

**Aus der Universitätsklinik
für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)
Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann**

**Kombinierte Untersuchung von sprachlichen und
visuell-räumlichen Funktionen: eine zweifach-nutzbare
Aufgabe für pädiatrische fMRT-Studien**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kathina Anna Ebner

aus

Stuttgart

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Wilke

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ernemann

In Erinnerung an Fakato und Sherif

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Untersuchung des kindlichen Gehirns	8
1.1.1. Ethische Rahmenbedingungen in der Forschung mit Minderjährigen	9
1.2. Methoden zur Untersuchung der Hirnfunktion	9
1.2.1. Behaviorale- und Läsionsstudien	9
1.2.2. Stimulationsverfahren	10
1.2.3. Funktionell bildgebende Verfahren	10
1.2.3.1. Verfahren zur Darstellung von Stoffwechselfvorgängen	10
1.2.3.1.1. Positronen-Emissions-Tomographie und Einzelphoton-Emissions-Computer-Tomographie	10
1.2.3.2. Elektrophysiologische Verfahren	11
1.2.3.2.1. Elektroenzephalographie	11
1.2.3.2.2. Magnetenzephalographie	11
1.2.3.3. Verfahren beruhend auf Messung der Durchblutung und Oxygenierung	12
1.2.3.3.1. Funktionelle transkranielle Dopplersonographie	12
1.2.3.3.2. Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie	12
1.2.3.3.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie	12
1.3. Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	14
1.3.1. Grundlagen der MRT	14
1.3.2. Grundlagen des BOLD-Kontrasts	16
1.3.3. Design von fMRT-Aufgaben	17
1.3.4. Praktische Durchführung einer fMRT-Untersuchung	19
1.4. fMRT bei Kindern	20
1.4.1. Möglichkeiten	20
1.4.2. Herausforderungen	21
1.4.2.1. Design einer pädiatrischen fMRT-Aufgabe	21
1.4.2.2. Vorbereitung der Kinder und Datenaufnahme	23
1.4.2.3. Analyse einer pädiatrischen fMRT-Studie	24
1.5. Idee der zweifach nutzbaren Aufgabe	24
1.6. Sprachliche Funktionen	25
1.7. Visuell-räumliche Funktionen	27
1.8. Lokal etablierte Aufgaben zur Untersuchung von sprachlichen und visuell-räumlichen Funktionen	30
1.8.1. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe	30
1.8.2. Die Visuelle-Such-Aufgabe	31
1.9. Hypothese der Studie	32
2. Material und Methoden	34
2.1. Probanden	34
2.2. Aufgaben	35
2.2.1. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe	35
2.2.2. Die Visuelle-Such-Aufgabe	37
2.3. Vorbereitung der Probanden	38
2.4. Datenaufnahme	39
2.5. Datenverarbeitung	41
2.5.1. Vorverarbeitung	41
2.5.1.1. Bewegungskorrektur	41
2.5.1.2. Verzerrungskorrektur	42
2.5.1.3. Koregistrierung und räumliche Normalisierung	42
2.5.1.4. Entfernung der globalen Signalveränderungen	43
2.5.1.5. Glättung	44

2.5.2. Statistische Auswertung	44
2.5.2.1. Analyse auf erster Ebene	44
2.5.2.2. Analyse auf zweiter Ebene	46
2.6. Darstellung der Ergebnisse	46
2.7. Analyse der Überlappung	47
2.8. Analyse der Lateralisierung	47
3. Ergebnisse	49
3.1. Probanden	49
3.2. Bearbeitung der Aufgaben	49
3.3. Aktivierungsmuster in der Vokal-Identifikations-Aufgabe (AB>KB)	50
3.4. Aktivierungsmuster in der Vokal-Identifikations-Aufgabe (KB>AB)	51
3.5. Aktivierungsmuster in der Visuellen-Such-Aufgabe	51
3.6. Vergleich der Aktivierungsmuster	52
3.7. Lateralisierung der Aktivierungen	54
4. Diskussion	56
4.1. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe (AB>KB)	56
4.2. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe (KB>AB)	57
4.3. Die Visuelle-Such-Aufgabe	58
4.4. Vergleich der Vokal-Identifikations-Aufgabe (KB>AB) mit der Visuellen-Such-Aufgabe und Aufgaben in der Literatur	58
4.4.1. Aktivierung in mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Arealen	58
4.4.2. Prominentere okzipitale Aktivierung in der Visuellen-Such-Aufgabe	60
4.4.3. Schwierigkeit der Aufgaben	60
4.4.4. Lateralisierung	62
4.4.5. Möglicher Einfluss sakkadischer Augenbewegungen	63
4.5. Zweifach nutzbare Aufgaben	65
4.6. Limitierungen der vorliegenden Studie	68
4.7. Schlussfolgerungen	68
5. Zusammenfassung	70
6. Literaturverzeichnis	72
7. Veröffentlichung	86
8. Erklärung zum Eigenanteil	87
9. Danksagung	88
10. Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie (arteria)
AB>KB	Aktive Bedingung kontrastiert mit Kontrollbedingung (d.h. stärkere Aktivierung in der aktiven Bedingung als in der Kontrollbedingung)
BOLD	abhängig vom Blutsauerstoffgehalt (blood oxygen level dependent)
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EPI	Echo Planar Imaging
et al.	und andere (et alii, et aliae)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonographie
FWE	Fehler erster Art (family wise error)
FWHM	Halbwertsbreite (full width at half maximum)
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
IQ	Intelligenz-Quotient
KB>AB	Kontrollbedingung kontrastiert mit aktiver Bedingung (d.h. stärkere Aktivierung in der Kontrollbedingung als in der aktiven Bedingung)
LI	Lateralisierungsindex
m	Meter
MEG	Magnetenzephalographie
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunde
n	Anzahl
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
sek.	Sekunde
SPECT	Einzelphoton-Emissions-Computertomographie (single photon emission computed tomographie)
T	Tesla (Einheit der magnetischen Feldstärke)
TE	Echozeit (time to echo)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetitionszeit (time to repetition)
VIT	Vokal-Identifikations-Aufgabe (vowel identification task)
VST	Visuelle-Such-Aufgabe (visual search task)

1. Einleitung

1.1. Untersuchung des kindlichen Gehirns

Das Gehirn ist der vielleicht faszinierendste Teil des menschlichen Körpers. Obwohl sich das Wissen darüber in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend vermehrt hat, sind auch weiterhin sehr viele Fragen über dieses hochkomplexe Organ und seine Funktionen offen. Besonders große Verständnis- und Wissenslücken bestehen im Bereich der strukturellen und funktionellen Entwicklung des menschlichen Gehirns (Freilich & Gaillard, 2010; Johnson, 2001).

Die physiologische Gehirnentwicklung ist ein vielschichtiger und komplexer Prozess. Ein besseres Verständnis dieser Abläufe ist die unabdingbare Voraussetzung, um eine Reihe von pädiatrischen Krankheitsbildern oder Entwicklungsstörungen, die ihren Ursprung in der Phase der postnatalen Reifung des Gehirns haben, besser verstehen zu können. Hierzu zählen einerseits typische Störungen im Kindesalter, wie Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis, Störungen der Aufmerksamkeit oder Sprachentwicklungsverzögerungen, andererseits aber auch im Erwachsenenalter auftretende Erkrankungen wie die Schizophrenie (Bernal & Altman, 2003; Luna & Sweeney, 2001; Marsh et al., 2008; O'Shaughnessy et al., 2008).

Das kindliche Gehirn ist einerseits im Vergleich zum erwachsenen Gehirn weniger spezialisiert und im Bezug auf einige Fähigkeiten noch nicht dem erwachsenen Gehirn ebenbürtig; andererseits verfügt es aber auch über Mechanismen, die im erwachsenen Gehirn nicht mehr (in dem Maße) vorhanden sind. Beispielsweise zeigt das kindliche Gehirn eine größere Kompensationsfähigkeit nach akuten Läsionen und kann mithilfe verschiedener Mechanismen Funktionen wie z.B. Sprache oder Motorik reorganisieren (Staudt et al., 2002, 2004; für eine Übersichtsarbeit, siehe Staudt et al., 2010). Solche Reorganisationsprozesse lassen sich im Erwachsenenalter nicht mehr in dieser Form und diesem Ausmaß nachweisen.

Die weitere Erforschung der normalen wie auch zur gestörten kindlichen Hirnentwicklung scheint daher von hoher wissenschaftlicher wie klinischer Relevanz zu sein.

1.1.1. Ethische Rahmenbedingungen in der Forschung mit Minderjährigen

Bestimmte Fragestellungen, wie beispielsweise die oben erwähnten, können einzig durch Forschung an und mit Kindern beantwortet werden. Es ist jedoch selbstverständlich, dass bei der Forschung mit Heranwachsenden besonders strenge Kriterien angewandt werden müssen, die den Schutz der Studienteilnehmenden sicherstellen. Der potentielle Nutzen aus einer Studie und die dafür in Kauf genommenen Risiken müssen in Relation zueinander stehen. Dies bedeutet für Studien mit gesunden Kindern, die aus einer Studie keinen direkten Nutzen ziehen, dass die teilnehmenden Kinder nur einem minimalen Risiko für ihre physische und psychische Gesundheit ausgesetzt werden dürfen (Stellungnahme der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen, 2004).

1.2. Methoden zur Untersuchung der Hirnfunktion

1.2.1. Behaviorale- und Läsionsstudien

Ein wichtiges Instrument zur Untersuchung der Entwicklung von Gehirnfunktionen sind behaviorale Studien (z.B. Xu et al., 2012). Diese Form der Studien erlaubt jedoch keine genauere räumliche Zuordnung der beobachteten Reaktionen und ist daher keine Methode, mit der Fragen nach neuronalen Grundlagen von Gehirnfunktionen und deren Entwicklung beantwortet werden können.

Lange Zeit wurden Gehirnfunktionen und deren Lokalisation aus der Analyse von Gehirnläsionen hergeleitet. Die bekanntesten Arbeiten auf diesem Gebiet sind die bahnbrechenden Studien von Broca und Wernicke im 19. Jahrhundert zur Sprachdomäne, die die Hirnforschung nachhaltig prägten (Damasio & Geschwind, 1984; Price, 2000). Auch in den letzten Jahrzehnten wurden immer

wieder illustrative Fälle berichtet, die aufgrund von spezifischen Läsionen und nachfolgenden Ausfällen die grobe Lokalisierung von bestimmten Funktionen im Gehirn erlaubten (z.B. Damasio et al., 1994, Zihl et al., 1983).

1.2.2. Stimulationsverfahren

Die direkte elektrische Stimulation im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen oder aktuell angewandte Stimulationsverfahren wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglichen die Untersuchung und die Lokalisation einer Reihe von Hirnfunktionen. Es ist selbstverständlich, dass die Aufbringung von Elektroden, die Stimulation und die Ableitung von Potentialen direkt von der Oberfläche des menschlichen Gehirns ausschließlich dann ethisch gerechtfertigt ist, wenn eine solche Maßnahme therapeutisch indiziert ist (z.B. zur Lokalisation von Quellen epileptischer Aktivität vor epilepsiechirurgischen Eingriffen). Mit der TMS ist es möglich, mithilfe eines fokussierten Magnetfeldes noninvasiv Neurone an der Oberfläche des Kortex zu stimulieren oder eine vorübergehende „funktionelle Läsion“ zu induzieren. Dadurch können (ähnlich wie in den in 1.2.1. erwähnten Läsionsstudien) Rückschlüsse auf die Lokalisation bestimmter Funktionen gezogen werden. Die Anwendung der TMS ist allerdings auf einzelne und oberflächlich gelegene Strukturen beschränkt (Walsh & Cowey, 2000).

1.2.3. Funktionell bildgebende Verfahren

Mit der Entwicklung der funktionellen bildgebenden Verfahren öffneten sich neue Wege, zunächst vor allem pathologische Prozesse im Gehirn in vivo funktionell zu untersuchen.

1.2.3.1. Verfahren zur Darstellung von Stoffwechselfvorgängen

1.2.3.1.1. Positronen-Emissions-Tomographie und Einzelphoton-Emissions-Computer-Tomographie

Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Einzelphoton-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT, „single photon emission computed tomography“) werden genutzt um Stoffwechselfvorgänge zu

untersuchen. Dadurch können Rückschlüsse auf neuronale Aktivität gezogen werden. Besonders häufig werden die PET und die SPECT im Kontext von Epilepsie und Gehirnläsionen eingesetzt (Chugani et al., 1990; Duncan et al., 1997; Harvey & Berkovic, 1994). Aus klinisch-indizierten PET-Studien ließen sich bereits wichtige Erkenntnisse zur metabolischen Hirnentwicklung gewinnen (z.B. Chugani et al., 1998). In der PET werden jedoch radioaktiv markierte Substanzen verwendet und auch in der SPECT wird gesundheitsschädliche Röntgenstrahlung benötigt um Photonenemissionen zu lokalisieren. Aus diesen Gründen sind beide Techniken bei gesunden Probanden, insbesondere bei Kindern, nur sehr eingeschränkt anwendbar und es ist deshalb aus ethischen Gründen nicht möglich, mit ihnen eine normale Gehirnentwicklung (insbesondere im Verlauf) zu beobachten.

1.2.3.2. Elektrophysiologische Verfahren

1.2.3.2.1. Elektroenzephalographie

Eine weitere Methode zur groben Lokalisierung neuronaler Aktivität ist die Elektroenzephalografie (EEG). Sie zeichnet die durch neuronale Aktivität entstehenden, summierten elektrischen Spannungsschwankungen an der Kopfhaut auf. Die Domäne der EEG ist die Untersuchung des Gehirns im Rahmen von Anfallsleiden (Zschocke, 2002). Moderne EEG-Geräte bieten eine gute zeitliche, jedoch nur eine begrenzte räumliche Auflösung (Dale & Halgren, 2001; Michel & Murray, 2012).

1.2.3.2.2. Magnetenzephalographie

Eine neuere Methode ist die Magnetenzephalographie (MEG), die eine gute zeitliche und räumliche Auflösung bietet. Die MEG zeichnet durch neuronale Aktivität ausgelöste Veränderungen eines magnetischen Feldes auf. Ähnlich wie die EEG, wird die MEG klinisch in der Epilepsie-Diagnostik eingesetzt, was auch bei Kindern eine wichtige Rolle spielt (Fujiwara et al., 2012). Da auch diese Aufzeichnungen an der Oberfläche des Kopfes stattfinden, ist die MEG, genau wie die EEG, jedoch nicht gut geeignet, Aktivität in tieferen und weiter

entfernten Regionen des Gehirns zu lokalisieren (Ahlfors et al., 2010; Knowlton & Shih, 2004).

1.2.3.3. Verfahren beruhend auf Messung der Durchblutung und Oxygenierung

Verschiedene bildgebende Methoden nutzen die Tatsache, dass die neuronale Aktivität in einzelnen Gehirnregionen mit deren Durchblutung und Oxygenierung korreliert (Heeger & Ress, 2002; Roy & Sherrington, 1890).

1.2.3.3.1. Funktionelle transkranielle Dopplersonographie

Die funktionelle transkranielle Dopplersonografie (fTCD), die den Blutfluss auf Ebene der zuführenden Arterien (meist der A. cerebri media) misst, ist ein wichtiger, nichtinvasiver Ansatz um die Dominanz einer Hemisphäre bei bestimmten Aufgaben zu bestimmen (Bishop et al., 2009). Sie kann aber nicht dazu genutzt werden, Aktivität genauer zu lokalisieren, und ist zudem nicht für alle Hirnareale oder Domänen gleichermaßen geeignet.

1.2.3.3.2. Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

Eine vielversprechende Methode in diesem Zusammenhang ist die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS). In der fNIRS werden die unterschiedlichen optischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ausgenutzt und zudem Aussagen über die Durchblutung des Gewebes gemacht. Damit sind Rückschlüsse auf regionale neuronale Aktivität möglich. Einschränkend bei der fNIRS ist jedoch die Detektionstiefe des Signals, die vom Alter der untersuchten Kinder und der Lichtdurchlässigkeit der Gewebe abhängt (Fukui et al., 2003). Im Vergleich mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) ist außerdem eine geringere räumliche Auflösung ein Nachteil der Methode (Minagawa-Kawai et al., 2008).

1.2.3.3.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Mit der Entdeckung des BOLD-Kontrastes („blood oxygen level dependent“, abhängig vom Blutsauerstoffgehalt) in der Magnetresonanztomographie (MRT)

in den frühen 90er Jahren des letzten Jahrhunderts (Kwong et al., 1992; Ogawa & Lee, 1990; Turner et al., 1991) wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) möglich. Sie erlaubt die Untersuchung von neuronaler Aktivität in guter räumlicher und ausreichender zeitlicher Auflösung im gesamten Gehirn.

Da die fMRT nicht auf ionisierender Strahlung basiert und die möglichen Nebenwirkungen durch korrektes Verhalten und klare Regelungen minimiert werden können (Kanal et al., 2013), wird sie insgesamt als eine Methode mit minimalem Risiko eingestuft (Schmidt et al., 2011) und ist daher heute in vielen neurowissenschaftlichen Studien bei Kindern die bildgebende Methode der Wahl (Horwitz et al., 2000; Wilke et al., 2003). Auch in der vorliegenden Studie wurde die fMRT verwendet; es wird daher in den Abschnitten ab 1.3. weiter auf sie eingegangen werden.

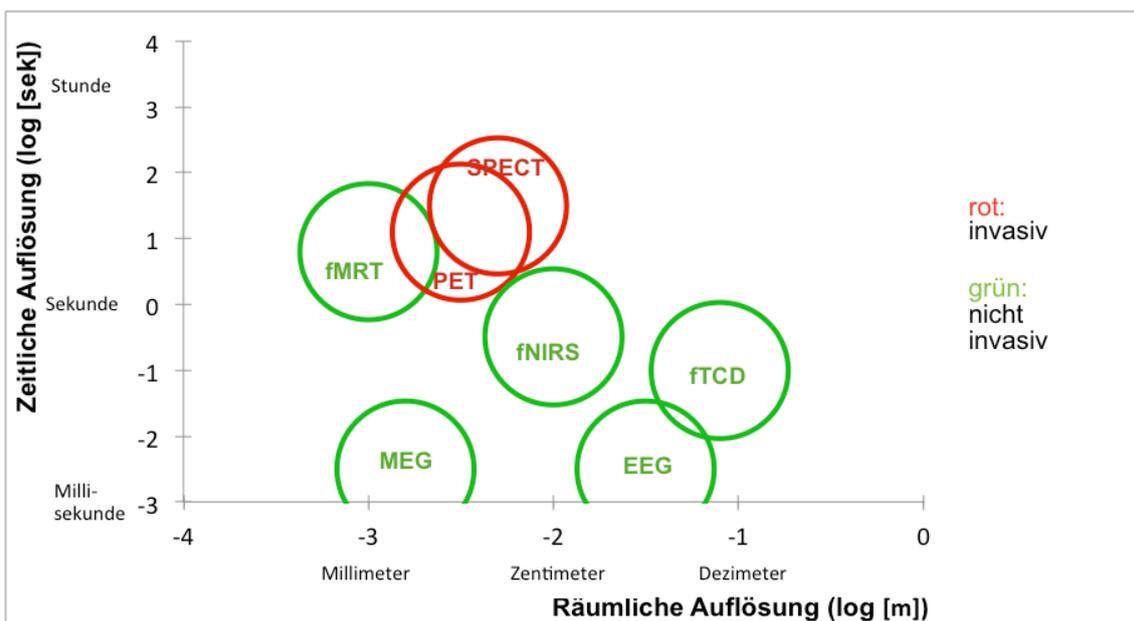


Abbildung 1: Vergleich verschiedener Methoden zur funktionellen Neurobildgebung

fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, SPECT = Einzelphoton-Emissions-Computer-Tomographie (single photon emission computed tomography), fNIRS = funktionelle Nahinfrarot-spektroskopie, fTCD = funktionelle transkraniale Dopplersonografie, MEG = Magnet-enzephalographie, EEG = Elektroenzephalographie

Abbildung modifiziert nach Springer, 1998 und Zamrini et al., 2011 mit zusätzlichen Informationen zu fNIRS (Ferrari & Quaresima, 2012) und fTCD (Duschek & Schandry, 2003).

1.3. Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

1.3.1. Grundlagen der MRT

Die MRT wurde in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelt. Grundlegend hierfür waren die Arbeiten von Felix Bloch und Edward Purcell, die die magnetische Kernresonanz entdeckten (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946) und von Paul Lauterbur und Peter Mansfield, die eine Methode entwickelten, auf der Basis dieses Effektes Bilder des (menschlichen) Körpers zu erstellen (Lauterbur, 1973; Mansfield, 1977).

Die MRT nutzt die Tatsache, dass Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen (z.B. Wasserstoffkerne, die im menschlichen Körper reichlich vorhanden sind) einen Eigendrehimpuls (Spin) haben und dadurch ein magnetisches Moment haben. Durch das Anlegen eines starken magnetischen Feldes (B_0) richten sich einige Kerne in Richtung dieses Feldes aus und es entsteht eine geringe longitudinale Magnetisierung (M_0). Wird nun kurzzeitig ein Hochfrequenzradiopuls (HF-Puls) auf der Resonanzfrequenz des anzuregenden Kerns senkrecht zu B_0 generiert, dann werden die Spins ausgelenkt (Transversalmagnetisierung). Die ausgelenkten Spins „kippen“ nach Abklingen des HF-Pulses wieder in Richtung B_0 zurück, sodass die longitudinale Magnetisierung zunimmt, während die Transversalmagnetisierung abnimmt.

Dieser Vorgang induziert eine elektrische Spannung in den Signal-Empfängerspulen. Die induzierte elektrische Spannung kann als MR-Signal gemessen werden. Die Stärke des MR-Signals ist proportional zu der Anzahl der ausgelenkten Atomkerne, die wiederum proportional zur Anzahl der vorhandenen Atomkerne ist.

Mit der longitudinalen Relaxationszeit (T_1) wird die „Längsrelaxation“ gemessen. Aufgrund von unterschiedlichen Relaxationszeiten in verschiedenen Geweben können mit T_1 -gewichteten Messungen gut Kontraste zwischen unterschiedlichen Geweben dargestellt werden.

Die transversale Relaxationszeit (T2) beschreibt die „Querrelaxation“. Als T2* wird die Zeitkonstante des exponentiellen Signalabfalls durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten bezeichnet. Somit sind T2*-gewichtete Bilder besonders sensitiv für geringe Veränderungen der magnetischen Eigenschaften eines Körpers und bilden daher die Basis für die fMRT-Untersuchungen (siehe 1.3.2.).

Durch das Anlegen von magnetischen Feldern geringerer Intensität (Gradienten) in drei Richtungen kann die Signalintensität kleiner Volumenelemente (Voxel) separat gemessen werden. So ist es möglich, die erhaltenen Signale räumlich zu lokalisieren und ein dreidimensionales Bild des Körpers zu generieren (Jezzard & Clare, 2002).

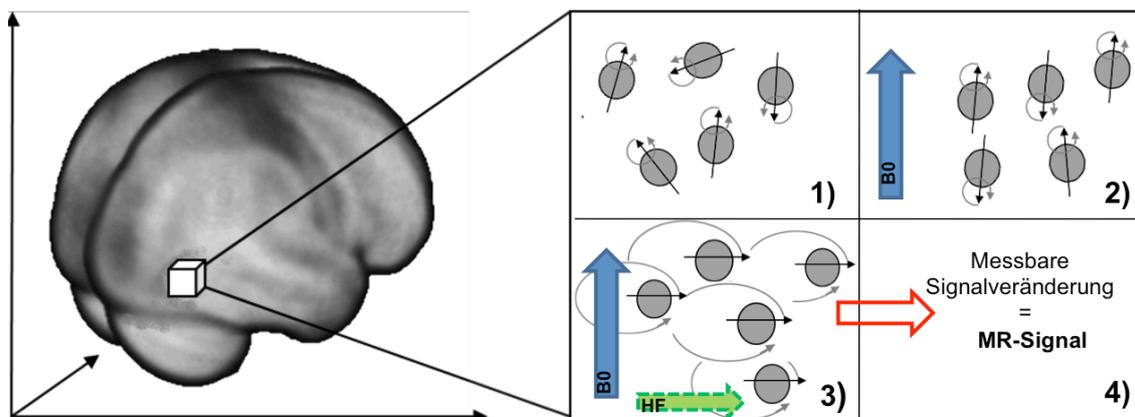


Abbildung 2: Grundlagen der MRT

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen haben einen Eigendrehimpuls (Spin) und sind dadurch magnetisch (rechts, 1); wird ein starkes magnetisches Feld (B_0) angelegt, richten sich einige Kerne in Richtung dieses Feldes aus (rechts, 2); durch das kurzzeitige Anlegen eines Hochfrequenzradiopulses (HF), orthogonal zu B_0 , werden die Kerne ausgelenkt (rechts, 3); hierdurch wird in den Empfängerspulen eine elektrische Spannung induziert, die als MR-Signal gemessen werden kann (rechts, 4). Durch das Anlegen magnetischer Gradienten kann die Signalintensität örtlich definiert in Volumenelementen (Voxel) gemessen und so ein dreidimensionales Bild generiert werden (links).

1.3.2. Grundlagen des BOLD-Kontrasts

Funktionelle MRT auf Grundlage des BOLD-Kontrasts beruht auf den Tatsachen, dass erstens, wie in 1.2.2.3. erwähnt, die neuronale Aktivität von Gehirnregionen mit ihrer Durchblutung und Oxygenierung korreliert (Heeger & Ress, 2002; Roy & Sherrington, 1890) und zweitens, oxygeniertes und desoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben (Pauling & Coryell, 1936). Oxygeniertes Hämoglobin verursacht im Gegensatz zu desoxygeniertem Hämoglobin keine Inhomogenitäten im umgebenden Magnetfeld (Thulborn et al., 1982). Im Rahmen einer neuronalen Aktivierung kommt es zu einer kurzzeitigen Überversorgung des aktivierten Gehirnbereichs mit oxygeniertem Blut, das dann auch in den abführenden Gefäßen erscheint und dort zu einer Änderung der Relation von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut führt (siehe Abbildung 3). Daher kann Blut als natürliches Kontrastmittel dienen, um Regionen mit neuronaler Aktivität zu identifizieren (Cohen & Bookheimer, 1994). Der entscheidende energieverbrauchende Prozess, der diese Hyperperfusion induziert, ist die Aktivität an neuronalen Synapsen (Lauritzen, 2001; Logothetis et al., 2001). Die Durchblutungssteigerung in Folge von Gehirnaktivität findet leicht verzögert statt, das gemessene BOLD-Signal erreicht sein Maximum somit erst nach ca. 6-12 Sekunden (Logothetis, 2002) und wird im Wesentlichen in den abführenden Gefäßen der aktivierten Region („downstream“) detektiert. Die auf diese Weise induzierten Signalveränderungen sind sehr klein (im Bereich von 0,5-3%) und es sind daher zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses multiple Messungen erforderlich. Die räumliche Auflösung beträgt üblicherweise ca. 2-3 mm in jeder Raumrichtung (Matthews, 2002).

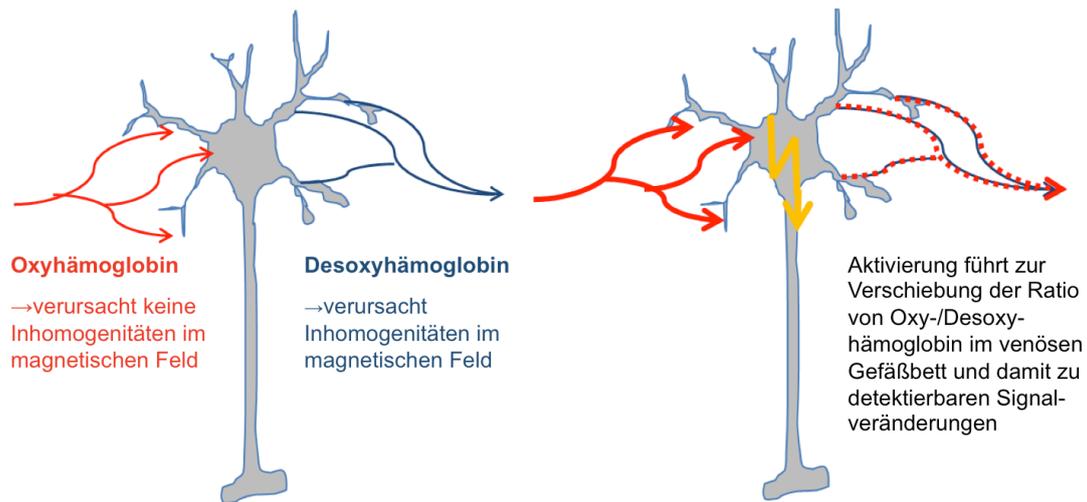


Abbildung 3: BOLD-Kontrast

Der BOLD-Kontrast beruht darauf, dass (1, links) Desoxyhämoglobin im Gegensatz zu Oxyhämoglobin zu lokalen Inhomogenitäten im magnetischen Feld führt und dass (2, rechts) die Durchblutung und die Oxygenierung eines Gehirnareals bei dessen Aktivität ansteigen. Dadurch kann Blut als natürliches Kontrastmittel dienen, neuronale Aktivität einzelner Gehirnareale nachzuweisen.

Abbildung modifiziert nach Wilke et al., 2003.

1.3.3. Design von fMRT-Aufgaben

Die meisten fMRT-Experimente basieren auf relativen Signalveränderungen zwischen zwei Bedingungen. Es ist daher unbedingt notwendig, die für das Experiment verwendeten Aufgaben sorgfältig zu entwickeln.

Im oft genutzten „Block-Design“ besteht eine Aufgabe klassischerweise aus einer aktiven und einer Ruhe- bzw. Kontrollbedingung.

Die aktive Bedingung soll neuronale Aktivität in den interessierenden Gehirnarealen hervorrufen: Beispielsweise verlangt eine Sprachaufgabe von Probanden, ein Wort zu hören und es einer semantischen Kategorie zuzuordnen (North American animal task, Binder et al., 1995).

Die Kontrollbedingung beinhaltet alle Aspekte, die bezüglich der Fragestellung nicht von Interesse sind, und sollte dabei zu keiner Aktivierung in der interessierenden Region führen (da sonst der Unterschied zwischen den Bedingungen in den relevanten Arealen verringert würde). In dem Beispiel wird

die auditorische Stimulation in beiden Bedingungen beibehalten (wodurch im Kontrast im auditorischen Kortex keine Unterschiede zwischen den Bedingungen bestehen), während die Sprachverarbeitung und die semantische Entscheidungsfindung nur in der aktiven Bedingung enthalten ist (wodurch im Kontrast typischerweise eine Aktivierung im linken Frontallappen darstellbar ist).

Durch eine Kontrastierung der aktiven- mit der Kontrollbedingung ist es so möglich, eine Darstellung der interessierenden Funktionen zu erhalten (Donaldson & Buckner, 2002).

Tabelle 1: Gestaltung einer fMRT-Aufgabe am Beispiel des North American Animal Task (Binder et al., 1995)

Durch eine geeignete Auswahl der in der aktiven Bedingung und in der Kontrollbedingung benötigten Funktionen und die Kontrastierung der aktiven- mit der Kontrollbedingung, können diejenigen Gehirnareale dargestellt werden, die allein durch eine interessierende Funktion (hier z.B. Sprachverarbeitung) aktiviert werden.

Aktive Bedingung		Kontrollbedingung
Auditorische Stimulation	=	Auditorische Stimulation
Sprachverarbeitung	≠	-
↓		
Sprachverarbeitung	>	

Im „Block-Design“ werden Blöcke mit einer bestimmten Anzahl an Wiederholungen einer Bedingung hintereinander gestellt. Die theoretische Überlegung dahinter ist, dass sich neuronale Aktivität aufsummiert und bei Erreichen eines stabilen kognitiven Zustands keine Wechselwirkungen mit anderen Einflüssen stattfinden. Das „Block-Design“ ist ein robustes und effizientes Design, hat jedoch den möglichen Nachteil der Erwartungsbildung und der Habituation (Habel & Fink, 2007).

Eine weitere gängige Möglichkeit zum Design eines fMRT-Experiments ist das „Event-Related-Design“. Hier werden einzelne Stimuli mit einem zeitlichen Mindestabstand präsentiert und dabei jeweils Einzelaktivierungen gemessen. Hierfür ist keine explizite Kontrollbedingung nötig, da jeweils die einzelnen

Signalabweichungen vom Ruhezustand gemessen werden. Vorteile dabei sind beispielsweise, dass die zeitliche Auflösung deutlich besser ist als im „Block-Design“ und dass die Stimuli randomisiert präsentiert werden können, was eine Habituation oder Erwartungsbildung verhindert. Die Sensitivität von Paradigmen im „Event-Related-Design“ ist jedoch deutlich geringer als die im „Block-Design“ (Habel & Fink, 2007), was im Umkehrschluss meist deutlich längere Messzeiten bedingt.

Je nach Fragestellung bieten demnach beide Designs Vor- und Nachteile.

1.3.4. Praktische Durchführung einer fMRT-Untersuchung

In der Praxis ist es vor einer fMRT-Untersuchung zunächst unbedingt nötig, die Probanden auf Kontraindikationen für eine Untersuchung im MR-Tomographen zu screenen. Das starke Magnetfeld im Raum des Tomographen macht es höchst gefährlich, Gegenstände aus Metall im oder am Körper zu haben (z.B. Stents, Prothesen oder Metallsplitter), da diese sich bewegen oder erhitzen können. Auch für Personen mit Geräten, die elektrisch oder magnetisch aktiviert werden können (z.B. Herzschrittmacher), ist der Zutritt gefährlich und streng verboten. Schwangere Frauen dürfen im Allgemeinen für wissenschaftliche Fragestellungen nicht untersucht werden, da bislang nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte, dass bei einer MR-Untersuchung für das ungeborene Kind keine Gefahr besteht. Bestehen keine Kontraindikationen muss die zu untersuchende Person nach ausführlicher Aufklärung zunächst in die Untersuchung einwilligen. Bei Untersuchungen an Kindern (siehe 1.4.) muss zudem auch mindestens ein Elternteil der Untersuchung zustimmen (Stellungnahme der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen, 2004).

Vor dem Betreten des Tomographen-Raumes werden alle metallenen Gegenstände (z.B. Schlüssel, Haarspangen) oder magnetischen Datenträger (z.B. Scheckkarten) abgelegt (Priebe & Schneider, 2007). Die zu untersuchende Person wird auf einer Liege bequem gelagert und in den Tomographen gefahren. Um Hörschädigungen durch die Lautstärke während

der Messungen zu vermeiden, ist darauf zu achten, dass ein Gehörschutz getragen wird. Die Enge im Tomographen kann für klaustrophobisch veranlagte Personen schwer zu ertragen sein und einen Abbruch der Untersuchung bzw. (für klinisch indizierte Untersuchungen) eine Sedierung des zu Untersuchenden nötig machen. Um sich auch während der Messungen im Notfall verständigen zu können, hat jeder Patient oder Proband eine Notfallklingel in Reichweite. Für funktionelle Messungen ist in vielen Fällen eine auditorische oder visuelle Stimulation nötig, welche mit MR-tauglichen Apparaten präsentiert werden muss. Oft ist es für funktionelle Messungen zudem nötig, ein MR-taugliches System zu haben, mit dem Antworten detektiert werden können. Wichtig, insbesondere bei fMRT-Untersuchungen, ist, dass der Patient oder Proband ruhig liegt, da auch kleine Bewegungen zu Artefakten in den aufgenommenen Daten führen. Nachdem die zu untersuchenden Personen nach der Beendigung der MR-Untersuchung aus dem Tomographen geholt wurden, sollte in der Regel ein abschließendes Gespräch stattfinden.

1.4. fMRT bei Kindern

1.4.1. Möglichkeiten

Wie in 1.2.3.3.3. erwähnt, ist die fMRT heute vielmals die Methode der Wahl zur Untersuchung kindlicher Hirnfunktionen. Sie wird zunehmend sowohl im klinischen Kontext als auch im Rahmen von Forschungsvorhaben angewandt.

Im klinischen Kontext werden pädiatrische fMRT-Untersuchungen vor allem für prä-operative Entscheidungen und die Planung von Gehirnoperationen, beispielsweise aufgrund von Tumoren oder Epilepsie, genutzt. Die Möglichkeit wichtige sensorische, motorische und kognitive Funktionen vor einer Gehirnoperation zu lokalisieren, ist ein wesentlicher Fortschritt (Binder, 2011; Duchowny, 2000; Gaillard et al., 2004; Medina et al., 2005). Diese hochrelevante Anwendung soll hier jedoch nicht weiter diskutiert werden.

Bisherige wissenschaftliche Studien lieferten bereits einige sehr aufschlussreiche Ergebnisse zur physiologischen Hirnreifung. So wurden zum Beispiel Erkenntnisse zur Entwicklung und Lokalisation von Sprachfunktionen (Everts et al., 2009; Holland et al., 2001), von mathematischen und visuell-räumlichen Funktionen (De Smedt et al., 2011; Eslinger et al., 2009; Everts et al., 2009) oder von Aufmerksamkeit (Epstein et al., 2009) aus fMRT-Studien gewonnen. Andere Studien gaben beispielsweise Hinweise zu distinkten neurobiologischen Defiziten bei bestimmten neuropsychiatrischen Störungen (Bird et al., 2006). Auch die in der Einleitung erwähnten Fähigkeiten des kindlichen Gehirns zur Reorganisation nach Läsionen (Staudt et al., 2002, 2004, 2010) wurden mithilfe von fMRT-Studien untersucht.

Anhand der Beispiele wird deutlich, welches Potential darin liegt, mit fMRT die normale und abnormale Entwicklung des Gehirns weiter zu untersuchen.

1.4.2. Herausforderungen

Obwohl die fMRT bei Kindern immer häufiger eingesetzt wird und es in den vergangenen Jahren einige Verbesserungen der Methode gab, ist es noch immer eine große Herausforderung, pädiatrische fMRT-Daten aufzunehmen, zu analysieren und sie richtig zu interpretieren (Berl et al., 2006; Freilich & Gaillard, 2010; O'Shaughnessy et al., 2008; Wilke et al., 2003; Yerys et al., 2009; Yuan et al., 2010). Jeder einzelne Schritt der Planung, der Durchführung und der Analyse einer pädiatrischen fMRT-Studie muss auf die besondere Probandengruppe Kinder abgestimmt sein. Hier besonderes Augenmerk auf verschiedene kritische Aspekte zu legen, erhöht die Chance erheblich, verwertbare Daten und verlässliche Aussagen zu erhalten.

1.4.2.1. Design einer pädiatrischen fMRT-Aufgabe

Für die Entwicklung pädiatrischer fMRT-Aufgaben, ist es zunächst wichtig zu bedenken, dass keine Fähigkeiten verlangt werden dürfen, die Kinder noch nicht erlangt haben (wie z.B. Lesen, DeGuibert et al., 2010; Freilich & Gaillard, 2010; O'Shaughnessy et al., 2008).

Zudem ist darauf zu achten, dass die Aufgabe weder zu leicht, noch zu schwer ist. Zu leichte Aufgaben führen zu zu geringer Aktivierung und die Kinder langweilen sich im MR-Tomographen. Zu schwere Aufgaben können entweder für Kinder gar nicht lösbar sein, was zur Frustration führt, oder aber nur unter deutlich größerer Anstrengung als bei Erwachsenen oder älteren Kindern. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass eine höhere Komplexität einer Aufgabe zu stärkerer Aktivierung führt, bzw. sogar andere (homologe) Areale mitaktiviert werden (Gaillard et al., 2001a in Sprachaufgaben). Um die Entwicklung von bestimmten Funktionen im Laufe des Lebens zu untersuchen, wäre es wünschenswert, eine longitudinale Studie mit ein und der selben Probandengruppe durchführen zu können (Längsschnittstudien; Berl et al., 2006). Da solche Studien bisher aber noch große Ausnahmen sind (Szaflarski et al., 2006b, 2012), werden in Studien meist Probanden unterschiedlichen Alters verglichen (Querschnittstudien).

Es ist aus diesen Gründen von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit, fMRT-Aufgaben für Kinder auf einem angepassten Schwierigkeitsniveau zu konzipieren.

Beim Design einer fMRT-Aufgabe spielt zudem auch die sorgfältige Entwicklung der Kontrast-(d.h. Ruhe- oder Kontroll-) Bedingung eine wichtige Rolle (siehe auch 1.3.3.). Da es vor allem für Kinder schwierig ist, in einer Ruhebedingung komplett ruhig zu bleiben und sich nicht kognitiv anzustrengen (z.B. in einer Wortgenerierungsaufgabe nicht auch während der Ruhebedingung Worte zu generieren), muss hier eine entsprechend angepasste Kontrollbedingung entwickelt werden (Berl et al., 2006). Funktionelle MRT-Experimente beruhen, wie in 1.3.3. erwähnt, auf relativen Signalveränderungen zwischen zwei Bedingungen. Insbesondere in Studien, die zwei Gruppen (z.B. Kinder und Erwachsene) vergleichen, ist es daher wichtig, in Konzeption und Analyse zu bedenken, dass auch eine Kontrollbedingung bei verschiedenen Gruppen zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern bzw. Aktivierungsstärken führen kann (Church et al., 2010).

Sowohl in der aktiven- als auch in der Kontrollbedingung ist es sinnvoll, eine visuelle Stimulation zu verwenden, da dies die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsartefakten verringert (Yuan et al., 2010).

Die Länge der fMRT-Aufgaben, und damit die im Tomographen verbrachte Zeit, ist einer der wichtigsten limitierenden Faktoren, in pädiatrischen fMRT-Studien verwertbare Daten zu erhalten (Yerys et al., 2009). Daher ist es besonders wichtig, die Aufgaben möglichst kurz zu halten.

1.4.2.2. Vorbereitung der Kinder und Datenaufnahme

Wie in 1.3.4. beschrieben, ist das Umfeld während einer fMRT-Untersuchung sehr technisch, laut, eng, eventuell einschüchternd und damit wenig kinderfreundlich. Während der Durchführung einer Studie kann es daher vorkommen, dass Kinder sich weigern, sich in den Tomographen zu legen, sie nicht kooperieren können oder im Tomographen Angst bekommen. Immer wieder haben vor allem jüngere Kinder Schwierigkeiten, komplett ruhig zu liegen, was jedoch aufgrund der hohen Störanfälligkeit durch Bewegung in der fMRT besonders wichtig ist (Freilich & Gaillard, 2010; O'Shaughnessy et al., 2008; Yerys et al., 2009). Es ist deshalb notwendig, die Kinder vor einer Messung gründlich und geduldig vorzubereiten und sicherzustellen, dass sie sich während der Messung wohlfühlen (Byars et al., 2002; Wilke et al., 2003). Bei der Vorbereitung können sogenannte Spiel- (oder „Mock“-Tomographen oder auch das Simulieren der Untersuchung mit einer Puppe hilfreich sein. Um den Kindern dabei zu helfen, während der Messungen still zu liegen, hat es sich als hilfreich erwiesen, ihnen während der anatomischen Messungen (während denen sie keine Aufgabe zu bearbeiten haben) beispielsweise einen Film zu zeigen (Wilke & Holland, 2008) und für die funktionellen Messungen, wie oben erwähnt, visuelles Stimulationsmaterial zu verwenden.

Auch während der Messungen ist eine gute Organisation essentiell, um die im Tomographen verbrachte Zeit minimal zu halten (Yerys et al., 2009).

1.4.2.3. Analyse einer pädiatrischen fMRT-Studie

Während der Datenverarbeitung muss berücksichtigt werden, dass das Gehirn eines Kindes während der Entwicklung erhebliche Veränderungen durchläuft (Berl et al., 2006). Aus diesem Grund können die Standard-Referenzdaten (die auf Bildgebungsdaten von Erwachsenen beruhen) in der Analyse pädiatrischer Datensätze nicht verwendet werden und es sollten stattdessen geeignete pädiatrische Referenzdaten eingesetzt werden (Wilke et al., 2002, 2008).

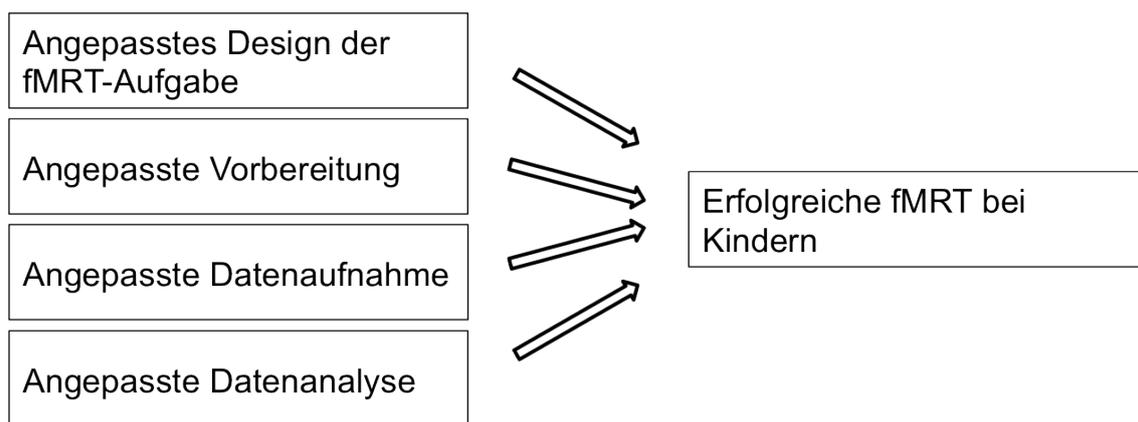


Abbildung 4: Notwendigkeit der Anpassung jedes einzelnen Schrittes einer pädiatrischen fMRT-Studie

1.5. Idee der zweifach nutzbaren Aufgabe

Wie in 1.4.2.1. und 1.4.2.2. beschreiben, ist es erstrebenswert, die Zeit, die Kinder im MR-Tomographen verbringen, kurz zu halten. Daher erscheint die Idee, eine Aufgabe zu entwickeln, mit der zwei verschiedene Funktionen untersucht werden können, vielversprechend.

Bislang wurden schon zwei ähnliche kognitive Funktionen (die Unterdrückung einer Antwort und die Ausblendung irrelevanter Informationen) mit einer dritten gemeinsamen Kontrollaufgabe untersucht (Bunge et al., 2002). Außerdem wurde in einer Studie eine motorische Aufgabe als Kontrollbedingung für eine

kognitive Aufgabe (und umgekehrt) verwendet (Holland et al., 2001). Bisher wurden aber noch nicht zwei kognitive Funktionen in einer Aufgabe so kombiniert, dass die eine Domäne als Kontrollbedingung für die andere Domäne fungiert und beide Kontraste unabhängig voneinander auswertbar sind.

Eine zweifach nutzbare Aufgabe hätte einige Vorteile: Entweder könnten zwei Funktionen in kürzerer Zeit untersucht werden, was insbesondere bei jüngeren Kindern zu einer höheren Zahl erfolgreich durchgeführter Studien führen könnte (Yerys et al., 2009). Alternativ könnte eine Funktion mit zwei verschiedenen Aufgaben untersucht werden, ohne dafür zusätzliche Zeit im Tomographen zu benötigen. Die Relevanz dieser Mehrfach-Untersuchung einer Funktion wurde in den vergangenen Jahren von einigen Autoren im Bezug auf Sprachfunktionen betont (DeGuibert et al., 2010; Gaillard et al., 2004; Wilke et al., 2010).

Sprachliche und visuell-räumliche Funktionen, sowie ihre Interaktionen sind insbesondere bei von frühkindlichen Hirnläsionen betroffenen Kindern von großem Interesse (Everts et al., 2010; Lidzba et al., 2006a,b; Staudt et al., 2002). Die Kombination der Untersuchung dieser beiden Funktionen war die Hauptmotivation der durchgeführten Studie. Auf beide Domänen soll daher im Folgenden näher eingegangen werden.

1.6. Sprachliche Funktionen

Sprache, als eine für menschliche Interaktionen essentielle Funktion, wurde bislang mit verschiedenen Methoden ausgiebig untersucht.

Zunächst wurden in Läsionsstudien (in erster Linie sind hier die Studien von Broca und Wernicke zu nennen; Price, 2000) und durch direkte kortikale

Stimulation (z.B. Ojemann, 1979) wichtige Erkenntnisse gewonnen: Areale im linken inferioren Frontallappen wurden als mit produktiven Sprachfunktionen assoziierte Areale (bekannt als Broca-Areal) und Regionen im Gyrus temporalis superior als mit sensorischen Sprachfunktionen assoziierte Areale (bekannt als Wernicke-Areal) identifiziert. Diese Erkenntnisse konnten später auch in zahlreichen funktionellen Neurobildgebungsstudien bestätigt und erweitert werden. Dabei ist heute allgemein anerkannt, dass es sich nicht um einzelne mit Sprachfunktionen assoziierte Areale handelt, sondern dass beispielsweise der Sprachproduktion Netzwerke zugrunde liegen, die frontale und temporale Strukturen beinhalten (Price et al., 2010).

Sprachfunktionen bei Kindern wurden in funktionellen Neurobildgebungsstudien beispielsweise mit fMRT (z.B. deGuibert et al., 2010; Everts et al., 2009; Holland et al., 2001; Wilke et al., 2006) untersucht und es zeigten sich hierbei ähnliche Aktivierungsmuster wie bei Erwachsenen. Es gibt aber auch eine Reihe von wichtigen Unterschieden. So besteht in der Frage nach der Entwicklung der Lateralisierung von Sprachfunktionen noch eine gewisse Unsicherheit: Schon initial scheint eine linksseitige Dominanz zu bestehen, was Dehaene-Lambertz et al. (2002) durch die Untersuchung von drei Monate alten Säuglingen zeigen konnten. Während einige Autoren für eine Entwicklung der Lateralisierung als Funktion des Alters argumentieren (Everts et al., 2009; Holland et al., 2001; Ressel et al., 2008; Szaflarski et al., 2006b), und auch in sehr großen Studien mit Probanden zwischen 5 und 67 Jahren eine klare Änderung der Lateralisierung als Funktion des Alters gezeigt werden konnte (Szaflarski et al., 2006a), finden andere hier keine signifikante Korrelation (Gaillard et al., 2003; Wood et al., 2004).

Hochinteressant ist in dem Zusammenhang, dass sich Sprachfunktionen nach frühkindlichen Hirnläsionen von der linken in die rechte Hemisphäre verlagern können (Lidzba et al., 2006a,b, 2008; Staudt et al., 2001, 2002; Tillema et al., 2008; Wilke et al., 2010). Funktionell kommt es hierbei zu nur diskreten Beeinträchtigungen der Sprache (Schwilling et al., 2012). Die Mechanismen

dieser Kompensationsfähigkeit des sich entwickelnden Gehirns sind allerdings weiterhin nur inkomplett verstanden.

1.7. Visuell-räumliche Funktionen

Visuell-räumliche Funktionen umfassen verschiedene Fähigkeiten, wie zum Beispiel das Erkennen von Bildern, das Richten visuell-räumlicher Aufmerksamkeit, räumliches Wissen und räumliches Denken (Ellis & Young, 1991)

Ursprünglich wurde anhand von Läsionsstudien gefolgert, dass visuell-räumliche Funktionen rechts-posterior lokalisiert sind (Newcombe & Russell, 1969, Newcombe et al., 1987). Außerdem wurde hypothetisiert, dass es getrennte, aber räumlich beieinanderliegende Systeme zur Objekterkennung und zur Raumwahrnehmung geben muss: Mishkin & Ungerleider (1982) beschrieben zwei klassische Systeme - ein ventrales System für die Objektidentifikation und ein dorsales System für die räumliche Einordnung. Dass diese Systeme von okzipito-temporo-parietalen Strukturen getragen werden, ist heute allgemein anerkannt (Kravitz et al., 2011). In der kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit von Kravitz et al. (2011) wird das dorsale, ursprünglich als „wo“-System bezeichnete System und seine Fortführungen, weiter aufgeschlüsselt und dabei ein parieto-präfrontales System für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis, ein parieto-prämotorisches System für visuell gesteuerte Handlungen und ein parieto-medio-temporales System für räumliche Navigation beschrieben.

Auch die funktionelle Bildgebung wurde und wird zur Untersuchung von visuell-räumlichen Funktionen eingesetzt. Hierfür werden verschiedene Aufgaben genutzt, die auf visueller Suche (z.B. Makino et al., 2004; Nobre et al., 2003), zwei- oder dreidimensionaler mentaler Rotation mit nachfolgendem Mustervergleich („mental rotation“; z.B. Alivisatos & Petrides, 1997; Booth et al.,

2000; Carpenter et al., 1999; Clements-Stephens et al., 2009; Cohen et al., 1996; 1997; Ng et al., 2001), dem Vergleich der Orientierung zweier Linien („judgement of line orientation“; z.B. Clements-Stephens et al., 2008; Ng et al., 2001) oder dem Erinnern der Lokalisation eines Objekts (z.B. Groen et al., 2011; Klingberg et al., 2002; Kwon et al., 2002; Scherf et al., 2006) beruhen. Es muss in dem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die erwähnten Aufgaben jeweils nur einen Teilbereich und nicht das gesamte Spektrum der visuell-räumlichen Funktionen abdecken. Zudem ist zu bedenken, dass in bildgebenden Studien keine Aussage über die Strategie, die einzelne Probanden zur Lösung einer Aufgabe anwandten, gemacht werden kann (Baddeley, 2009; Berl et al., 2006).

In PET- (z.B., Harris et al., 2000 [„mental rotation“]) und fMRT-Studien wurden mit verschiedenen Aufgabenstellungen (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997 [„mental rotation“]; Carpenter et al., 1999 [„mental rotation“]; Cohen et al., 1996 [„mental rotation“]; Ng et al., 2001 [„judgement of line orientation“ und „mental rotation“]; Nobre et al., 2003 [visuelle Suche]) (hoch)parietale Strukturen als beteiligt an der Lösung visuell-räumlicher Problemstellungen bei Erwachsenen beschrieben. Einige Autoren (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997 [„mental rotation“]; Cohen et al., 1996 [„mental rotation“]; Ditunno & Mann, 1990 [„mental rotation“]; Ng et al., 2001 [„mental rotation“ und „judgement of line orientation“]; Newcombe et al., 1987 [Läsionsstudien]; Nobre et al., 2003 [visuelle Suche]) beschreiben zudem eine Beteiligung des frontalen Augenfeldes.

Die Lateralisierung von visuell-räumlichen Funktionen wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Obwohl Läsionsstudien zeigten, dass eine rechtshemisphärische Läsion zu Störungen im Bereich visuell-räumlicher Funktionen führt (Ditunno & Mann, 1990; Karnath & Rorden, 2012; Newcombe & Russell, 1969; Newcombe et al., 1987), lässt sich in funktionellen Bildgebungsstudien keine eindeutige Zuordnung der Lateralisierung erkennen. Während viele Autoren für eine zumindest überwiegend rechtshemisphärische Aktivierung argumentieren (z.B. Fink et al., 2001; Harris et al., 2000; für eine

Übersichtsarbeit siehe Vogel et al., 2003), gibt es auch Studien, die für eine linksseitige (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997) oder eine bilaterale Aktivierung sprechen (z.B. Booth et al., 2000; Cohen et al., 1996; Jordan et al., 2001).

Ng et al. (2000) sprechen von einer rechts-hemisphärischen Führung und einem Anstoß („kick-starting“), jedoch von bilateralen Beteiligungen zur visuell-räumlichen Verarbeitung. Carpenter et al. (1999) und Corballis (1997) argumentieren für eine zunehmende Bilateralität mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der zu bearbeitenden Aufgabe.

Bei Kindern wurden in mehreren Bildgebungsstudien ähnliche Aktivierungsmuster wie bei Erwachsenen gefunden (Booth et al., 2000 [„mental rotation“]; Clements-Stephens et al., 2008, 2009 [„judgement of line orientation“]; Everts et al., 2009 [visuelle Suche]; Lidzba et al., 2006a [visuelle Suche]; Klingberg et al., 2002 [Erinnern der Lokalisation eines Objekts]; Kwon et al., 2002 [Erinnern der Lokalisation eines Objekts]; Scherf et al., 2006 [Erinnern der Lokalisation eines Objekts]). Im Bezug auf die Entwicklung visuell-räumlicher Funktionen fand sich in der Mehrzahl der Studien eine mit zunehmendem Alter deutlichere Fokussierung der Aktivierung auf auch bei Erwachsenen mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierte Areale (z.B. Bunge & Wright, 2007; Durston & Casey, 2006; Klingberg et al., 2002; Kwon et al., 2002; Scherf et al., 2006). Everts et al. (2009) argumentieren auch bei visuell-räumlichen Funktionen für eine Zunahme der Lateralisierung nach rechts als Funktion des Alters. Interessant ist hier, dass, wie in 1.4.2.1. erwähnt, eine erhöhte Anstrengung zur Lösung einer Aufgabe zu ausgedehnteren und bilateraleren Aktivierungen führen kann. Auch Carpenter et al. (1999) und Corballis (1997) argumentieren, wie oben erwähnt, für eine zunehmend bilaterale Aktivierung mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der visuell-räumlichen Aufgaben. Rubia et al. (2010) beschreiben in einer Studie, in der die Richtung visuell-räumlicher Aufmerksamkeit bei Kindern untersucht wird, eine „Frontalisierung“ der Aktivierung mit zunehmendem Alter. Dies wurde als Hinweis auf eine Reifung des frontalen Kortex interpretiert. Neben einer Reifung der zur Aufgabenlösung benötigten neuronalen Netzwerke könnte, wie oben

erwähnt, auch eine andere Strategie in der Aufgabenlösung zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern bei Kindern verschiedener Altersstufen führen (Berl et al., 2006; Durston & Casey, 2006; Jansen-Osmann & Heil, 2007), so dass der direkte Vergleich von Aktivierungsmustern zwischen Kindern und Erwachsenen nicht trivial ist (Chuch et al., 2010).

Von ganz besonderem Interesse sind visuell-räumliche Funktionen wieder im Kontext von unilateralen Läsionen des Gehirns, da sie mit reorganisierten Sprachfunktionen interagieren können (Lidzba et al., 2006a, b). Auch aus diesem Grund ist die kombinierte Untersuchung der beiden Funktionen sehr reizvoll.

1.8. Lokal etablierte Aufgaben zur Untersuchung von sprachlichen und visuell-räumlichen Funktionen

Die Tübinger Arbeitsgruppe für Experimentelle Pädiatrische Neurobiologie ist sehr erfahren darin, fMRT-Untersuchungen bei Kindern durchzuführen und hat in der Vergangenheit mehrere kinderfreundliche Aufgaben entwickelt, um sprachliche und visuell-räumliche Funktionen zu untersuchen (Lidzba et al., 2006a; Wilke et al., 2005, 2006). Die in dieser Arbeit verwendeten Aufgaben sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

1.8.1. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe

Eine Aufgabe zur Untersuchung der Sprachdomäne ist die Vokal-Identifikations-Aufgabe (VIT, Vowel Identification Task, Wilke et al., 2006; vgl. Abbildung 5, unten). Die VIT wurde schon mehrfach erfolgreich genutzt, um mithilfe von fMRT mit Sprachproduktion assoziierte Areale in verschiedenen Gruppen von Kindern darzustellen (Everts et al., 2009; Wilke et al., 2006, 2010). Außerdem wurde sie erfolgreich für MEG-Studien modifiziert (Ressel et al., 2006, 2008).

In der aktiven Bedingung sollen Kinder entscheiden, ob im Namen eines ihnen visuell präsentierten Objektes ein bestimmter Vokal vorkommt (es handelt sich immer um das „i“). Zur Aufgabenlösung ist eine interne Wortgenerierung und phonologische Analyse des Namens des gesehenen Objektes nötig, welche zu einer Aktivierung in sprachproduzierenden Arealen im linken inferioren Frontallappen führt (Wilke et al., 2006).

Die Bearbeitung der Aufgabe beruht auf phonologischer Analyse und benötigt daher keine Kenntnisse der Schriftsprache; sie wurde bereits von Kindern im Alter von sechs Jahren erfolgreich absolviert (Wilke et al., 2006).

In der Kontrollbedingung sollen zwei komplexe, nicht benennbare Muster miteinander verglichen werden und die Kinder sollen entscheiden, ob ein Muster „wie ein Puzzlestück“ in das andere hineinpasst.

Während die Aufgabe regelmäßig und erfolgreich genutzt wird, indem die aktive Bedingung mit der Kontrollbedingung kontrastiert wird, wurde die Kontrastierung Kontrolle > aktiv noch nie systematisch analysiert.

1.8.2. Die Visuelle-Such-Aufgabe

Der derzeitige lokale Goldstandard zur Untersuchung visuell-räumlicher Funktionen bei Kindern ist die Visuelle-Such-Aufgabe (VST, Visual Search Task; Lidzba et al., 2006a; vgl. Abbildung 6, unten). Die VST wurde schon mehrfach erfolgreich genutzt, um mithilfe von fMRT mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierte Areale in verschiedenen Gruppen von jungen Erwachsenen und Kindern darzustellen (Everts et al., 2009, 2010; Lidzba et al., 2006a).

In der aktiven Bedingung sollen Probanden entscheiden, ob zwei komplexe Abbildungen (Rey-Osterrieth-Figuren; Rey, 1941) identisch sind, oder ob in einer der Abbildungen ein Element fehlt. Zur Aufgabenlösung ist das ständige Verlagern visueller Aufmerksamkeit sowie das visuelle Arbeitsgedächtnis

erforderlich. Dies führt zu Aktivierung in mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Arealen in bilateralen, hochparietalen Arealen (Lidzba et al, 2006a).

In der Kontrollbedingung soll lediglich die Ausrichtung von zwei (in diesem Fall identischen) Rey-Osterrieth-Figuren verglichen werden.

Die Bearbeitung dieser Aufgabe, insbesondere der aktiven Bedingung, ist anspruchsvoll und erfordert einen hohen Grad an Aufmerksamkeit. Obwohl die VST bei kognitiv nicht beeinträchtigten Kindern und Erwachsenen mehrfach erfolgreich eingesetzt werden konnte, bleibt daher zu bedenken, dass jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder Schwierigkeiten mit der Bearbeitung dieser komplexen Aufgabe haben könnten.

1.9. Hypothese der Studie

Die Hypothese der vorliegenden Studie war, dass für den Mustervergleich in der Kontrollbedingung der (als Sprachaufgabe bereits etablierten) VIT visuell-räumliche Funktionen benötigt werden. Somit müssten diese durch eine Kontrastierung mit der aktiven Bedingung lokalisiert werden können.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde eine Aktivierung bei der Kontrastierung der ursprünglichen Kontrollbedingung mit der aktiven Bedingung in mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Arealen (hochparietal und eventuell in frontalen Augenfeldern [Alivisatos & Petrides, 1997; Carpenter et al., 1999; Cohen et al., 1996; Ditunno & Mann, 1990; Harris et al., 2000; Ng et al., 2001; Newcombe et al., 1987]) erwartet.

In der vorliegenden Studie bearbeitete eine große Gruppe gesunder Kinder die VIT, sowie die VST als Referenzaufgabe für visuell-räumliche Funktionen. Die Aktivierung Kontrollbedingung>aktive Bedingung (KB>AB) der VIT wurde mit dem Aktivierungsmuster der VST verglichen, wobei ein vergleichbares Aktivierungsmuster erwartet wurde.

Bei Zutreffen der Hypothese könnte die VIT als zweifach nutzbare Aufgabe eingesetzt werden, um sprachliche und visuell-räumliche Funktionen zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

An der Studie nahmen 43 gesunde Kinder im Alter von 7,9 bis 17,8 Jahren teil (mittleres Alter $12,0 \pm 2,6$ Jahre). Unter den Teilnehmenden waren 19 Mädchen und 24 Jungen. Die Probanden wurden durch öffentliche Aushänge und Zeitungsartikel rekrutiert. Kinder mit Kontraindikationen für eine Untersuchung im Kernspintomographen wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden in der vorliegenden Studie Kinder ausgeschlossen, die an neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder an Hörstörungen litten, die kognitiv beeinträchtigt waren oder vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren worden waren. Zusätzlich wurden Kinder mit Hinweisen auf eine neonatale Infektion ausgeschlossen. Die Muttersprache aller teilnehmenden Kinder war deutsch. Die Ausschlusskriterien der Studie wurden mit interessierten Eltern in einem Telefoninterview besprochen. Insgesamt konnten 4 interessierte Kinder nicht an der Studie teilnehmen, da sie metallische Implantate hatten (1), an einer neuropsychiatrischen Erkrankung litten (1) oder frühgeboren waren (2). Ein rekrutiertes Kind erschien nicht zu den Messungen.

Für die hier durchgeführten Untersuchungen lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universitätsklinik Tübingen vor. Die Eltern aller teilnehmenden Kinder bestätigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich, dass sie mit den Untersuchungen einverstanden waren und alle Kinder stimmten zu, freiwillig an den Untersuchungen teilzunehmen.

An einem ersten Termin wurde nach erfolgter Aufklärung die MR-Untersuchung durchgeführt. Die anatomischen Bilder wurden von einem erfahrenen Neuroradiologen auf strukturelle Auffälligkeiten hin untersucht.

An einem zweiten Termin wurden alle Kinder mit dem HAWIK IV, der deutschen Version der Wechsler Intelligence Scale für Kinder, neuropsychologisch untersucht (Petermann & Petermann, 2007). In diesem Test werden der Gesamt-IQ sowie Intelligenzwerte für die Bereiche Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und

Arbeitsgeschwindigkeit erhoben. Die so erhaltenen Indices sind auf einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 Punkten normiert. Die Händigkeit der Kinder wurde mittels Edinburgh Handedness Inventory (EHI) beschrieben (Oldfield, 1971).

Über die Ergebnisse der Untersuchungen (orientierende Beurteilung der strukturellen MR-Bilder sowie neuropsychologische Testung) erhielten die Teilnehmenden einen schriftlichen Befund.

2.2. Aufgaben

Im MR-Tomographen bearbeiteten die Kinder zwei verschiedene Aufgaben, die VIT (Vokal-Identifikations-Aufgabe, Vowel Identification Task, Wilke et al., 2006) und als Referenzaufgabe für visuell-räumliche Funktionen die VST (Visuelle-Such-Aufgabe, Visual Search Task, Lidzba et al., 2006a).

2.2.1. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe

Ursprünglich wurde die VIT entwickelt, um die vor allem links-hemisphärisch lokalisierten, produktiven Sprachfunktionen bei Kindern zu untersuchen. Die Aufgabe ist im Block-Design mit zwei Bedingungen gestaltet.

Die aktive Bedingung zielt drauf ab, Wortgenerierung und phonologische Verarbeitung zu induzieren. Hierfür wurde den Kindern das Bild eines konkreten Objektes präsentiert (siehe Abbildung 5 für eine beispielhafte Darstellung) und sie sollten entscheiden, ob im Namen des Objektes ein „i“ vorkommt. Den Kindern wurde explizit gesagt, sie sollten darauf achten, wie das Wort klingt und es nicht buchstabieren. War ein „i“ enthalten, sollte ein Knopf gedrückt werden. Die Bilder wurden jeweils für 4 Sekunden präsentiert, zwischen den Bildern war eine Pause von 1 Sekunde, in der nur ein Fixationskreuz und die Erinnerungshilfen (siehe Abbildung 5) zu sehen waren. Jeder Block der aktiven Bedingung beinhaltete sechs Bilder, von denen die Hälfte auf der rechten und die andere auf der linken Seite des Bildschirms abgebildet wurde. Insgesamt dauerte ein Block somit 30 Sekunden.

Die Kontrollbedingung sollte, wie in 1.3.3. erwähnt, alle in der aktiven Bedingung benötigten Funktionen, mit Ausnahme der interessierenden kognitiven Funktion (hier: Wortgenerierung und phonologische Analyse), beinhalten.

Für die verwendete Aufgabe wurden hierfür, basierend auf Fraktalen, abstrakte und nicht benennbare Bilder generiert. Den Kindern wurden zwei Bilder (ein größeres und ein kleineres) präsentiert (siehe Abbildung 5 für eine beispielhafte Darstellung) und sie sollten entscheiden, ob das kleinere Bild „wie ein Puzzlestück“ in das größere passt. Passte das eine Bild in das andere, sollte wieder einen Knopf gedrückt werden.

Es ist zur Bearbeitung der Kontrollbedingung also das Betrachten eines Bildes, ein visueller Mustervergleich und eine Entscheidungsfindung (mit ggf. einem Knopfdruck) nötig, jedoch keine Wortgenerierung oder phonologische Analyse.

Die Präsentationszeiten waren identisch zu denen in der aktiven Bedingung, und auch in der Kontrollbedingung wurden die großen Bilder abwechselnd auf der rechten und linken Seite des Bildschirms präsentiert.

Die gesamte Aufgabe dauerte 5 Minuten 30 Sekunden und beinhaltete sechs Blöcke der Kontrollbedingung und fünf Blöcke der aktiven Bedingung. Zwischen den verschiedenen Bedingungen wurde für 1 Sekunde ein grüner Bildschirm gezeigt, um den Beginn eines neuen Blocks mit der jeweils anderen Bedingung anzuzeigen.

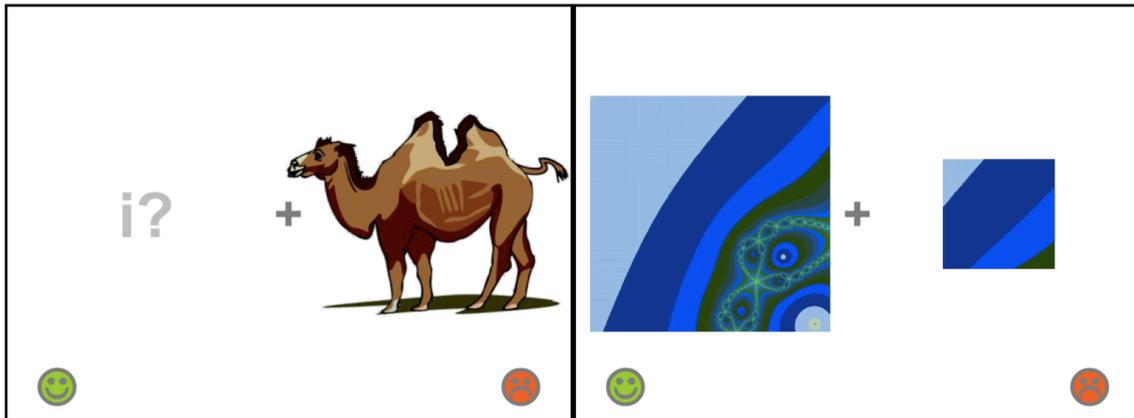


Abbildung 5: Exemplarisches Stimulationsmaterial der Vokal-Identifikations-Aufgabe

In der aktiven Bedingung (links) sollten die Kinder entscheiden, ob im Namen des abgebildeten Objekts ein „i“ vorkommt. In der Kontrollbedingung (rechts) sollten die Kinder entscheiden, ob das kleinere Bild „wie ein Puzzlestück“ in das größere passt. Abbildung modifiziert nach Wilke et al., 2006 und Ebner et al., 2011.

2.2.2. Die Visuelle-Such-Aufgabe

Die VST wurde entwickelt, um visuell-räumliche Funktionen bei Kindern zu untersuchen. Auch diese Aufgabe ist im Block-Design mit zwei Bedingungen gestaltet.

In der aktiven Bedingung wurden den Kindern zwei komplexe Abbildungen (Rey-Osterrieth-Figuren; Rey, 1941) präsentiert (siehe Abbildung 6 für eine beispielhafte Darstellung) und sie sollten entscheiden, ob diese identisch waren oder ob in einer der beiden ein kleines Element fehlte. Wenn ein Element fehlte, sollte ein Knopf gedrückt werden.

In der Kontrollbedingung wurden den Kindern wieder zwei Versionen der Abbildung gezeigt, sie sollten aber lediglich entscheiden, ob die (identischen) Abbildungen gleich ausgerichtet waren, oder ob eine „gedreht war“ (siehe Abbildung 6 für eine beispielhafte Darstellung). Waren die beiden Abbildungen verschieden ausgerichtet, sollte wieder ein Knopf gedrückt werden.

Um sicherzustellen, dass den Kindern klar war, wann welcher Teil der Aufgabe zu bearbeiten war, war der Hintergrund des Bildschirms während der Kontrollbedingung blau, während er während der aktiven Bedingung weiß war.

Erneut wurde der Bildschirm zwischen den beiden Bedingungen (hier für 0,5 Sekunden) grün dargestellt, um den Beginn des nächsten Blocks anzukündigen.

Wieder wurden sechs Blöcke der Kontroll- und fünf Blöcke der aktiven Bedingung aufgenommen. Jeder Block beinhaltete fünf Bilderpaare, die in einer zufälligen Reihenfolge für jeweils 5,5 Sekunden mit einer Pause von 0,5 Sekunden präsentiert wurden. In der Pause waren, wie in der VIT, nur ein Fixationskreuz und die Erinnerungshilfen am unteren Bildrand zu sehen.

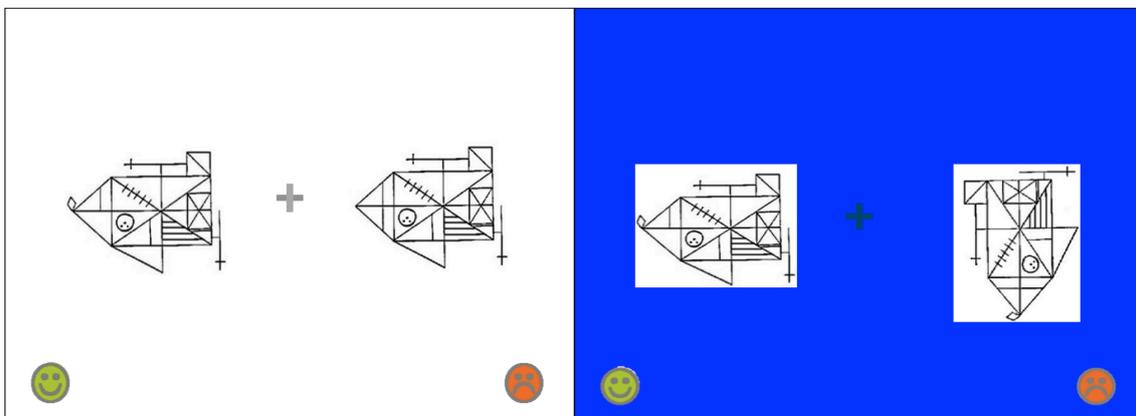


Abbildung 6: Exemplarisches Stimulationsmaterial der Visuellen-Such-Aufgabe

In der aktiven Bedingung (links) sollten die Kinder entscheiden, ob in einer der beiden Figuren „ein Stück fehlt“. In der Kontrollbedingung (rechts) sollten die Kinder entscheiden, ob eine der beiden Figuren eine andere Orientierung hatte als die andere („gedreht ist“).

2.3. Vorbereitung der Probanden

Zur Desensibilisierung der Kinder vor der Untersuchung wurde in den vergangenen Jahren in Tübingen ein festes Schema entwickelt, nach dem auch hier vorgegangen wurde. Die Kinder wurden ausführlich auf die Untersuchung vorbereitet, bevor sie sich in den Tomographen legen sollten (siehe 1.4.2.2., Byars et al., 2002; Wilke et al., 2003). Es wurde ihnen und ihren Eltern genau erklärt, was passieren würde. Dann übten sie die Aufgaben, bis sie sie sicher

verstanden und keine weiteren Fragen mehr hatten. Anschließend wurden Kinder und Eltern (die keine Kontraindikationen aufwiesen) durch den Raum mit dem MR-Tomographen geführt. Bei Kindern, die dies wünschten, konnte auch während der Untersuchung ein Elternteil im Raum anwesend sein.

Bei der Lagerung der Kinder wurde darauf geachtet, sie bequem zu lagern. Um Kopfbewegungen zu minimieren wurde der Kopf mit einem Schaumstoffkissen innerhalb der Kopfspule stabilisiert.

Lagen die Kinder im Tomographen, wurde ihnen vor jeder neuen Aufgabe noch einmal in Form einer standardisierten audiovisuellen Präsentation erklärt, was als nächstes zu tun war. Zwischen den Aufnahmen wurde über Lautsprecher mit den Kindern kommuniziert. Während der anatomischen Messungen wurde den Kindern ein ablenkender Film gezeigt.

2.4. Datenaufnahme

Die Daten wurden im Jahr 2010 mit einem 1,5T-Ganzkörper-MR-Tomographen (Avanto, Siemens Medizintechnik, Erlangen) aufgenommen. Es wurde eine 12-Kanal-Kopfspule verwendet.

Mithilfe der echoplanaren Bildgebung (EPI, „echo planar imaging“) können Schichten in extrem kurzer Zeit ($< 0,1\text{sek}$; Mansfield, 1977) aufgenommen werden. Da in der fMRT eine hohe zeitliche Auflösung erforderlich ist, wurde die T2*-gewichtete EPI für die Aufnahme der funktionellen Daten verwendet.

Um für die spätere Verarbeitung der Daten Informationen über lokale Inhomogenitäten des Magnetfelds zu erhalten, wurde dieses mithilfe einer sogenannte B0-Fieldmap charakterisiert. Die B0-Fieldmap wurde mit einer Gradienten-Echo-Sequenz aufgenommen.

Die anatomischen Daten wurden als T1-gewichteter 3D-Datensatz aufgenommen.

Die für die vorliegende Studie verwendeten Sequenzen und ihre Kenndaten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Übersicht über die Parameter der Messungen

	Funktionelle Serien	Fieldmap	T1
Repetitionszeit („time to repetition“, TR)	3000ms	546ms	1300ms
Echozeit („time to echo“, TE)	40ms	5,19/9,95ms	2,92ms
Matrix	64 × 64	64 × 64	256 × 256
Schichten	40	40	176
Voxelgröße	3 × 3 × 3mm ³	3 × 3 × 3mm ³	1 × 1 × 1mm ³
Anzahl aufgenommener Bilder	110/Aufgabe		

Die visuellen Stimuli wurden auf eine eigens hergestellte MR-kompatible Leinwand projiziert. Um ihre jeweiligen Antworten mitzuteilen, hielten die Kinder in der linken Hand einen einzelnen MR-kompatiblen Druckknopf (Current Design Inc. Philadelphia, PA, USA). Am Auswerterechner wird bei diesem System ein Knopfdruck auch visuell signalisiert. So konnte bereits während der Messung beurteilt werden, ob die Kinder die Aufgabe überhaupt bearbeiten. Später wurde anhand der erwarteten korrekten Antworten genauer analysiert, ob die Aufgaben richtig bearbeitet worden waren. Es wurden jeweils die erwarteten Knopfdrücke der Kontrollbedingungen analysiert, da diese beiden, im Gegensatz zu den aktiven Bedingungen, deutlich einfacher und weniger zweideutig zu beantworten waren (z.B. hätte ein Kind in der aktiven Bedingung der VIT an ein Synonym, in dem kein „i“ enthalten ist, denken können; Wilke et al., 2006). Eine so definierte Aufgabenbearbeitung unterhalb des Zufallsniveaus wurde für beide Aufgaben als Ausschlusskriterium definiert.

2.5. Datenverarbeitung

Die Datensätze wurden mithilfe der SPM8-Software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) in Matlab (Math-Works, Natick, MA, USA) verarbeitet.

Die ersten zehn Bilder jeder Serie (was jeweils dem ersten Block der Kontrollbedingung entsprach) wurden verworfen, um erst Bilder nach erfolgter Stabilisierung der longitudinalen Magnetisierung zu analysieren. Demzufolge konnten 100 Bilder pro Serie (d.h. jeweils fünf Blöcke der aktiven und fünf Blöcke der Kontrollbedingung) der weiteren Analyse zugeführt werden.

2.5.1. Vorverarbeitung

Ziel der Vorverarbeitung ist es, die aufgenommenen Daten für die folgende statistische Analyse vorzubereiten. Hierfür ist eine Reihe von Verarbeitungsschritten notwendig, die im Folgenden näher aufgeführt sind.

2.5.1.1. Bewegungskorrektur

Trotz aller Maßnahmen ist es nicht möglich, im MR-Tomographen komplett still zu liegen. Da aber bei der fMRT die Signalintensitäten innerhalb eines Voxels verglichen werden, ist es notwendig, die Bewegungen zwischen einzelnen aufgenommenen Bildern auszugleichen. Dies wird erreicht, indem die einzelnen Bilder auf das erste Bild der Serie registriert werden, so dass die Bewegungseffekte minimiert werden und die Orientierung jedes einzelnen Bildes der des Referenzbildes entspricht. Im Englischen wird dieser Schritt als „realignment“ oder „motion correction“ bezeichnet. Diese wurde als erster Schritt der Vorverarbeitung durchgeführt.

Alle funktionellen Serien, in denen Bewegungen vorhanden waren, die die Größe eines Voxels (3mm) in eine Raumrichtung überschritten, wurden verworfen.

2.5.1.2. Verzerrungskorrektur

Statische Inhomogenitäten des magnetischen Feldes (die entstehen, sobald ein Körper im MR-Tomographen liegt) können die aufgenommenen funktionellen Bilder verzerren und die Signalintensitäten eines Voxels bei kleinsten Bewegungen (und damit Änderungen der Position des Voxels im Raum) verändern. Zusätzlich entstehen durch die EPI-Aufnahmetechnik räumliche Verzerrungen, die die Korrespondenz zwischen den funktionellen Bildern und den anatomischen Bildern verringern.

In einem zweiten Schritt (der algorithmisch mit dem ersten Schritt verknüpft ist) wurden diese Einflüsse deshalb mithilfe der individuell für jedes Kind aufgenommenen B0-Fieldmap korrigiert (Andersson et al., 2001). Gleichzeitig werden hierbei Interaktionen des (sich bewegenden) Kopfes mit dem (statischen) Magnetfeld berechnet und aus den Daten entfernt. Im Englischen wird dieser Schritt als „unwarping“ oder „realign & unwarp“ bezeichnet.

2.5.1.3. Koregistrierung und räumliche Normalisierung

Um Aktivierungsmuster verschiedener Probandengehirne vergleichen zu können, ist es erforderlich, die individuellen und anatomisch unterschiedlichen Gehirne durch Anpassung auf ein Referenzgehirn zu „normalisieren“. Anschließend befinden sich die Bilder von unterschiedlichen Probanden in einem gemeinsamen Raum und unterscheiden sich nicht mehr in Größe und Orientierung. Die anatomischen Daten haben im Vergleich zu den funktionellen Daten einen höheren Gewebekontrast, eine höhere räumliche Auflösung und weisen weniger Verzerrungen auf. Aus diesem Grund werden die anatomischen Daten als Grundlage für die nachfolgende Transformation in einen gemeinsamen Normalraum genutzt.

Hierfür ist im ersten Schritt eine Überlagerung der funktionellen und der anatomischen Daten erforderlich, was mithilfe einer sogenannten Rigid-Body-Transformation erreicht wird. Ähnlich wie bei der Bewegungskorrektur werden hier die Eingangsbilder aufeinander angepasst, bis die Differenzen minimiert

sind. Im Englischen wird dieser Schritt als „within subject, between modality coregistration“ bezeichnet.

Da die Gehirne von Kindern im Rahmen ihrer Entwicklung deutliche anatomische Veränderungen durchlaufen (Berl et al., 2006), ist es nötig für diese besondere Probandengruppe ein angepasstes Referenzgehirn zu verwenden (siehe 1.4.2.3.). Hierfür wurden die relevanten demographischen Daten der Probanden (Alter und Geschlecht) in eine Toolbox für SPM8 eingeben, die die statistische Generierung eines für die entsprechende Gruppe passenden Referenzgehirns ermöglicht (Wilke et al., 2008). Basierend auf den Gewebekarten dieses Referenzgehirns wurden dann die hochaufgelösten anatomischen Bilder jedes Probanden in die Hauptgewebeklassen (graue Substanz, weiße Substanz und Liquor) segmentiert (Ashburner & Friston, 2005) und gleichzeitig die entstehenden Karten der einzelnen Gewebetypen durch lineare und nicht-lineare Transformationen an das Referenzgehirn angepasst. Im Englischen wird dieser Schritt als „unified segmentation“ bezeichnet.

Ein eigens generiertes pädiatrisches Referenzgehirn zu nutzen hat den Vorteil, dass ein kindliches Gehirn während der räumlichen Normalisierung weniger verzerrt wird (Wilke et al., 2002, 2008). Es ist jedoch damit nicht mehr möglich, standardisierte MNI-Koordinaten der Aktivierungen anzugeben.

2.5.1.4. Entfernung der globalen Signalveränderungen

Veränderungen der Signalintensität, beispielsweise durch Veränderungen des Blutdrucks oder der Herz- und Atemfrequenz, sind bei funktionellen Messungen (meist) nicht von Interesse und können das interessierende Signal überdecken (Smith, 2002).

Aus diesem Grund wurden globale Signalveränderungen aus den Datensätzen herausgerechnet (Macey et al., 2004). Im Englischen wird dieser Schritt als „detrending“ bezeichnet.

2.5.1.5. Glättung

Als letzter Schritt der Vorverarbeitung wurden die funktionellen Bilder räumlich geglättet. Hierzu wird der Bildgrauwert jedes Voxels mit denen der benachbarten Voxel mithilfe einer dreidimensionalen Gauß-Verteilung „verrechnet“, um so artifizielle Aktivierungen einzelner Voxel heraus zu mitteln und um die Vergleichbarkeit der Aktivierung verschiedener Probanden, deren Gehirnbilder auch nach der „Normalisierung“ nicht exakt identisch sind, zu erhöhen. Zusätzlich determiniert die Filterbreite nach dem Theorem der passenden Filter auch die räumliche Spezifität der beobachtbaren Aktivierungen.

In der vorliegenden Studie wurden die Bilder mit einem Gaußschen Filter mit einer Halbwertsbreite („full width at half maximum“, FWHM) von 9mm geglättet. Im Englischen wird dieser Schritt als „spatial (Gaussian) smoothing“ bezeichnet.

2.5.2. Statistische Auswertung

2.5.2.1. Analyse auf erster Ebene

Auf der ersten Ebene erfolgte die Analyse der Daten jedes einzelnen Kindes mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1995). Hierfür wird ein „Boxcar“(Güterwagen)-Modell entwickelt, das eine erwartete Aktivierung zum Zeitpunkt der Bearbeitung der aktiven Bedingung darstellt. Da aufgrund der zeitlichen Unschärfe die beobachtbaren (BOLD-induzierten) Signalveränderungen nicht binär vom inaktiven in den aktiven Zustand wechseln (wie dies das „Boxcar“-Modell suggeriert), wird das Modell mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion multipliziert (siehe Abbildung 7).

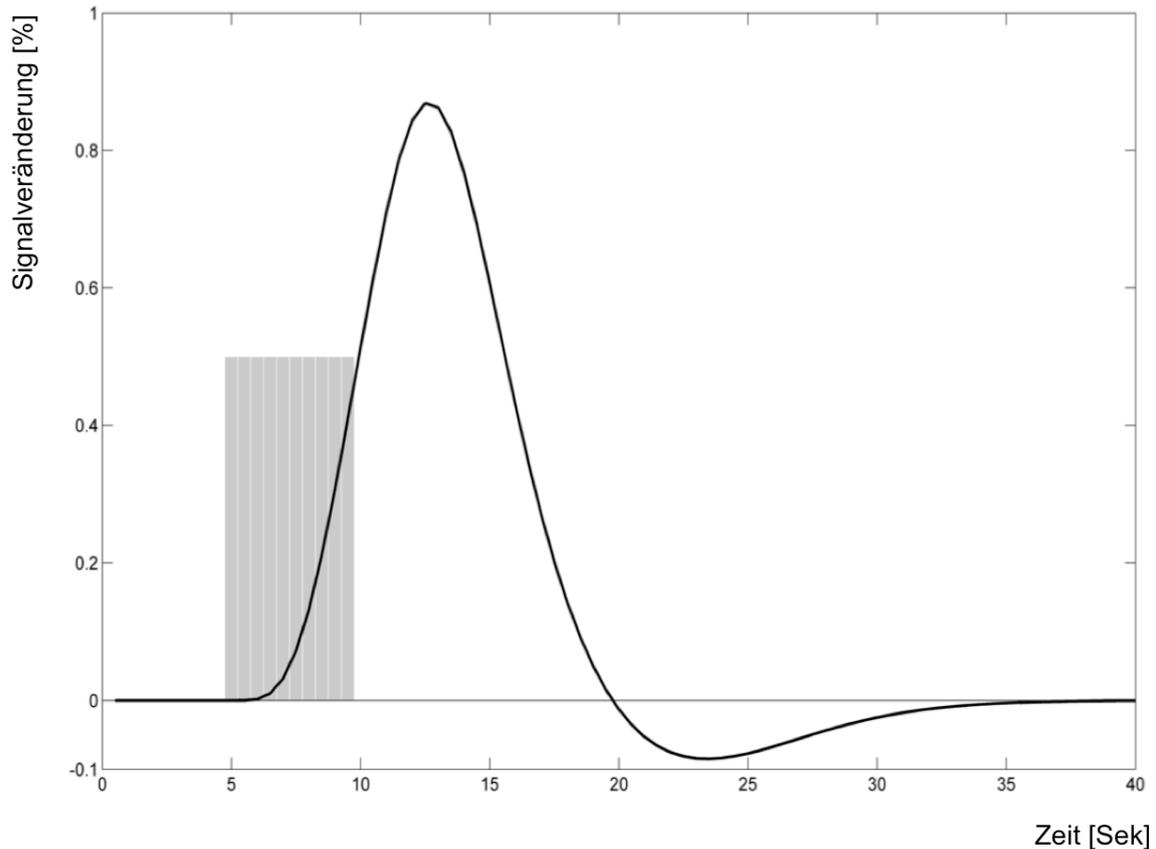


Abbildung 7: Modell des erwarteten BOLD-Signals

Die erwartete neuronale Aktivierung auf eine Stimulation von 5 Sekunden Dauer (graue Balken) wird mit einer hämodynamischen Antwortfunktion multipliziert um ein Modell des erwarteten BOLD-Signals zu erhalten (schwarze Kurve).

Mithilfe des Allgemeinen Linearen Modells wird nun überprüft, inwieweit der Signalverlauf jedes einzelnen Voxels dieser Funktion entspricht.

Das Ergebnis einer Analyse auf erster Ebene sind statistische parametrische Karten, die für jedes Voxel den Grad an Übereinstimmung mit dem Modell abbilden. Zusätzlich entstehen, nach Berücksichtigung der lokalen (intraindividuellen) Varianz, für jede Analyse noch t-Wert-Bilder, die die Berechnung der Signifikanz der beobachteten Signalveränderungen erlauben. Auf diese individuellen Ergebnisse wird hier jedoch nicht weiter eingegangen, da das Gruppenmuster im Vordergrund stehen soll (siehe 2.5.2.2).

In der vorliegenden Studie wurde in beiden Aufgaben die aktive Bedingung mit der Kontrollbedingung kontrastiert, wodurch diejenigen Voxel ermittelt werden,

die während der aktiven Bedingung mehr Aktivität zeigen als während der Kontrollbedingung. In der VIT wurde zusätzlich die Kontrollbedingung mit der aktiven Bedingung kontrastiert.

2.5.2.2. Analyse auf zweiter Ebene

Mit den Parameterkarten der Analysen der ersten Ebene wurde dann eine "random-effects"-Analyse auf zweiter Ebene durchgeführt. Hierfür wurde ein Einstichproben-t-Test verwendet, in dem jedes einzelne Voxel der Kontrastbilder der Analyse der ersten Ebene analysiert wird, um diejenigen Voxel zu identifizieren, die auf Ebene der gesamten untersuchten Gruppe Aktivität aufweisen. Die Ergebnisse einer solchen Analyse können, aufgrund der Schätzung der (interindividuellen) Varianz zwischen den Probanden auf der Gruppenebene, über die untersuchte Gruppe hinaus als „durchschnittliche“ Aktivierung einer Gesamtpopulation interpretiert werden (McGonigle et al., 2000; Wilke, 2012).

Der Einfluss von Geschlecht, Alter und Händigkeit war in der vorliegenden Studie nicht von Interesse. In einigen Studien wurde allerdings gezeigt, dass diese Variablen die Ergebnisse von Aktivierungsstudien in der Sprach- oder visuell-räumlichen Domäne beeinflussen können (Hahn et al., 2010; Rubia et al., 2010; Schapiro et al., 2004; Szaflarski et al., 2002). Aus diesem Grund wurden Geschlecht, Alter (in Monaten) und Händigkeit (als Ergebnis des EHI), im Allgemein Linearen Modell als nicht interessierende Kovariablen verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,01$, FWE-korrigiert für multiple Vergleiche, festgelegt.

2.6. Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden mittels MRICron (z.B. unter www.nitrc.org/projects/mricron, 12.12.2012) auf die eigens generierte Referenzkarte der grauen Substanz überlagert.

2.7. Analyse der Überlappung

Um die Überlappung der Aktivierung in der VIT (KB>AB) und der VST zu analysieren, wurden die Aktivierungsmuster zunächst visuell verglichen. Zusätzlich wurden die aktivierten Voxel in den jeweiligen Aufgaben, sowie der Anteil der in beiden Aufgaben gemeinsam aktivierten Voxel im Frontal-, Parietal und Okzipitallappen berechnet. Zur Eingrenzung der zerebralen Regionen wurden Standardmasken genutzt (Hammers et al., 2003).

2.8. Analyse der Lateralisierung

Die Lateralisierung der Aktivierungen wurde mithilfe einer etablierten „Toolbox“ (Wilke & Lidzba, 2007) auf Basis der individuellen t-Wert-Bilder analysiert. Diese Analyse basiert auf einem Bootstrap-Verfahren unter Verwendung eines gewichteten Mittelwertes (Wilke & Schmithorst, 2006). Ein positiver Lateralisierungsindex (LI) bedeutet eine Links-Dominanz, während ein negativer Index eine Rechts-Dominanz anzeigt. Da der LI auf sich selbst normiert wird, kann er Werte von -1 bis 1 annehmen; Werte zwischen -0,2 und 0,2 werden als bilaterale Aktivierung gedeutet (Wilke & Schmithorst, 2006). Aufgrund der Ergebnisse vorangehender Studien (Lidzba et al., 2006b; Wilke et al., 2006, 2010) wurde eine links frontale Aktivierung in der Kontrastierung AB>KB in der VIT und eine rechtsbetonte hochparietale Aktivierung in der VST (und damit auch in der Kontrastierung KB>AB der VIT) erwartet. Dementsprechend wurde die Lateralisierung im Frontal- und im Parietallappen analysiert. Die Eingrenzung auf die zerebralen Regionen (frontal, parietal) wurde wieder mithilfe der in 2.7. erwähnten standardisierten Masken erreicht (Hammers et al., 2003).

Ein nichtparametrischer Wilcoxon Rangsummentest wurde verwendet um zu ermitteln, ob sich die Lateralisierungen in den verschiedenen Aufgaben signifikant von 0 unterscheiden. Die Unterschiede in der Lateralisierung zwischen der Kontrollbedingung der VIT und der VST wurden mit dem Mann-

Whitney-U-Test untersucht. Für die Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Probanden

Von allen eingeschlossenen Kindern konnte mindestens ein funktioneller Datensatz verwendet werden. Bei der Begutachtung der anatomischen Bilder wurden keine zerebralen Auffälligkeiten festgestellt.

Laut dem HAWIK IV betrug der mittlere Gesamt-IQ der Kinder $109,7 \pm 8,6$ (Spannweite 91-128), die Werte für Sprachverständnis lagen bei $110,6 \pm 9,9$ (Spannweite 88-136), für wahrnehmungsgebundenes logisches Denken bei $109,8 \pm 9,8$ (Spannweite 81-131), für Arbeitsgedächtnis bei $108,0 \pm 12,8$ (Spannweite 82-144) und für Arbeitsgeschwindigkeit bei $100,5 \pm 13,4$ (Spannweite 79-126). Laut dem EHI waren 37 der Kinder Rechtshänder, 4 Linkshänder und 2 beidhändig.

3.2. Bearbeitung der Aufgaben

Alle 43 Kinder bearbeiteten die VST und alle bis auf eines (bei dem die Messungen auf eigenen Wunsch beendet wurden) bearbeiteten die VIT erfolgreich. Aufgrund von Bewegungsartefakten konnten die Daten der VIT von drei Kindern (Alter 9,1/9,3/9,0 Jahre) nicht verwendet werden.

In der Kontrollbedingung der VIT hatten die Kinder zu $98,4 \pm 3,2\%$ (Spannweite 89,5-100%) den Knopf zu den erwarteten Zeitpunkten gedrückt, was auf eine dauerhaft korrekte Bearbeitung der Aufgabe schließen lässt.

In der VST erreichten zwei Kinder (Alter 10,9/8,8 Jahre) weniger als die statistisch zu erwartenden zufälligen Übereinstimmungen mit den erwarteten Knopfdrücken sowohl in der Kontroll- als auch in der aktiven Bedingung (6,7/23,3% in der Kontrollbedingung und 50/16,7% in der aktiven Bedingung) und wurden deshalb von allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Die verbleibenden 41 Kinder hatten zu $89,2 \pm 22,6\%$ (Spannweite 0–100%) korrekt geantwortet, was wieder auf eine dauerhaft korrekte Bearbeitung der Aufgabe

schließen lässt. Drei der Kinder hatten weniger als die statistisch zu erwartenden zufälligen Übereinstimmungen der Knopfdrücke in der Kontrollbedingung der VST (0/10/45,8%), lagen aber in der deutlich komplexeren aktiven Bedingung über dem Zufallsniveau (66,7/75/66,7%), so dass davon ausgegangen werden kann, dass sie die Aufgabe korrekt bearbeitet aber die Instruktionen falsch verstanden hatten.

3.3. Aktivierungsmuster in der Vokal-Identifikations-Aufgabe (AB>KB)

In der Kontrastierung AB>KB der VIT zeigte sich eine signifikante Aktivierung in links inferior frontalen und in beidseitigen posterior temporalen Regionen (siehe Abbildung 8).

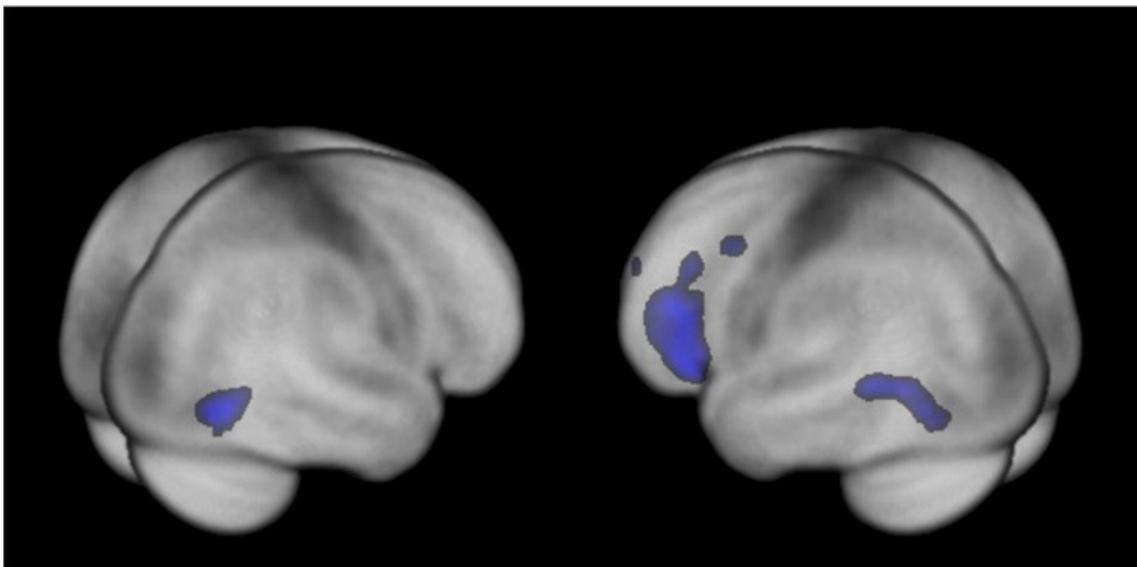


Abbildung 8: Darstellung der Aktivierung während der Vokal-Identifikations-Aufgabe (aktive Bedingung > Kontrollbedingung) auf Gruppenebene

„Random-effects“-Analysen ($n = 39$), $p < 0,01$, FWE-korrigiert. Nachweis von signifikanter Aktivierung insbesondere in links inferior-frontalen und temporalen Regionen. Die Ergebnisse sind auf einer eigens generierten Referenzkarte grauer Substanz dargestellt.

Abbildung bereits veröffentlicht in Ebner et al., 2011, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.4. Aktivierungsmuster in der Vokal-Identifikations-Aufgabe (KB>AB)

In der Kontrastierung KB>AB zeigte sich eine signifikante Aktivierung vor allem in bilateralen posterior-parietalen Regionen, mit einer rechtshemisphärischen Dominanz. Außerdem war eine rechtsdominante Aktivierung in hochfrontalen Regionen (einschließlich Teilen des präzentralen Gyrius und des superior frontalen Gyrius) darstellbar (siehe Abbildungen 9 und 11).

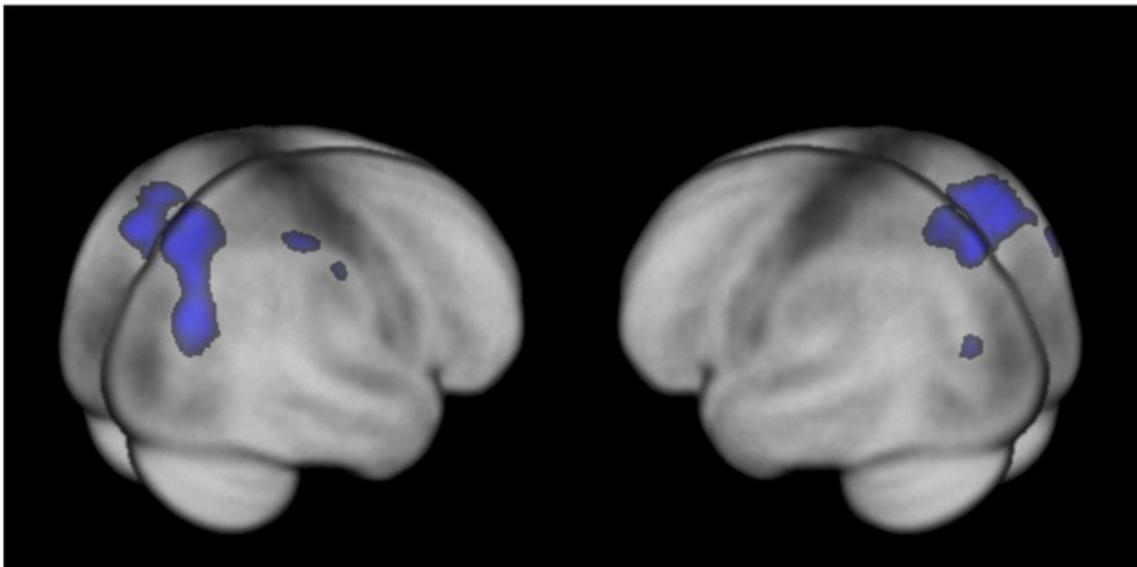


Abbildung 9: Darstellung der Aktivierung während der Vokal-Identifikations-Aufgabe (Kontrollbedingung > aktive Bedingung) auf Gruppenebene

„Random-effects“-Analysen ($n = 39$), $p < 0,01$, FWE-korrigiert. Nachweis von signifikanter Aktivierung insbesondere in bilateralen, rechts-dominanten posterior-parietalen Regionen. Die Ergebnisse sind auf einer eigens generierten Referenzkarte grauer Substanz dargestellt.

Abbildung bereits veröffentlicht in Ebner et al., 2011, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.5. Aktivierungsmuster in der Visuellen-Such-Aufgabe

In der Kontrastierung AB>KB zeigte sich in der VST eine signifikante Aktivierung vor allem in posterior-parietalen und okzipitalen Regionen. Zusätzlich war auch hier eine Aktivierung in hochfrontalen Regionen (einschließlich Teilen des präzentralen Gyrius und des superior frontalen Gyrius) zu sehen (siehe Abbildung 10 und 11).

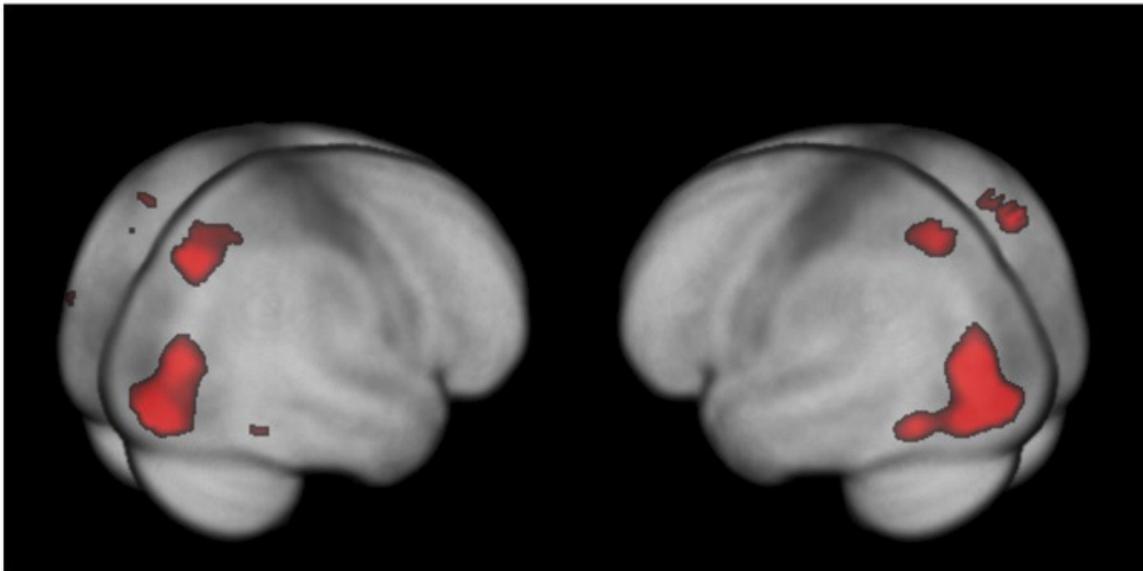


Abbildung 10: Darstellung der Aktivierung während der Visuellen-Such-Aufgabe auf Gruppenebene

„Random-effects“-Analysen ($n = 41$), $p < 0,01$, FWE-korrigiert. Nachweis von signifikanter Aktivierung insbesondere in bilateral okzipitalen und posterior-parietalen Regionen. Die Ergebnisse sind auf einer eigens generierten Referenzkarte grauer Substanz dargestellt.

Abbildung bereits veröffentlicht in Ebner et al., 2011, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.6. Vergleich der Aktivierungsmuster

Sowohl in der VIT (KB>AB) als auch in der VST waren signifikante Aktivierungen in posterior-parietalen Regionen (siehe Abbildung 11, oben), als auch in hochfrontalen Regionen (siehe Abbildung 11, Mitte) darstellbar. Im Vergleich war die Aktivierung in der VIT (KB>AB) rechtsdominant, während sie in der VST bilateral war. Zudem war in der VST eine stärkere okzipitale Aktivierung als in der VIT (KB>AB) nachweisbar (siehe Abbildung 11, unten).

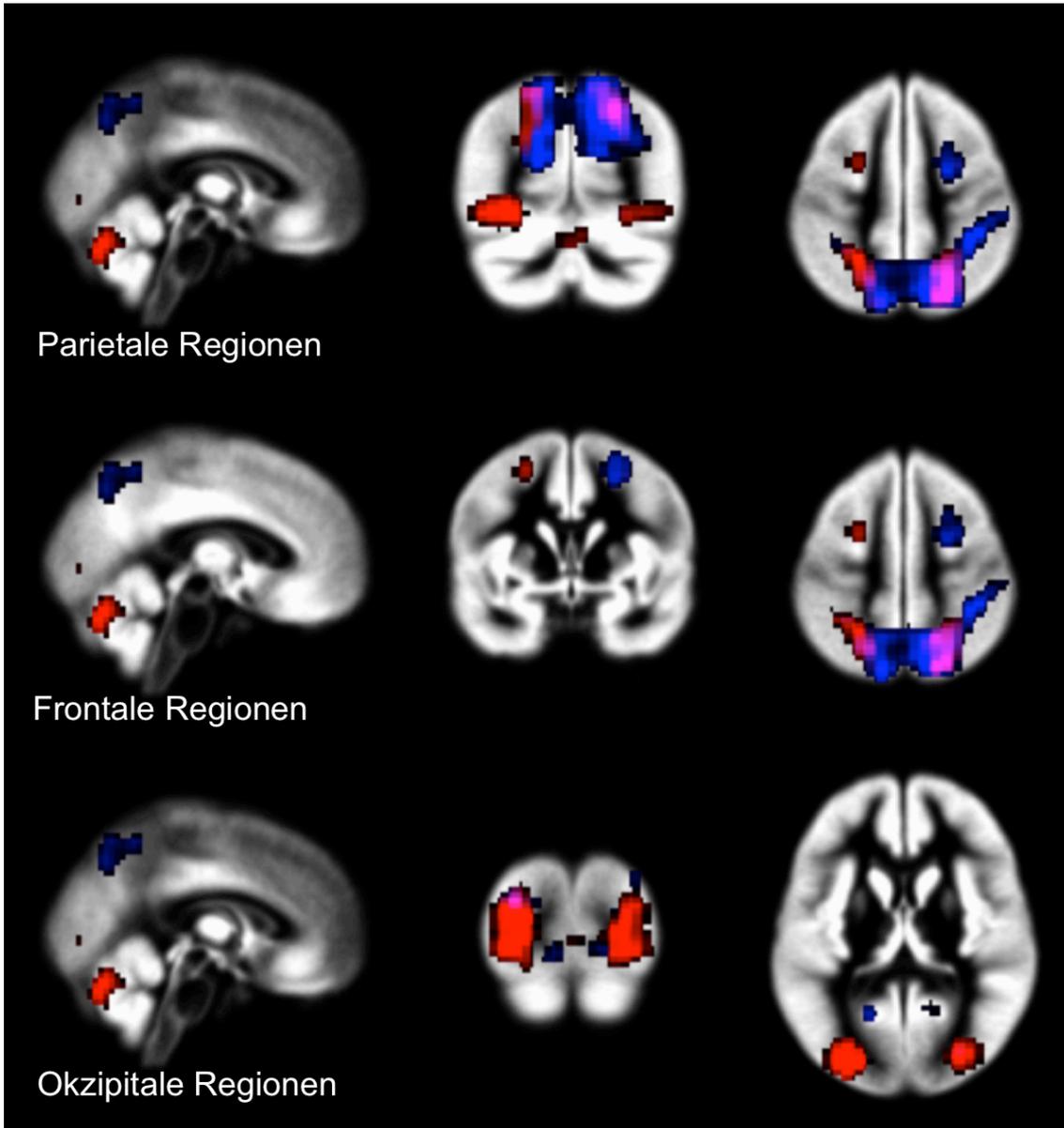


Abbildung 11: Darstellung der Aktivierung in der Vokal-Identifikations-Aufgabe (Kontrollbedingung > aktive Bedingung, blau) und der Visuellen-Such-Aufgabe (aktive Bedingung > Kontrollbedingung, rot) auf Gruppenebene

„Random-effects“-Analysen ($n = 39/41$), $p < 0,01$, FWE-korrigiert.

Darstellung der Überlappung von signifikanter Aktivierung insbesondere in posterior-parietalen Regionen (oben). Die Aktivierung in der VIT ist dabei weiter rechts-lateralisiert, während sie in der VST bilateral ist. Die Aktivierung in frontalen Regionen ist in der VIT im Gegensatz zur VST weiter rechts lateralisiert (Mitte). Die Aktivierung in okzipitalen Regionen ist v.a. in der VST und kaum in der VIT zu sehen (unten).

Die Ergebnisse sind auf einer eigens generierten Referenzkarte grauer Substanz dargestellt, die Orientierung entspricht neurologischer Konvention (d.h. links = links).

Im Parietallappen fanden sich 2126 aktivierte Voxel in der VIT (KB>AB), während in der VST 772 Voxel aktiviert waren. 585 der Voxel waren überlappend in beiden Aufgaben aktiviert (75,78%).

Im Frontallappen fanden sich 139 aktivierte Voxel in der VIT (KB>AB), während in der VST 70 Voxel aktiviert waren. 8 der Voxel waren überlappend in beiden Aufgaben aktiviert (11,42%).

Im Okzipitallappen fanden sich 1357 aktivierte Voxel in der VIT (KB>AB), während in der VST 2497 Voxel aktiviert waren. 439 der Voxel waren überlappend in beiden Aufgaben aktiviert (17,58%).

3.7. Lateralisierung der Aktivierungen

In der Kontrastierung AB>KB der VIT ergab sich eine klar linksdominante Lateralisierung im Frontallappen ($LI = 0,59 \pm 0,37$).

In der Kontrastierung KB>AB der VIT ergab sich dagegen eine Tendenz zur Rechtslateralisierung im Parietallappen ($LI = -0,17 \pm 0,40$) (siehe Abbildung 12).

In der VST zeigte sich eine bilaterale Aktivierung im Parietallappen ($LI = 0,03 \pm 0,45$) (siehe Abbildung 12).

Die Lateralisierungsindices für beide Kontrastierungen der VIT waren signifikant von 0 verschieden ($p < 0,001$ [AB>KB] bzw. $p = 0,0173$ [KB>AB]), während dies für den Index für die VST nicht zutrif ($p = 0,8307$).

Im Vergleich war die Aktivierung im Parietallappen in der VIT (KB>AB) etwas stärker nach rechts lateralisiert als in der VST ($p = 0,0433$).

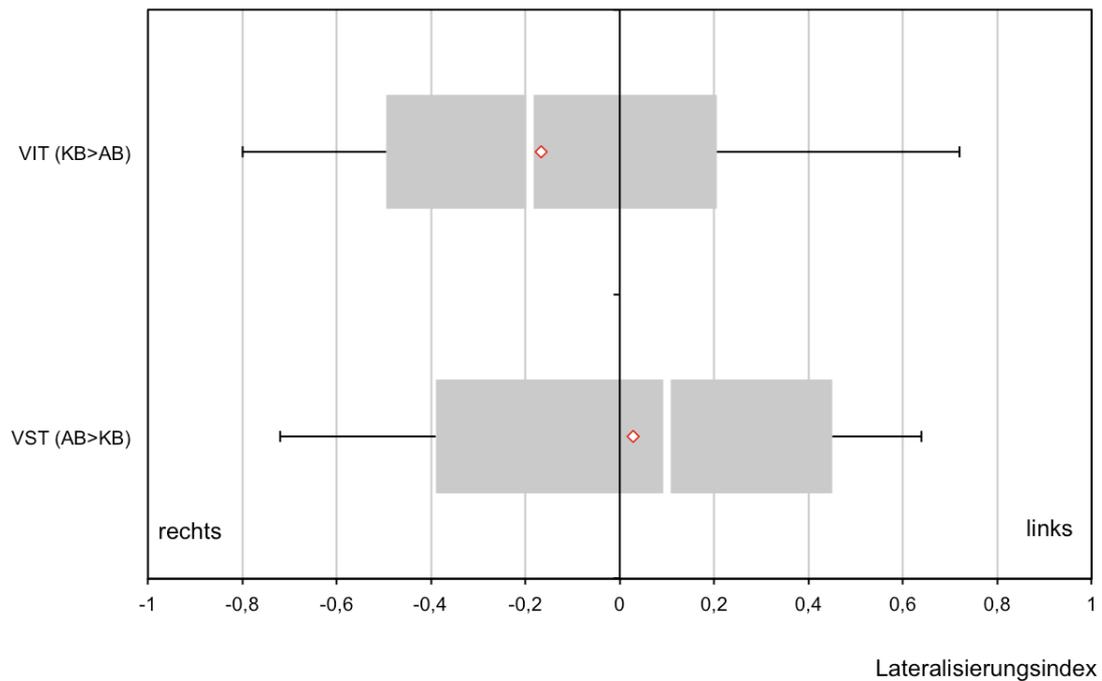


Abbildung 12: Lateralisierung in der Vokal-Identifikations-Aufgabe (VIT, Kontrollbedingung > aktive Bedingung) und der Visuellen-Such-Aufgabe (VST, aktive Bedingung > Kontrollbedingung)

Box-whisker-Plots der Lateralisierung im parietalen Kortex in der VIT (KB>AB, oben) und der VST (AB>KB, unten). Die Aktivierung in der VIT (KB>AB) zeigt eine Tendenz zur Rechtslateralisierung, während die Aktivierung in der VST bilateraler ist. $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test.

Abbildung modifiziert nach Ebner et al., 2011.

4. Diskussion

Die im MR-Tomographen verbrachte Zeit ist einer der Faktoren, die die Rate erfolgreich beendeter funktioneller MR-Untersuchungen bei Kindern am stärksten limitieren (Yerys et al., 2009). Aus diesem Grund ist es ein wichtiger Aspekt in der pädiatrischen Neurobildgebung, diese Zeit möglichst kurz zu halten. Die Idee der vorliegenden Studie war es daher, eine Aufgabe dazu zu verwenden, zwei kognitive Domänen zu untersuchen (hier: sprachliche und visuell-räumliche Funktionen).

Die Hypothese war, dass in der Kontrollbedingung der bereits als Sprachaufgabe etablierten Vokal-Identifikations-Aufgabe (VIT, Vowel Identification Task; Wilke et al., 2006) visuell-räumliche Funktionen benötigt werden und diese durch die Kontrastierung Kontroll- > aktive Bedingung (KB>AB) lokalisiert werden können. Damit wäre diese Aufgabe als zweifach nutzbare Aufgabe einsetzbar.

Basierend auf Literaturangaben wurden Aktivierungen in mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten hochparietalen und eventuell frontalen Regionen erwartet (Alivisatos & Petrides, 1997; Carpenter et al., 1999; Cohen et al., 1996; Ditunno & Mann, 1990; Harris et al., 2000; Ng et al., 2001; Newcombe et al., 1987). Als Referenzaufgabe wurde der derzeitige lokale Goldstandard zur Untersuchung visuell-räumlicher Funktionen, die Visuelle-Such-Aufgabe (VST, Visual Search Task; Lidzba et al., 2006), genutzt.

4.1. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe (AB>KB)

In der Kontrastierung AB>KB der VIT wurde eine signifikante Aktivierung in typischen produktiven Spracharealen im linken inferior-frontalen Kortex (traditionell bekannt als Broca Areal; Price et al., 2010) beobachtet (siehe Abbildung 8). Dies bestätigt und erweitert vorangehende Studien, die diese Aufgabe verwendeten (Everts et al., 2009; Ressel et al., 2006; Wilke et al., 2006). Zusätzlich fand sich Aktivierung in (vor allem links) posterior temporalen

Regionen, die ebenfalls mit phonologischer Analyse, bzw. dem Abfragen von Worten im Prozess der Benennung eines Objekts in Zusammenhang gebracht wurden (Idefrey & Levellet, 2004; Price et al., 2010).

Die vorliegende Studie konnte somit das Aktivierungsmuster in sprachproduzierenden Regionen in der linken Hemisphäre in einer unabhängigen, großen Stichprobe gesunder Kinder replizieren.

Da die VIT kein hohes Schwierigkeitsniveau hat und es zur Bearbeitung der Aufgabe nicht nötig ist, lesen zu können, kann die VIT im Gegensatz zu einigen anderen schwierigeren Aufgaben (z.B. Demb et al., 1995; Gaillard et al., 2001b) von normal entwickelten Vorschulkindern oder auch kognitiv beeinträchtigten älteren Kindern gut bearbeitet werden (Wilke et al., 2006, 2011). Die Knopfdrücke, mit denen die Kinder ihre Entscheidungen kundtun, können noch während der funktionellen Messungen zur Überprüfung der Aufgabenbearbeitung genutzt werden. Dadurch wird es möglich, die Aufgabe sofort zu wiederholen, sollte es nötig sein. Dies stellt insbesondere bei der Untersuchungen von Kindern einen wichtigen Vorteil dar (Church et al., 2010). Durch die erwähnten Vorzüge ist die VIT eine wertvolle Aufgabe, um Sprachstudien bei Kindern durchzuführen.

4.2. Die Vokal-Identifikations-Aufgabe (KB>AB)

Der Vergleich von zwei komplexen Mustern erfordert visuell-räumliche Funktionen. In der Kontrollbedingung der VIT wird genau dieser Vergleich von komplexen Mustern gefordert, während in der aktiven Bedingung zwar eine Bildwahrnehmung und Analyse erfolgt, aber kein visueller Mustervergleich.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals das Aktivierungsmuster in der Kontrastierung KB>AB untersucht. Es fanden sich Aktivierungen in klassischerweise mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Arealen: in bilateralen posterior-parietalen Arealen mit rechtshemisphärischer Dominanz, sowie im (vor allem rechten) frontalen Augenfeld (dem Gebiet des präzentralen

Gyrus und des superior-frontalen Gyrus; Pierrot-Deseilligny et al., 2004, siehe Abbildungen 9 und 11).

Wie oben bereits für die aktive Bedingung ausgeführt, kann auch der Vergleich der Muster von jüngeren Kindern leicht bewältigt werden und es ist auch hier möglich, schon während der funktionellen Aufnahmen festzustellen, ob die Kinder die Aufgabe bearbeiten.

4.3. Die Visuelle-Such-Aufgabe

In der VST wurden, wie erwartet und bereits in vorausgegangenen Studien beobachtet (Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2006b), Aktivierungen in bilateralen posterior-parietalen Regionen, sowie im frontalen Augenfeld und in okzipitalen Regionen beobachtet (siehe Abbildung 10 und 11). Somit konnte auch hier das detektierbare Aktivierungsmuster in einer unabhängigen Stichprobe reproduziert werden.

4.4. Vergleich der Vokal-Identifikations-Aufgabe (KB>AB) mit der Visuellen-Such-Aufgabe und Aufgaben in der Literatur

4.4.1. Aktivierung in mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Arealen

In mehreren Studien bei Kindern und Erwachsenen wurden der superior-parietale Cortex (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997 [„mental rotation“]; Carpenter et al., 1999 [„mental rotation“]; Clements-Stephens et al., 2008 [„judgement of line orientation“]; Cohen et al., 1996 [„mental rotation“]; Ng et al., 2001 [„judgement of line orientation“ und „mental rotation“], Nobre et al., 2003 [visuelle Suche]), sowie in einigen Studien zusätzlich das frontale Augenfeld (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997 [„mental rotation“]; Clements-Stephens et al., 2008 [„judgement of line orientation“]; Cohen et al., 1996 [„mental rotation“]; Ditunno & Mann, 1990 [„mental rotation“]; Ng et al., 2001 [„mental rotation“ und

judgement of line orientation“]; Newcombe et al., 1987 [Läsionsstudien]; Nobre et al., 2003 [visuelle Suche]) mit der Bearbeitung visuell-räumlicher Aufgaben assoziiert.

Es wird davon ausgegangen, dass superior-parietale Regionen mit der Verarbeitung von Informationen über Farbe und Raum und außerdem mit der Richtung der Aufmerksamkeit und dem Speichern von Informationen im Arbeitsgedächtnis assoziiert sind (Baddeley, 2008; Carpenter et al., 1999; Claeys et al., 2004; Cohen et al., 1996, McNab & Klingberg, 2008).

Ob Aktivierungen im frontalen Augenfeld über die okulomotorische Kontrolle (Cohen et al., 1996) hinaus durch weitere und spezifische Funktionen bei der Bearbeitung visuell-räumlicher Aufgaben hervorgerufen werden (Carpenter et al., 1999), wird noch diskutiert. Eine wichtige Rolle von parieto-frontalen Netzwerken in der Richtung von Aufmerksamkeit und für das Arbeitsgedächtnis wird jedoch allgemein angenommen (Baddeley, 2008; McNab & Klingberg, 2008).

Wie erwartet, besteht eine deutliche Überlappung der Aktivierungen in der VST und in dem Mustervergleich der VIT, insbesondere in posterior-parietalen Regionen, sowie im frontalen Augenfeld (siehe Abbildungen 9 bis 11).

Diese überlappende Aktivierung in typischerweise mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Arealen deutet darauf hin, dass tatsächlich in beiden Aufgaben visuell-räumliche Funktionen benötigt werden.

Zusätzlich zu den parietalen und hochfrontalen Aktivierungen, berichten einige Autoren bei der Lösung visuell-räumlicher Aufgaben zudem von einer Aktivierung in mit Objekterkennung und räumlicher Orientierung assoziierten inferior temporalen Regionen (z.B. Booth et al., 2000; Carpenter et al., 1999; Eslinger et al., 2009).

In der vorliegenden Studie wurde weder in der VST noch in der VIT (KB>AB) eine Aktivierung in inferior temporalen Regionen gefunden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass räumliche Orientierung in keiner der beiden Aufgaben

eine Rolle spielte und in der VIT eine Objekterkennung eher in der aktiven Bedingung als in der Kontrollbedingung stattfindet, während in der VST die beiden Teile der Aufgaben im Wesentlichen das gleiche Stimulusmaterial verwenden, so dass im Kontrast keine Aktivierungsdifferenzen sichtbar werden. In der von Carpenter et al. (1999) durchgeführten Studie beispielsweise, in der temporale Aktivierung beobachtet wurde, bestanden die Kontrollbedingungen dagegen lediglich aus einer Fixation bzw. dem visuellen Abtasten eines Gitters (Aufgaben, in denen keine Objekterkennung stattfindet), während in der aktiven Bedingung ein Erkennen möglich war. Wir glauben daher, dass die fehlende Aktivierung in diesen Arealen in unserer Gruppe durch das balanciertere Aufgabendesign gut erklärbar ist.

4.4.2. Prominentere okzipitale Aktivierung in der Visuellen-Such-Aufgabe

In vorangegangenen Studien wurde bei der Verwendung von visuell komplexem Stimulationsmaterial eine starke okzipitale Aktivierung beobachtet (Makino et al., 2004; Nobre et al., 2003). Vannini et al. (2004) fanden in einer Aufgabe, in der die Weite von Winkeln beurteilt werden sollte, in okzipitalen Regionen keine Veränderung des Signals bei erhöhter Aufgabenschwierigkeit, während im parietalen Kortex eine Veränderung registriert wurde. Dies deutet darauf hin, dass okzipitale Regionen nicht direkt daran beteiligt sind, komplexe visuell-räumliche Aufgaben zu lösen.

Für die Lösung der Aufgabe in der VST ist ein intensives visuelles „Abtasten“ der komplexen Abbildung nötig, während die Muster in der VIT eher als ganzes „auf einen Blick“ wahrgenommen werden können. Wir gehen daher davon aus, dass die deutlichere okzipitale Aktivierung in der VST durch die visuelle Verarbeitung der komplexeren Stimuli erklärt werden kann.

4.4.3. Schwierigkeit der Aufgaben

Die untersuchte Gruppe ist zu klein, um zuverlässig auf eine untere Altersgrenze zu schließen, ab der Kinder die eine oder andere Aufgabe nicht mehr bearbeiten können. Neben dem deutlich komplexeren Stimulationsmaterial in der VST deutet jedoch auch die Zahl der nicht korrekt

bearbeiteten Aufgaben darauf hin, dass die VST im Vergleich zur VIT deutlich schwieriger ist: In der VST mussten Datensätze von zwei Kindern (die die Aufgabe nicht korrekt bearbeitet hatten) aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die beiden Kinder gehörten zu den jüngeren (10,9/8,8 Jahre). Dies könnte darauf hindeuten, dass die VST für jüngere Kinder eine große Herausforderung und schwer zu lösen ist.

In der VIT musste kein Kind wegen mangelnder Korrektheit bei der Aufgabenbearbeitung von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Es mussten allerdings Daten von drei Kindern wegen Bewegungsartefakten verworfen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich die Kinder während der deutlich einfacheren VIT im Tomographen gelangweilt und deshalb mehr bewegt haben. Eine andere, für uns wahrscheinlichere Erklärung für die höhere Zahl an Bewegungsartefakten in der VIT ist, dass die VIT nach der VST bearbeitet wurde. Die in dieser Studie aufgrund von Bewegungsartefakten ausgeschlossenen Kinder gehörten wieder zu den jüngeren (9,1/9,3/9,0 Jahre). Diese Erklärung wird unterstützt durch die bereits mehrfach erwähnte Beobachtung von Yerys et al. (2009), dass weniger verwertbare Daten erhalten werden können, je länger Kinder im Tomographen liegen und dass die Dauer einer Untersuchung insbesondere bei jüngeren Kindern zu einer erhöhten Zahl an Bewegungsartefakten führt.

Die Komplexität der Aufgaben muss auch vor dem Hintergrund der möglichen weiteren Anwendungen diskutiert werden. Defizite im Bereich visuell-räumlicher Funktionen sind beispielsweise typisch für frühgeborene Kinder (Baron et al., 2009; Isaacs et al., 2003; Marlow et al., 2007; Pavlova et al., 2006). Es ist daher von besonderem Interesse, diese Funktionen bei Kindern mit nicht-invasiven Neurobildgebungs-Methoden frühzeitig zu untersuchen. Die einfach zu bearbeitende Kontrollbedingung der VIT könnte eine vielversprechende Ergänzung sein zu schon vorhandenen, schwieriger zu bearbeitenden Aufgaben, die gegenwärtig in der hochinteressanten aber schwer zu untersuchenden Gruppe junger Kinder eingesetzt werden (wie z.B. „mental rotation“, „judgement of line orientation“, visuelle Suche oder dem Erinnern

einer Objektlokalisierung; Booth et al., 2000; Clements-Stephens et al., 2008, 2009; Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2006b; Klingberg et al., 2002; Kwon et al., 2002; Scherf et al., 2006). Es scheint erstrebenswert, eine solche alternative Aufgabe im Hinblick auf ihre breitere Anwendbarkeit weiter zu untersuchen.

4.4.4. Lateralisierung

Wie bereits diskutiert, ist die Bedeutung von (fronto-)parietalen Hirnregionen für die Bearbeitung visuell-räumlicher Aufgaben unumstritten; Hinweise hierfür ergeben sich aus Läsionsstudien (z.B. Dittmann & Mann, 1990; Newcombe et al., 1987) sowie aus Studien mit funktioneller Bildgebung (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997; Cohen et al., 1996; Ng et al., 2001).

Bezüglich der Lateralisierung von visuell-räumlichen Funktionen zeigt sich aber eine Diskrepanz. So deuten Läsionsstudien darauf hin, dass eine rechtshemisphärische Läsion zu räumlichen Neglecten und deutlichen Einschränkungen in der Bearbeitung visuell-räumlicher Aufgaben führt (Dittmann & Mann, 1990; Karnath & Rorden, 2012; Newcombe & Russell, 1969; Newcombe et al., 1987). Eine solch klare Zuordnung der Funktionen ließ sich in funktionellen Bildgebungsstudien dagegen bisher nicht erkennen: Einige Autoren argumentieren für eine Rechts-Lateralisierung oder mindestens eine überwiegend rechtsseitige Aktivierung (z.B. Everts et al., 2009; Fink et al., 2001; Harris et al., 2000; für eine Übersichtsarbeit siehe Vogel et al., 2003), andere für eine linksseitige (z.B. Alivisatos & Petrides, 1997) und wieder andere für eine bilaterale Aktivierung (z.B. Booth et al., 2000; Cohen et al., 1996; Jordan et al., 2001) in parietalen Regionen.

Ng et al. (2000) sprechen von einer rechts-hemisphärischen Führung und einem Anstoß („kick-starting“), jedoch von bilateralen Beteiligungen zur visuell-räumlichen Verarbeitung. Carpenter et al. (1999) und Corballis (1997) argumentieren für eine zunehmende Bilateralität mit steigender Schwierigkeit der zu bewältigenden Aufgabe.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass, wie in 1.7. erwähnt, Veränderungen in den Aktivierungsmustern im Zusammenhang mit dem Alter gefunden wurden. Bisherige Studien fanden ein weniger lateralisiertes Aktivierungsmuster bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen (Everts et al., 2009, Groen et al., 2011). Da Alters-Effekte nicht im Fokus der vorliegenden Studie standen, wurde Alter hier als eine nicht-interessierende Kovariable verwendet; eine Verfälschung unserer Ergebnisse durch diesen Effekt ist daher unwahrscheinlich.

In unseren Aufgaben wurde eine signifikante rechts-hemisphärische Dominanz in der Kontrollbedingung der VIT gefunden, während in der VST eine signifikant bilaterale Beteiligung zu beobachten war (siehe Abbildung 12).

Die rechtsseitige Dominanz wurde auch in vorangegangenen Studien an gesunden Kindern gesehen (z.B. Clements-Stephens et al., 2008; Everts et al., 2009). Eine interessante Erklärung für die bilaterale Aktivierung in der VST könnte die höhere Aufgabenschwierigkeit in der komplexeren Aufgabe sein, wie in der Literatur bisher mehrfach diskutiert (Berl et al., 2006; Carpenter et al., 1999; Corballis, 1997; Gaillard et al., 2001a).

Wenn Bilateralität tatsächlich mit höherer Aufgabenschwierigkeit zunimmt, spricht dies dafür, in der Untersuchung der Lateralisierung visuell-räumlicher Funktionen, insbesondere bei Kindern, weniger komplexe Aufgaben zu verwenden (Schweinsburg et al., 2005). Auf der anderen Seite wäre jedoch ein Ceiling-Effekt bei einfacheren Aufgaben in Studien, in denen auch Performance ausgewertet werden soll, eine Einschränkung (Berl et al., 2006; Church et al., 2010). Die Auswahl der Aufgabe hängt also entscheidend davon ab, was genau in einer Studie untersucht werden soll. Außerdem scheint die Kenntnis und Berücksichtigung der diskutierten Effekte von hoher Relevanz für die Planung und Interpretation künftiger Studien.

4.4.5. Möglicher Einfluss sakkadischer Augenbewegungen

In früheren Bildgebungsstudien wurde gezeigt, dass sakkadische Augenbewegungen das frontale Augenfeld sowie den parietalen Kortex

aktivieren (Anderson et al., 1994; Nobre et al., 2000). Diese Ergebnisse erfordern daher eine differenzierte Bewertung, ob die in der vorliegenden Studie beobachteten Aktivierungen im parietalen Kortex nicht durch sakkadische Augenbewegungen entscheidend mitverursacht sind.

Sakkadische Augenbewegungen werden insbesondere für den Vergleich der beiden komplexen Muster in der VST benötigt. In der VST sind sie zudem in beiden Bedingungen erforderlich, während sie in der VIT nur für den visuellen Abgleich der Muster in der Kontrollbedingung gebraucht werden.

Da Augenbewegungen in der durchgeführten Studie nicht aufgezeichnet wurden, kann über diesen Punkt nur spekuliert werden.

Carpenter et al. (1999) jedoch zeigten, dass das Aktivierungsniveau in parietalen Regionen in einer „mental-rotation“-Aufgabe deutlich höher war, als in einer Aufgabe, die entwickelt worden war, um sakkadische Augenbewegungen zu induzieren.

Gitelman et al. (2002) und Nobre et al. (2003) verglichen die Aktivierung in einer visuellen Such-Aufgabe und in einer Aufgabe für sakkadische Augenbewegungen und zeigten, dass der Hauptteil der Aktivierung in der visuellen Such-Aufgabe durch die Bearbeitung der visuell-räumlichen Aspekte der Aufgabe hervorgerufen wurde.

Zudem beobachteten Loayza et al. (2011) Aktivierung in fronto-parietalen Netzwerken, ähnlich der Aktivierung, die in der vorliegenden Studie gefunden wurde, in einer Aufgabe für räumliche Verarbeitung, in der keine sakkadischen Augenbewegungen vonnöten waren.

Aus diesen Gründen scheint es sehr wahrscheinlich, dass die beobachtete Aktivierung in unserer Studie durch visuell-räumliche Funktionen und nicht in erster Linie durch sakkadische Augenbewegungen hervorgerufen wurde. Definitiv könnte dieser Punkt aber nur in Folgestudien unter Zuhilfenahme einer Aufzeichnung der Augenbewegungen („eye-tracking“) geklärt werden.

4.5. Zweifach nutzbare Aufgaben

Die neue Idee einer zweifach nutzbaren Aufgabe scheint eine vielversprechende Herangehensweise für die Entwicklung pädiatrischer fMRT-Aufgaben zu sein.

Der hier neu etablierte Ansatz ist der, dass eine Bedingung der Aufgabe einerseits der Untersuchung einer kognitiven Domäne dient, andererseits aber als Kontrollbedingung für die andere Bedingung der Aufgabe fungiert, die eine komplett andere kognitive Domäne anspricht. Die Kombination der Untersuchung zweier ähnlicher Funktionen mit einer gemeinsamen (dritten) Kontrollbedingung (Bunge et al., 2002) oder die Kombination einer kognitiven und einer motorischen Aufgabe (Holland et al., 2001) waren bereits in vorangegangenen Studien erfolgreich. Die Idee, die Untersuchung verschiedener kognitiver Domänen direkt zu kombinieren, scheint dagegen neu zu sein.

Bei dem Design einer solchen Aufgabe muss mit noch größerer Sorgfalt vorgegangen werden, als es bei der Entwicklung pädiatrischer fMRT-Aufgaben ohnehin schon nötig ist (Church et al., 2010; Freilich & Gaillard, 2010). Wie bei jeder anderen Aufgabe dürfen die interessierenden Funktionen nur in einer Bedingung benötigt werden, während die Funktionen, die nicht interessieren, in beiden Bedingungen vorkommen müssen.

In der VIT sind visuelle Aufmerksamkeit, visuelle Wahrnehmung, eine Art Mustervergleich, eine Entscheidungsfindung und das Drücken des Antwortknopfes Funktionen, die in beiden Bedingungen erforderlich sind (vgl. auch Tabelle 3). Der Mustervergleich erfordert aber eine Wortgenerierung und phonologische Verarbeitung (nur in der aktiven Bedingung) oder visuell-räumliche Verarbeitung (nur in der Kontrollbedingung). Dies ermöglicht die Untersuchung dieser beiden Funktionen.

Tabelle 3: Gegenüberstellung der in den unterschiedlichen Bedingungen der Vokal-Identifikations-Aufgabe identischen und differierenden kognitiven Prozesse

Eine geeignete Auswahl der in der aktiven Bedingung und in der Kontrollbedingung benötigten Funktionen und die Kontrastierung der beiden Bedingungen ermöglicht die Identifizierung der Gehirnareale, die entweder durch Wortgenerierung und phonologische Verarbeitung oder durch visuell-räumliche Verarbeitung aktiviert werden.

Aktive Bedingung		Kontrollbedingung
Visuelle Aufmerksamkeit Visuelle Objektwahrnehmung Wortgenerierung + phonologischer Mustervergleich Entscheidungsfindung Knopfdruck ↓	= = ≠ = = ↓	Visuelle Aufmerksamkeit Visuelle Objektwahrnehmung visuell-räumlicher Mustervergleich Entscheidungsfindung Knopfdruck ↓
Wortgenerierung + phonologische Verarbeitung	> <	Visuell-räumliche Verarbeitung

Es muss bedacht werden, dass in den beiden Kontrastierungen der zweifach nutzbaren Aufgabe die jeweils nicht untersuchte Funktion „abgezogen“ wird (siehe dazu auch Tabelle 3). Dies könnte dazu führen, dass Regionen, die zwar durch die interessierende Funktion, aber auch durch die in der jeweils anderen Bedingung untersuchte Funktion aktiviert werden, nicht erkannt werden. Dieses Problem bei der Gestaltung einer Kontrollbedingung ist bekannt (Price et al., 1997), wird aber bei der Konzeption einer zweifach nutzbaren Aufgabe noch relevanter. Hier muss nicht, wie in herkömmlichem fMRT-Aufgaben, „nur“ darauf geachtet werden, dass sich die aktive Bedingung tatsächlich ausschließlich in der interessierenden Funktion von der Kontrollbedingung unterscheidet, sondern zusätzlich darauf, dass die beiden untersuchten Funktionen keine überlappenden Areale aktivieren. Somit kommt eine zweifach

nutzbare Aufgabe zunächst eher für komplementäre (kognitive) Domänen in Betracht, also solche, die nur in geringem Maße ähnliche Funktionen beanspruchen.

Im individuellen Probanden steht die Untersuchung einer Funktion meist im Vordergrund. Diese wird dann klassisch mit einer Aufgabe untersucht. In vielen Fällen wird man jedoch an verschiedenen Funktionen interessiert sein, oder man strebt (zur Erhöhung der Robustheit der erhaltenen Ergebnisse) eine mehrfache Untersuchung derselben Funktion mit unterschiedlichen Aufgaben an (DeGuibert et al., 2010; Gaillard et al., 2004; Wilke et al., 2010). Hierfür bietet eine zweifach nutzbare Aufgabe Vorteile: Durch die Untersuchung von zwei Funktionen mit einer Aufgabe kann entweder die im Tomographen verbrachte Zeit verkürzt werden, was die Rate an erfolgreichen Untersuchungen bei Kindern erhöht (Yerys et al., 2009); oder, es kann, alternativ, die Robustheit der Ergebnisse durch die Mehrfach-Untersuchung einer Funktion erhöht werden, ohne zusätzliche Zeit zu benötigen. Im konkreten Anwendungsbeispiel hier können (aufgrund der oben demonstrierten, großen Überlappung zwischen den Aktivierungsmustern, vgl. Abbildung 11) zum Beispiel die Ergebnisse in der VST durch die Ergebnisse in der VIT unterstützt werden, während gleichzeitig die produktive Sprachdomäne untersucht werden kann.

Aus diesen Gründen scheint der Ansatz vor allem für die Untersuchung von Kindern im Rahmen von wissenschaftlichen Studien, und noch deutlicher für die Untersuchung pädiatrischer Patienten, Vorteile zu bringen (Yerys et al., 2009), ist aber in keinsten Weise auf diese Gruppen beschränkt. So könnten beispielsweise auch Studien mit älteren und/oder kognitiv eingeschränkten Populationen (z.B. an Alzheimer leidenden Patienten; Rosen et al., 2002) von diesen Erkenntnissen profitieren.

Die zukünftige Entwicklung von fMRT-Aufgaben in Forschung und Klinik, insbesondere, aber nicht ausschließlich für Kinder, könnte daher von der Idee der zweifach nutzbaren Aufgabe profitieren.

4.6. Limitierungen der vorliegenden Studie

Der Mustervergleich in der Kontrollbedingung der VIT hat den Vorteil, dass er auch von jüngeren Kindern ohne große Probleme bearbeitet werden kann. Die in der vorliegende Studie untersuchte Gruppe wurde weder im Hinblick darauf ausgewählt, noch war sie groß genug, um das Problem eines „ceiling effects“ zu untersuchen. Deshalb kann bislang auch keine Aussage dazu gemacht werden, ob die Aufgabe in dieser Form genauso gut bei Erwachsenen eingesetzt werden kann. In zukünftigen Studien, in denen auch die Performance von Bedeutung sein soll, könnte die leichte Durchführbarkeit der Aufgabe eine Einschränkung bedeuten.

In zukünftigen Studien würde es die Aufzeichnung der Augenbewegungen während der Aufgabe ermöglichen, neuronale Aktivierung aufgrund von Augenbewegungen von neuronaler Aktivierung aufgrund von visuell-räumlicher Verarbeitung besser voneinander zu trennen.

Die Verwendung eines eigens erstellten pädiatrischen Referenzgehirns hat offensichtliche Vorteile darin, dass die Verzerrungen während der räumlichen Normalisierung minimal gehalten werden können (Wilke et al., 2002; 2008). Ein Nachteil ist allerdings, dass somit keine standardisierten MNI- Koordinaten der Aktivierungspunkte angegeben werden können und es damit weniger direkt möglich ist, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen.

4.7. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie bestätigt, dass die aktive Bedingung der VIT sprachproduzierende Funktionen und die VST visuell-räumliche Funktionen bei Kindern untersuchen kann.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch die (für jüngere Kinder gut zu bearbeitende) Kontrollbedingung der VIT dazu genutzt werden kann, visuell-räumliche Funktionen zu untersuchen. Außerdem wurde dokumentiert, dass es

möglich ist, sprachliche und visuell-räumliche Funktionen erfolgreich mit einer einzigen, zweifach nutzbaren fMRT Aufgabe zu untersuchen.

Der Ansatz einer zweifach nutzbaren Aufgabe scheint vielversprechend in Forschung und Klinik, nicht ausschließlich, aber insbesondere, bei der Untersuchung von Kindern, da sich hiermit eine deutliche Verkürzung der Untersuchungszeit oder, alternativ, eine robustere Untersuchung der gewünschten kognitiven Domäne in der gleichen Zeit erreichen lässt.

5. Zusammenfassung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist als nicht-invasive Methode in den Neurowissenschaften zu einer wichtigen, jedoch im Kindesalter noch immer schwierig anzuwendenden Methode geworden. In der Literatur ist gut belegt, dass eine Verkürzung der Untersuchungszeit die Rate erfolgreicher funktioneller Bildgebungsstudien bei Kindern erhöht. Es scheint daher ein interessanter Ansatz zu sein, zwei kognitive Funktionen mit nur einer Aufgabe zu untersuchen.

Die Hypothese dieser Studie war, dass in der Kontrollbedingung einer bereits etablierten kinderfreundlichen Sprachaufgabe (Vokal-Identifikations-Aufgabe, VIT) visuell-räumliche Funktionen benötigt werden. Somit könnte die Aufgabe als zweifach nutzbare Aufgabe eingesetzt werden, um Sprache (aktive Bedingung > Kontrollbedingung, AB>KB) und visuell-räumliche Funktionen (Kontrollbedingung > aktive Bedingung, KB>AB) zu untersuchen.

Für die Studie wurden 43 Kinder (19 w; $12,0 \pm 2,6$ Jahre) rekrutiert. Sie bearbeiteten die VIT, die aus der aktiven Bedingung ("Kommt im Namen des [visuell präsentierten] Objekts ein /i:/ vor?") und der Kontrollbedingung ("Passt das kleinere [nicht benennbare, komplexe] Muster wie ein Puzzlestück in das größere?") besteht. Zusätzlich bearbeiteten sie eine visuell-räumliche Referenzaufgabe (Visuelle-Such-Aufgabe, VST), in der zwei komplexe Abbildungen verglichen und auf kleine (aktive Bedingung) oder größere (Kontrollbedingung) Unterschiede hin analysiert werden sollen.

MR-Daten wurden mit einem 1,5T-MR-Tomographen aufgenommen. Die Datensätze wurden mit SPM8 bewegungskorrigiert, entzerrt und auf ein eigens generiertes pädiatrisches Referenzgehirn räumlich normalisiert. Nach der Entfernung von globalen Signalveränderungen wurden die Daten räumlich geglättet (FWHM = 9mm) und zunächst einzeln statistisch analysiert. Auf der Gruppenebene wurden dann „Random-effects“ Analysen ($p < 0,01$, FWE-korrigiert) durchgeführt und die Aktivierungsmuster der VIT (AB>KB und KB>AB) und der VST (AB>KB) analysiert.

Die aufgrund von Voruntersuchungen erwarteten Aktivierungsmuster im AB>KB-Kontrast in beiden Aufgaben konnten bestätigt werden: in der VIT fand sich eine links lateralisierte Aktivierung in klassischen produktiven Spracharealen, während in der VST eine Aktivierung in bilateral hochparietalen und okzipitalen Regionen, sowie im frontalen Augenfeld gefunden wurde.

In der neuen Analyse der VIT (KB>AB) fand sich insbesondere in der a priori erwarteten Zielregion (bilateral hochparietal) sowie im frontalen Augenfeld rechts eine kräftige Aktivierung auf Gruppenebene. Sowohl in der qualitativen (visueller Vergleich) als auch in der quantitativen (voxelweise Überlappung) Analyse der Aktivierungsmuster der VIT (KB>AB) und der VST fand sich eine hochgradige Übereinstimmung. Im Vergleich mit der VST war die Aktivierung in der VIT (KB>AB) signifikant stärker nach rechts lateralisiert.

Die Überlappung der Aktivierung in klassischerweise mit visuell-räumlichen Funktionen assoziierten Gehirnregionen deutet darauf hin, dass diese Funktionen in beiden Aufgaben in vergleichbarer Art und Weise benötigt werden. Die deutlichere Rechtslateralisierung in der VIT (KB>AB) ist gut mit dem geringeren Schwierigkeitsgrad der Aufgabe im Vergleich mit der VST vereinbar.

Es kann daher geschlossen werden, dass die VIT zur Untersuchung von (auch jüngeren) Kindern eingesetzt werden kann, um sowohl sprachliche als auch visuell-räumliche Funktionen zu lokalisieren.

Verglichen mit der herkömmlichen Herangehensweise, zwei Funktionen mit zwei Aufgaben zu untersuchen, hat eine zweifach nutzbare Aufgabe deutliche Vorteile: entweder können zwei Funktionen in kürzerer Zeit untersucht werden, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, verwertbare Untersuchungsergebnisse zu erhalten, oder eine der Funktionen kann in der selben Zeit mit zwei verschiedenen Aufgaben untersucht werden, was robustere Ergebnisse liefert.

Die Idee der zweifach nutzbaren Aufgaben scheint daher ein vielversprechender Ansatz für die Entwicklung zukünftiger fMRT-Aufgaben zu sein, insbesondere, aber nicht nur, für Kinder.

6. Literaturverzeichnis

Ahlfors, S.P., Han, J., Lin, F.H., Witzel, T., Belliveau, J.W., Hämäläinen, M.S., Halgren, E., 2010. *Cancellation of EEG and MEG signals generated by extended and distributed sources*. Hum Brain Mapp. 31,140-149.

Alivisatos, B., Petrides, M., 1997. *Functional activation of the human brain during mental rotation*. Neuropsychologia 35,111-118.

Anderson, T.J., Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Hawken, M.B., Frackowiak, R.S., Kennard, C., 1994. *Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study*. Brain 117, 1073-1084.

Andersson, J.L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., Friston, K., 2001. *Modeling geometric deformations in EPI time series*. Neuroimage 13, 903-919.

Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. *Unified segmentation*. Neuroimage 26, 839–851.

Baddeley, A., 2003. *Working memory: looking back and looking forward*. Nat Rev Neurosci. 4, 829-839.

Baron, I.S., Erickson, K., Ahronovich, M.D., Coulehan, K., Baker, R., Litman, F.R., 2009. *Visuospatial and verbal fluency relative deficits in 'complicated' late-preterm preschool children*. Early Hum Dev. 85, 751-754.

Berl, M.M., Vaidya, C.J., Gaillard, W.D., 2006. *Functional imaging of developmental and adaptive changes in neurocognition*. Neuroimage 30, 679–691.

Bernal, B., Altman, N.R., 2003. *Speech delay in children: a functional MR imaging study*. Radiology 229, 651–658.

Binder, J.R., Rao, S.M., Hammeke, T.A., Frost, J.A., Bandettini, P.A., Jesmanowicz, A., Hyde, J.S., 1995. *Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging*. Arch Neurol. 52, 593-601.

Binder, J.R., 2011. *Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing*. Epilepsy Behav. 20, 214-222.

Bird, G., Catmur, C., Silani, G., Frith, C., Frith, U., 2006. *Attention does not modulate neural responses to social stimuli in autism spectrum disorders*. Neuroimage 31,1614–1624.

Bishop, D.V., Watt, H., Papadatou-Pastou, M. 2009. *An efficient and reliable method for measuring cerebral lateralization during speech with functional transcranial Doppler ultrasound*. Neuropsychologia. 47, 587-590.

- Bloch, F., Hansen, W.W., Packard, M.E., 1946. *Nuclear induction*. Phys Rev 69, 127.
- Booth, J.R., MacWhinney, B., Thulborn, K.R., Sacco, K., Voyvodic, J.T., Feldman, H.M., 2000. *Developmental and lesion effects in brain activation during sentence comprehension and mental rotation*. Dev Neuropsychol. 18,139-169.
- Bunge, S.A., Wright, S.B., 2007. *Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control*. Curr Opin Neurobiol. 17, 243-250.
- Byars, A.W., Holland, S.K., Strawsburg, R.H., Bommer, W., Dunn, R.S., Schmithorst, V.J., Plante, E., 2002. *Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children*. J Child Neurol. 17, 885-890.
- Carpenter, P.A., Just, M.A., Keller, T.A., Eddy, W., Thulborn, K., 1999. *Graded functional activation in the visuospatial system with the amount of task demand*. J Cogn Neurosci. 11, 9-24.
- Chugani, H.T., Shields, W.D., Shewmon, D.A., Olson, D.M., Phelps, M.E., Peacock, W.J., 1990. *Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment*. Ann Neurol. 27, 406-413.
- Chugani, H.T., 1998. *A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET*. Prev Med 27,184–188.
- Church, J.A., Petersen, S.E., Schlagger B.L., 2010. *The “Task B problem” and other considerations in developmental functional neuroimaging*. Hum Brain Mapp. 31, 852- 862.
- Claeys, K.G., Dupont, P., Cornette, L., Sunaert, S., Van Hecke, P., De Schutter, E., Orban, G.A., 2004. *Color discrimination involves ventral and dorsal stream visual areas*. Cereb Cortex. 14, 803-822.
- Clements-Stephens, A.M., Rimrodt, S.L., Gaur, P., Cutting, L.E., 2008. *Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type 1*. Neuropsychologia 46, 690-697.
- Clements-Stephens, A.M., Rimrodt, S.L., Cutting, L.E., 2009. *Developmental sex differences in basic visuospatial processing: differences in strategy use?* Neurosci Lett. 449, 155-160.
- Cohen, M.S., Bookheimer, S.Y., 1994. *Localization of brain function using magnetic resonance imaging*. Trends Neurosci 17,268–277.

Cohen, M.S., Kosslyn, S.M., Breiter, H.C., DiGirolamo, G.J., Thompson, W.L., Anderson, A.K., Brookheimer, S.Y., Rosen, B.R., Belliveau, J.W., 1996. *Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI.* Brain. 119, 89-100.

Corballis, M., 1997. *Mental rotation and the right hemisphere.* Brain Lang. 57, 100- 121.

Dale, A.M., Halgren, E., 2001. *Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities.* Curr Opin Neurobiol. 11, 202-208.

Damasio, A. R., Geschwind, N., 1984. *The neural basis of language.* Annu Rev Neurosci. 7,127-147.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A.M., Damasio, A.R., 1994. *The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient.* Science. 20, 264(5162), 1102-1105.

DeGuibert, C.,Maumet,C., Ferré, J.-C.,Jannin P., Biraben A, Allaire C., ,Barillot C., Le Rumeur E., 2010. *fMRI language mapping in children: A panel of language tasks using visual and auditory stimulation without reading or metalinguistic requirements.* Neuroimage 51, 897–909.

Dehaene-Lambertz ,G., Dehaene, S., Hertz-Pannier, L., 2002. *Functional neuroimaging of speech perception in infants.* Science. 6, 2013-2015.

Demb, J.B., Desmond, J.E., Wagner, A.D., Vaidya, C.J., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., 1995. *Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity.* J Neurosci. 15, 5870- 5878.

De Smedt, B., Holloway, I.D., Ansari, D., 2011. *Effects of problem size and arithmetic operation on brain activation during calculation in children with varying levels of arithmetical fluency.* Neuroimage 57, 771-781.

Ditunno, P.L., Mann, V.A., 1990. *Right hemisphere specialization for mental rotation in normals and brain damaged subjects.* Cortex 26, 177-188.

Donaldson, D.I., Buckner, R.L., 2002. *Effective paradigm design.* S.177-195. In Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Hrsg.), Functional MRI: an introduction to methods, Oxford University Press, New York.

Duchowny, M., 2000. *Recent advances in candidate selection for pediatric epilepsy surgery.* Semin Pediatr Neurol. 7,178-186.

Duncan, J.D., Moss, S.D., Bandy, D.J., Manwaring, K., Kaplan, A.M., Reiman, E.M., Chen, K., Lawson, M.A., Wodrich, D.L., 1997. *Use of positron emission*

tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. *Pediatr Neurosurg.* 26,144-156.

Durston, S., Casey, B.J., 2006. *What have we learned about cognitive development from neuroimaging?* *Neuropsychologia* 44, 2149–2157.

Duschek, S., Schandry, R., 2003. *Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research.* *Psychophysiology.* 40, 436-454.

Ebner, K., Lidzba, K., Hauser, T.K., Wilke, M, 2011. *Assessing language and visuospatial functions with one task: a "dual use" approach to performing fMRI in children.* *Neuroimage.* 58, 923-929.

Ellis, A.W., Young, A.W., 1991. *Visuelle und räumliche Fähigkeiten*, S. 74ff. In Ellis, A.W., Young, A.W. *Einführung in die kognitive Neuropsychologie*, 1. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern.

Epstein, J.N., Delbello, M.P., Adler, C.M., Altaye, M., Kramer, M., Mills, N.P., Strakowski, S.M., Holland, S., 2009. *Differential patterns of brain activation over time in adolescents with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) during performance of a sustained attention task.* *Neuropediatrics* 40,1–5.

Eslinger, P.J., Blair, C., Wang, J., Lipovsky, B., Realmuto, J., Baker, D., Thorne, S., Gamson, D., Zimmerman, E., Rohrer, L., Yang, Q.X., 2009. *Developmental shifts in fMRI activations during visuospatial relational reasoning.* *Brain Cogn.* 69, 1-10.

Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Mordasini, M., Schroth, G., Perrig, W., Steinlin, M., 2009. *Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence.* *Hum Brain Mapp.* 30, 473-483.

Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Wingeier, K., Schroth, G., Perrig, W., Steinlin, M., 2010. *Lateralization of cognitive functions after stroke in childhood.* *Brain Inj.* 24, 859-870.

Ferrari, M., Quaresima, V., 2012. *A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application.* *Neuroimage* 63, 921-935.

Fink, G.R., Marshall, J.C., Weiss, P.H., Zilles, K., 2001. *The neural basis of vertical and horizontal line bisection judgments: An fMRI study of normal volunteers.* *Neuroimage* 14, S59–S67.

Freilich, E.R., Gaillard, W.D., 2010. *Utility of functional MRI in pediatric neurology.* *Curr Neurol Neurosci Rep.* 10, 40-46.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.B., Frith, C.D., Frackowiack, R.S., 1995. *Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach*. Hum.Brain Mapp. 2, 189–210.

Fujiwara, H., Greiner, H.M., Hemasilpin, N., Lee, K.H., Holland-Bouley, K., Arthur, T., Morita, D., Jain, S.V., Mangano, F.T., Degrauw, T., Rose, D.F., 2012. *Ictal MEG onset source localization compared to intracranial EEG and outcome: improved epilepsy presurgical evaluation in pediatrics*. Epilepsy Res. 99, 214-224.

Fukui, Y., Ajichi, Y., Okada, E., 2003. *Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models*. Appl. Opt. 42, 2881–2887.

Gaillard, W.D., Grandin, C.B., Xu, B., 2001a. *Developmental aspects of pediatric fMRI: considerations for image acquisition, analysis, and interpretation*. NeuroImage 13, 239–249.

Gaillard, W.D., Pugliese, M., Grandin, C.B., Braniecki, S.H., Kondapaneni, P., Hunter, K., Xu, B., Petrella, J.R., Balsamo, L., Basso, G., 2001b. *Cortical localization of reading in normal children: an fMRI language study*. Neurology 57, 47-54.

Gaillard, W. D., Sachs, B. C., Whitnah, J. R., Ahmad, Z., Balsamo, L. M., Petrella, J. R., Braniecki SH, McKinney CM, Hunter K, Xu B, Grandin CB., 2003. *Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults*. Hum Brain Mapp, 18, 176–185.

Gaillard, W.D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P.H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P.L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L.G., Frattali, C., Theodore, W.H., 2004. *fMRI language task panel improves determination of language dominance*. Neurology 63, 1403-1408.

Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Friston, K.J., Mesulam, M.M., 2002. *Functional anatomy of visual search: regional segregations within the frontal eye fields and effective connectivity of the superior colliculus*. Neuroimage 15, 970-982.

Groen, M.A., Whitehouse, A.J., Badcock, N.A., Bishop, D.V., 2011. *Where were those rabbits? A new paradigm to determine cerebral lateralisation of visuospatial memory function in children*. Neuropsychologia 49, 3265-3271.

Habel, U., Fink, G.R., 2007. *Planung und Umsetzung experimenteller Paradigmen*. S. 115-133. In Schneider, F., Fink, G.R. (Hrsg.), Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Hahn, N., Jansen, P., Heil, M., 2010. *Preschoolers' mental rotation: sex differences in hemispheric asymmetry*. J Cogn Neurosci. 22, 1244-1250.

Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M.J., Free, S.L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T.N., Brooks, D.J., Duncan, J.S., 2003. *Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe*. Hum Brain Mapp. 19, 224-247.

Harris, I.M., Egan, G.F., Sonkkila, C., Tochon-Danguy, H.J., Paxinos, G., Watson, J.D., 2000. *Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study*. Brain 123, 65-73.

Harvey, A.S., Berkovic, S.F., 1994. *Functional neuroimaging with SPECT in children with partial epilepsy*. J Child Neurol. 9, 71-81.

Heeger, D.J., Ress, D., 2002. *What does fMRI tell us about neuronal activity?* Nat Rev Neurosci. 3, 142-151.

Holland, S.K., Plante, E., Byars, A.W., Strawsburg, R.H., Schmithorst, V.J., Ball, W.S., 2001. *Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task*. Neuroimage 14, 837-843.

Horwitz, B., Friston, K. J., Taylor, J. G., 2000. *Neural modeling and functional brain imaging: an overview*. Neural Networks, 13, 829-846.

Isaacs, E.B., Edmonds, C.J., Chong, W.K., Lucas, A., Gadian, D.G., 2003. *Cortical anomalies associated with visuospatial processing deficits*. Ann Neurol. 53, 768-773.

Indefrey, P., Levelt, W.J.M., 2004. *The spatial and temporal signatures of word production components*. Cognition 92, 101-144.

Jansen-Osmann, P., Heil, M., 2007. *Developmental aspects of parietal hemispheric asymmetry during mental rotation*. Neuroreport, 175-178.

Jezzard P., Clare S., 2002. *Principles of nuclear magnetic resonance and MRI*. S. 67-92, in Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Hrsg.), Functional MRI: an introduction to methods, Oxford University Press, New York.

Johnson, B.W., McKenzie, K.J., Hamm, J.P., 2002. *Cerebral asymmetry for mental rotation: effects of response hand, handedness and gender*. Neuroreport. 13, 1929-1932.

Johnson, M.H., 2001. *Functional brain development in humans*. Nat Rev Neurosci. 2, 475-483.

Jordan, K., Heinze, H.J., Lutz, K., Kanowski, M., Jäncke, L., 2001. *Cortical activations during the mental rotation of different visual objects*. Neuroimage 13, 143-152.

Kanal, E., Barkovich, A.J., Bell, C., Borgstede, J.P., Bradley, W.G. Jr, Froelich, J.W., Gimbel, J.R., Gosbee, J.W., Kuhni-Kaminski, E., Larson, P.A., Lester, J.W. Jr, Nyenhuis, J., Schaefer, D.J., Sebek, E.A., Weinreb, J., Wilkoff, B.L., Woods, T.O., Lucey, L., Hernandez, D. 2013. *ACR guidance document on MR safe practices: 2013*. Expert Panel on MR Safety., J Magn Reson Imaging 37, 501-530.

Karnath, H.O., Rorden, C., 2012. *The anatomy of spatial neglect*. Neuropsychologia 50, 1010-1017.

Klingberg, T., Forssberg, H., Westerberg, H., 2002. *Increased Brain Activity in Frontal and Parietal Cortex Underlies the Development of Visuospatial Working Memory Capacity during Childhood*. Journal of Cognitive Neuroscience 14, 1-10.

Knowlton, R.C., Shih, J., 2004. *Magnetoencephalography in Epilepsy*. Epilepsia 45, 61-71.

Kravitz, D.J., Saleem, K.S., Baker, C.I., Mishkin, M., 2011. *A new neural framework for visuospatial processing*. Nat Rev Neurosci 12 ,217-230.

Kwon, H., Reiss, A.L., Menon, V., 2002. *Neural basis of protracted developmental changes in visuo-spatial working memory*. Proceedings of the National Academy of Sciences 99, 13336-13341.

Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., et al., 1992. *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation*. Proc Natl Acad Sci U S A. 89,5675-5679.

Lauritzen M., 2001. *Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow*. J Cereb Blood Flow Metab. 21, 1367-1383.

Lauterbur, P.C., 1973. *Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance*. Nature 252, 190-191.

Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., 2006a. *Lesion induced right-hemispheric language and organization of nonverbal functions*. Neuroreport 26, 929-933.

Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., Krägeloh-Mann, I., 2006b. *Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization?* Neuropsychologia, 44, 1088-1094.

Lidzba, K., Wilke, M., Staudt, M., Krägeloh-Mann, I., Grodd, W., 2008. *Reorganization of the cerebro-cerebellar network of language production in*

patients with congenital left-hemispheric brain lesions. Brain Lang. 106, 204-210.

Loayza, F.R., Fernández-Seara, M.A., Aznárez-Sanado, M., Pastor, M.A., 2011. *Right parietal dominance in spatial egocentric discrimination.* Neuroimage 55, 635-643.

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. 2001. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.* Nature. 412, 150-157.

Logothetis NK., 2002. *The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 357, 1003–1037.

Luna, B., Sweeney, J.A., 2001. *Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses.* Schizophr Bull 27, 443–455.

Macey, P.M., Macey, K.E., Kumar, R., Harper, R.M., 2004. *A method for removal of global effects from fMRI time series.* Neuroimage 22, 360-366.

Makino, Y., Yokosawa, K., Takeda, Y., Kumada T., 2004. *Visual search and memory search engage extensive overlapping cerebral cortices: an fMRI study.* Neuroimage 23, 525-533.

Mansfield, P., 1977. *Multiplanar image formation using NMR spin echoes.* J Phys Chem 10, L55-L58.

Marlow, N., Hennessy, E.M., Bracewell, M.A., Wolke, D., 2007. *Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth.* Pediatrics 120, 793-804.

Marsh, R., Gerber, A.J., Peterson, B.S., 2008. *Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 47, 1233–1251.

Matthews, P.M., 2002. *An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain.* S. 3-34, in Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Hrsg.), Functional MRI: an introduction to methods, Oxford University Press, New York.

McGonigle, D.J., Howseman, A.M., Athwal, B.S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Holmes, A.P., 2000. *Variability in fMRI: an examination of intersession differences.* Neuroimage. 11, 708-734.

McNab, F., Klingberg, T., 2008. *Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory*. *Nature Neuroscience* 11, 103–107.

Medina, L.S., Bernal, B., Dunoyer, C., Cervantes, L., Rodriguez, M., Pacheco, E., Jayakar, P., Morrison, G., Ragheb, J., Altman, N.R., 2005. *Seizure disorders: functional MR imaging for diagnostic evaluation and surgical treatment--prospective study*. *Radiology*. 236, 247-253.

Michel, C.M., Murray, M.M., 2012. *Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool*. *Neuroimage*. 61, 371-385.

Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Hebden, J.C., Dupoux, E., 2008. *Optical imaging of infants' neurocognitive development: recent advances and perspectives*. *Dev. Neurobiol.* 68, 712–728.

Mishkin, M., Ungerleider, L.G., 1982. *Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys*. *Behav Brain Res* 6, 57-77.

Newcombe, F., Russell, W.R., 1969. *Dissociated visual perceptual and spatial deficits in focal lesions of the right hemisphere*. *J Neurol, Neurosurg Psychiatr.*, 32, 73-81.

Newcombe, F., Ratcliff, G., Damasio, H., 1987. *Dissociable visual and spatial impairments following right posterior cerebral lesions: clinical, neuropsychological and anatomical evidence*. *Neuropsychologia* 25,149–161.

Ng, V.W., Eslinger, P.J., Williams, S.C., Brammer, M.J., Bullmore, E.T., Andrew, C.M., Suckling, J., Morris, R.G., Benton, A.L., 2000. *Hemispheric preference in visuospatial processing: a complementary approach with fMRI and lesion studies*. *Hum Brain Mapp.* 10, 80-86.

Ng, V. W. K., Bullmore, E. T. , de Zubicaray, G. I., Cooper, A., Suckling, J., Williams, S. C. R., 2001. *Identifying rate-limiting nodes in large-scale cortical networks for visuospatial processing: An illustration using fMRI*. *J Cogn Neurosci.*13, 537–545.

Nobre, A.C., Gitelman, D.R., Dias, E.C., Mesulam, M.M., 2000. *Covert visual spatial orienting and saccades: overlapping neural systems*. *Neuroimage* 11, 210-216.

Nobre, A.C., Coull, J.T., Walsh, V., Frith, C.D., 2003. *Brain activations during visual search: contributions of search efficiency versus feature binding*. *Neuroimage* 18, 91- 103.

Oldfield, R.C., 1971. *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia* 9, 97-113.

- Ogawa, S., Lee, T.M., 1990. *Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation*. Magn Reson Med. 16, 9-18.
- Ojemann, G.A., 1979. *Individual variability in cortical localization of language*. J Neurosurg. 50, 164-169.
- O'Shaughnessy, E.S., Berl, M.M., Moore, E.N., Gaillard, W.D., 2008. *Pediatric functional magnetic resonance imaging (fMRI): issues and applications*. J. Child Neurol. 23, 791–801.
- Pauling, L., Coryell, C.D., 1936. *The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin*. Proc Natl Acad Sci U S A. 22, 210-216.
- Pavlova, M., Sokolov, A., Krägeloh-Mann, I., 2006. *Visual navigation in adolescents with early periventricular lesions: knowing where, but not getting there*. Cereb Cortex 17, 363-369.
- Petermann, F., Petermann, U. (Hrsg.), 2007. *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder – IV (HAWIK-IV)*. Huber, Bern.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea D. and Müri, R.M., 2004. *Eye movement control by the cerebral cortex*. Curr Opin Neurol, 17, 17–25.
- Priebe, M., Schneider, F., 2007. *Rekrutierung, Screening von Gesunden und Patienten, Ein und Ausschlusskriterien*. S. 103-115, in Schneider, F., Fink, G.R. (Hrsg.), Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Price, C.J., Moore, J.C., Friston, K.J., 1997. *Subtractions, Conjunctions, and Interactions in Experimental Design of Activation Studies*. Hum Brain Mapp. 5, 264–272.
- Price, C.J., 2000. *The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging*. J Anat. 197, 335-359.
- Price, C.J., 2010. *The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009*. Ann N Y Acad Sci. 1191, 62-88.
- Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R.V. 1946. *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys Rev, 69, 37-38.
- Ressel, V., Wilke, M., Lidzba, K., Preissl, H., Krägeloh-Mann, I., Lutzenberger, W., 2006. *Language lateralization in magnetoencephalography: two tasks to investigate hemispheric dominance*. Neuroreport 17, 1209-1213.

- Ressel, V., Wilke, M., Lidzba, K., Lutzenberger, W., Krägeloh-Mann, I., 2008. *Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography*. *Brain Lang.*, 106, 167–176.
- Rey, A., 1941. *L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique* (The psychological assessment in the case of traumatic encephalopathy) [in French]. *Arch Psychol.* 28, 286–340.
- Rosen ,A.C., Bokde, A.L., Pearl, A., Yesavage, J.A., 2002. *Ethical, and practical issues in applying functional imaging to the clinical management of Alzheimer's disease*. *Brain Cogn.* 50, 498-519.
- Roy, C.S., Sherrington, C.S., 1890. *On the regulation of the blood-supply of the brain*. *J Physiol.* 11, 85-158.
- Rubia, K., Hyde, Z., Halari, R., Giampietro, V., Smith, A., 2010. *Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation*. *Neuroimage* 51, 817-827.
- Schapiro, M.B., Schmithorst, V.J., Wilke, M., Byars, A.W., Strawsburg, R.H., Holland, S.K., 2004. *BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children*. *Neuroreport* 15, 2575-2578.
- Scherf, K.S., Sweeney, J.A., Luna, B., 2006. *Brain Basis of Developmental Change in Visuospatial Working Memory*. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18, 1045-1058.
- Schmidt MH, Marshall J, Downie J, Hadskis MR., 2011. *Pediatric magnetic resonance research and the minimal-risk standard*. *IRB* 33, 1-6.
- Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Tapert, S.F., 2005. *fMRI reveals alteration of spatial working memory networks across adolescence*. *J Int Neuropsychol Soc.* 11, 631-644.
- Schwilling, E., Krägeloh-Mann, I., Konietzko, A., Winkler, S., Lidzba, K., 2012. *Testing the language of German cerebral palsy patients with right hemispheric language organization after early left hemispheric damage*. *Clin Linguist Phon.* 26, 135-147.
- Smith, S. 2002. *Preparing fMRI data for statistical analysis*. S.229-241. In Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods*, Oxford University Press, New York.
- Springer, S., 1998, *Funktionelle bildgebende Verfahren: metabolische Techniken*. S. 54, in: Springer, S., Deutsch, G. *Linkes Rechtes Gehirn*, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin.

Staudt, M., Lidzba, K., Grodd, W., Wildgruber, D., Erb, M., Krägeloh-Mann, I., 2002. *Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography*. Neuroimage 16, 954-967.

Staudt M, Gerloff C, Grodd W, Holthausen H, Niemann G, Krägeloh-Mann I., 2004. *Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages*. Ann Neurol. 56, 854-863.

Staudt, M., 2010. *Reorganization after pre- and perinatal brain lesions*. J Anat, 217, 469-474.

Stellungnahme der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen, 2004. Dtsch Arztebl; 101, A 1613–1617.

Szaflarski, J.P., Binder, J.R., Possing, E.T., McKiernan, K.A., Ward, B.D., Hammeke, T.A., 2002. *Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data*. Neurology 59, 238-244.

Szaflarski, J.P., Holland, S.K., Schmithorst, V.J., Byars, A.W., 2006a. *fMRI study of language lateralization in children and adults*. Hum Brain Mapp. 27, 202-212.

Szaflarski, J.P., Schmithorst, V.J., Altaye, M., Byars, A.W., Ret, J., Plante, E., Holland, S.K., 2006b. *A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old*. Ann Neurol. 59, 796-807.

Szaflarski, J.P., Altaye, M., Rajagopal, A., Eaton, K., Meng, X., Plante, E., Holland, S.K., 2012. *A 10-year longitudinal fMRI study of narrative comprehension in children and adolescents*. Neuroimage.63, 1188-1195.

Thulborn, K.R., Waterton, J.C., Matthews, P.M., Radda, G.K., 1982. *Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field*. Biochim Biophys Acta. 714, 265-270.

Tillema, J.M., Byars, A.W., Jacola, L.M., Schapiro, M.B., Schmithorst, V.J., Szaflarski, J.P., Holland, S.K., 2008. *Cortical reorganization of language functioning following perinatal left MCA stroke*. Brain Lang. 105, 99-111.

Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C.T., Despres, D., Frank, J., 1991. *Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes*. Magn Reson Med. 22,159-166.

Vannini, P., Almkvist, O., Franck, A., Jonsson, T., Volpe, U., Kristoffersen Wiberg, M., Wahlund, L.O., Dierks, T., 2004. *Task demand modulations of visuospatial processing measured with functional magnetic resonance imaging*. Neuroimage 21, 58-68.

Vogel, J.J., Bowers, C.A., Vogel, D.S., 2003. *Cerebral lateralization of spatial abilities: A meta-analysis*. Brain Cogn 52, 197–204.

Walsh, V., Cowey, A., 2000. *Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience*. Nat Rev Neurosci 1, 73–79.

Wilke, M., Schmithorst, V.J., Holland, S.K., 2002. *Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children*. Hum Brain Mapp. 17, 48-60.

Wilke, M., Holland, SK., Myseros, J.S., Schmithorst, V.J., Ball, W.S., 2003. *Functional magnetic resonance imaging in pediatrics*. Neuropediatrics 34,225-233.

Wilke, M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., 2005. *Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts*. Neuroreport 16, 915-919.

Wilke., M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., Krägeloh-Mann, I., 2006. *An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children*. Neuroimage 32, 400-410.

Wilke, M., Schmithorst, V.J., 2006. *A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data*. Neuroimage 33, 522-530.

Wilke, M., Lidzba, K., 2007. *LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data*. J Neurosci Methods. 163(1), 128-136.

Wilke, M., Holland, S.K. 2008. *Structural MR Imaging Studies of the Brain in Children: Issues and Opportunities*. Neuroembryology Aging 5, 6-13.

Wilke, M., Holland, S.K., Altaye, M., Gaser, C., 2008. *Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates*. Neuroimage 41, 903–913.

Wilke, M., Pieper, T., Lindner, K., Dushe, T., Holthausen, H., Krägeloh-Mann, I., 2010. *Why one task is not enough: functional MRI for atypical language organization in two children*. Eur J Paediatr Neurol. 14, 474-478.

Wilke, M., Pieper, T., Lindner, K., Dushe, T., Staudt, M., Grodd, W., Holthausen, H., Krägeloh-Mann, I., 2011. *Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy*. Hum Brain Mapp., 32, 882-893.

Wilke M., 2012. *An iterative jackknife approach for assessing reliability and power of FMRI group analyses*. PLoS One. 7, e35578.

Wood, A. G., Harvey, A. S., Wellard, R. M., Abbott, D. F., Anderson, V., Kean, M., Saling, M.M., Jackson, G.D. 2004. *Language cortex activation in normal children*. *Neurology*, 63, 1035–1044.

Xu, D., Gilkerson, J., Richards, J.A., 2012. *Objective child behavior measurement with naturalistic daylong audio recording and its application to autism identification*. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 3708-3711.

Yerys, B.E., Jankowski, K.F., Shook, D., Rosenberger, L.R., Barnes, K.A., Berl, M.M., Ritzl, E.K., Vanmeter, J., Vaidya, C.J., Gaillard, W.D., 2009. *The fMRI success rate of children and adolescents: typical development, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders*. *Hum Brain Mapp*. 30, 3426–3435.

Yuan, W., Altaye, M., Ret, J., Schmithorst, V., Byars, A.W., Plante, E., Holland, S.K., 2009. *Quantification of head motion in children during various fMRI language tasks*. *Hum Brain Mapp*. 30, 1481-1489.

Zamrini, E., Maestu, F., Pekkonen, E., Funke, M., Makela, J., Riley, M., Bajo, R., Sudre, G., Fernandez, A., Castellanos, N., del Pozo, F., Stam, C.J., van Dijk, B. W., Bagic, An., Becker, J., 2011. *Magnetoencephalography as a Putative Biomarker for Alzheimer's Disease*. *Int J Alzheimers Dis*. Article ID 280289.

Zihl, J., von Cramon, D., Mai, N., 1983. *Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage*. *Brain*.106, 313-340.

Zschocke, S., 2002. *Epileptische Erregungssteigerungen*. S. 215-304, in Zschocke S., *Klinische Elektroenzephalographie*, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

7. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Ebner, K., Lidzba, K., Hauser, T.K., Wilke, M., 2001. *Assessing language and visuospatial functions with one task: a dual "dual use" approach to performing fMRI in children*. *Neuroimage*. 58, 923-929.

Die freundliche Genehmigung des Elsevier-Verlags für die Wiederverwendung der bereits in der obigen Publikation abgedruckten Abbildungen liegt vor; die betroffenen Abbildungen (Abbildung 8, 9, 10, 12 [in modifizierter Form]) in dieser Arbeit sind entsprechend gekennzeichnet.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Kathina Ebner war an der initialen Konzeption der Studie, der Entwicklung des Studiendesigns und der Aufnahme der Daten beteiligt. Sie war verantwortlich für die Durchführung der statistischen Analysen, die Literaturrecherche, die Interpretation der Ergebnisse sowie das Verfassen der vorliegenden Arbeit.

Karen Lidzba war an der initialen Konzeption der Studie, der Entwicklung des Studiendesigns und der Datenaufnahme sowie der Interpretation der Ergebnisse beteiligt.

Till-Karsten Hauser stellte die benötigten Ressourcen zur Verfügung und war verantwortlich für die neuroradiologische Beurteilung der anatomischen Bilder.

Marko Wilke war verantwortlich für die initiale Konzeption der Studie, das Studiendesign, die Bereitstellung von Mitteln und die Datenaufnahme. Er betreute die Analyse der Daten und die Interpretation der Ergebnisse.

9. Danksagung

Vielen Dank meinem Doktorvater Marko Wilke. Ich durfte in den letzten Jahren nicht nur ein spannendes Thema bearbeiten, sondern habe vor allem eine Menge gelernt über fMRT, Pädiatrie, die Welt der Wissenschaft und darüber hinaus. Ich bin äußerst dankbar, in Dir einen Doktorvater zu haben, der sich von Anfang an nicht nur für meine Arbeit und deren Fortschritt, sondern auch für meine Ausbildung interessiert und eingesetzt hat, der hinter mir stand (ob es um den ersten wissenschaftlichen Mini-Vortrag oder um die erste Version der Arbeit ging=)) und mit dem die Zusammenarbeit Freude macht.

Vielen Dank der Arbeitsgruppe für Experimentelle Pädiatrische Neurobiologie der Universitätskinderklinik, besonders Karen Lidzba (vielen Dank für Deine Unterstützung und dafür, dass Du die Bilder andersherum angeschaut hast=)), Andrea Zsótér, Samuel Gröschel und Philipp Clas. Ich habe die gute Atmosphäre in der Arbeitsgruppe immer genossen, bin sehr dankbar für alle Unterstützung, die Beantwortung vieler Fragen und freue mich immer wieder, euch zu sehen.

Vielen Dank Frau Professor Krägeloh-Mann für Ihre wohlthuende Unterstützung im Hintergrund.

Vielen Dank Maria Bither, Helen Groß und Christina Haug für hilfreiche Diskussionen, das Korrektur-Lesen des einen oder anderen Teils meiner Arbeit und vor allem für eure Freundschaft.

Vielen Dank meiner Familie, Christiane, Robert und Christian Ebner, und Matthias Vögele für all eure Unterstützung und Begleitung im Studium, während der Dissertation und weit darüber hinaus.

10. Lebenslauf

Geboren	16.09.1985 in Stuttgart
09.1996-07.2005	Gustav-Stresemann-Gymnasium, Fellbach-Schmidlen Abschluss: Abitur
04.2006-11.2012	Studium Humanmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen 1. Staatsexamen 02.04.2008 2. Staatsexamen 09.11.2012
Erfahrungen im Medizinischen Bereich	08.2005-12.2005 Krankenpflegepraktikum, Pädiatrie, Presbyterian Hospital, Dormaa Ahenkro, Ghana 07.2008-08.2008 Famulatur, Innere Medizin, Universitätsklinikum Lübeck 03.2009-04.2009 Famulatur, Pädiatrische Praxis Dr. Scharlau, Hamburg 09.2009-10.2009 Famulatur, Pädiatrie, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin 03.2010 Famulatur, Anästhesie, Ermstaklinik Bad Urach 07.2010-08.2010 Famulatur, Kinder-und Jugendpsychiatrie, Olgahospital Stuttgart 08.2011-12.2011 PJ-Tertial Chirurgie, Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana 12.2011-04.2012 PJ-Tertial Innere Medizin, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen 04.2012-07.2012 PJ-Tertial Pädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Tübingen
Auslandsaufenthalte	07.2002-12.2002 Schulbesuch in Hamilton, Neuseeland 08.2005-12.2005 Freiwilligendienst & Pflegepraktikum in Kindergarten & Krankenhaus in Dormaa Ahenkro, Ghana 08.2011-12.2011 PJ-Tertial in Kumasi, Ghana 03.2013-05.2013 Freiwilligendienst in Sonderschule in Masaya, Nicaragua

