fMRT-) Studien zu einer Aktivierung des auditiven Systems, insofern dieses beim jeweiligen Probanden in der Lage ist zu reagieren. Sowohl für auditive wie auch für nicht-auditive Untersuchungen wurden verschiedenste Anstrengungen unternommen, diese Interferenzen zu minimieren. Anstatt den Lärm des Scanners zu reduzieren oder die Transmission des Schalls zu behindern, war es nun das Ziel, eben diesen Schall zur Aktivierung des auditiven Kortex zu benutzen und diese mit fMRT-Untersuchungen nachzuweisen. Dieses geschieht schlicht durch das Auslassen von Read-Outs aus der Gradientenfolge der Pulssequenz. Diese Pulse sind die Hauptemissionsquellen von Schall des EPI, sie verursachen sowohl den Spitzenschallpegel als auch die Grundfrequenz, welche im umgekehrten Verhältnis zum Echo-Spacing steht. Durch eine Modell-gestützte Analyse wird gezeigt, dass das Auslassen von Read-Outs nach einem vordefinierten Schema verlässlich dazu geeignet ist, eine hämodynamische Blood-Oxygenation-Level-Dependent- (BOLD-) Signalveränderung im auditiven Kortex von normal hörenden Probanden (n=60) zu evozieren. Um den Nutzen der Technik beim auditiven fMRI zu zeigen, werden auf der Ebene der Einzelanalysen das traditionelle Family-Wise-Error-Rate- (FWER-) korrigierte Maximum Height Thresholding mit dem Spatial Mixture Modelling (SMM) verglichen. Mit Letzterem können so in 95 % der Fälle eine adäquate, bilaterale, auditive Aktivierung nachwiesen werden, wohingegen das FWER-basierte Voxel-Thresholding nur in 72 % aller Probanden eine solche Aktivierung zeigt. Um die klinische Anwendbarkeit der Technik unter pathologischen Bedingungen zu demonstrieren, wird ein Fallbericht einer Patientin vorgestellt, die an einem schweren, beidseitigen Sensorineural Hearing Loss (SNHL) aufgrund bilateraler Large Vestibular Aqueducts (LVAs) leidet. Dabei wird eben diese Modifikation benutzt, um präoperativ vor Cochlear Implantation (CI) zu zeigen, dass ein zentrales Resthörvermögen vorhanden ist. Da die Untersuchung völlig

unabhängig von der Compliance des Patienten und kein zusätzliches Zubehör zum Scanner vonnöten sind, eignet sie sich hervorragend zu auditiven Untersuchungen, um so schnell das Hörvermögen zu prüfen. Dabei funktioniert die Methode unabhängig von äußerlichen Bedingungen: Bei hörgesunden Probanden ebenso wie bei Hörgeschädigten, bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aller Altersstufen sowie unabhängig von einer Sedierung während der Untersuchung. Beide benutzten Scanner zeigten unabhängig vom Gradienten oder der verwendeten Spule ein gleiches Ergebnis.

## 7. Referenzen

Amaro E Jr, Williams SC, Shergill SS, Fu CH, MacSweeney M, Picchioni MM, Brammer MJ, McGuire PK. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: Current strategies and future prospects. *J. Magn. Reson. Imaging* 2002; 16: 497-510.

Bandettini PA, Jesmanovic A, Van Kylen J, Birn BM, Hyde JS. Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magn. Reson. Med.* 1998; 39: 410-6.

Bartsch AJ, Specht K. Detection of the scanner's genuine gradient noise by functional echo planar imaging. *Riv. Neuroradiol.* 2003; 16: 995-1000.

Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Solymosi L, Bendszus M. Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. *J. Magn. Reson. Imaging* 2006; 23: 921-32.

Bartsch AJ, Homola G, Thesen S, Sahmer P, Keim R, Beckmann CF, Biller A, Knäus C, Bendszus M. Scanning for the scanner: fMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging. *NeuroImage* 2007; 35: 234-43.

Basta D, Tzschentke B, Ernst A. Noise-induced cell death in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex. *Neurosci. Lett.* 2005; 381: 199-204.

Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. General multilevel linear modelling for group analysis in fMRI. *NeuroImage* 2003; 20: 1052-63.

Belin P, Zatorre RJ, Hoge R, Evans AC, Pike B. Event-related fMRI of the auditory cortex. *NeuroImage* 1999; 10: 417-29.

Bilecen D, Radu EW, Scheffler K. The MR tomograph as a sound generator: fMRI tool for the investigation of the auditory cortex. *Magn. Reson. Med.* 1998; 40: 934-7.

Cohen MS. Echo-planar imaging and functional MRI. In: Moonen, C.T.W., and Bandettini, P.A. (Eds.): *Functional MRI*. Springer, Berlin 1999.

Counter SA, Olofsson A, Grahn HF, Borg E. MRI acoustic noise: sound pressure and frequency analysis. *J. Magn. Reson. Imaging* 1997; 7: 606-11.

De Zwart JA, Van Gelderen P, Kellman P, Duyn JH. Reduction of gradient acoustic noise in MRI using SENSE-EPI. *NeuroImage* 2002; 16: 1151-5.

Eickhoff S, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM Toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 2005; 25: 1325-35.

Fox PT, Lancaster JL. Neuroscience on the net. *Science* 1994; 266: 994-6.

Gilbert G, Lorenzi C. The ability of listeners to use recovered envelope cues from speech fine structure. *J. Acoust. Soc. Am.* 2006; 119: 2438-44.

Giraud AL, Lorenzi C, Ashburner J, Wable J, Johnsrude I, Frackowiak R, Kleinschmidt A. Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *J. Neurophysiol.* 2000; 84: 1588-98.

Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW. "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum. BrainMapp.* 1999; 7: 213-23.

Hall DA, Haggard MP, Summerfield AQ, Akeroyd MA, Palmer AR, Bowtell RW. Functional magnetic resonance imaging measurements of sound-level encoding

in the absence of background scanner noise. *J. Acoust. Soc. Am.* 2001; 109: 1559-70.

Haller S, Bartsch AJ, Radue EW, Klarhofer M, Seifritz E, Scheffler K. Effect of fMRI acoustic noise on non-auditory working memory task: Comparison between continuous and pulsed sound emitting EPI. *Magma* 2005; 18: 263-71.

Harms MP, Melcher JR. Sound repetition rate in the human auditory pathway: Representations in the waveshape and amplitude of fMRI activation. *J. Neurophysiol.* 2002; 88: 1433-50.

Harms MP, Melcher JR. Detection and quantification of a wide range of fMRI temporal responses using a physiologically-motivated basis set. *Hum. Brain Mapp.* 2003; 20: 168-83.

Harms, M.P., Guinan, J.J, Sigalovsky, I.S., Melcher, J.R.. Short-term sound temporal envelope characteristics determine multisecond time patterns of activity in human auditory cortex as shown by fMRI. *J. Neurophysiol.* 2005; 93: 210-22.

Jenkinson M. Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm. *Magn. Reson. Med.* 2003; 49: 193-7.

Loenneker T, Hennel F, Ludwig U, Hennig J. Silent BOLD imaging. *Magma* 2001; 13: 76-81.

Mathiak K, Rapp A, Kircher TT, Grodd W, Hertrich I, Weiskopf N, Lutzenberger W, Ackermann H. Mismatch responses to randomized gradient switching noise as reflected by fMRI and whole-head magnetoencephalography. *Hum. Brain Mapp.* 2002; 16: 190-5.

Mazard A, Mazoyer B, Etard O, Tzourio-Mazoyer N, Kosslyn SM, Mellet E. Impact of fMRI acoustic noise on the functional anatomy of visual mental imagery. *J Cogn. Neurosci.* 2002; 14: 172-86.

Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage* 2001; 13: 684-701.

Mustovic H, Scheffler K, Di Salle F, Esposito F, Neuhoff JG, Hennig J, Seifritz E. Temporal integration of sequential auditory events: silent period in sound pattern activates human planum temporale. *NeuroImage* 2003; 20: 429-34.

Nielsen FA, Hansen LK. Experiences with Matlab and VRML in functional neuroimaging visualizations. *Visualization Development Environments*, Plasma Physics Laboratory, Princeton, New Jersey, USA, April 27-28, 2000.

Nielsen FA, Hansen LK. Modeling of activation data in the BrainMap database: detection of outliers. *Hum Brain Mapp.* 2002; 15: 146-56.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrasts dependent on blood oxygenation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 9868-72.

Petrides M, Alivisatos B, Evans AC. Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 5803-7.

Price C, Wise R, Ramsay S, Friston K, Howard D, Patterson K, Frackowiak R. Regional response differences within the human auditory cortex when listening to words. *Neurosci. Lett.* 1992; 146: 179-82.

R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna 2006 (ISBN 3-900051-07-0).

Ravicz ME, Melcher JR, Kiang NY. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *J. Acoust. Soc. Am.* 2000; 108: 1683-96.

Ravicz ME, Melcher JR. Isolating the auditory system from acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *J. Acoust. Soc. Am.* 2001; 109: 216-31.

Schwarzbauer C, Davis MH, Rodd JM, Johnsrude I. Interleaved silent steady state (ISSS) imaging: a new sparse imaging method applied to auditory fMRI. *NeuroImage* 2006; 29: 774-82.

Seifritz E, Esposito F, Hennel F, Mustovic H, Neuhoff JG, Bilecen D, Tedeschi G, Scheffler K, Di Salle F. Neural processing in the human auditory cortex. *Science* 2002; 297: 1706-8.

Seifritz E, Di Salle F, Esposito F, Herdener M, Neuhoff JG, Scheffler K. Enhancing BOLD response in the auditory system by neurophysiologically tuned fMRI sequence. *NeuroImage* 2006; 29: 1013-22.

Sigalovsky IS, Melcher JR. Effects of sound level on fMRI activation in human brainstem, thalamic and cortical centers. *Hear. Res.* 2006; 215: 67-76.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image and analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004; 23: 208-19.

Smith SM, Jenkinson M, Beckmann CF, Miller KL, Woolrich MW. Meaningful Design and Contrast Estimability in FMRI. *NeuroImage* 2006; 34: 127-36.

Talavage TM, Edmister WB, Ledden PJ, Weisskoff RM. Quantitative assessment of auditory cortex responses induced by imager acoustic noise. *Hum. Brain Mapp.* 1999; 7: 79-88.

Thesen S, Heid O, Mueller E, Schad LR. Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI. *Magn. Reson. Med.* 2000; 44: 457-65.

Tomasi D, Caparelli EC, Chang L, Ernst T. FMRI-acoustic noise alters brain activation during working memory tasks. *NeuroImage* 2005; 27: 377-86.

WHO (edited by Berglund B, Lindvall T, Schwela DH). Guidelines for community noise. Geneva 2006: World Health Organization.  
<http://www.who.int/docstore/peh/noise/guidelines2.html>

Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modelling of FMRI data. *NeuroImage* 2001; 14: 1370-86.

Woolrich MW, Behrens TE, Beckmann CF, Smith SM. Multi-level linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage* 2004; 21: 1732-47.

Woolrich MW, Behrens TE, Beckmann CF, Smith SM, 2005. Mixture models with adaptive spatial regularisations for segmentation with an application to fMRI data. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24, 1-11.

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin, P, 1992. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12, 900-18.

## **Danksagungen**

Ich möchte mich in erster Linie bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Andreas Bartsch, für die lange und geduldige Betreuung bedanken. Unzählige Dienstnächte voller Erklärungen sollen nicht unerwähnt bleiben.

Ein weiterer Dank gilt Christian Beckmann und Stephen Smith sowie dem ganzen Team des FMRIB für die intensive Unterstützung und die freundliche Aufnahme während meiner Zeit in Oxford.

Danke an Prof. László Solymosi für das Ermöglichen dieser Arbeit.

Vielen Dank für die tatkräftige Hilfestellungen von György Homola, Stefan Thesen, Ralph Keim, Armin Biller, Christoph Knaus, Martin Bendszus, Erich Hofmann, Herbert Köstler und Karsten Specht.

Danke für die Bereitstellung von eigener Literatur durch Jennifer Melcher, Finn Aarup Nielsen, Klaus Scheffler, Paul Laurienti, Vinod Menon und John D. van Horn.