

Aus dem Lehrstuhl für Röntgendiagnostik
Prof. Dr. Christian Stroszczyński
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Der Einfluss MR-morphologischer Wachstumsmuster von Hirnmetastasen
auf neuroplastische Veränderungen in sprachrelevanten Kortexarealen**

Eine Untersuchung mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sena Arnold

2023

Aus dem Lehrstuhl für Röntgendiagnostik
Prof. Dr. Christian Stroszczyński
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Der Einfluss MR-morphologischer Wachstumsmuster von Hirnmetastasen
auf neuroplastische Veränderungen in sprachrelevanten Kortexarealen**

Eine Untersuchung mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sena Arnold

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christina Wendl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Nils Ole Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. Epidemiologie	10
1.2. Klinische Symptomatik	12
1.3. Pathophysiologie	13
1.3.1. Allgemeines zur Entstehung von Malignomen sowie deren Hirnmetastasen ..	13
1.3.2. Prädiktive Faktoren für die Entstehung von Hirnmetastasen	14
1.4. Neuroradiologische Diagnostik von Hirnmetastasen mittels der Magnetresonanztomographie	15
1.4.1. Allgemeines	15
1.4.2. MR-morphologische Charakteristika verschiedener Wachstumsmuster von Hirnmetastasen	16
1.5. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und ihre Anwendung in der präoperativen Diagnostik	18
1.5.1. Grundlagen der fMRT	18
1.5.2. Die klinische Anwendung der fMRT	20
1.5.3. Funktionell-neuroanatomische Modelle der Sprache und Besonderheiten in ihrer Untersuchung mittels der fMRT	21
1.5.4. Einflüsse auf die Zuverlässigkeit der fMRT-Untersuchung bei Patienten mit strukturellen Hirnläsionen	24
1.6. Ziele und Hypothesen dieser Arbeit	27
2. Material und Methoden	30
2.1. Patientenkollektiv und Kontrollprobanden	30
2.2. Konzeption der Sprachparadigmen und experimentelles Design	30

2.3.	Datenerhebung der funktionellen Bilder	32
2.4.	Datenanalyse	33
2.4.1.	Analyse der funktionellen Bilder.....	33
2.4.2.	Statistische Analyse	37
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Patientenkollektiv	39
3.2.	Prozentuale Signaländerung	43
3.2.1.	Verbgenerierung	43
3.2.2.	Antonymgenerierung	44
3.2.3.	Satzgenerierung	45
3.4.	Lateralisierungs-Index.....	49
3.5.	Funktionelle Konnektivität.....	51
3.5.1.	Verbgenerierung	51
3.5.2.	Antonymgenerierung	55
3.5.3.	Satzgenerierung	57
4.	Diskussion	59
4.1.	Deutung der Ergebnisse und Implikationen für weitere Studien	59
4.1.1.	Einfluss des Wachstumsmusters auf die BOLD-Antwort	59
4.1.2.	Effekte auf die kortikale Reorganisation	64
4.1.3.	Auswirkung auf die funktionelle Konnektivität	65
4.2.	Limitationen und Ausblick der Studie	66
4.3.	Fazit.....	68
5.	Zusammenfassung	69
	Literaturverzeichnis.....	71
	Anhang A	82
	Stimuli der Verbgenerierung.....	82

Stimuli der Antonymgenerierung.....	83
Stimuli der Satzgenerierung	84
Anhang B.....	86
Tabelle 5.....	86
Tabelle 6.....	90
Tabelle 7.....	94
Eigenständigkeitserklärung	98
Danksagung.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Modellierung der BOLD-Antwort bei Stimuluspräsentation im Block-Design	19
Abbildung 2	Beispiele der MR-morphologischen Wachstumsmuster von Hirnmetastasen aus dem Patientenkollektiv	31
Abbildung 3	Experimenteller Aufbau der Sprachparadigmen.....	32
Abbildung 4	Beispielhafte Darstellung des <i>Peak-Voxel</i> der <i>Ist-Level</i> -Analyse	35
Abbildung 5	Prozentuale Signaländerung im Gruppenvergleich im Paradigma <i>Verbgenerierung</i>	44
Abbildung 6	Prozentuale Signaländerung im Gruppenvergleich im Paradigma <i>Antonymgenerierung</i>	45
Abbildung 7	Prozentuale Signaländerung im Gruppenvergleich im Paradigma <i>Satzgenerierung</i>	46
Abbildung 8	Lateralisierungs-Index im Gruppenvergleich in den Paradigmen <i>Verb-</i> , <i>Antonym-</i> und <i>Satzgenerierung</i>	50
Abbildung 9	Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus gesunde Kontrollprobanden im Paradigma <i>Verbgenerierung</i>	52
Abbildung 10	Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden in allen drei Sprachparadigmen.....	53
Abbildung 11	Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden im Paradigma <i>Antonymgenerierung</i>	56
Abbildung 12	Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden im Paradigma <i>Satzgenerierung</i>	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die untersuchten sprachrelevanten funktionellen Netzwerke sowie deren ROIs.....	37
Tabelle 2	Soziodemographische Merkmale des Patientenkollektivs, histologische und neuroradiologische Befunde der sprachrelevanten Metastase sowie Gesamtanzahl der intrazerebralen Metastasen.....	40
Tabelle 3	Soziodemographische und neuroradiologische Merkmale des Patientenkollektivs im Durchschnitt (<i>SD</i>) bzw. Häufigkeit in der Gesamtstichprobe und je Sprachparadigma.....	42
Tabelle 4	Gruppenunterschiede in der mittleren prozentualen Signaländerung (<i>SD</i>) je untersuchte Hirnregion (ROI) zwischen Patienten mit infiltrativ versus verdrängend wachsenden Hirnmetastasen sowie Kontrollprobanden in den Paradigmen <i>Verb-</i> , <i>Antonym-</i> und <i>Satzgenerierung</i>	47
Tabelle 5	Funktionelle Konnektivität im Paradigma <i>Verbgenerierung</i> mit detaillierter Übersicht über assoziierte ROIs im Gruppenvergleich	86
Tabelle 6	Funktionelle Konnektivität im Paradigma <i>Antonymgenerierung</i> mit detaillierter Übersicht über assoziierte ROIs im Gruppenvergleich	90
Tabelle 7	Funktionelle Konnektivität im Paradigma <i>Satzgenerierung</i> mit detaillierter Übersicht über assoziierte ROIs im Gruppenvergleich	94

Abkürzungsverzeichnis

BOLD	<i>blood oxygen level dependent</i>
CUP	<i>cancer of unknown primary</i>
DAN	<i>Dorsal Attention Network</i>
DKS	<i>direkte kortikale Stimulation</i>
DMN	<i>Default Mode Network</i>
EPI	<i>echo planar imaging</i>
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
FoV	<i>field of view</i>
FPN	<i>Fronto Parietal Network</i>
FWHM	<i>full width of half maximum</i>
HRF	<i>hemodynamic response function</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
LI	<i>Lateralisierungs-Index</i>
LN	<i>Language Network</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NVU	<i>neurovasculare uncoupling</i>
PSC	<i>Percent Signal Change</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
SN	<i>Saliency Network</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
TE	<i>echo time</i>
TR	<i>time of repetition</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

1. Einleitung

Obwohl es in den letzten Jahren große Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung von Hirnmetastasen gab, betreffen diese immer noch eine Vielzahl an Patienten und sind weltweit ein wichtiges Thema in der Gesundheitsversorgung. Hirnmetastasen beschreiben dabei einen intrakraniellen sekundären Fokus einer malignen Tumorerkrankung (= Primärtumor), welcher im Hirnparenchym oder leptomeningeal lokalisiert sein kann, wobei auch eine Kombination möglich ist [1]. Je nach Lokalisation der Metastase sind hierbei Einschränkung verschiedenster Lebensfunktionen wie beispielsweise der Motorik, Sprache und anderer höherer kognitiver Funktionen möglich, sodass deren Erhalt bzw. Wiederherstellung ein wichtiges Therapieziel darstellt.

Ein wichtiger Baustein hierbei ist neben der Strahlentherapie oder der chemotherapeutischen Systemtherapie auch die operative Resektion der Metastase [1]. Dabei ist es eine besondere Anforderung an die optimale chirurgische Therapie, nicht nur die maximale Resektion der Metastase zu ermöglichen, sondern dabei auch Hirnareale zu schonen, welche für verschiedene Funktionen wie beispielsweise die Motorik oder Sprache kritisch sind [2, 3]. Eine Darstellung dieser sogenannten eloquenten Hirnareale zur Planung des operativen Eingriffs kann mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als *präoperatives Mapping* erfolgen [4]. Die Anwendung der fMRT birgt bei Patienten mit intrakraniellen strukturellen Läsionen allerdings Probleme, welche bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen [5–7]. Während diese Einschränkungen bei Patienten mit hirneigenen Tumoren gut untersucht sind [7–9], ist deren Bedeutung bei Patienten mit Hirnmetastasen weniger klar. Gleichzeitig hat sich die präoperative Verwendung der fMRT auch bei diesen Patienten im klinischen Alltag etabliert, sodass Einflüsse der Hirnmetastasen auf die Anwendung der fMRT genauer betrachtet werden müssen.

Diese differenzierte Untersuchung von Patienten mit Hirnmetastasen mittels der fMRT soll daher das Ziel der vorliegenden Arbeit sein. Hierfür soll zuerst ein Überblick über die Epidemiologie, die klinische Symptomatik und Pathophysiologie der im Hirnparenchym gelegenen Metastasen gegeben werden. Im Anschluss sollen deren neuroradiologische Charakteristika und die Rolle der fMRT in der präoperativen Diagnostik im Allgemeinen sowie speziell deren Anwendung im Mapping der Sprachfunktion erläutert werden. Dabei sollen pathophysiologische Einflüsse von Hirnmetastasen und hirneigenen Tumoren auf die Zuverlässigkeit der fMRT beleuchtet sowie verbleibende Fragen in der Anwendung der fMRT bei Hirnmetastasen diskutiert werden, um im Anschluss die Ziele dieser Arbeit darzustellen.

1.1. Epidemiologie

Metastasen stellen noch vor primären Hirntumoren die häufigste maligne intrakranielle Raumforderung dar [10–12] und betreffen eine Vielzahl an Patienten. Dabei wird die Inzidenz von Hirnmetastasen in einer Übersichtsarbeit von Nayak et al. (Populationsstudien aus den Jahren 1994-2011) auf 8,3 bis 14,3 pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung geschätzt, bei Tumorpatienten können in 8,5 bis 9,6% der Fälle Hirnmetastasen nachgewiesen werden [11]. Dabei entwickeln ca. 36% der Tumorpatienten Hirnmetastasen innerhalb eines Monats, weitere 35% innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung [13].

Gleichzeitig ist es Konsens, dass diese Zahlen die tatsächliche Inzidenz aufgrund einer unvollständigen Datenlage wahrscheinlich unterschätzen [10, 11, 14]. So seien Hirnmetastasen häufig asymptomatisch oder würden bei schwer erkrankten Tumorpatienten vernachlässigt, sodass diese oftmals nicht als Diagnose genannt und folglich in epidemiologischen Studien nicht erfasst würden [14]. Konkrete Hinweise darauf, dass epidemiologische Schätzungen korrigiert werden müssen, liefert ein Vergleich zweier Patientenkohorten aus den Zeiträumen 1983-85 und 2005-09 in Deutschland und Norwegen [15]. So war in der Kohorte der 2000er Jahre sowohl das zeitgleiche Auftreten von Primärtumor und Hirnmetastasen erhöht (30% vs. 18%) als auch der Anteil der Patienten ohne jegliche Hirnmetastasen verringert (23% vs. 52%). Auch Daten aus Schweden zeigen eine Verdopplung von 7 auf 14 Patienten mit Hirnmetastasen pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung in den Jahren 1987 bis 2006 [16].

Der Anstieg von Patienten mit Hirnmetastasen kann dabei durch steigende Raten maligner Erkrankungen (beispielsweise verursacht durch eine Alterung der Gesellschaft) sowie durch den weltweiten Anstieg von Risikofaktoren wie beispielsweise das Rauchen [17] erklärt werden. Auch ist die 1-Jahresüberlebensrate der Karzinompatienten von 15% in den 1980er-Jahren auf insgesamt 34% in den 2000er-Jahren gestiegen [15]. Ein verlängertes Überleben nach der Diagnose einer malignen Erkrankung vergrößert dabei aber auch das Risiko der Patienten Hirnmetastasen zu entwickeln. Die verbesserte Prognose dieser Patienten kann auf verbesserte lokale Therapien (Bestrahlung und Resektion der Metastase) und Systemtherapien zurückgeführt werden [18, 19]. Gleichzeitig sind es aber eben jene Systemtherapien, die die Blut-Hirn-Schranke nur schwerlich überwinden und daher im Speziellen die Ausbildung von Hirnmetastasen nicht effektiv verhindern können [1].

Letztlich lässt sich die steigende Inzidenz auch durch den zunehmenden Einsatz bildgebender Verfahren erklären. So zeigten Nieder et al. in einem retrospektiven Kohortenvergleich, dass nur 10% der Patientenkohorte in den 1980er-Jahren mittels der

Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht wurden, während es in den 2000er-Jahren 64% waren [15]. Gleichzeitig sind es aber auch Weiterentwicklungen der MRT wie beispielsweise eine bessere Auflösung, durch die Hirnmetastasen früher erkannt werden können, oftmals schon bevor sie symptomatisch werden [1, 20]. Insgesamt haben daher Empfehlungen zur Untersuchung von Karzinompatienten mittels der zerebralen MRT Eingang in die Leitlinien beispielsweise des Lungenkarzinoms [21] oder des malignen Melanoms [22] gefunden, um eine zerebrale Metastasierung früh feststellen zu können.

Auch wenn prinzipiell jeder Primärtumor in der Lage ist ins Gehirn zu metastasieren, zählen das Lungen-, Mamma- und kolorektale Karzinom, das Nierenzellkarzinom sowie das maligne Melanom zu den häufigsten zerebral metastasierenden Primärtumoren [11, 13, 15, 23].

Dabei zeigen Nayak et al. in ihrer Übersichtsarbeit die relativen Häufigkeiten dieser genannten Primärtumoren [11]. So sind es an erster Stelle Lungenkarzinome (39–56% aller Hirnmetastasen), wobei hier das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) bis zu fünfmal häufiger anzutreffen ist als das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC). Insgesamt zeigen ungefähr 20% aller Patienten mit Lungenkarzinomen intrakranielle Metastasen [24].

Am zweithäufigsten findet man das Mammakarzinom als Primärtumor (13-30%), was trotz seiner niedrigen Tendenz zur Ausbildung intrakranieller Metastasen (ca. 5% aller Patienten mit Mammakarzinom) vermutlich auf seine höhere Inzidenz im Vergleich zu anderen Primärtumoren zurückzuführen ist [24].

Am dritthäufigsten verursacht das maligne Melanom Hirnmetastasen (6-11%), auch ist das Nierenzellkarzinom ein typischer Primärtumor (2-6%). Bei beiden Malignomen entwickeln ca. 7% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen [24].

In einer ähnlichen Größenordnung findet sich das kolorektale Karzinom als häufigstes der gastrointestinalen Malignome bei ca. 3 bis 8 % aller Patienten mit Hirnmetastasen, wobei dessen Tendenz zur Ausbildung dieser im Vergleich niedrig ist (nur ca. 2% aller Patienten mit gastrointestinalem Karzinom [24]).

Andere Primärtumoren von deutlich geringerer Inzidenz sind beispielsweise gynäkologische Malignome oder das Schilddrüsenkarzinom sowie als Sonderfall der *cancer of unknown primary* (CUP) [11, 23], bei dem die Hirnmetastase durch ihre Symptomatik auffällt und auch in einer ausführlichen Suche keinem Primarius zugeordnet werden kann.

1.2. Klinische Symptomatik

Da Hirnmetastasen ubiquitär im Hirnparenchym zu finden sind, präsentieren sie sich auch mit einer vielfältigen neurologischen Symptomatik. Dabei entstehen Symptome in der Regel entweder durch den raumfordernden Effekt der Metastase, des umgebenden vasogenen Ödems bzw. intratumoraler Hämorrhagien oder durch Ischämien. Ebenso ist durch Obstruktion der inneren Liquorräume eine intrakranielle Hypertension, ein Hydrozephalus sowie eine Beteiligung der Hirnnerven (z.B. in Form einer Abduzensparese) möglich [1].

Trotz der vielfältigen Klinik gibt es einige typische Symptome der Hirnmetastasen, welche sich üblicherweise innerhalb von Tagen bis zu mehreren Wochen entwickeln und in der Schwere zunehmen. Am häufigsten präsentieren sich Patienten mit Kopfschmerzen (40-50% aller Patienten mit Hirnmetastasen) oftmals begleitet von Nausea und Emesis, welche initial mild und im weiteren Verlauf progredient sind mit Exazerbationen bei Manövern, die einen erhöhten intrakraniellen Druck hervorrufen (z.B. Husten) [25, 26].

Ebenso typisch für Hirnmetastasen ist das Auftreten epileptischer Anfälle mit fokalem Beginn bei 15-20% aller Patienten [26, 27], wobei die Anfallssemiologie Aufschluss über die Lokalisation der Metastase geben kann. Auch sind bilateral tonisch-klonische Anfälle als Frühsymptom häufig, sodass bei deren Auftreten, v.a. im höheren Patientenalter, ein Ausschluss eines Malignoms mittels einer kranialen Bildgebung empfohlen wird [28].

Klinisch abzugrenzen von fokalen Anfällen sind fluktuierende fokalneurologische und auch kognitive Defizite. So zeigen bis zu 40% aller Patienten sensomotorische Defizite wie Hemiparesen, Hemianopsien oder Aphasien, wie eine Übersichtsarbeit von Kaal et al. zeigt [26]. Weiterhin weist eine Untersuchung von Gerstenecker et al. darauf hin, dass 80% der Patienten mit Hirnmetastasen eine Einschränkung in der kognitiven Leistung im Vergleich zu Gesunden zeigen. Dabei betrifft diese v.a. die Gedächtnisleistung, aber auch das Sprachvermögen, Exekutivfunktionen und die Geschicklichkeit [29]. Andere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei auch die Behandlung der Erkrankung beispielsweise mittels Bestrahlung eine Abnahme der kognitiven Funktionen verursachen kann [30, 31]. Für Patienten sind es eben jene kognitiven Funktionen, welche ihre Alltagskompetenz und Lebensqualität maßgeblich beeinflussen [32], sodass deren Erhalt bzw. Wiederherstellung ein wichtiges Ziel in der Behandlung ist.

Insgesamt können sich Patienten mit Hirnmetastasen von symptomlos über leicht bis schwer betroffen zeigen, wobei eine Vielzahl elementarer Lebensfunktionen eingeschränkt sein kann.

Daher ist es wichtig, ein genaues Verständnis auch der Pathophysiologie der Hirnmetastasen zu entwickeln, um den Patienten effektive Behandlungsmöglichkeiten für ein verbessertes Überleben bei erhaltener Lebensqualität zu ermöglichen.

1.3. Pathophysiologie

1.3.1. Allgemeines zur Entstehung von Malignomen sowie deren Hirnmetastasen

In einer gesunden Zelle sind Zellproliferation und Apoptose durch regulatorische Mechanismen des Zellzyklus fein aufeinander abgestimmt und erlauben eine dynamische Anpassung an veränderte Umstände [33]. Unterliegt der Zellzyklus (epi)genetischen Veränderungen, z.B. durch mutagen wirkende Strahlung, sind entweder die Zellproliferation oder die genetische Stabilität betroffen und bedingen auf diese Weise die Tumorbildung. Diese Veränderungen betreffen dabei entweder sogenannte Onkogene, welche ursprünglich Proteine mit einer metabolischen Funktion kodieren (als sogenannte *Onkogen-Aktivierung*) oder Tumorsupressorgene, deren Funktionsverlust die Tumorzellentstehung nicht mehr effektiv verhindern kann.

Während die Veränderung nur eines Gens das Wachstumsverhalten von Zellen in der Regel kaum beeinflusst, führt die Mutation mehrerer Gene zu dauerhaft gestörten Regelkreisen und wird damit als sogenannte *(I) Initiation* der Tumorzellentstehung gesehen, welche irreversibel ist und an nachfolgende Tochterzellen weitergegeben wird. Die nachfolgende *(II) Promotion* erfolgt unter Einfluss von beispielsweise Wachstumsfaktoren als selektives Wachstum. Diese Veränderungen sind dabei aber nicht nur auf initiierte Tumorzellen beschränkt, sondern können auch im späteren Verlauf Einfluss auf das Wachstum von malignen Tumoren nehmen (z.B. beim hormonabhängigen Wachstum des Mammakarzinoms). Die Tumorpromotion ist daher im Gegensatz zur -initiation reversibel und erfordert gleichzeitig eine anhaltende überschwellige Dosis. Dies bedeutet auch, dass durch den Entzug von Promotoren (z.B. die Abstinenz von Tabakrauch) oder durch Antipromotoren (z.B. Antiöstrogene beim Mammakarzinom) der Regress von Tumorzellen möglich ist. Erst durch weitere Genmutationen erfolgt als *(III) Tumorprogression* aus ursprünglich benignen Tumorzellen die Entstehung maligner Tumorzellen, die durch genetische Instabilität beispielsweise der DNA-Reparaturgene charakterisiert sind. Die Folge ist die Entstehung mehrerer Zellklone mit unterschiedlichen Genomen, was als Tumorheterogenität bezeichnet wird [33–36]. Die *(IV) Neovaskularisation* im Primärtumor stellt die Voraussetzung für dessen Größenzunahme dar und wird durch Wachstumsfaktoren wie beispielsweise dem *vascular endothelial growth factor* (VEGF)

moduliert, dessen Ausschüttung u.a. durch im Tumorgewebe entstehende Hypoxie angeregt wird [37]. Die anschließende (V) *Proliferation* des Tumorgewebes bedeutet nicht nur ein Fortschreiten der malignen Erkrankung, sondern scheint auch ein wichtiger prädiktiver Faktor in der Entstehung von Hirnmetastasen zu sein. Dies legen Untersuchungen nahe, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hirnmetastasen mit zunehmender Größe des Primärtumors zeigen konnten [38, 39]. Anschließend erfolgt die (VI) *Invasion* des Tumors ins umgebende Gewebe, wobei durch Proteolyse der extrazellulären Matrix das Gewebe in seiner Struktur geschwächt und anfällig für den Eintritt der Tumorzellen wird [1, 34]. Weiterhin ermöglicht eine erhöhte Permeabilität der den Tumor versorgenden bzw. umgebenden Blut- und Lymphgefäße den Übertritt der Tumorzellen in beide Systeme mit der Folge der hämatogenen bzw. lymphogenen (VII) *Metastasierung* [40]. Letztlich erfolgt die mechanische Arretierung der Tumorzellen innerhalb der arteriellen Strombahn im Kapillarnetz des Zielorgans Gehirn, wo mittels Versorgung durch Anschluss an Mikrogefäße (sog. Kooption) und perivaskulärem Wachstum sowie durch Neovaskularisation eine Proliferation der Metastase im Hirnparenchym stattfinden kann [41].

Dabei scheint es schon früh in der Tumorentstehung Tumorzellen mit hoher Tendenz zur Metastasierung zu geben [42], wobei nur einige davon die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Metastasierung auch ins Hirnparenchym mit seiner besonderen Makro- (Blut-Hirn-Schranke und fehlendes Lymphsystem) sowie Mikrostruktur verglichen mit anderen Geweben erfüllen (sog. *Seed-and-Soil-Theorie*) [43]. So ist es womöglich eben dieses mikroskopische Milieu, welches Primärtumore neuroepithelialen Ursprungs wie das NSCLC oder maligne Melanom für eine Metastasierung ins Hirnparenchym prädisponiert [34].

1.3.2. Prädiktive Faktoren für die Entstehung von Hirnmetastasen

Insgesamt scheint es eine Vielzahl an Faktoren zu geben, die einen Einfluss auf die Entstehung intrazerebraler Metastasen sowie deren Krankheitsverlauf haben. So zeigte sich, dass sowohl eine zunehmende Tumorgöße als auch ein Lymphknotenbefall prädiktive Faktoren in der Entstehung von Hirnmetastasen darstellen [38, 44].

Weiterhin scheint nicht nur die Art des Primärtumors (siehe Kapitel 1.1.), sondern auch dessen Subklassifikation eine Rolle zu spielen. So sind das NSCLC und Mammakarzinom nicht nur die häufigsten Primärtumore der Hirnmetastasen, sondern auch deren molekularpathologische Eigenschaften wie der Nachweis einer EGFR-Mutation beim NSCLC [23, 45] oder Triple-negative- und HER2/neu-positive Mammakarzinome [23, 38] gehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von Hirnmetastasen einher. Hierbei können

zielgerichtete Antikörpertherapien den Krankheitsverlauf und das Überleben der Patienten verbessern [23].

Insgesamt mehren sich aber die Hinweise, dass unabhängig vom Primärtumortyp histopathologische Eigenschaften der Metastase und das mikroskopische Tumorumfeld eine Rolle in der Entstehung von Hirnmetastasen und im Krankheitsverlauf spielen [46]. Vor allem die diffuse Tumorzell-Infiltration der Metastase in das umliegende Hirnparenchym senkt im Gegensatz zu einem nicht-infiltrativen Wachstumsmuster das Gesamtüberleben der Patienten [47] und die Rate an Lokalrezidiven kann durch mikrochirurgische Resektion eben dieser infiltrierenden Tumorzellen gesenkt werden [48]. Dieses Wissen könnte daher auch Implikationen für die gezielte Behandlung mittels der stereotaktischen Radiotherapie haben [49]. Diese Erkenntnisse stammen dabei aus histopathologischen Untersuchungen an Biopsien der Hirnmetastasen nach Resektion und es ist notwendig, auch nicht-invasive MR-morphologische Kriterien des diffus-infiltrativen Wachstumsmusters von Hirnmetastasen zu bestimmen. Diese Kriterien können dann schon früh in die Therapieplanung miteinbezogen werden, um die klinische Symptomatik sowie das Überleben der Patienten zu verbessern, und sollen im Folgenden näher definiert werden.

1.4. Neuroradiologische Diagnostik von Hirnmetastasen mittels der Magnetresonanztomographie

1.4.1. Allgemeines

Bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung und neu aufgetretenen neurologischen Symptomen sollte immer dem Verdacht auf Hirnmetastasen nachgegangen werden. Dabei stellt die MRT mit ihrer hohen räumlichen Auflösung und der multiplanaren Darstellung intrakranieller Strukturen ohne Anwendung ionisierender Strahlung das Mittel der Wahl dar.

Sie ist ein Verfahren, das sich die Eigenrotation der in Wassermolekülen befindlichen Wasserstoffatome (sog. *Spin*) sowie den entstehenden magnetischen Dipol zu Nutze macht und durch Anlage eines äußeren statischen Magnetfeldes die parallele oder antiparallele Ausrichtung dieser Wasserstoffatome innerhalb dieses Feldes erzeugt. Die zusätzliche Anlage eines orthogonalen hochfrequenten magnetischen Wechselfeldes erzeugt eine Änderung der longitudinalen Ausrichtung dieser magnetischen Dipole durch Energiezufuhr (sog. Kippung). Weiterhin erfolgt die Synchronisation der Kreiselbewegung entlang der Längsachse der Atomkerne (sog. Präzession) transversal zum äußeren Magnetfeld. Nach Ausschalten des Hochfrequenzimpulses findet zum einen die erneute Ausrichtung der Atome entlang des

Gesamtmagnetfeldes als sog. Longitudinalrelaxation innerhalb der T1-Relaxationszeit statt. Hierbei entsteht eine Spannung, die in Abhängigkeit mit der Zeit abnimmt und als Signal detektiert werden kann. Zum anderen bewirkt das Ausschalten des Hochfrequenzimpulses eine Aufhebung der synchronen Präzession der Atomkerne, welche als sog. Transversalrelaxation innerhalb der T2-Relaxationszeit stattfindet. Die geeignete Auswahl der Echozeit (*echo time* (TE)) zwischen Anregung und Messung des MR-Signals sowie der Repetitionszeit (*time of repetition* ((TR)) zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen erlaubt eine optimale Kontrastierung von Geweben anhand der T1- oder der T2-Relaxationszeit [4].

Die MRT spielt bei der Diagnostik der Hirnmetastasen eine tragende Rolle und erlaubt mit der Anwendung der T1-Wichtung mit und ohne Gabe von gadolinumhaltigem Kontrastmittel (KM), der T2-Wichtung sowie der *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR)-Sequenz den Ausschluss von Differentialdiagnosen wie beispielsweise Glioblastom oder Abszess. Weiterhin ermöglicht sie die Planung diagnostischer und therapeutischer Eingriffe wie die stereotaktische Biopsie oder operative Resektion [1].

Während sich Metastasen in der T1-Wichtung ohne KM-Gabe in der Regel nur mäßig intensiv darstellen, kann man nach dessen Gabe häufig eine deutliche Anreicherung feststellen, welche auf die Permeabilität der die Metastase versorgenden Blutgefäße und damit auf eine gestörte Tumor-Hirn-Schranke zurückzuführen ist [1, 50]. Die KM-Anreicherung kann dabei homogen und scharf abgegrenzt, ringförmig bei Bestehen einer zentralen Nekrose bis inhomogen mit diffuser Begrenzung sein [51]. Ein Sonderfall sind Metastasen des malignen Melanoms und hämorrhagische Metastasen, welche sich schon in der T1-Wichtung ohne KM-Gabe aufgrund des Melanins- bzw. Blutgehaltes hyperintens darstellen [52, 53]. In der T2-Wichtung sind Metastasen meist scharf begrenzt mit einer heterogenen Intensität aufgrund von Nekrose, zystischen und hämorrhagischen Anteilen sowie Kalzifikationen [51, 53]. Häufig findet sich ein die Metastase umgebendes vasogenes Ödem, dessen Ausmaß von der Größe der Metastase unabhängig zu sein scheint [52] und sich am besten in der T2- oder FLAIR-Wichtung darstellen lässt [53].

1.4.2. MR-morphologische Charakteristika verschiedener Wachstumsmuster von Hirnmetastasen

Eine genauere Betrachtung des KM-Aufnahmemusters v.a. an den randständigen Anteilen der Metastase kann Aufschluss über deren histopathologisches Wachstumsmuster und das

Auftreten infiltrativer Tumorzellen geben und damit Implikationen für klinische Parameter wie das Überleben der Patienten haben (siehe Kapitel 1.3.2).

In Anlehnung an Befunde beim Glioblastom [54] konnten Blazquez et al. MR-morphologische Kriterien definieren, um Hirnmetastasen mit verdrängendem versus infiltrativem Wachstum zu unterscheiden [51]. Dabei konnte das *verdrängende* Wachstumsmuster unterteilt werden in (a) scharf begrenzte, randständig KM-aufnehmende Metastasen mit zentraler Nekrose und (b) scharf begrenzte und homogen KM-aufnehmende Metastasen. Beim *infiltrativen* Wachstumsmuster konnte unterschieden werden zwischen (c) Metastasen mit unscharf begrenzter KM-Aufnahme mit Unterbrechung in deren Kontinuität sowie (d) vollkommen diffuser KM-Aufnahme ohne jegliche Begrenzung.

In Einklang mit vorherigen Befunden zur schlechteren Prognose beim histopathologischen Vorkommen infiltrativer Tumorzellen [47], zeigte sich in der Untersuchung von Blazquez et al. unabhängig vom Typ des Primärtumor eine schlechte Überlebensrate für Patienten mit diffusem Wachstumsmuster der Gruppe (c) mit Kontinuitätsunterbrechungen in der KM-Aufnahme. Für die Patienten mit den anderen Wachstumsmustern zeigte sich kein Gruppenunterschied. Dass insbesondere die Gruppe von Metastasen mit (d) diffuser KM-Aufnahme kein Korrelat eines schlechteren klinischen Outcomes zeigte, könnte laut den Autoren auch an deren geringeren Tendenz zur Neovaskularisation liegen [51]. So könnten diese eventuell eher eine Versorgung durch Kooption umgebender Blutgefäße zeigen, die mit einer geringeren Gefäßpermeabilität einhergingen als bei Metastasen mit ausgeprägter Neovaskularisation [41]. Dadurch könnten sie sich auch mit einer geringeren (diffusen) KM-Aufnahme in der MRT zeigen, wodurch eine eindeutige MR-morphologische Zuteilung erschwert würde. Dies macht die Notwendigkeit einer präzisen neuroradiologischen Definition dieser Wachstumscharakteristika klar und soll laut der Autoren weiterentwickelt werden [51].

Prinzipiell können aber verschiedene Wachstumsmuster von Hirnmetastasen MR-morphologisch unterschieden werden und die Feststellung eines infiltrativen Verhaltens scheint einen schlechteren klinischen Verlauf vorherzusagen. Eine zunehmende Spezifizierung dieser Kriterien wird in Zukunft einen erheblichen Einfluss auf die Abschätzung der Malignität der Hirnmetastasen haben sowie deren optimale Therapie beispielsweise mittels aggressiverer lokaler Therapie bei infiltrativem Wachstumscharakter gewährleisten können.

Dabei ist es naheliegend, zusätzlich zur genaueren Definition der MR-morphologischen Kriterien auch den Einfluss dieser verschiedenen Wachstumsmuster von Hirnmetastasen auf neuroplastische Veränderungen zu untersuchen und in die therapeutische Entscheidung

miteinzubeziehen. Hierfür soll im Nachfolgenden die Rolle der funktionellen Bildgebung bei Patienten mit Hirnmetastasen und ihre klinische Bedeutung erläutert werden.

1.5. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und ihre Anwendung in der präoperativen Diagnostik

Um neuroplastische Veränderungen bei Patienten mit Hirnmetastasen sichtbar zu machen, kann die fMRT angewendet werden. Im Nachfolgenden soll ein Überblick über die physiologischen Grundlagen der fMRT gegeben sowie deren Nutzen in der Behandlung von Patienten mit strukturellen Hirnläsionen wie Tumore und Metastasen erläutert werden. Anschließend werden im Speziellen Charakteristika von Hirnmetastasen in der funktionellen Bildgebung betrachtet und in den Kontext anderer neuroonkologischer Pathologien eingebettet.

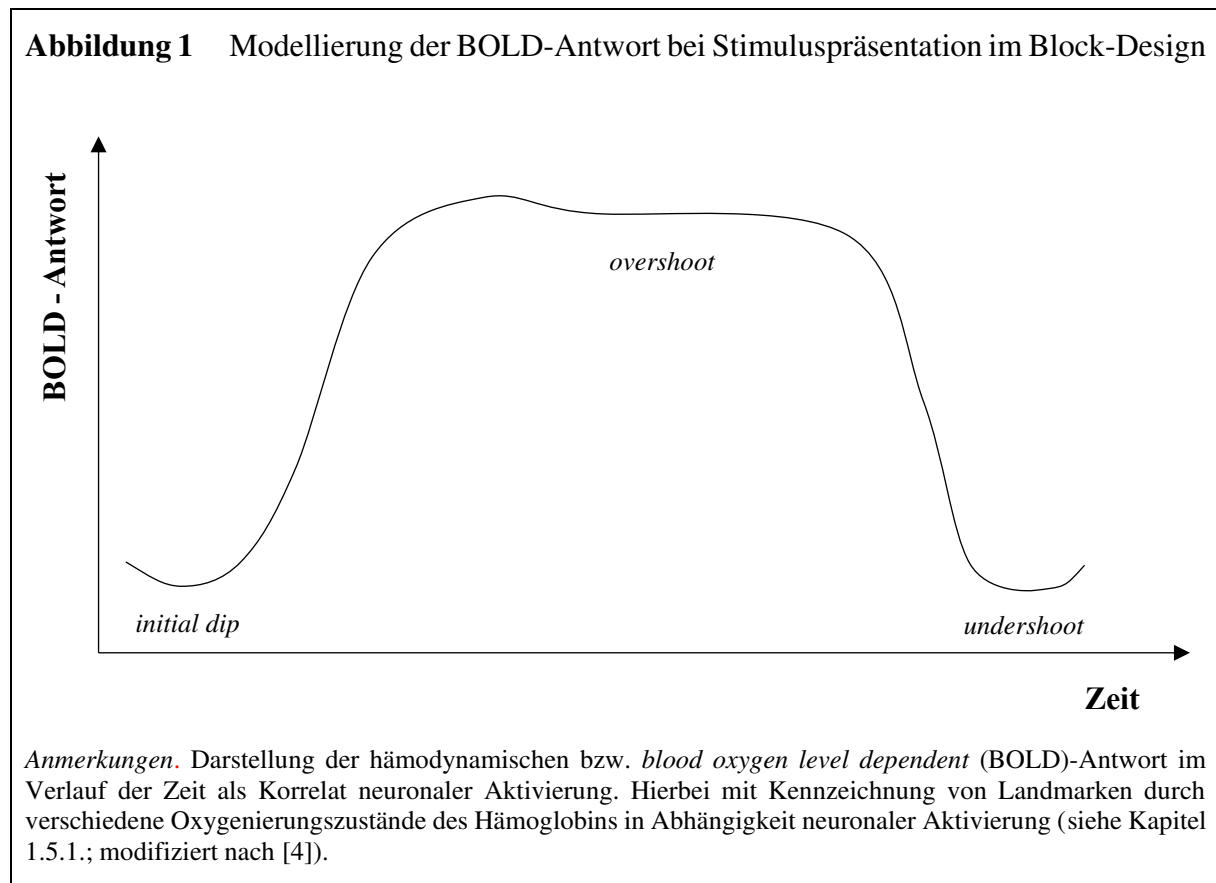
1.5.1. Grundlagen der fMRT

Die Lokalisation und das Ausmaß kortikaler Aktivierung während eines kognitiven Prozesses (beispielsweise während der Bildung von Wörtern zur Detektion der Sprachfunktion) lässt sich mittels der fMRT darstellen. Dies wird ermöglicht durch den sogenannten *blood oxygen level dependent* (BOLD)-Effekt [55]. Dieser liefert indirekt Hinweise über neuronale Aktivität durch Sichtbarmachung lokaler relativer Veränderungen in der Oxygenierung des Blutes durch metabolische Prozesse der beteiligten Neurone.

Physiologischerweise besteht bei neuronaler Aktivierung initial ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch durch Erregung der Neurone, folglich nimmt Desoxyhämoglobin in Relation zu Oxyhämoglobin zu. Im Verlauf von zwei bis vier Sekunden erhöht sich das Sauerstoffangebot und damit das Oxyhämoglobin durch einen kompensatorisch gesteigerten zerebralen Blutfluss mittels Vasodilatation am Ort der neuronalen Aktivierung, was als *neurovaskuläre Kopplung* bezeichnet wird [4].

Dieser physiologische Prozess lässt sich durch den BOLD-Effekt visualisieren, da Veränderungen der Relation von desoxygeniertem zu oxygeniertem Hämoglobin aufgrund unterschiedlicher magnetischer Eigenschaften auch mit Signalveränderungen in der fMRT einhergehen. So weist Oxyhämoglobin diamagnetische Eigenschaften auf und gleicht damit dem umgebenden Gewebe, während Desoxyhämoglobin paramagnetisch ist und somit Inhomogenitäten im Magnetfeld erzeugt. Die relative Zunahme des oxygenierten Hämoglobins zum desoxygenierten bei neuronaler Aktivierung bewirkt dabei eine Verringerung dieser Inhomogenitäten und damit einer Steigerung des fMRT-Signals in der T2*-Wichtung [56],

welche als so genannte *hemodynamic response function* (HRF) mathematisch modelliert werden kann. So zeigt sich der initial gesteigerte Sauerstoffverbrauch (Desoxyhämoglobin > Oxyhämoglobin) als *initial dip* in der HRF. Die Zunahme des zerebralen Blutflusses und des Sauerstoffangebots (Oxyhämoglobin > Desoxyhämoglobin) bedeutet eine Zunahme des BOLD-Signals (*overshoot* in der HRF), welches rasch wieder abfällt und aufgrund vaskulärer und metabolischer Prozesse sogar einen sog. *undershoot* in der HRF erreicht, um dann nach ungefähr zehn Sekunden wieder auf das Ausgangsniveau zu gelangen (s. Abbildung 1) [4].



Zur Lokalisation kortikaler Aktivierung muss die BOLD-Antwort daher im Zustand während eines kognitiven Prozesses beispielsweise durch Bearbeitung einer Aufgabe (Experimentalbedingung) mit einem Ruhezustand (Kontrollbedingung) verglichen werden, was als Aufgaben-basierte (sog. *task-based*) fMRT bezeichnet wird. Die fMRT-Signale dieser beiden Zustände können dann statistisch miteinander verglichen und Unterschiede durch Zuordnung zu einem normalisierten T1-gewichteten strukturellen Bild mit einer hohen räumlichen Auflösung lokalisiert werden [4, 57].

Dem gegenüber steht die fMRT im Ruhezustand (*resting-state* fMRT), welche ohne Bearbeitung einer Aufgabe durch den Probanden kognitive Prozesse sichtbar macht und daher

beispielsweise auch bei schwer betroffenen Patienten Anwendung finden kann. Dabei werden global spontane niederfrequente Fluktuationen der BOLD-Antwort detektiert und regionale Aktivierungen zeitlich korreliert, um die funktionelle Organisation verschiedener Prozesse sichtbar zu machen. Als sogenannte funktionelle Netzwerke können dann beispielsweise in der Sprachfunktion gemeinsam beteiligte Hirnareale dargestellt oder auch für den Ruhezustand wichtige Netzwerke wie das *Default Mode Network* ermittelt werden [58]. Dabei werden durch diese Methode ähnliche Ergebnisse erzielt wie in der Aufgaben-basierten fMRT, wie beispielsweise Cordes et al. für sensomotorische, visuelle und Sprachnetzwerke feststellen konnten [59], weswegen sie sich insbesondere für klinische Fragestellungen eignet.

1.5.2. Die klinische Anwendung der fMRT

Neben der strukturellen Bildgebung spielt die fMRT eine große Rolle in der Neurochirurgie, um kognitive Funktionen und deren Beeinträchtigung durch die Erkrankung nicht-invasiv und ohne ionisierende Strahlung sichtbar zu machen.

So kann diese vor einem neurochirurgischen Eingriff als sogenanntes präoperatives Mapping verwendet werden, um eloquente Hirnareale beispielsweise der Motorik oder Sprachfunktion zu identifizieren. Dabei findet sie Anwendung unter anderem bei Patienten mit motorischen Symptomen, Aphasien und wenn die Metastase in der sprachdominanten Hemisphäre oder in einem funktionellen Areal lokalisiert ist [60]. So ermöglicht die fMRT beispielsweise die Darstellung der Sprachlateralisierung und kann weiterhin eine kortikale Reorganisation sensomotorischer oder kognitiver Funktionen aufgrund einer strukturellen Läsion visualisieren [61]. Auf diese Weise kann schon vor dem Eingriff eine postoperative Funktionsbeeinträchtigung durch die Resektion der Hirnmetastase abgeschätzt werden [60] und ermöglicht so bei Patienten eine extensive Therapie durch größtmögliche Resektion der Läsion unter Erhalt der Integrität von funktionell relevantem Hirnparenchym, wodurch eine Verbesserung der Prognose erzielt werden kann [62, 63]. Eine Metaanalyse von Luna et al. konnte dabei zeigen, dass die Anwendung der fMRT vor dem chirurgischen Eingriff bedeutsam sowohl für den Erhalt von sensomotorischen, Sprach- und kognitiven Funktionen sowie des allgemeinen Funktionsniveaus der Patienten im Alltag war [2].

Die Nutzung der fMRT vor dem operativen Eingriff stellt dabei durch seinen nicht-invasiven Charakter eine wichtige Ergänzung zur Anwendung des Goldstandards, nämlich der intraoperativen direkten kortikalen Stimulation (DKS) dar. So gibt es zahlreiche Studien, die eine hohe Korrelation der fMRT mit der DKS und auch mit anderen elektrophysiologischen Untersuchungen wie beispielsweise den somatosensibel evozierten Potentialen im Mapping der

Motorik, Sensibilität und Sprachfunktion belegen [6, 64, 65]. Neben der Nicht-Invasivität ist ein Vorteil der fMRT gegenüber der DKS die Betrachtung der kortikalen Aktivierung des *gesamten* Hirns und nicht nur des durch Kraniotomie zugänglichen Kortex [66].

Die Zuverlässigkeit der fMRT in der kortikalen Abbildung der Sprachfunktionen scheint dabei derjenigen anderer kognitiver Funktionen unterlegen zu sein. So stellten Kapsalakis et al. eine Übereinstimmung der Ergebnisse mittels der fMRT versus der DKS von 91,9% im sensomotorischen Kortex und 100% im visuellen Kortex fest, während diese in der Sprachfunktion nur 85,4% betrug [6]. Andere Autoren berichten sogar von deutlich schlechteren Übereinstimmungen des Mappings der Sprachfunktionen durch die fMRT und die DKS und betonen, dass diese Befunde die alleinige Anwendung der fMRT nicht erlauben [67–69].

Das kortikale Mapping der Sprache scheint demnach eine komplexe Herausforderung zu sein, wobei die Anwendung und Integration verschiedener Verfahren aber für den klinischen Verlauf des Patienten bedeutsam sind und in Zukunft durch Weiterentwicklungen immer präziser werden.

1.5.3. Funktionell-neuroanatomische Modelle der Sprache und Besonderheiten in ihrer Untersuchung mittels der fMRT

Um die Sprache als eine die Lebensqualität bestimmende Funktion bei operativen Eingriffen zu erhalten, bedarf es einer möglichst zuverlässigen Erfassung der kortikalen Lokalisation der Sprachfunktion, wodurch sowohl deren Lateralisierung als auch beteiligte Kortexareale dargestellt werden können.

Frühere neuroanatomische Modelle zur Neurobiologie der Sprache basierten auf Läsionsstudien, in denen neuropsychologische Defizite von Patienten z.B. nach Schädel-Hirn-Traumata neuroanatomischen Lokalisationen zugeordnet wurden. Hieraus entwickelte sich das sog. *Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind-Modell* der Sprache, gemäß dem linkshemisphärisch ein frontales Sprachzentrum (Broca-Areal) über den Fasciculus arcuatus mit dem temporal gelegenen Wernicke-Areal in Verbindung steht und sowohl die Sprachexpression (Broca-Areal) wie auch -rezeption (Wernicke-Areal) ermöglicht [70]. Aktuelle neuroanatomische Modelle zur Sprache gestalten sich komplexer und beinhalten eine kortikale Aktivierung inferior frontal und temporal mit deutlicher Betonung der linken Hemisphäre sowie bihemisphärisch im Präfrontalkortex.

Es konnten im Speziellen der Gyrus frontalis inferior mit der Pars triangularis und opercularis, der Gyrus temporalis medialis und superior, sowie der Gyrus supramarginalis und der Gyrus angularis identifiziert werden, welche über ventrale bzw. dorsale Leitungsbahnen miteinander in Verbindung stehen [67, 71, 72]. Die ventralen Leitungsbahnen verbinden dabei den ventralen Gyrus frontalis inferior mit dem anterior-medialen Gyrus temporalis superior durch den Fasciculus uncinatus und die Capsula extrema, während die dorsalen Leitungsbahnen den dorsalen Gyrus frontalis inferior mit dem posteriorem Gyrus temporalis superior über den Fasciculus longitudinalis superior und arcuatus verbinden [73].

In Einklang mit anderen Befunden [74, 75] konnten Knecht et al. zeigen, dass bei 96% der rechtshändigen Menschen eine linkshemisphärische Sprachdominanz zu finden war, wobei dies bei linkshändigen Menschen nur noch in 63% aller Fälle zutraf und somit die Händigkeit einen großen Einfluss auf die Lateralisierung der Sprache zu haben scheint [76]. Gleichzeitig haben Partovi et al. gezeigt, dass bei intrakraniellen Läsionen (diese waren heterogen mit Betonung hirneigener Tumore) ipsilateral zur sprachdominanten Hemisphäre diese klare Hemisphärendominanz abnimmt und sich zunehmend eine bilaterale Kortextbeteiligung in der Sprachfunktion zeigt [77].

Die Untersuchung der Sprache ist komplex und üblicherweise finden visuelle Paradigmen Anwendung, in denen mehrheitlich die nonverbale Bildung von Verben, Substantiven oder Gegenteiligen erfolgt oder auch Gegenstände benannt werden sollen, um Sprachexpression zu erfassen. Auch werden semantische Aufgaben verwendet, bei denen inhaltliche Bezüge präsentierter Wörter hergestellt werden sollen. Prinzipiell kann auch die kortikale Aktivierung der Sprachrezeption durch auditiv dargebotene Wort- oder Textverständnis-Aufgaben erfolgen, wobei dies im Vergleich zur Sprachexpression weniger sicher gelingt [6, 57, 67–69, 78].

Dabei erhöht eine geeignete Auswahl der verwendeten Paradigmen in Bezug zur Lokalisation der Läsion sowie der Symptomatik des Patienten ebenso wie eine zunehmende Anzahl der Paradigmen die Reliabilität der fMRT-Untersuchung zum Mapping der Sprache. Gleichzeitig sind es aber auch statistische Parameter in der Auswertung der fMRT-Daten, die die Zuverlässigkeit der kortikalen Abbildung von Sprache deutlich beeinflussen [67, 68].

Während gezeigt werden konnte, dass beim Patienten die Lateralisierung der Sprache reliabel durch eine fMRT-Untersuchung bestimmt werden kann [79], sind die Ergebnisse für die genaue kortikale Lokalisierung von Sprache bei Patienten weniger einheitlich [57]. Auch wenn die präoperative Erhebung der Sprachaktivierung durch die fMRT postoperative Defizite signifikant reduziert [2], kann eine multimodale Herangehensweise die Zuverlässigkeit dieser

Untersuchung deutlich erhöhen. So können beispielsweise die intraoperative kortikale Stimulation oder die Diffusions-Tensions-Bildgebung zur Darstellung von Leitungsbahnen in die Planung miteinbezogen werden und einen klinischen Nutzen zeigen [2].

Die Schwierigkeiten im präzisen Mapping der Sprache bei Patienten könnten auch durch die Komplexität der Sprachverarbeitung und -produktion entstehen. Daher gibt es aktuell Bestrebungen die zuvor skizzierten neuroanatomischen Modelle um funktionelle kortikale und subkortikale Netzwerke zu erweitern [72, 80], welche adaptiv verschiedene Modalitäten der Sprache (beispielsweise Expression versus Rezeption und semantische oder phonologische Prozessierung etc.) ermöglichen.

In einer Untersuchung verschiedener funktioneller Netzwerke u.a. der Sprachfunktion mittels der *resting-state* fMRT konnten Ding et al. feststellen, dass Patienten mit Hirnmetastasen im Vergleich zu Gesunden eine deutliche räumliche Verlagerung zahlreicher funktioneller Netzwerke zeigten, welche einen Zusammenhang mit der Lokalisierung der Metastase hatten [81]. Dabei war diese räumliche Verlagerung bei Netzwerken höherer kognitiver Prozesse wie der Exekutivfunktion und auch der Sprache deutlicher als bei Netzwerken der Wahrnehmung beispielsweise der visuellen oder auditiven Funktion. Dies kann als Ausdruck der größeren Komplexität dieser kognitiven Funktionen gedeutet werden, deren funktionelle-räumliche Organisation durch eine strukturelle Läsion eine gravierende Störung erfährt. In der Folge besteht die Notwendigkeit einer ebenso komplexen Reorganisation, welche sich in einer größeren räumlichen Verlagerung und einer eher zufälligen Konfiguration mit abnehmender Netzwerkstärke zeigt [82]. Die Beobachtungen dieser funktionell-strukturellen Reorganisation lassen sich dabei nicht nur im Bereich der Läsion, sondern auch interhemisphärisch feststellen [83], sodass von globalen Netzwerkveränderungen ausgegangen werden kann.

Dies ist nur ein Beispiel für die Komplexität der strukturell-funktionellen Architektur der Sprache und deren Beeinflussung durch pathologische Prozesse wie Hirnmetastasen. Das Mapping der Sprachfunktion beim Patienten birgt dementsprechend manche Schwierigkeiten, deren Lösung in einem immer besseren Verständnis des strukturell-funktionellen Aufbaus der Sprache sowie deren Veränderung durch die Erkrankung liegen wird. Die Präzision des Mappings nicht nur der Sprachfunktion wird aber auch durch patientenabhängige Faktoren mit Einfluss auf die physiologischen Grundlagen der fMRT bestimmt, weshalb diese bei deren Interpretation beachtet werden müssen.

1.5.4. Einflüsse auf die Zuverlässigkeit der fMRT-Untersuchung bei Patienten mit strukturellen Hirnläsionen

Während Einflüsse wie die Atmung, die Herzrate sowie kleinere Kopfbewegungen kontrolliert oder in die mathematische Modellierung miteinbezogen werden können, ist dies bei anderen Faktoren speziell auch bei neurochirurgischen Patienten nicht möglich und stellen ein Problem in der Zuverlässigkeit der fMRT-Messung sowie in deren Interpretation als Ausdruck kortikaler Aktivierung dar.

Dies sind beispielsweise intrakranielle Hämorrhagien (z.B. durch die Metastase oder operative Eingriffe) sowie verbleibende metallische Schrauben oder Platten nach neurochirurgischen Operationen, da beide einen Einfluss auf die in der fMRT gemessenen Magnetfeldinhomogenitäten haben und zu falsch-negativer Aktivierung führen können [57]. Weiterhin zeigte eine Untersuchung, dass auch eine zunehmende Anämie eine reduzierte BOLD-Antwort hervorruft [84] und diese daher so bei den häufig komorbiden Patienten einen negativen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der fMRT-Untersuchungen haben kann. Auch ist die Reliabilität der Aufgaben-basierten fMRT insbesondere im Mapping höherer kognitiver Funktionen maßgeblich abhängig von einer guten Kooperation und Performanz der Patienten [6]. Jedoch weisen gerade neurochirurgische Patienten oftmals Einschränkungen in beispielsweise der Aufmerksamkeit oder Exekutivfunktionen auf, weswegen die *resting-state* fMRT eine Alternative darstellen kann, um eloquente Areale und deren Beteiligung in funktionellen Netzwerken wie der Sprachfunktion aufzuzeigen [6, 58, 85].

Eine andere Schwierigkeit ist die sogenannte neurovaskuläre Entkopplung (*neurovascular uncoupling* (NVU)) bei strukturellen Hirnläsionen wie beispielsweise hirneigenen Tumoren, Metastasen oder arteriovenösen Malformationen [57]. Hierbei ist die Autoregulation der Gefäße des betroffenen Hirnareals durch die strukturelle Läsion eingeschränkt bis aufgehoben und eine BOLD-Antwort kann nicht mehr zuverlässig erhoben werden.

Gut untersucht ist die NVU bei Glioblastomen, dem häufigsten hirneigenen Tumor und Gliom mit WHO Grad 4 [86], der eine ausgeprägte Tendenz zur Neovaskularisierung und damit einem erhöhten relativen zerebralen Blutfluss (rCBF) aufweist [8, 87]. Obwohl auch andere strukturelle Hirnläsionen Veränderungen in der Gefäßarchitektur aufweisen [57], konnte ein signifikant höherer peritumoraler rCBF bei Glioblastomen beispielsweise im Vergleich zu Metastasen gezeigt werden [88, 89], was eine stärkere Beeinflussung auch der BOLD-Antwort impliziert.

Damit in Einklang steht auch der Befund von Schreiber et al., die eine reduzierte BOLD-Antwort bei Glioblastomen verglichen mit anderen Pathologien (Metastasen sowie ein Meningeom, Abszess, Kavernom und eine arteriovenöse Malformation) nachgewiesen haben [8]. Ein ähnliches Bild liefert eine Untersuchung von Holodny et al., die bei Patienten mit strukturellen Hirnläsionen eine reduzierte Aktivierung des Motorkortex ipsilateral zur Läsion im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre feststellen konnten, wobei bei Glioblastom-Patienten dieser Unterschied am deutlichsten war (verglichen mit Patienten mit Meningeomen, einem Oligodendrogliom und einer Metastase) [7]. Auch in einer Untersuchung von Fraga de Abreu et al. war die Aktivierung des Motorkortex bei Glioblastom-Patienten in der zur Läsion ipsilateralen Hemisphäre im Vergleich zur kontralateralen signifikant reduziert, während hier bei Patienten mit Metastasen oder Meningeomen kein interhemisphärischer Unterschied bestand [9]. Einflussfaktoren wie das Volumen der Läsion sowie die Distanz zum Motorkortex waren dabei nicht bedeutsam [9].

So scheint der Einfluss der Gefäßarchitektur auf die BOLD-Antwort eine Besonderheit des Glioblastoms zu sein oder zumindest eine stärkere Rolle als bei anderen Pathologien zu spielen, wobei sich dieser Effekt nicht nur lokal, sondern auch global (also interhemisphärisch) zu zeigen scheint.

Obwohl niedriggradigere Gliome im Vergleich zu Glioblastomen keine deutliche Neovaskularisierung zeigen, konnte auch bei ihnen eine reduzierte BOLD-Antwort nachgewiesen werden [5]. Vermutet wird, dass bei Gliomen insgesamt ein infiltrativer Charakter der Tumorzellen Einfluss auf das Tumorumfeld und damit auf die mikroskopische Gefäßversorgung hat. In Einklang damit konnte die Untersuchung von symptomfreien Patienten mit niedriggradigen Gliomen eine eingeschränkte Reaktivität der zerebralen Gefäße und dementsprechend des BOLD-Signals bei Induktion einer Hyperkapnie durch Luftanhalten zeigen [5], während dies das BOLD-Signal physiologischerweise signifikant reduziert [90]. Dies ist ein klares Indiz für Effekte der NVU bei Gliom-Patienten sogar bei Symptombfreiheit und andere Ursachen für reduzierte BOLD-Antworten scheinen weniger ausschlaggebend zu sein. Beispielsweise wurde alternativ ein Kompressionseffekt durch das Malignom bzw. das umgebende Ödem auf den venösen Abfluss als Ursache für eine reduzierte BOLD-Antwort diskutiert [8]. In Einklang damit steht ein Befund von Chou et al., bei dem eine Reduktion des BOLD-Signals nicht nur innerhalb der Glioblastome, sondern auch in deren perifokalem Ödem zu finden war [91]. Wie Fraga de Abreu et al. jedoch in ihrer Untersuchung zeigen konnten, konnte weder das Volumen des Malignoms noch dessen Nähe zur kortikalen Aktivierung eine

reduzierte BOLD-Antwort bei Glioblastomen verglichen mit Metastasen bzw. Meningeomen erklären [9], weshalb der alleinige raumfordernde Effekt der Läsion als Ursache der reduzierten BOLD-Antwort wenig entscheidend zu sein scheint. Vielmehr scheinen Veränderungen der Gefäßarchitektur durch das Glioblastom nicht nur lokal und im peritumoralen Ödem, sondern auch global (also bihemisphärisch) zu bestehen, die durch den Effekt der neurovaskulären Entkopplung die BOLD-Antwort negativ beeinflussen.

Insgesamt kann so die neurovaskuläre Entkopplung bei Hirntumorpatienten zu einer falsch-negativen Aktivierung in der prächirurgischen fMRT trotz einer intakten Funktionalität des entsprechenden Areals führen. In der Folge könnten diese Areale fälschlicherweise reseziert werden und somit zu deutlichen postoperativen Funktionseinschränkungen beim Patienten führen.

Während Untersuchungen zur Anwendung der fMRT im präoperativen Mapping sowie die Einflüsse der neurovaskulären Entkopplung auf das BOLD-Signal bei Gliomen in der Literatur gut untersucht sind, verbleibt dies bei Hirnmetastasen bisher weniger klar.

So gibt es zahlreiche Bestrebungen zur Unterscheidung von Glioblastomen und Metastasen hinsichtlich radiologischer und pathophysiologischer Charakteristika. Beispielsweise finden sich einige Untersuchungen, die eine optimale bildmorphologische Differenzierung dieser beiden Entitäten unter Hinzunahme der MRT, der Perfusionsbildgebung oder Diffusions-Tensor-Bildgebung zum Ziel haben [88, 89, 92, 93]. Weiterhin werden wie eben aufgezeigt Unterschiede in der Neovaskularisation bei Glioblastomen im Vergleich zu Hirnmetastasen mit Implikationen auf die BOLD-Antwort in der funktionellen Bildgebung an vielen Stellen diskutiert [8, 9, 87, 89].

Dabei werden Glioblastome mit Metastasen hinsichtlich ihrer BOLD-Antwort häufig nur in Gruppierung letzterer mit anderen Pathologien wie beispielsweise Meningeomen verglichen. Auch eine weitere Differenzierung der Hirnmetastasen hinsichtlich ihrer Heterogenität im Wachstumsmuster findet nicht statt, obwohl der Nachweis eines infiltrativen Verhaltens sowohl histopathologisch wie auch MR-morphologisch eine schlechtere Prognose gezeigt hat als andere Wachstumsmerkmale (siehe Kapitel 1.3.2. und 1.4.1.). Somit scheint es plausibel, dass Metastasen mit einem diffusen Wachstumsmuster anders als solche mit verdrängendem ähnliche Eigenschaften beispielsweise in der mikroskopischen Gefäßarchitektur wie Glioblastome aufweisen. Effekte der neurovaskulären Entkopplung könnten demnach bei infiltrativ wachsenden Hirnmetastasen deutlicher in Erscheinung treten als bei solchen mit

verdrängendem Wachstum und Ergebnisse der funktionellen Bildgebung erheblich beeinflussen. Dies soll in der vorliegenden Arbeit erstmalig in der Literatur untersucht werden.

1.6. Ziele und Hypothesen dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll eine genaue Differenzierung von Hirnmetastasen anhand ihres MR-morphologischen Wachstumsmusters erfolgen und deren Unterschiedlichkeit hinsichtlich verschiedener Aspekte der funktionellen Bildgebung sowohl untereinander als auch mit gesunden Kontrollprobanden verglichen werden. Dabei soll der Einfluss des Wachstumsmusters auf sprachassoziierte kortikale Aktivierung bei Hirnmetastasen mit Lokalisation in sprachkritischen Arealen unter der Verwendung geeigneter Sprachparadigmen untersucht werden. Eine MR-morphologische Einteilung in infiltratives versus verdrängendes Wachstumsmuster soll dabei nach den von Blazquez et al. [94] beschriebenen Kriterien erfolgen (siehe Kapitel 1.4.1.).

Speziell soll untersucht werden, ob die bei Glioblastomen beschriebenen Effekte der neurovaskulären Entkopplung auf die funktionelle Bildgebung auch bei infiltrativ wachsenden Hirnmetastasen zu finden sind und sie sich damit von Hirnmetastasen mit verdrängendem Wachstumsmuster unterscheiden. Dies erscheint naheliegend, da Untersuchungen bei Hirnmetastasen mit infiltrativem Wachstum eine schlechtere Prognose zeigen konnten [47, 51] und so ein Bezug zum malignen Verhalten der Glioblastome hergestellt werden kann.

Um diese Frage zu klären, soll eine Reduktion der BOLD-Antwort bei Patienten mit infiltrativem im Vergleich zu Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum untersucht und beide Patientengruppen mit gesunden Kontrollprobanden verglichen werden. Hierfür wird die prozentuale Änderung des BOLD-Signals in sprachassoziierten umschriebenen Arealen erhoben und Unterschiede zwischen den drei Gruppen untersucht. Dabei wird kein Gruppenunterschied in der prozentualen Signaländerung in nicht-sprachassoziierten, aber durch die visuell dargebotenen Stimuli aktivierten, okzipitalen Hirnareale sowohl ipsi- als auch kontralateral erwartet.

Hypothese 1a:

Es zeigt sich ein Gruppenunterschied in der prozentualen Signaländerung in definierten sprachassoziierten Arealen. Dabei ist diese bei Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster niedriger als bei Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster und bei gesunden Kontrollprobanden. Auch Patienten

mit verdrängendem Wachstumsmuster zeigen eine niedrigere prozentuale Signaländerung als gesunde Kontrollprobanden.

Hypothese 1b:

Es zeigt sich kein Gruppenunterschied in der prozentuale Signaländerung kortikaler Aktivierung in definierten nicht-sprachassoziierten okzipitalen Arealen.

In Anlehnung an die Befunde von Partovi et al. [77] soll der Einfluss struktureller Läsionen auf die Hemisphärendominanz der Sprache untersucht werden. Die Autoren konnten feststellen, dass Patienten mit Läsionen in sprachrelevanten Hirnarealen der linken Hemisphäre eine größere bihemisphärische Sprachaktivierung zeigten als Gesunde, welche eine deutliche unilaterale Sprachaktivierung zeigten. Dieser Befund verdeutlicht eine kortikale Reorganisation durch Einflüsse der strukturellen Läsion. Dabei erfolgte die Untersuchung an einer heterogenen Patientengruppe mit unterschiedlichen Pathologien (hirneigene Tumore, Metastasen, Kavernome und Abszesse), sodass eher allgemeine Schlussfolgerungen gezogen werden können. Daher soll der Einfluss struktureller Läsionen auf kortikale Reorganisation in der vorliegenden Arbeit differenzierter betrachtet werden und der Heterogenität von Metastasen Rechenschaft getragen werden. So wird davon ausgegangen, dass das diffuse Metastasenwachstumsmuster durch sein malignes Verhalten einen größeren Einfluss auf die kortikale Reorganisation der Sprachfunktion hat als ein verdrängendes Wachstumsmuster, während bei gesunden Kontrollprobanden keine kortikale Reorganisation zu erwarten ist. Dies soll durch Bestimmen des Lateralisierungs-Index (LI) bei beiden Patientengruppen sowie gesunden Kontrollprobanden erfolgen, wobei alle sprachassoziierten Hirnareale (also Frontal-, Parietal- und Temporallappen) in Betracht gezogen werden sollen.

Hypothese 2:

Es zeigt sich ein Gruppenunterschied im Lateralisierungs-Index der sprachassoziierten kortikalen Aktivierung jeweils im Frontal-, Parietal- und Temporallappen. Dabei ist dieser in allen drei untersuchten Bereichen bei Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster niedriger als bei Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster und bei gesunden Kontrollprobanden. Ebenso zeigen Patienten mit verdrängendem Wachstumsmuster einen niedrigeren Lateralisierungs-Index als gesunde Kontrollprobanden in allen drei Bereichen.

Zusätzlich zur kortikalen Reorganisation soll der Einfluss des Metastasenwachstumsmusters auf funktionelle Netzwerke mit Beteiligung der Sprachfunktion untersucht werden. Wie Ding et al. feststellten, zeigen Patienten mit Hirnmetastasen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine deutliche räumliche Verlagerung unter anderem im Sprachnetzwerk, [81], was auf dessen gestörte Integrität mit der Notwendigkeit einer strukturellen Reorganisation zurückgeführt wurde. Den Einfluss von Hirnmetastasen auf strukturell-funktionelle Reorganisation zeigten auch Hua et al., bei denen diese Patienten im Vergleich zu Gesunden reduzierte Netzwerkstärken mit einer eher zufälligen Organisation zeigten [95]. In Anlehnung zu Befunden von Harris et al. [96] könnte dieser Effekt bei Metastasen mit infiltrativem Wachstumsmuster größer sein als bei denjenigen mit verdrängendem Wachstumsmuster, wie auch höhergradigere Gliome eine vermehrte Disruption im Ruhezustandsnetzwerk zeigen als niedriggradigere Gliome.

Konkret untersucht werden sollen dabei verschiedene funktionelle Netzwerke, die eine Relevanz in der Sprachfunktion haben, nämlich das Ruhezustandsnetzwerk, das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk, das frontoparietale Netzwerk, das Saliennetzwerk sowie das Sprachnetzwerk.

Hypothese 3:

Es zeigt sich ein Gruppenunterschied sowohl innerhalb als auch zwischen den sprachrelevanten funktionellen Netzwerken. Dabei zeigen Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster eine geringere Intra- wie auch Inter-Netzwerk-Konnektivität als Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster und als gesunde Kontrollprobanden. Ebenso zeigen Patienten mit verdrängendem Wachstumsmuster eine geringere Intra- wie auch Inter-Netzwerk-Konnektivität als gesunde Kontrollprobanden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Kontrollprobanden

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv anonymisierte Daten von Patienten mit Hirnmetastasen ausgewertet, welche im Rahmen der Regelversorgung in der Zeit von Februar 2016 bis Oktober 2021 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg stationär versorgt wurden. Eine Genehmigung der retrospektiven Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Universität Regensburg (Aktenzeichen: 20-1753-104). Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten funktionellen Bilddaten wurden im Rahmen einer routinemäßigen präoperativen Diagnostik erhoben, sofern die Resektion der Metastase durch ihre Lokalisation eine Sprachfunktionsstörung wahrscheinlich machte. Eine Einteilung der Patienten in die Gruppen Metastase mit (a) infiltrativem versus (b) verdrängendem MR-morphologischen Wachstumsmuster erfolgte durch eine Fachärztin für Radiologie mit Schwerpunktbezeichnung Neuroradiologie mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung neuroradiologischer Bildgebung (s. Abbildung 2).

Zudem wurden funktionelle Bilddaten von Kontrollprobanden ohne neurologische oder psychiatrische Komorbiditäten ausgewertet, die am Bezirksklinikum Regensburg erhoben wurden. Genauere Angaben zur Erhebung, dem Alter und Geschlecht der Kontrollprobanden liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr vor.

2.2. Konzeption der Sprachparadigmen und experimentelles Design

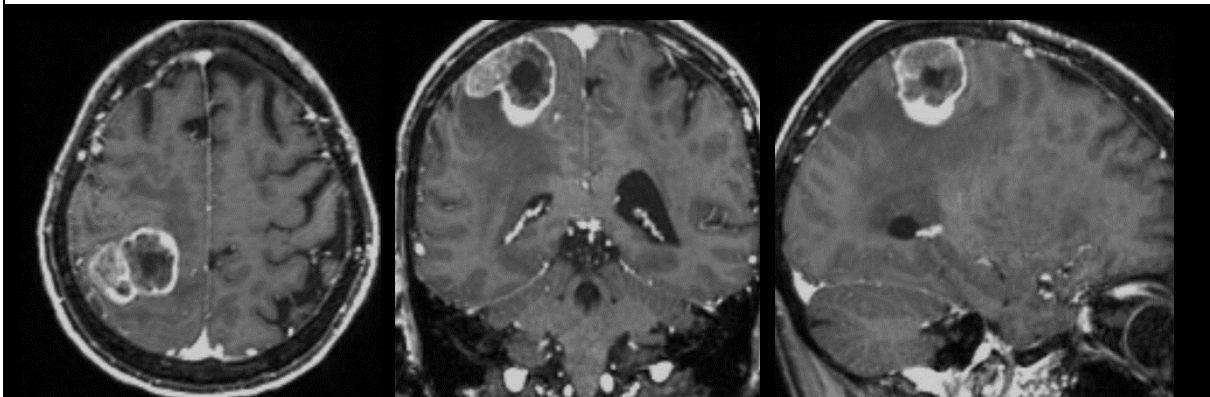
Um sprachrelevante Hirnregionen präoperativ identifizieren zu können, wurde bei den o.g. Patienten sowie bei Kontrollprobanden eine fMRT unter Anwendung von drei verschiedenen Sprachparadigmen durchgeführt. Eine Validierung zweier der angewendeten Sprachparadigmen (Verb- und Antonymgenerierung) erfolgte an Gesunden durch Dodoo-Schittko et al. [97]. Alle drei Sprachparadigmen (Verb-, Antonym- sowie Satzgenerierung) finden routinemäßig bei Patienten mit intrakraniellen Pathologien wie hirneigenen Tumoren oder Metastasen Anwendung und haben einen klinischen Nutzen im Hinblick auf das Vorkommen postoperativer neuropsychologischer Defizite gezeigt.

Im Paradigma Verbgenerierung wurden den Patienten Substantive präsentiert, zu denen sie semantisch kongruente Verben bilden sollten, während sie in der Antonymgenerierung Gegenteile zu präsentierten Adjektiven bilden sollten. Die Satzgenerierung umfasste die

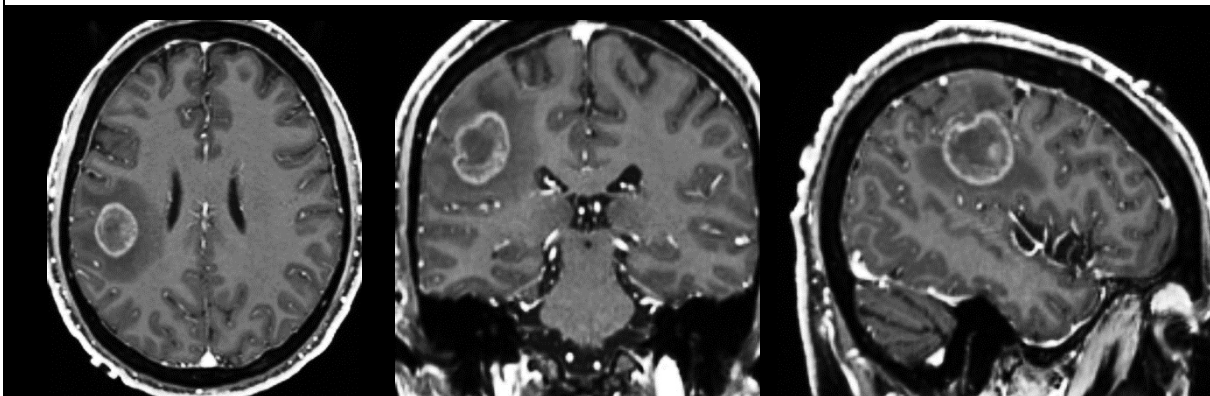
Bildung von Sätzen zu vier präsentierten Wörtern (ein Verb, ein Adjektiv, zwei Substantive). Die Bearbeitung dieser Aufgaben erfolgte dabei non-verbal, um sprachrelevante sensomotorische Aktivierung und Bewegungsartefakte zu minimieren.

Abbildung 2 Beispiele der MR-morphologischen Wachstumsmuster von Hirnmetastasen aus dem Patientenkollektiv

a) Infiltratives Metastasenwachstum



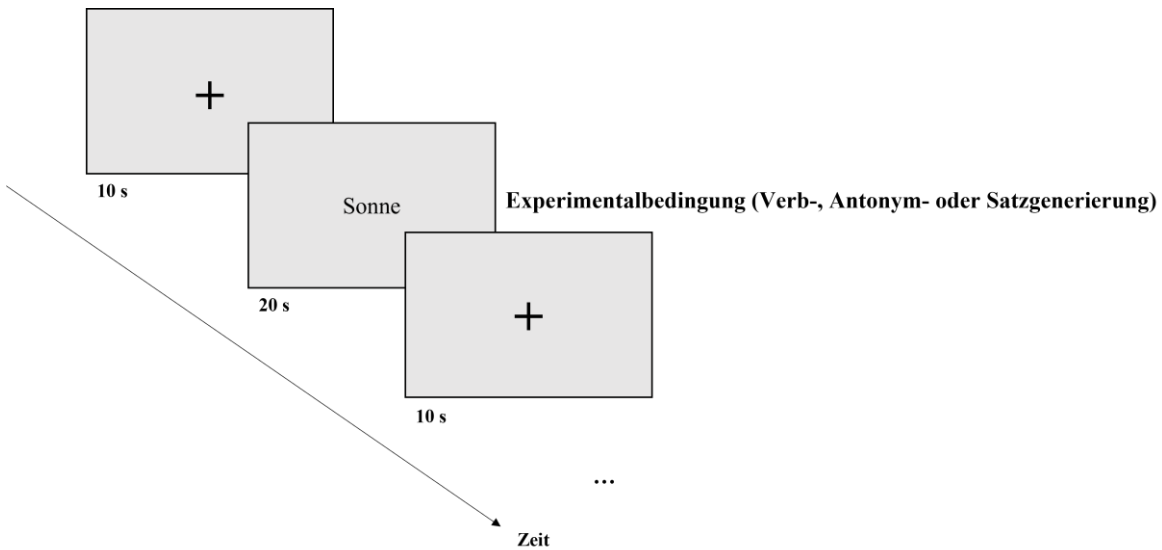
b) Verdrängendes Metastasenwachstum



Anmerkungen. Beispiele des (a) infiltrativen Wachstumsmusters versus (b) verdrängenden Wachstumsmusters der Hirnmetastasen anhand MR-morphologischer Merkmale der T1-gewichteten strukturellen Bilder nach Kontrastmittel-Gabe.

Alle genannten Sprachparadigmen erfolgten im Block-Design mit Stimuluspräsentation alle zwei Sekunden, wobei die Präsentation eines Fixationskreuzes (10s) alternierend mit den Stimuli der Experimentalbedingung für je 20 Sekunden erfolgte (vgl. Abbildung 3). Die Stimuli wurden dabei mittels des Programms *Presentation®* (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA; 2023; verfügbar auf <https://www.neurobs.com>) in schwarzer Schrift mittig auf hellgrauem Hintergrund auf einem Bildschirm am Kopfende des Scanners präsentiert, der dem Patienten durch Reflektion in einem an der Kopfspule angebrachten Spiegel ersichtlich war. Anhang A gibt einen Überblick über die verwendeten Stimuli.

Abbildung 3 Experimenteller Aufbau der Sprachparadigmen



Anmerkungen. Darstellung des experimentellen Aufbaus der Sprachparadigmen Verb-, Antonym- und Satzgenerierung im Block-Design. Initial Präsentation eines Fixationskreuzes (10s), danach alternierend mit den Stimuli der Experimentalbedingung (hier: Verbgenerierung) für je 20 Sekunden mit Stimuluspräsentation alle 2 Sekunden.

2.3. Datenerhebung der funktionellen Bilder

Die funktionellen Bilddaten der Patienten wurden am Universitätsklinikum Regensburg mit einem 3-Tesla-Ganzkörper-Magnetresonanztomographen der Firma Siemens (MAGNETOM Skyra; Siemens, Erlangen, Deutschland) mittels einer 32-Kanal-Kopfspule erhoben. Hierfür wurde eine T2*-gewichtete *echo planar imaging* (EPI)-Sequenz (Kippwinkel: 90°, TR: 2000 ms, TE: 30 ms, Sichtfeld (*F(ield) o(f) V(iew)*): 192 x 192 mm², Voxelgröße: 2 x 2 x 2 mm³, 31 Schichten) verwendet, zusätzlich wurde ein T1-gewichtetes strukturelles Bild (Kippwinkel: 90°, TR: 1980 ms, TE: 3.67 ms, FoV: 192 x 192 mm², Voxelgröße: 1 x 1 x 1 mm³) pro Patient erhoben.

Bei den Kontrollprobanden wurden die funktionellen Bilddaten am Bezirksklinikum Regensburg mit einem 3-Tesla-Kopf-Magnetresonanztomographen der Firma Siemens (MAGNETOM Allegri; Siemens, Erlangen, Deutschland) mittels einer 1-Kanal-Kopfspule erhoben. Hierfür wurde eine T2*-gewichtete EPI-Sequenz (Kippwinkel: 90°, TR: 2000ms, TE = 30ms, FoV: 192 x 192 mm², Voxelgröße: 3 x 3 x 3 mm³, 34 Schichten) verwendet, zusätzlich ein T1-gewichtetes strukturelles Bild (Kippwinkel: 9°, TR: 2300ms, TE = 2,91ms, FoV: 256 x 256 mm², Voxelgröße: 1 x 1 x 1 mm³, 160 Schichten) pro Patient erhoben.

2.4. Datenanalyse

2.4.1. Analyse der funktionellen Bilder

Die Analyse der erhobenen funktionellen Bilddaten wurde mit der auf *MATLAB R2020a* (The Mathworks, Natick, MA, USA) basierenden Software *Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12)*; The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK; verfügbar auf <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) sowie verschiedener implementierter *Toolboxes* durchgeführt. Dabei erfolgte eine Vorverarbeitung mit Bewegungskorrektur der funktionellen Bilder (*Realignment*), die Koregistrierung des T1-gewichteten strukturellen Bildes (*Coregistration*) mit diesen sowie die Segmentierung des strukturellen Bildes (z.B. in graue und weiße Substanz sowie Liquor). Anschließend wurden sowohl die funktionellen wie auch das strukturelle Bild auf das T1-Template des *Montreal Neurological Institute (MNI)* normalisiert, um standardisierte Koordinaten zu erhalten und damit die Vergleichbarkeit der Bilddaten gewährleisten zu können. Anschließend fand eine räumliche Glättung (*Smoothing*) der funktionellen Bilder unter Anwendung eines Gauß'schen Filters mit der Filtergröße *full width of half maximum (FWHM)* von $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ statt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu optimieren.

Nach der Vorverarbeitung erfolgte die Spezifizierung der Modellmatrix auf Individualebene unter Annahme des Allgemeinen Linearen Modells (= *1st-level-Analysis*). Hierfür wurden die Experimental- sowie die während des *Realignments* berechneten Bewegungsparameter (Rotation um die x-, y- und z-Achse sowie Translation in der x-, y- und z-Ebene; insgesamt sechs Parameter) als Regressoren miteinbezogen, um weitere Effekte auf die *hemodynamic response function (HRF)* zu modellieren. Anschließend erfolgte eine Testung des Modells für den Effekt des jeweiligen Sprachparadigmas auf Voxel-Ebene mit einseitigen t-Tests.

2.4.1.1. Region-of-Interest-Analyse mittels prozentualer Signaländerung mit der Marsbar-Toolbox

Um den Einfluss des Metastasenwachstumsmusters auf die funktionelle Bildgebung zu untersuchen, wurden *Region-of-Interests (ROIs)* auf Individualebene definiert. Bei ROIs handelt es sich um dreidimensionale interessierende Messbereiche innerhalb der Gesamtdaten, die im Hinblick auf die Fragestellung genauer untersucht werden sollen. In der vorliegenden Arbeit wurde die prozentuale Signaländerung (*Percent Signal Change (PSC)*) der ROIs in jedem Sprachparadigma berechnet, um diese auf Gruppenunterschiede zu untersuchen. Dabei wurden zum einen sechs sprachrelevante ROIs und zum anderen zwei nicht-sprachrelevante

Kontroll-ROIs pro Patient bzw. Kontrollproband definiert. Für die sprachrelevanten ROIs wurden in Bezug zu Befunden in der Lokalisierung sprachassoziierter kortikaler Aktivierung [67, 71, 72] anatomische Masken des Gyrus angularis, des Gyrus temporalis superior und medialis, Pars opercularis und triangularis und des Gyrus supramarginalis mittels des AAL-Atlas der Toolbox *WFU-Pickatlas 3.0.5* [98–100] erstellt. Für die Kontroll-ROIs wurden anatomische Masken des zur sprachrelevanten Metastase ipsilateralen und kontralateralen Lobus okzipitalis erstellt, da diese Areale gleichermaßen durch die visuell dargestellten Sprachparadigmen Aktivierung zeigten und gleichzeitig durch die Metastasen nicht direkt betroffen waren.

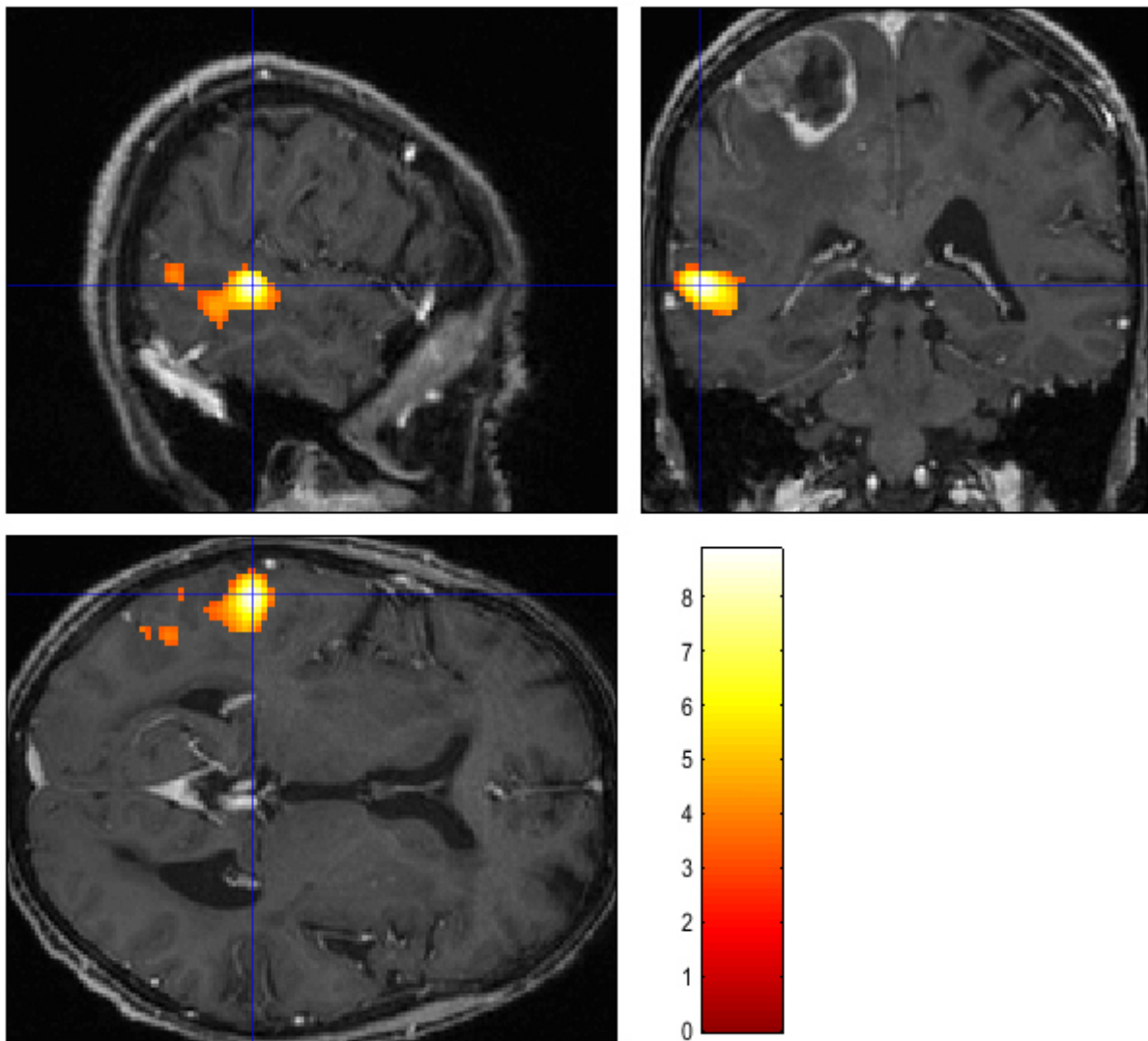
Innerhalb dieser erstellten anatomischen Masken wurde der höchst-aktivierte (*Peak*-) Voxel der *1st-Level*-Analyse auf Individualebene identifiziert (für ein Beispiel s. Abbildung 4) und als Zentrum für eine sphärische ROI mit 1 cm Durchmesser verwendet. Die Erstellung der insgesamt acht sphärischen ROIs und die anschließende Bestimmung der prozentualen Signaländerung innerhalb dieser ROIs wurde mit der Toolbox *Marsbar 0.45* ([101]) durchgeführt.

Bei Patienten, bei denen eine der auf diese Weise erstellten ROIs mit einer intrakraniellen Metastase überlappend war oder über das Hirnparenchym hinausstrat (und signifikant beispielsweise Schädel und Weichteile umfasste), wurden *Peak*-Voxel höherer Ordnung bis zum 10. höchst-aktivierten Voxel ermittelt und als Zentrum der sphärischen ROIs gewählt. Diese Adaption erfolgte bei sieben ROIs im Verb- und Antonym-, sowie bei sechs ROIs im Satzgenerierungs-Paradigma. Sofern auch eine Anpassung keine Optimierung der ROIs ermöglichte, wurden diese von der weiteren Berechnung des PSC ausgeschlossen (eine im Verb-, zwei im Antonym- und fünf im Satzgenerierungs-Paradigma).

2.4.1.2. Lateralisierungs-Index mit der LI-Toolbox

Zusätzlich zur Berechnung der prozentualen Signaländerung wurde der Lateralisierungs-Index für die Sprachparadigmen Verb-, Antonym und Satzgenerierung jeweils sowohl im Frontal-, Parietal- und Temporallappen in jedem Patienten bzw. gesunden Kontrollprobanden untersucht. Hierfür wurde die *LI-Toolbox* [102] verwendet, die das Ausmaß der Lateralisierung kortikaler Aktivierung berechnet mit Werten von +1 (linkshemisphärisch) bis -1 (rechtshemisphärisch). Anschließend wurden die individuellen Werte in Betrag gesetzt, um eine allgemeine Aussage über die Lateralisierung (nicht die Richtung) treffen zu können.

Abbildung 4 Beispielhafte Darstellung des *Peak-Voxel* der *1st-Level*-Analyse



Anmerkungen. Beispielhafte Darstellung des *Peak-Voxel* (Markierung mittels Fadenkreuz) der *1st-Level*-Analyse eines Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster im Paradigma Verbgenerierung innerhalb der anatomischen Maske des Gyrius temporalis medialis.

2.4.1.3. Funktionelle Konnektivität mit der CONN-Toolbox

Um den Einfluss des Wachstumsmusters der intrakraniellen Metastase auch auf sprachrelevante Netzwerke zu untersuchen, wurde mit Hilfe der *CONN*-Toolbox [103] die funktionelle Konnektivität in jedem Sprachparadigma sowohl in beiden Patientengruppen als auch bei gesunden Kontrollprobanden untersucht.

Nach dem Import der funktionellen sowie strukturellen Bilder jedes einzelnen Patienten bzw. Kontrollprobanden sowie der in *SPM 12* erzeugten *SPM.mat*-file mit Informationen zum experimentellen Design und zu Kovariaten wurde eine Bereinigung (*Denoising*) der Daten mit einem Band-Pass-Filter von 0,008 bis 0,09 Hz durchgeführt, um das Signal-Rausch-Verhältnis

zu optimieren. Auf eine vorherige Vorverarbeitung der Daten konnte verzichtet werden, da diese bereits im Rahmen der allgemeinen Datenanalyse mittels *SPM 12* stattgefunden hatte.

Im Anschluss fand die Untersuchung der funktionellen Konnektivität mittels *ROI-to-ROI*-Analyse in verschiedenen sprachrelevanten Netzwerken statt. Hierbei wurde diese im Ruhezustandsnetzwerk (*Default Mode Network* (DMN); 4 ROIs), im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (*Dorsal Attention Network* (DAN); 4 ROIs), frontoparietalen Netzwerk (*Fronto Parietal Network* (FPN); 4 ROIs), Saliennetzwerk (*Saliency Network* (SN); 7 ROIs) sowie im Sprachnetzwerk (*Language Network* (LN); 4 ROIs) berechnet (für eine detaillierte Beschreibung siehe Tabelle 1).

Eine Analyse innerhalb und zwischen den genannten Netzwerken wurde unter Anwendung von $p < .05$ (unkorrigiert auf ROI-to-ROI-Verbindungs-Level) und $p_{\text{korr.}} < .05$ (FDR-korrigiert auf Cluster-Level) durchgeführt. Testung auf Gruppenunterschiede zwischen den Patientengruppen und jeweils versus gesunde Kontrollprobanden wurden mittels der Kontraste (a) *Verdrängendes Metastasenwachstum > Infiltratives Metastasenwachstum*, (b) *Kontrollprobanden > Infiltratives Metastasenwachstum* und (c) *Kontrollprobanden > Verdrängendes Metastasenwachstum* untersucht.

2.4.1.4. Segmentierung der sprachrelevanten Metastase mit ITK-SNAP

Die sprachrelevante Metastase eines jeden Patienten wurde mittels des Programms *ITK-Snap 3.8.0* ([104]) segmentiert, um Unterschiede der Patientengruppen im Metastasenvolumen zu untersuchen. Hierfür wurde ein normalisiertes T1-gewichtetes strukturelles Bild mit Kontrastmittel-Gabe verwendet, um im Prä-Segmentations-Modus mit Hilfe des *Clusterings* unter der Wahl von insgesamt 8 Clustern (Weiße und graue Substanz, Liquor cerebrospinalis, KM-aufnehmender Anteil der Metastase, Nicht-KM-aufnehmender Anteil der Metastase, Nekrose, Ödem, Hintergrund) bereits eine Vor-Segmentierung des strukturellen Bildes erzielen zu können. Anschließend wurden händisch Markierungen in das zu segmentierende KM-aufnehmende Metastasen-Cluster gesetzt und die semi-automatische Segmentierung mittels des Algorithmus (sog. *Active Contour Evolution*) durchgeführt. Das Ergebnis wurde visuell auf Plausibilität überprüft und ggf. manuell adjustiert, sodass das Metastasenvolumen anhand des segmentierten Volumens bestimmt werden konnte, um dieses auf einen Patientenunterschied testen zu können.

Tabelle 1

Übersicht über die untersuchten sprachrelevanten funktionellen Netzwerke sowie deren ROIs

Netzwerk	Abkürzung	
Ruhezustandsnetzwerk (4 ROIs)		
Cortex präfrontalis medialis	MPFC	<i>(medial prefrontal cortex)</i>
Cortex lateralis <i>links/rechts</i>	LP <i>l/r</i>	<i>(lateral parietal cortex)</i>
Gyrus cinguli posterior	PCC	<i>(posterior cingulate cortex)</i>
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk (4 ROIs)		
Frontales Augenfeld <i>links/rechts</i>	FEF <i>l/r</i>	<i>(frontal eye field)</i>
Sulcus intraparietalis <i>links/rechts</i>	IPS <i>l/r</i>	<i>(intraparietal sulcus)</i>
Frontoparietales Netzwerk (4 ROIs)		
Cortex präfrontalis lateralis <i>links/rechts</i>	LPFC <i>l/r</i>	<i>(lateral prefrontal cortex)</i>
Cortex parietalis posterior <i>links/rechts</i>	PPC <i>l/r</i>	<i>(posterior parietal cortex)</i>
Salienznetzwerk (7 ROIs)		
Gyrus cinguli anterior	ACC	<i>(anterior cingulate cortex)</i>
Insula anterior <i>links/rechts</i>	AInsula <i>l/r</i>	<i>(anterior insular cortex)</i>
Cortex präfrontalis rostralis <i>links/rechts</i>	RPFC	<i>(rostral prefrontal cortex)</i>
Gyrus supramarginalis <i>links/rechts</i>	SMG <i>l/r</i>	<i>(supramarginal gyrus)</i>
Sprachnetzwerk (4 ROIs)		
Gyrus frontalis inferior <i>links/rechts</i>	IFG <i>l/r</i>	<i>(inferior frontal gyrus)</i>
Gyrus temporalis superior posterior <i>links/rechts</i>	pSTG <i>l/r</i>	<i>(posterior superior temporal gyrus)</i>

Anmerkungen: Angabe der jeweiligen untersuchten sprachrelevanten funktionellen Netzwerke in den drei Sprachparadigmen.

2.4.2. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen der numerischen Daten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware IBM® SPSS Statistic 25 durchgeführt. Gruppenvergleiche zwischen Patienten bzw. Kontrollprobanden bei intervallskalierten Daten (z.B. PSC, LI, Alter etc.) wurden mittels t-Tests bzw. einfaktorieller Varianzanalysen für unabhängige Stichproben unter Adjustierung der p-Werte mittels FDR-Korrektur auf multiples Testen durchgeführt. Bei Vorliegen von Varianzheterogenität wurde die Welch-Korrektur angewendet. Aufgrund der Robustheit von t-Tests bzw. Varianzanalysen gegenüber Verletzungen der Normalverteilung wurde auf die Überprüfung dieser bei geringen Stichprobenumfang verzichtet. Bei Vorliegen signifikanter Gruppenunterschiede in den Varianzanalysen wurden Post-Hoc-Analysen durch LSD-Tests

gemäß Fischer unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p-Werte durchgeführt. Bei ordinalskalierten Daten wurden Gruppenunterschiede durch den Kruskal-Wallis-Tests unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p-Werte untersucht. Nominalskalierte Daten wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden $N = 23$ Patienten mit Hirnmetastasen ausgewertet, wovon $n = 9$ Patienten der Gruppe (a) infiltratives Metastasenwachstumsmuster (davon acht Frauen) und $n = 13$ Patienten der Gruppe (b) verdrängendes Metastasenwachstumsmuster (davon 10 Frauen) zugeordnet werden konnten. Ein Patient konnte nicht eindeutig einer Gruppe zugewiesen werden, sodass insgesamt $N = 22$ Patienten mit Hirnmetastasen für die finalen Analysen inkludiert werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über soziodemographische Merkmale der Patienten sowie histologische und neuroradiologische Merkmale der Hirnmetastasen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Metastasen mit infiltrativem Wachstumsmuster lag bei $M = 58.22$ ($SD: 8.54$; Altersspanne: 46 – 68 Jahre), während Patienten mit Metastasen mit verdrängendem Wachstumsmuster im Mittel $M = 60.77$ Jahre ($SD: 9.01$; Altersspanne: 50 – 77 Jahre) alt waren. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht im Alter ($t(20) = -.666$, $p = .513$) oder der Geschlechterverteilung ($\chi^2(2) = .813$, $p = .666$). Weiterhin unterschieden sich die Patientengruppen nicht im Volumen der sprachrelevanten Metastase ($t(20) = -.364$, $p = .720$), wobei dieses bei Patienten mit infiltrativem Wachstumsmuster durchschnittlich $M = 11535.67 \text{ mm}^2$ ($SD: 10468.36$) und bei Patienten mit verdrängendem Wachstumsmuster im Mittel $M = 13064.85 \text{ mm}^2$ ($SD: 9124.31$) betrug. Auch in der Gesamtanzahl der intrakraniellen Metastasen zeigte sich zwischen den Patienten kein Unterschied ($t_{Welch}(8.98) = 1.246$, $p = .244$), wobei Patienten mit infiltrativem Wachstumsmuster im Mittel $M = 4.44$ ($SD: 5.18$) und Patienten mit verdrängendem Wachstumsmuster $M = 2.23$ ($SD: 1.54$) Metastasen hatten (zur Übersicht s. Tabelle 3).

Die Stichprobengröße unterschied sich in den einzelnen Paradigmen, wobei sich auch in den Untersuchungen zur Verb-, Antonym und Satzgenerierung keine signifikanten Unterschiede im Alter oder in der Geschlechterverteilung zeigten (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 2

Soziodemographische Merkmale des Patientenkollektivs, histologische und neuroradiologische Befunde der sprachrelevanten Metastase sowie Gesamtanzahl der intrazerebralen Metastasen

Patient	Alter	Geschlecht	Primärtumor	Lokalisation der Metastase	Betroffene Hemisphäre	Metastasenvolumen [mm²]	Gesamtanzahl Metastasen
Infiltratives Wachstumsmuster							
P1	66	weiblich	Neuroendokriner Tumor	parietookzipital	links	22877	1
P2	46	weiblich	Malignes Melanom	thalamisch	links	3248	3
P3	68	weiblich	Bronchialkarzinom	frontal	links	34334	1
P4	47	weiblich	Malignes Melanom	temporoparietal	links	9529	5
P5	58	weiblich	Mammakarzinom	präzentral	links	3882	7
P6	67	weiblich	Mammakarzinom	parietal	links	7099	4
P7	51	weiblich	Mammakarzinom	parietal	links	5573	13
P8	63	männlich	Bronchialkarzinom	frontal	links	12175	1
P9	58	weiblich	Bronchialkarzinom	frontal	links	5104	1
Verdrängendes Wachstumsmuster							
P10	54	männlich	Nierenzellkarzinom	parietal	links	10762	2
P11	55	weiblich	Mammakarzinom	temporoparietal	links	9663	3
P12	55	weiblich	Bronchialkarzinom	parietal	rechts	22832	1
P13	71	männlich	Kolonkarzinom	temporal	links	8445	1
P14	74	weiblich	Bronchialkarzinom	parietal	links	1168	1

Tabelle 2 (Fortsetzung)

P15	52	weiblich	Bronchialkarzinom	temporal	links	16695	1
P16	55	weiblich	Bronchialkarzinom	frontal	links	3775	4
P17	62	männlich	Bronchialkarzinom	parietookzipital	links	29703	3
P18	65	weiblich	Malignes Melanom	frontal	rechts	29056	6
P19	50	weiblich	Neuroendokriner Tumor	frontoparietal	links	11094	1
P20	66	weiblich	Bronchialkarzinom	parafalzin	links	12636	1
P21	54	weiblich	Malignes Melanom	temporal	links	9690	3
P22	77	weiblich	Vulvakarzinom	frontotemporal	rechts	4324	2

Anmerkung. Übersicht über die $N = 22$ untersuchten Patienten mit Hirnmetastasen mit Einteilung der sprachrelevanten Metastasen nach (a) infiltrativem und (b) verdrängendem Wachstumsmuster.

Tabelle 3

Soziodemographische und neuroradiologische Merkmale des Patientenkollektivs im Durchschnitt (*SD*) bzw. Häufigkeit in der Gesamtstichprobe und je Sprachparadigma

	Metastasenwachstum		Teststatistik	<i>p</i>
	infiltrativ	verdrängend		
Gesamtstichprobe				
Alter	58.22 (8.54)	60.77 (9.01)	$t(20) = -.666$.513
Geschlecht			$\chi^2(2) = .813$.666
Frauen	8	10		
Männer	1	3		
Metastasenvolumen	11535.67 (10468.36)	13064.85 (9124.31)	$t(20) = -.364$.720
Anzahl Metastasen	4.44 (5.18)	2.23 (1.54)	$t_{Welch}(8.98) = 1.246$.244
Verbgenerierung				
Alter	58.22 (8.54)	61.33 (9.17)	$t(19) = -0.792$.438
Geschlecht			$\chi^2(2) = .872$.647
Frauen	8	9		
Männer	1	3		
Antonymgenerierung				
Alter	57.13 (8.43)	57.56 (6.91)	$t(15) = -.116$.455
Geschlecht			$\chi^2(2) = 1.048$.592
Frauen	7	6		
Männer	1	3		
Satzgenerierung				
Alter	55.86 (8.24)	55.86 (6.91)	$t(12) = .000$.500
Geschlecht			$\chi^2(2) = .525$.769
Frauen	6	5		
Männer	1	2		

Anmerkungen: Angabe des Geschlechts in Häufigkeiten *N*, Alter in mittleren Jahren (*SD*), durchschnittliches Metastasenvolumen in mm² (*SD*) und Anzahl der Metastasen im Mittel (*SD*). Test auf Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit (a) infiltrativem versus (b) verdrängendem Metastasenwachstum mittels $t = t$ -Test für unabhängige Stichproben bzw. t_{Welch} = Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität und $\chi^2 = \chi^2$ -Test bei zweiseitiger Testung.

3.2. Prozentuale Signaländerung

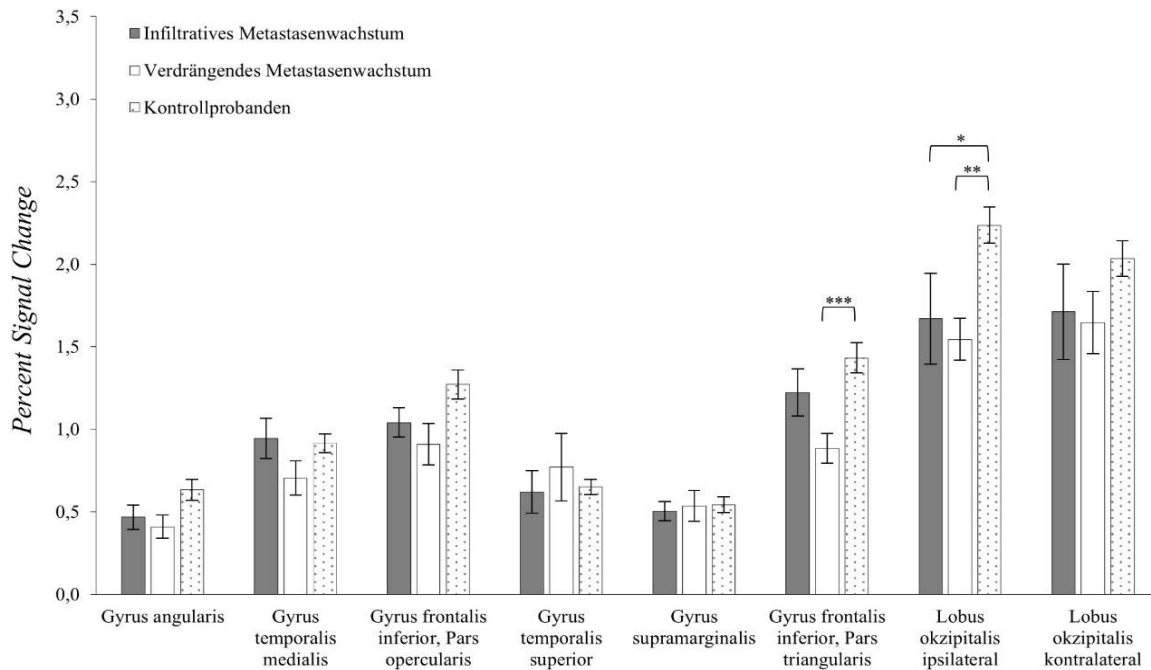
Um den Einfluss des Metastasenwachstumsmusters auf die funktionelle Bildgebung zu untersuchen, wurden Gruppenunterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (a) infiltratives Metastasenwachstumsmuster und (b) verdrängendes Metastasenwachstumsmuster sowie der gesunden Kontrollprobanden in der prozentualen Signaländerung (PSC) der BOLD-Antwort analysiert. Dabei wurden für jedes Sprachparadigma einfaktorielle Varianzanalysen der sechs sprachrelevanten ROIs sowie der zwei Kontroll-ROIs (für detaillierte Beschreibung s. Kapitel 2.4.1.1.) durchgeführt, wobei p-Werte mittels FDR-Korrektur auf multiples Testen adjustiert wurden. Bei Vorliegen von Varianzheterogenität wurde die Welch-Korrektur der Varianzanalyse angewendet. Bei Vorliegen signifikanter Gruppenunterschiede wurden Post-Hoc-Analysen durch LSD-Tests gemäß Fischer unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p-Werte durchgeführt

3.2.1. Verbgenerierung

Bei der Betrachtung des PSC während der Verbgenerierungs-Aufgabe zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede sowohl im Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis ($F(2,49) = 6.235$, $p_{korr.} = .016$) als auch im ipsilateralen Lobus okzipitalis ($F(2,50) = 6.801$, $p_{korr.} = .016$). Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede im Gyrus angularis ($F(2,50) = 2.606$, $p_{korr.} = .168$), Gyrus temporalis medialis ($F(2,50) = 1.933$, $p_{korr.} = .215$), Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis ($F(2,50) = 3.083$, $p_{korr.} = .147$), Gyrus temporalis superior ($F_{Welch}(2,50) = .44$, $p_{korr.} = .931$), Gyrus supramarginalis ($F(2,50) = .072$, $p_{korr.} = .931$) und im kontralateralen Lobus okzipitalis ($F(2,50) = 1.898$, $p_{korr.} = .215$; vgl. Tabelle 4).

Post-Hoc-Tests zeigten dabei, dass sowohl im Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis als auch im ipsilateralen Lobus okzipitalis Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster einen geringeren PSC zeigten als Kontrollprobanden ($p_{korr.} \leq .001$ bzw. $p_{korr.} = .006$). Weiterhin zeigten im ipsilateralen Lobus okzipitalis ebenso Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster einen geringeren PSC als Kontrollprobanden ($p_{korr.} = .029$). Abbildung 5 gibt eine Übersicht über diese Befunde.

Abbildung 5 Prozentuale Signaländerung im Gruppenvergleich im Paradigma *Verbgenerierung*



Anmerkungen. Angabe der mittleren prozentualen Signaländerung (*Percent Signal Change*) mit Standardfehler als Fehlerbalken für Patienten mit (a) infiltrativ wachsenden, (b) verdrängend wachsenden Metastasen versus (c) gesunden Kontrollprobanden je untersuchte Hirnregionen im Paradigma *Verbgenerierung*. Testung auf Gruppenunterschiede mittels F = Einfaktorieller Varianzanalyse bzw. F_{Welch} = Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität und Post-Hoc-Tests mittels LSD-Testung, je unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p -Werte. * $p_{korr} \leq .05$, ** $p_{korr} \leq .01$ und *** $p_{korr} \leq .001$.

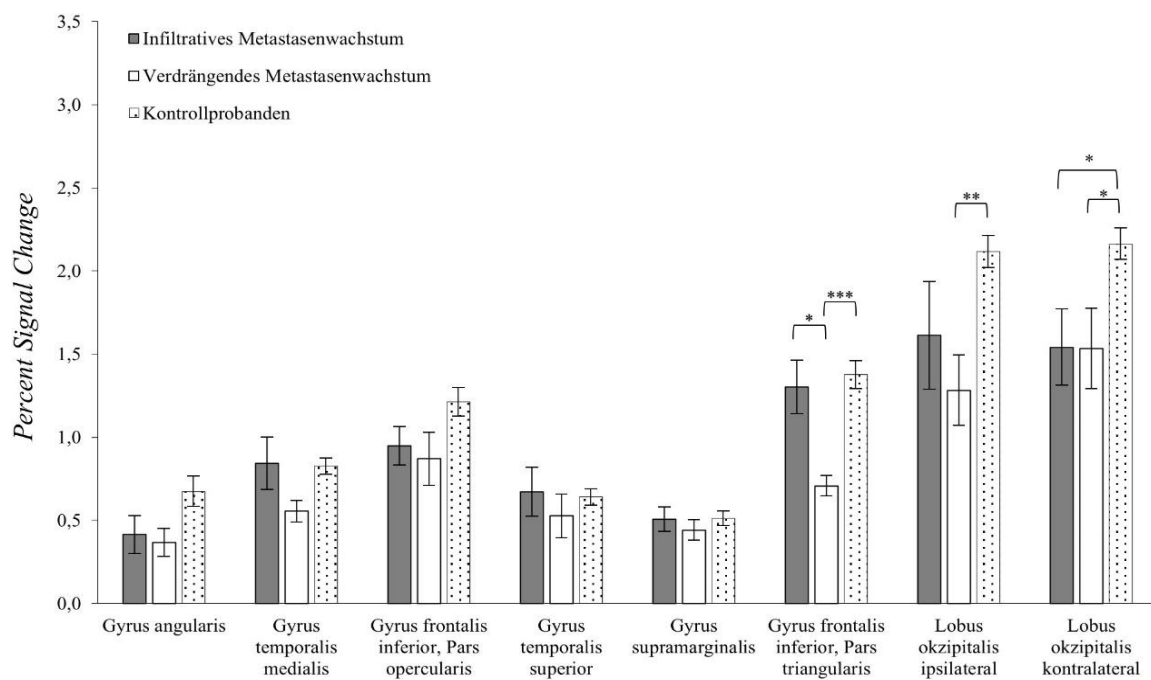
3.2.2. Antonymgenerierung

Im Paradigma Antonymgenerierung zeigte sich im Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis ein signifikanter Gruppenunterschied im PSC ($F(2,45) = 8.635$, $p_{korr.} \leq .001$), ebenso im ipsilateralen und kontralateralem Lobus okzipitalis ($F(2,46) = 7.005$, $p_{korr.} = .008$ bzw. $F(2,46) = 6.231$, $p_{korr.} = .017$). Es konnte kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden im Gyrus angularis ($F(2,46) = 2.192$, $p_{korr.} = .164$), Gyrus temporalis medialis ($F(2,46) = 3.032$, $p_{korr.} = .116$), Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis ($F(2,45) = 2.458$, $p_{korr.} = .155$), Gyrus temporalis superior ($F(2,46) = .531$, $p_{korr.} = .677$) und Gyrus supramarginalis ($F(2,46) = 345$, $p_{korr.} = .710$) (vgl. Tabelle 4).

Wie in Abbildung 6 dargestellt konnte in Post-Hoc-Tests gezeigt werden, dass im Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster einen geringerer PSC zeigten als Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster ($p_{korr.} = .012$) und auch als Kontrollprobanden ($p_{korr.} \leq .001$). Letzteres zeigte sich auch im

ipsilateralen Lobus okzipitalis ($p_{\text{korr.}} = .003$), wobei sich hier auch bei Patienten mit infiltrativ wachsenden Metastasen die Tendenz eines geringeren PSC gegenüber Kontrollprobanden zeigte ($p_{\text{korr.}} = .074$). Darüber hinaus zeigten im kontralateralen Lobus okzipitalis im Vergleich zu Kontrollprobanden sowohl Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster einen geringeren PSC ($p_{\text{korr.}} = .017$) als auch Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster ($p_{\text{korr.}} = .017$).

Abbildung 6 Prozentuale Signaländerung im Gruppenvergleich im Paradigma Antonymgenerierung



Anmerkungen. Angabe der mittleren prozentualen Signaländerung (*Percent Signal Change*) mit Standardfehler als Fehlerbalken für Patienten mit (a) infiltrativ wachsenden, (b) verdrängend wachsenden Metastasen versus (c) gesunden Kontrollprobanden je untersuchte Hirnregionen im Paradigma *Antonymgenerierung*. Testung auf Gruppenunterschiede mittels F = Einfaktorielle Varianzanalyse bzw. F_{Welch} = Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität und Post-Hoc-Tests mittels LSD-Testung, je unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p -Werte. * $p_{\text{korr.}} \leq .05$, ** $p_{\text{korr.}} \leq .01$ und *** $p_{\text{korr.}} \leq .001$.

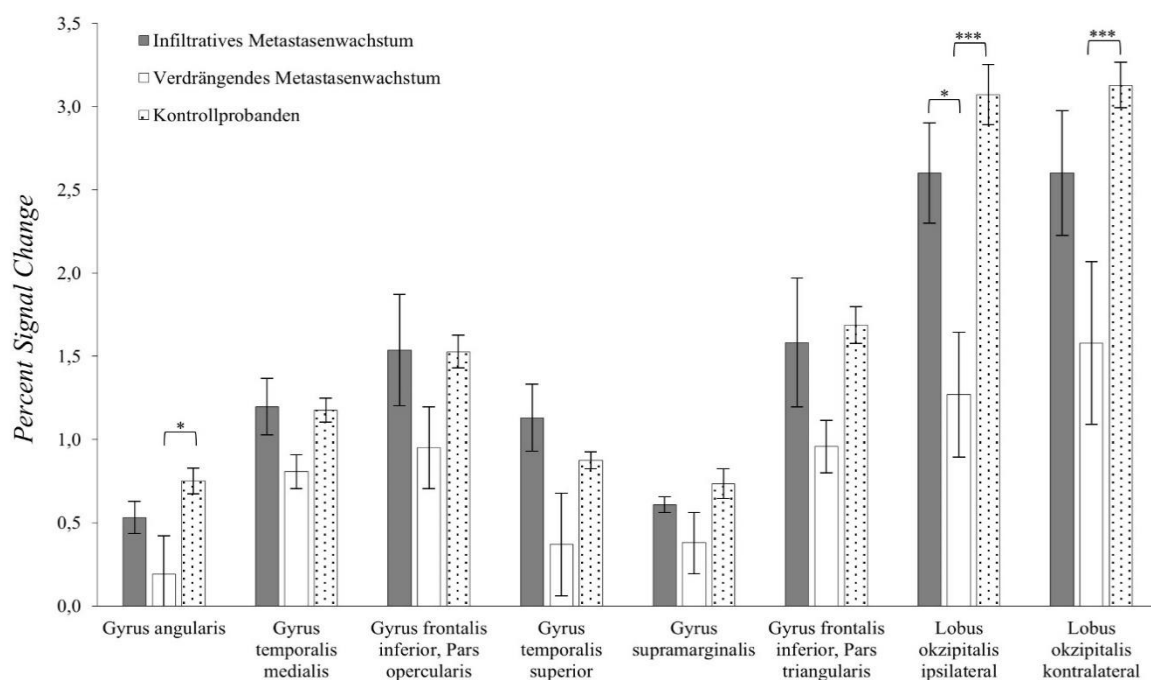
3.2.3. Satzgenerierung

Im Paradigma Satzgenerierung zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede im Gyrus angularis ($F(2,43) = 4.815$, $p_{\text{korr.}} = .035$) sowie im ipsi- und kontralateralen Lobus okzipitalis ($F(2,43) = 9.634$, $p_{\text{korr.}} \leq .001$ bzw. $F(2,42) = 9.077$, $p_{\text{korr.}} \leq .001$). Im Gyrus temporalis medialis konnte kein Gruppenunterschied gezeigt werden ($F(2,43) = 2.615$, $p_{\text{korr.}} = .113$), gleichermaßen nicht im Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis ($F(2,42) = 2.690$, $p_{\text{korr.}} = .113$), im Gyrus temporalis superior ($F_{\text{Welch}}(2,7.893) = 1.991$, $p_{\text{korr.}} = .222$) und im Gyrus supramarginalis

($F(2,42) = 1.561$, $p_{\text{korr.}} = .222$). Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied, aber eine Tendenz im Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis ($F(2,42) = 3.632$, $p_{\text{korr.}} = .07$) (vgl. Tabelle 4).

Post-Hoc-Tests konnten zeigen, dass Patienten mit verdrängend wachsenden Metastasen einen signifikant geringeren PSC als Kontrollprobanden sowohl im Gyrus angularis ($p_{\text{korr.}} = .012$) als auch im ipsilateralen und kontralateralen Lobus okzipitalis hatten (jeweils $p_{\text{korr.}} \leq .001$). Weiterhin zeigte sich im ipsilateralen Lobus okzipitalis zwischen den Patientengruppen, dass diejenigen mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster einen signifikant geringeren PSC hatten als diejenigen mit infiltrativem ($p_{\text{korr.}} = .023$), wobei Letztere aber im Vergleich zu Kontrollprobanden keinen Unterschied zeigten ($p_{\text{korr.}} = .259$). Analog zu diesem Befund gab es im kontralateralen Lobus okzipitalis eine Tendenz, dass Patienten mit verdrängend wachsenden Metastasen einen signifikant geringeren PSC hatten als diejenigen mit infiltrativ wachsenden ($p_{\text{korr.}} = .066$; s. Abbildung 7).

Abbildung 7 Prozentuale Signaländerung im Gruppenvergleich im Paradigma Satzgenerierung



Anmerkungen. Angabe der mittleren prozentualen Signaländerung (*Percent Signal Change*) mit Standardfehler als Fehlerbalken für Patienten mit (a) infiltrativ wachsenden, (b) verdrängend wachsenden Metastasen versus (c) gesunde Kontrollprobanden je untersuchte Hirnregionen im Paradigma *Satzgenerierung*. Testung auf Gruppenunterschiede mittels F = Einfaktorielle Varianzanalyse bzw. F_{Welch} = Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität und Post-Hoc-Tests mittels LSD-Testung, je unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p -Werte. * $p_{\text{korr.}} \leq .05$, ** $p_{\text{korr.}} \leq .01$ und *** $p_{\text{korr.}} \leq .001$.

Tabelle 4

Gruppenunterschiede in der mittleren prozentualen Signaländerung (SD) je untersuchte Hirnregion (ROI) zwischen Patienten mit infiltrativ versus verdrängend wachsenden Hirnmetastasen sowie Kontrollprobanden in den Paradigmen *Verb-*, *Antonym-* und *Satzgenerierung*.

ROIs	Metastasenwachstum		Kontrollprobanden	Teststatistik	<i>p</i> _{kor.}
	Infiltrativ	Verdrängend			
Verbgenerierung					
Gyrus angularis	.467 (.23)	.409 (.24)	.633 (.36)	$F(2,50) = 2.606$.168
Gyrus temporalis medialis	944 (.36)	.704 (.36)	.912 (.32)	$F(2,50) = 1.933$.215
Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis	1.041 (.23)	.909 (.44)	1.271 (.50)	$F(2,50) = 3.083$.147
Gyrus temporalis superior	.619 (.39)	.771 (.71)	.650 (.27)	$F_{Welch}(2,50) = .440$.931
Gyrus supramarginalis	.504 (.18)	.536 (.33)	.543 (.28)	$F(2,50) = .0720$.931
Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis	1.223 (.41)	.885 (.31)	.543 (.51)	$F(2,49) = 6.235$.016*
Lobus okzipitalis ipsilateral	1.669 (.83)	1.545 (.43)	2.236 (.61)	$F(2,50) = 6.801$.016*
Lobus okzipitalis kontralateral	1.712 (.86)	1.646 (.65)	2.035 (.61)	$F(2,50) = 1.898$.215
Antonymgenerierung					
Gyrus angularis	.415 (.32)	.366 (.25)	.675 (.52)	$F(2,46) = 2.192$.164
Gyrus temporalis medialis	.844 (.45)	.555 (.20)	.826 (.29)	$F(2,46) = 3.032$.116
Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis	.947 (.31)	.870 (.48)	1.214 (.48)	$F(2,45) = 2.458$.155
Gyrus temporalis superior	.672 (.41)	.527 (.40)	.640 (.28)	$F(2,46) = .531$.677
Gyrus supramarginalis	.507 (.21)	.442 (.19)	.512 (.24)	$F(2,46) = 345$.710
Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis	1.303 (.43)	.708 (.18)	1.377 (.47)	$F(2,45) = 8.635$	≤ .001***

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Lobus okzipitalis ipsilateral	1.613 (.92)	1.283 (.58)	2.117 (.55)	$F(2,46) = 7.005$.008**
Lobus okzipitalis kontralateral	1.542 (.65)	1.534 (.79)	2.162 (.54)	$F(2,46) = 6.23$.017*
Satzgenerierung					
Gyrus angularis	.531 (.25)	.190 (.61)	.750 (.43)	$F(2,43) = 4.815$.035*
Gyrus temporalis medialis	1.196 (.45)	.806 (.27)	1.176 (.41)	$F(2,43) = 2.615$.113
Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis	1.536 (.82)	.950 (.65)	1.523 (.56)	$F(2,42) = 2.690$.113
Gyrus temporalis superior	1.132 (.54)	.369 (.75)	.876 (.29)	$F_{Welch}(2,7.893) = 1.991$.222
Gyrus supramarginalis	.608 (.12)	.379 (.45)	.734 (.50)	$F(2,42) = 1.561$.222
Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis	1.583 (.95)	.958 (.42)	1.688 (.63)	$F(2,42) = 3.632$.07
Lobus okzipitalis ipsilateral	2.601 (.80)	1.269 (.93)	3.072 (1.02)	$F(2,43) = 9.634$	$\leq .001$ ***
Lobus okzipitalis kontralateral	2.601 (.92)	1.580 (1.35)	3.129 (.77)	$F(2,42) = 9.077$	$\leq .001$ ***

Anmerkungen: Angabe der mittleren prozentualen Signaländerung (*SD*) pro Patientengruppe bzw. Kontrollprobanden und ROI. Test auf Gruppenunterschiede zwischen (a) infiltrativem, (b) verdrängendem Metastasenwachstum und (c) gesunden Kontrollprobanden mittels F = Einfaktorieller Varianzanalyse bzw. F_{Welch} = Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p-Werte. * $p_{korr} \leq .05$, ** $p_{korr} \leq .01$ und *** $p_{korr} \leq .001$.

3.4. Lateralisierungs-Index

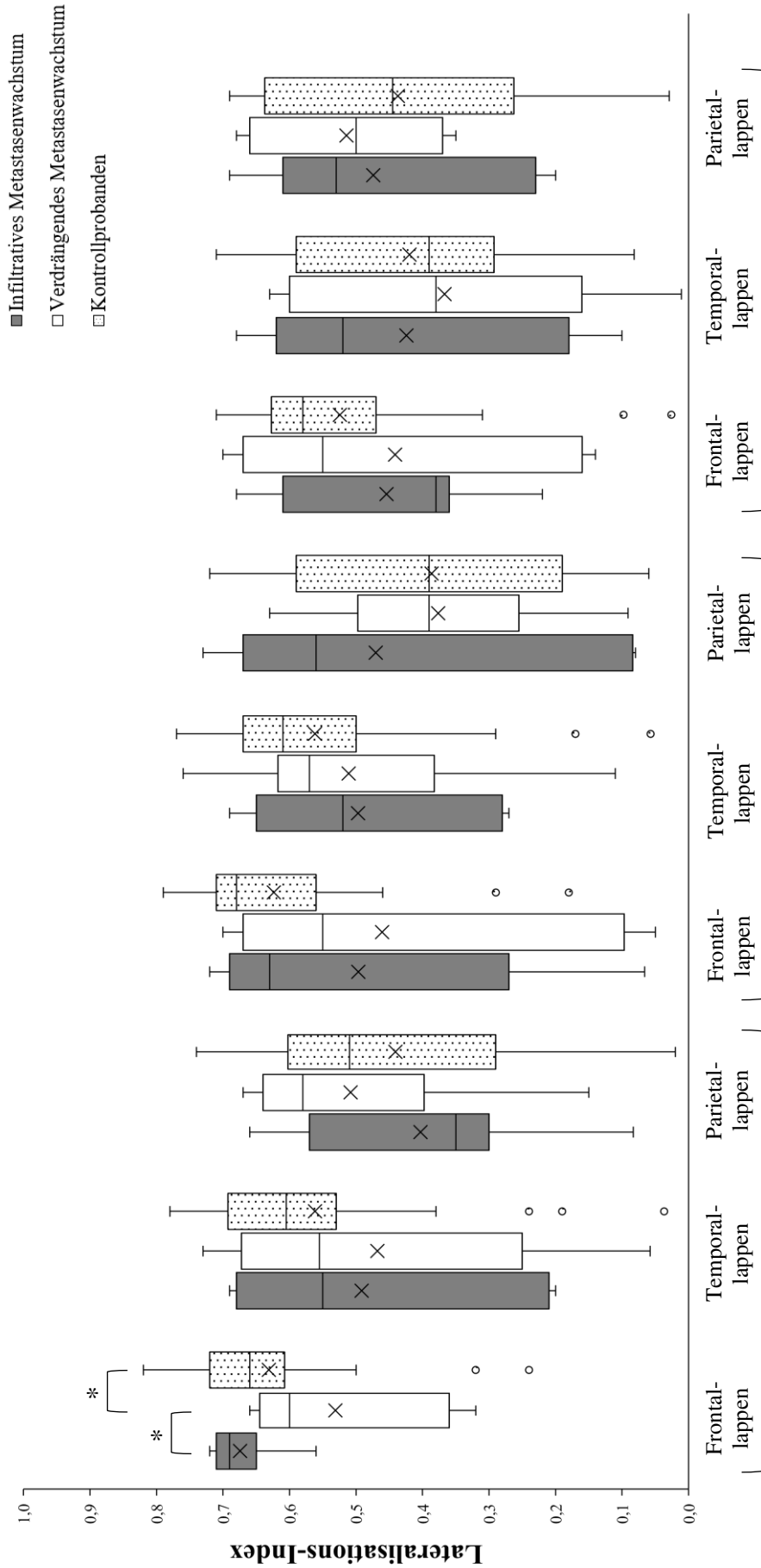
Um Unterschiede in der Lateralisierung kortikaler Aktivierungsmuster in der Sprachfunktion festzustellen, wurde der LI für die Sprachparadigmen Verb-, Antonym und Satzgenerierung jeweils sowohl im Frontal-, Parietal- als auch im Temporallappen untersucht. Gruppenunterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und den Kontrollprobanden wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests unter Kontrollierung des multiplen Testens mittels FDR-Korrektur der p-Werte festgestellt.

Wie in Abbildung 8 dargestellt zeigte sich in der Verbgenerierung im Frontallappen ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ($\chi^2(2) = 9.074$, $p_{korr.} = .033$), wobei Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstumsmuster eine reduzierte Lateralisierung zeigten sowohl im Vergleich zu Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster ($p_{korr.} = .012$) als auch zu Kontrollprobanden ($p_{korr.} = .026$), während sich letztere nicht unterscheiden ($p_{korr.} = .235$). Im Temporallappen ($\chi^2(2) = 1.542$, $p_{korr.} = .525$) wie auch Parietallappen ($\chi^2(2) = 1.287$, $p_{korr.} = .525$) zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

In der Antonymgenerierung zeigten die beiden Patientengruppen sowie Kontrollprobanden frontal keine Unterschiede im LI ($\chi^2(2) = 4.188$, $p_{korr.} = .369$), ebenso wie auch parietal ($\chi^2(2) = 2.302$, $p_{korr.} = .444$) und temporal ($\chi^2(2) = 1.624$, $p_{korr.} = .444$).

Analog hierzu konnte auch in der Satzgenerierung kein Gruppenunterschied sowohl im Frontallappen ($\chi^2(2) = 1.027$, $p_{korr.} = .903$), im Parietallappen ($\chi^2(2) = .204$, $p_{korr.} = .903$) als auch im Temporallappen ($\chi^2(2) = .835$, $p_{korr.} = .903$) festgestellt werden.

Abbildung 8 Lateralisierungs-Index im Gruppenvergleich in den Paradigmen *Verb-, Antonym- und Satzgenerierung*



Verbgenerierung

Antonymgenerierung

Satzgenerierung

Anmerkungen. Darstellung des Lateralisierungs-Index als Boxplot in den drei Sprachparadigmen *Verb-, Antonym- und Satzgenerierung* für Patienten mit (a) infiltrativem und (b) verdrängendem Metastasenwachstum sowie (c) gesunde Kontrollprobanden im Frontal-, Temporal- und Parietallappen. Dabei jeweils Angabe des unteren und oberen Quartils und Whiskers, des Medians, des \times = Mittelwerts sowie der Ausreißer. * $p_{\text{korr}} \leq .05$.

3.5. Funktionelle Konnektivität

Um den Einfluss der intrakraniellen Metastasen auf sprachrelevante Netzwerke zu untersuchen, wurde die funktionelle Konnektivität in jedem Sprachparadigma bei den beiden Patientengruppen und Kontrollprobanden mittels *ROI-to-ROI*-Analyse in sprachrelevanten Netzwerken untersucht. Hierbei wurde diese im Ruhezustandsnetzwerk (*DMN*), im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (*DAN*), frontoparietalen Netzwerk (*FPN*), Saliennetzwerk (*SN*) sowie im Sprachnetzwerk (*LN*) berechnet. Eine Analyse innerhalb und zwischen den genannten Netzwerken wurde unter Anwendung von $p < .05$ (unkorrigiert auf *Connection-Level*) und $p_{\text{korr.}} < .05$ (FDR-korrigiert auf *Cluster-Level*) durchgeführt. Testung auf Gruppenunterschiede zwischen den Patientengruppen und jeweils versus gesunde Kontrollprobanden wurden mittels der Kontraste *Verdrängendes Metastasenwachstum* > *Infiltratives Metastasenwachstum*, *Kontrollprobanden* > *Infiltratives Metastasenwachstum* und *Kontrollprobanden* > *Verdrängendes Metastasenwachstum* untersucht.

3.5.1. Verbgenerierung

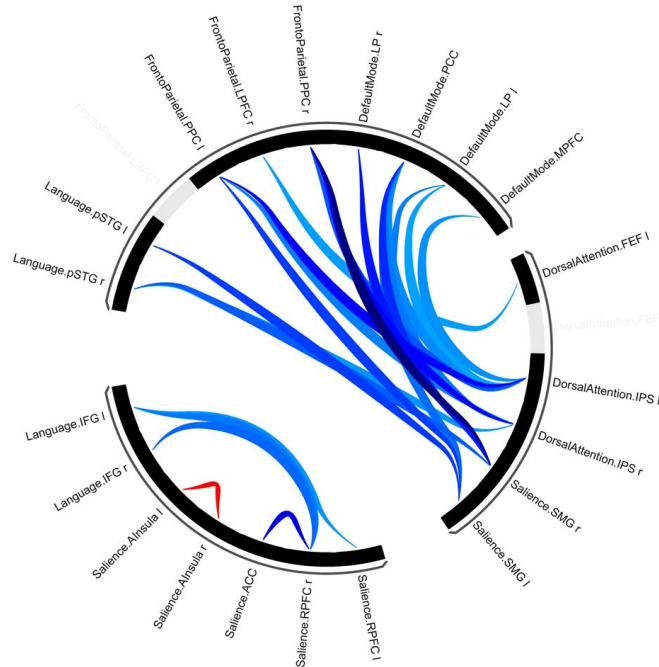
Im Verbgenerierungs-Paradigma konnte zwischen den beiden Patientengruppen kein Unterschied in der funktionellen Konnektivität zwischen und innerhalb aller untersuchten Netzwerke gefunden werden. Es war allerdings zu beobachten, dass jeweils beide Patientengruppen Unterschiede zu Kontrollprobanden zeigten.

Wie in Abbildung 9a dargestellt zeigen Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum im Vergleich zu Kontrollprobanden eine stärker ausgeprägte Inter-Netzwerk-Konnektivität aller untersuchter Netzwerke. So war im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk eine bei ihnen betonte Konnektivität mit dem Ruhezustands-, dem frontoparietalen und dem Sprachnetzwerk zu finden, weiterhin gab es auch ausgeprägtere Assoziationen sowohl innerhalb des Saliennetzwerkes als auch zwischen diesem und dem Ruhezustand-, dem frontoparietalen und dem Sprachnetzwerk. Kontrollprobanden hingegen wiesen eine stärker ausgeprägte Verbindung innerhalb des Saliennetzwerkes auf.

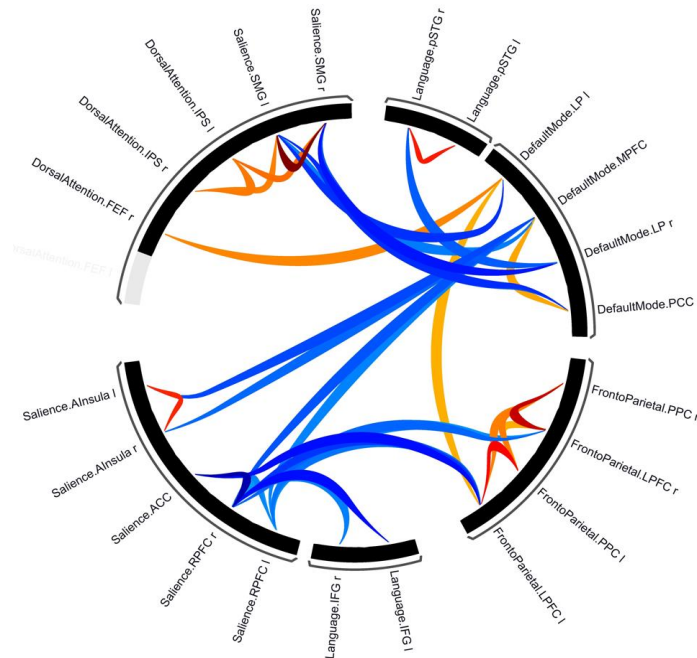
Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum, da auch hier im Vergleich zu Kontrollprobanden eine ausgeprägtere Inter-Netzwerk-Konnektivität bestand. Dies zeigte sich in der Konnektivität des Ruhezustandnetzwerkes mit dem Sprach- und Saliennetzwerk sowie des letzterem mit dem Sprach- und frontoparietalen Netzwerk. Bei Kontrollprobanden hingegen war v.a. die Inner-Netzwerk-Konnektivität im

Abbildung 9 Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden im Paradigma *Verbgenerierung*

a) Infiltratives Metastasenwachstum < Gesunde Kontrollprobanden



b) Verdrängendes Metastasenwachstum < Gesunde Kontrollprobanden



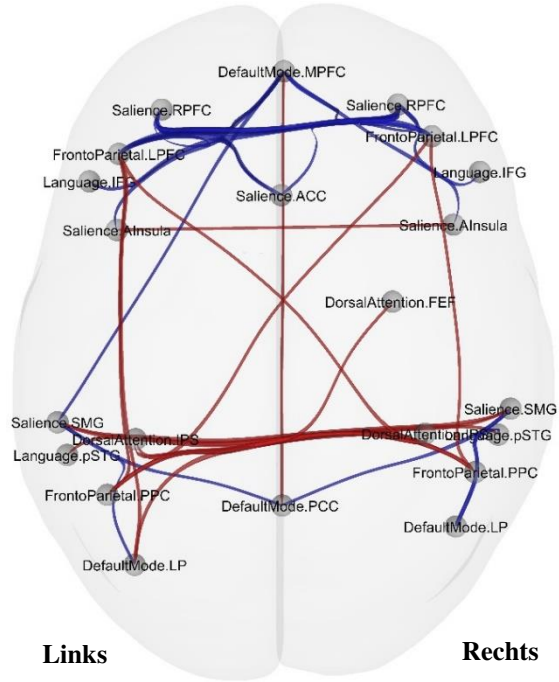
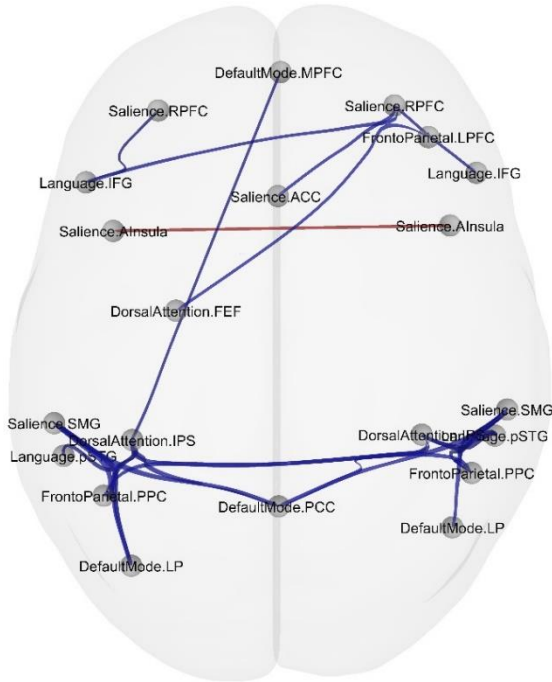
Anmerkungen. Darstellung der funktionellen Konnektivität in sprachrelevanten Netzwerken mittels *ROI-to-ROI*-Analyse (vgl. 3.5.) bei Patienten mit a) infiltrativem bzw. b) verdrängendem Metastasenwachstum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Sprachparadigma *Verbgenerierung*. Rote Linien bedeuten stärkere Assoziationen bei Kontrollprobanden, blaue bei Patienten. Für eine detaillierte Beschreibung der ROIs s. die Beschreibung der Abbildung 10.

Abbildung 10 Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden in allen drei Sprachparadigmen

**Kontrollprobanden > Infiltratives
Metastasenwachstum**

**Kontrollprobanden > Verdrängendes
Metastasenwachstum**

a) Verbgenerierung



Links

Rechts

b) Antonymgenerierung

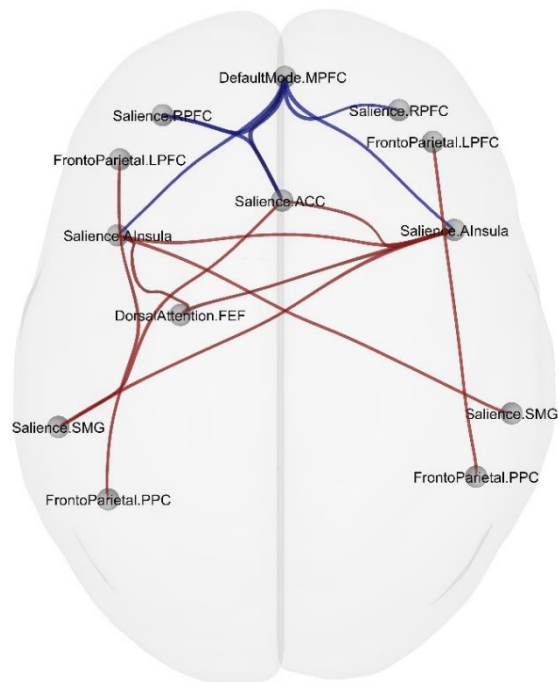
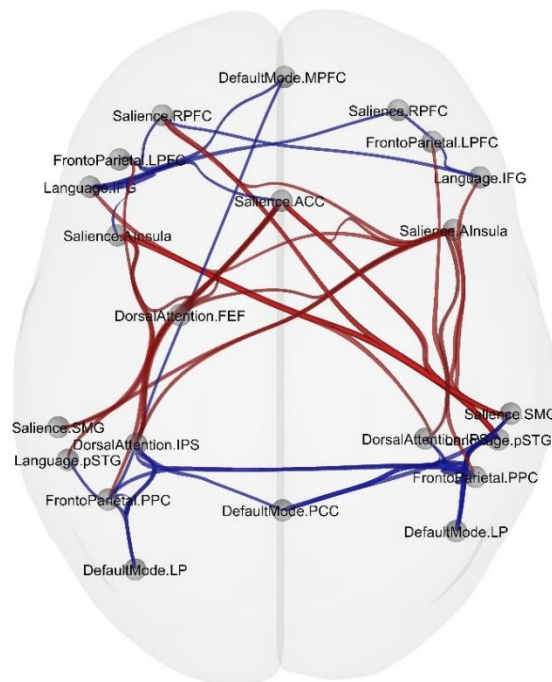
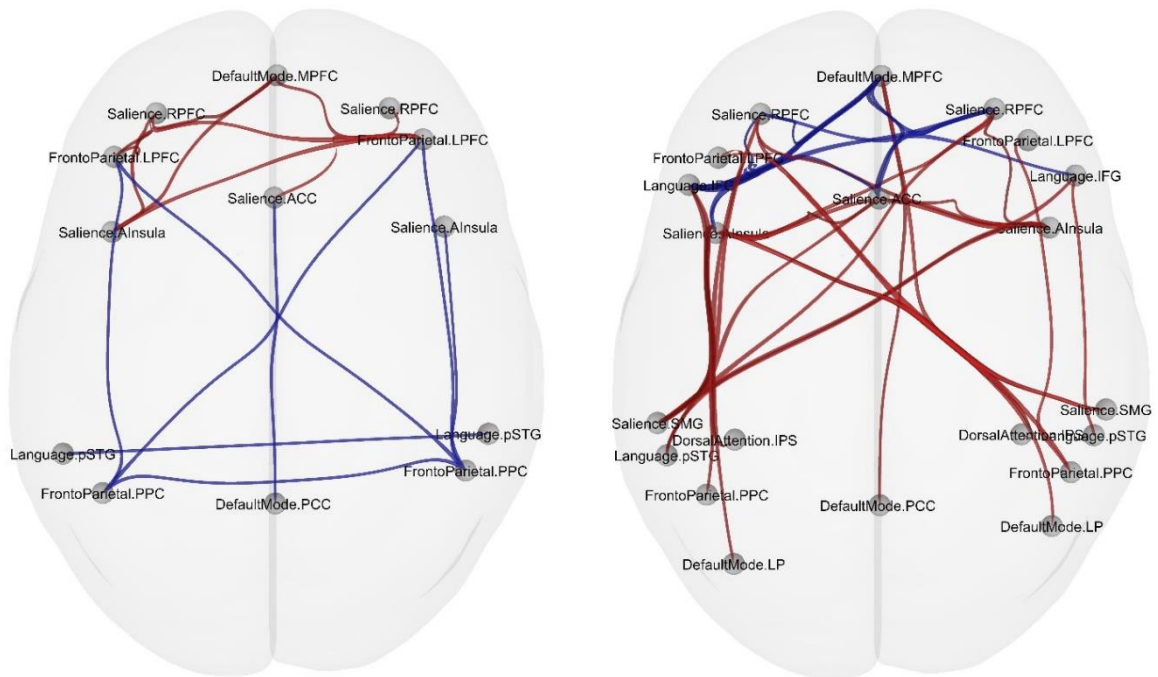


Abbildung 10 (Fortsetzung)

c) Satzgenerierung



Anmerkungen. Darstellung der funktionellen Konnektivität in sprachrelevanten Netzwerken mittels *ROI-to-ROI*-Analyse (vgl. 2.4.1.3.) bei Patienten mit infiltrativem bzw. verdrängendem Metastasenwachstum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in den Sprachparadigmen a) *Verb-*, b) *Antonym-* und c) *Satzgenerierung*. Rote Linien bedeuten stärkere Assoziationen bei Kontrollprobanden, blaue bei den jeweiligen Patientengruppen, wobei zunehmende Linienstärke gleichbedeutend mit zunehmender Assoziation ist. *DefaultMode* = Ruhezustandsnetzwerk; *DorsalAttention* = dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk; *FrontoParietal* = frontoparietalen Netzwerk; *Saliency* = Salienznetzwerk und *Language* = Sprachnetzwerk. ACC = Gyrus cinguli anterior (*anterior cingulate cortex*); AInsula = Insula anterior (*anterior insular cortex*); FEF = Frontales Augenfeld (*frontal eye field*); IFG = Gyrus frontalis inferior (*inferior frontal gyrus*); IPS = Sulcus intraparietalis (*intraparietal sulcus*); LPFC = Cortex präfrontalis lateralis (*lateral prefrontal cortex*); LP = Cortex lateralis parietalis (*lateral parietal cortex*); MPFC = Cortex präfrontalis medialis (*medial prefrontal cortex*); PCC = Gyrus cinguli posterior (*posterior cingulate cortex*); PPC = Cortex parietalis posterior (*posterior parietal cortex*); pSTG = Gyrus temporalis superior posterior (*posterior superior temporal gyrus*); RPFC = Cortex präfrontalis rostral (*rostral prefrontal cortex*); SMG = Gyrus supramarginalis (*supramarginal gyrus*).

Salienz-, dorsalen Aufmerksamkeits- und Ruhezustandsnetzwerk stärker ausgeprägt als bei Patienten (vgl. Abbildung 9b).

Abbildung 10 bietet eine Übersicht über die signifikant unterschiedlich stark beteiligten Netzwerke im Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit Kontrollprobanden für die Verbgenerierung sowie die anderen Sprachparadigmen. Eine detaillierte Übersicht über alle signifikanten *ROI-to-ROI*-Verbindungen im Verbgenerierungs-Paradigma bietet die Tabelle 5 in Anhang B.

3.5.2. Antonymgenerierung

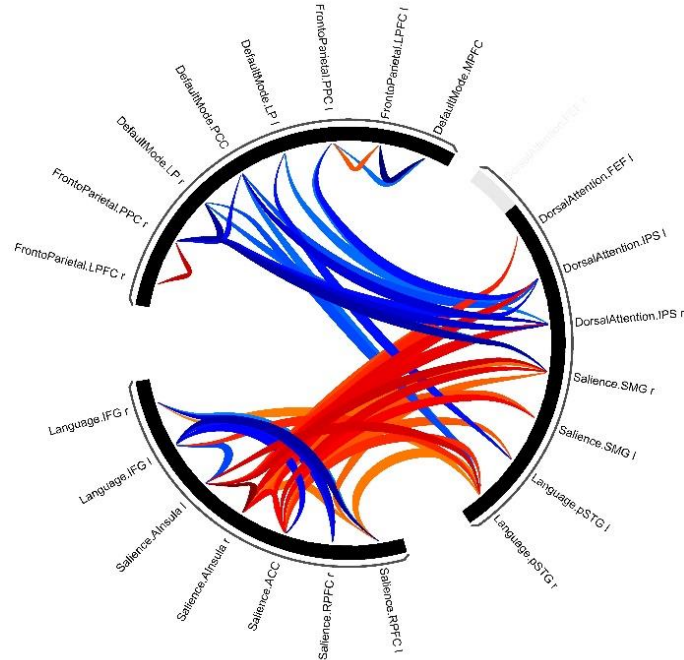
Auch in der Antonymgenerierung zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied in der funktionellen Konnektivität.

Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum hingegen zeigten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine verstärkte Inter-Netzwerk-Konnektivität zwischen dem Ruhezustandsnetzwerk mit dem frontoparietalen und dem Sprachnetzwerk, dem Sprachnetzwerk mit dem Saliennetzwerk und dem dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk mit dem frontoparietalen und dem Ruhezustandsnetzwerk. Kontrollprobanden hingegen zeigten im Vergleich eine ausgeprägtere Intra-Netzwerk-Konnektivität im frontoparietalen, Saliennetzwerk und Sprachnetzwerk, weiterhin gab es signifikant ausgeprägtere Assoziationen des Saliennetzwerkes mit dem dorsalen Aufmerksamkeits- und dem Sprachnetzwerk (s. Abbildung 11a).

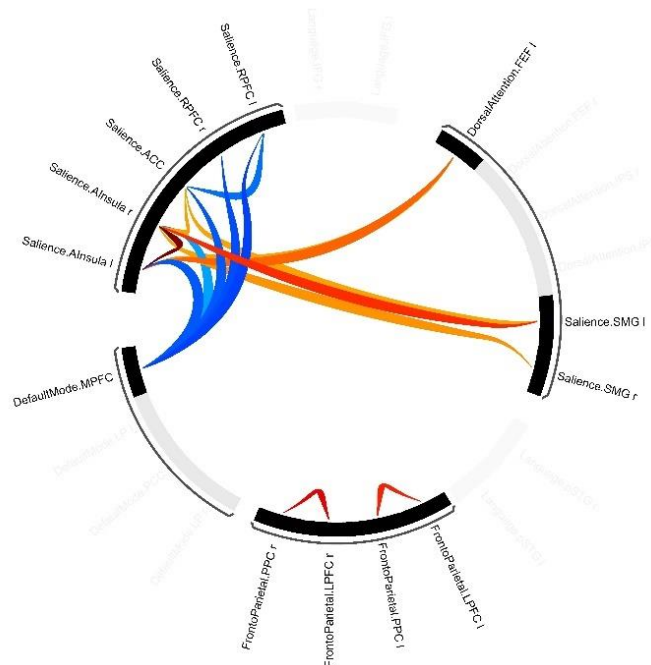
Auch Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum zeigten im Vergleich mit Kontrollprobanden ein ähnliches Muster mit ausgeprägteren Inter-Netzwerk-Assoziationen zwischen dem Ruhezustandsnetzwerk und dem Saliennetzwerk, aber auch eine ausgeprägtere Intra-Netzwerk-Assoziation innerhalb des Saliennetzwerkes bei insgesamt weniger signifikanten *ROI-to-ROI*-Verbindungen. Kontrollprobanden hingegen hatten ausgeprägtere Intra-Netzwerk-Assoziationen im frontoparietalen und dem Saliennetzwerk (s. Abbildung 11b und Abbildung 10 sowie für eine detaillierte Übersicht über alle signifikanten *ROI-to-ROI*-Verbindungen im Sprachparadigma Antonymgenerierung Tabelle 6 in Anhang B).

Abbildung 11 Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden im Paradigma *Antonymgenerierung*

a) Infiltratives Metastasenwachstum < Kontrollprobanden



b) Verdrängendes Metastasenwachstum < Kontrollprobanden



Anmerkungen. Darstellung der funktionellen Konnektivität in sprachrelevanten Netzwerken mittels *ROI-to-ROI*-Analyse (vgl. 3.5.) bei Patienten mit a) infiltrativem bzw. b) verdrängendem Metastasenwachstum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Sprachparadigma *Antonymgenerierung*. Rote Linien bedeuten stärkere Assoziationen bei Kontrollprobanden, blaue bei Patienten. Für eine detaillierte Beschreibung der ROIs siehe die Beschreibung der Abbildung 10.

3.5.3. Satzgenerierung

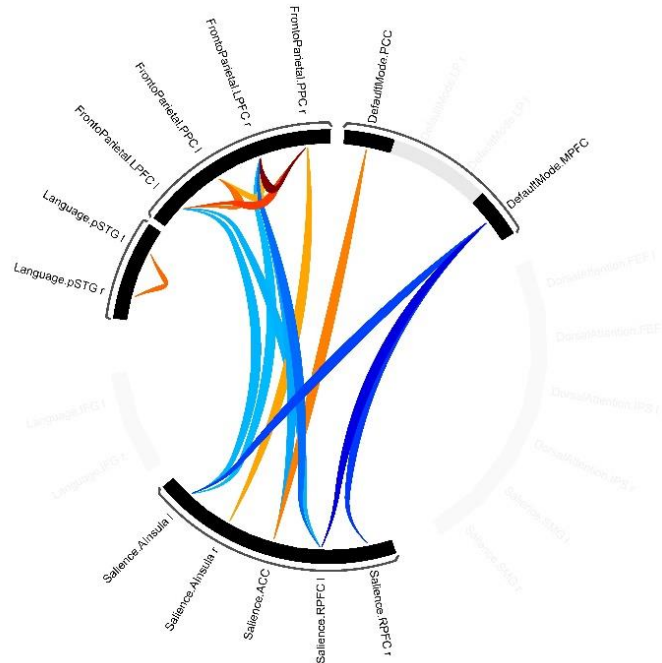
Auch in der Satzgenerierung zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied.

Es zeigte sich bei Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum im Vergleich zu Kontrollprobanden eine ausgeprägtere Inter-Netzwerk-Konnektivität zwischen dem Salienz- mit dem frontoparietalen und Ruhezustandsnetzwerk, wobei im Vergleich zu den vorherigen Paradigmen weniger ROI-to-ROI-Verbindungen involviert waren. Im Vergleich war bei Kontrollprobanden erneut eine ausgeprägtere Intra-Netzwerk-Konnektivität im frontoparietalen und Sprachnetzwerk zu finden, weiterhin eine ausgeprägtere Inter-Netzwerk-Konnektivität zwischen Salienznetzwerk und frontoparietalem bzw. Ruhezustandsnetzwerk (vgl. Abbildung 12a)).

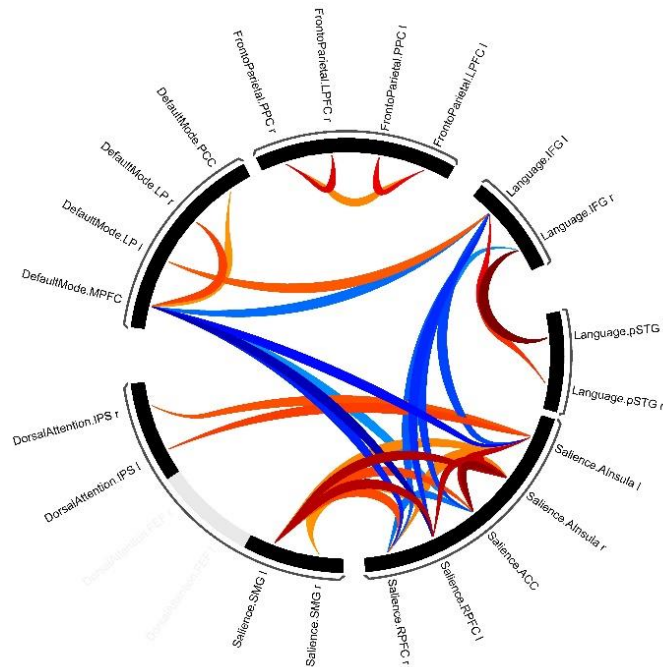
Selbiges Muster zeigt sich bei Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum im Vergleich zu Kontrollprobanden. Auch hier war eine gesteigerte Inter-Netzwerk-Konnektivität im Salienznetzwerk mit dem Sprach- und Ruhezustandsnetzwerk sowie im Sprach- mit dem Ruhezustandsnetzwerk zu finden. Darüber hinaus gab es eine signifikant ausgeprägtere Assoziation innerhalb des Salienznetzwerkes. Kontrollprobanden hingegen zeigten wie schon zuvor eine verstärkte Intra-Netzwerk-Konnektivität im Vergleich zu Patienten im Salienz-, im frontoparietalen, im Salienz- sowie im Ruhezustandnetzwerk. Weiterhin konnten eine ausgeprägtere Inter-Netzwerk-Konnektivität im Sprachnetzwerk mit dem Ruhezustand-, sowie des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes mit dem Salienznetzwerk gezeigt werden (s. Abbildung 12b und Abbildung 10 sowie für eine detaillierte Übersicht über alle signifikanten *ROI-to-ROI*-Verbindungen im Sprachparadigma Satzgenerierung Tabelle 7 in Anhang B).

Abbildung 12 Funktionelle Konnektivität im Vergleich der jeweiligen Patientengruppen versus Kontrollprobanden im Paradigma *Satzgenerierung*

a) Infiltratives Metastasenwachstum < Kontrollprobanden



b) Verdrängendes Metastasenwachstum < Kontrollprobanden



Anmerkungen. Darstellung der funktionellen Konnektivität in sprachrelevanten Netzwerken mittels ROI-to-ROI-Analyse (vgl. 3.5.) bei Patienten mit a) infiltrativem bzw. b) verdrängendem Metastasenwachstum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Sprachparadigma *Satzgenerierung*. Rote Linien bedeuten stärkere Assoziationen bei Kontrollprobanden, blaue bei Patienten. Für eine detaillierte Beschreibung der ROIs siehe die Beschreibung der Abbildung 10.

4. Diskussion

4.1. Deutung der Ergebnisse und Implikationen für weitere Studien

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Patienten mit Hirnmetastasen zweier verschiedener MR-morphologischer Wachstumsmuster hinsichtlich neuroplastischer Veränderungen der Sprachfunktion. Dabei wurden der Einfluss von infiltrativem versus verdrängendem Wachstumsmuster auf (I) die BOLD-Antwort und (II) die kortikale Reorganisation der Sprachfunktion sowie (III) sprachrelevante funktionelle Netzwerke in beiden Patientengruppen untersucht und sowohl untereinander als auch mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Dabei hat sich in vorherigen Untersuchungen ein infiltratives Wachstum von Hirnmetastasen als prognostisch ungünstig gezeigt [47, 48, 51], weshalb Einflüsse dieses Wachstumsmusters auf die Gefäßarchitektur mit Implikationen für die funktionelle Bildgebung analog zum Glioblastom mit seinem infiltrativem Charakter und ausgeprägter Neovaskularisation [7, 9, 89] vermutet wurden.

4.1.1. Einfluss des Wachstumsmusters auf die BOLD-Antwort

Bei Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum wurde im Vergleich zum verdrängenden eine reduzierte BOLD-Antwort im Mapping der Sprachfunktion unter Durchführung dreier Sprachparadigmen (Verb-, Antonym- und Satzgenerierung) vermutet, welche mittels der prozentualen Signaländerung (PSC) in sechs sprachassoziierten ROIs untersucht wurde. Auch wurde vermutet, dass beide Patientengruppen jeweils einen geringeren PSC in diesen ROIs zeigen als gesunde Kontrollprobanden, während kein Gruppenunterschied in den zwei nicht-sprachassoziierten Kontroll-ROIs im visuellen Kortex vermutet wurde.

4.1.1.1. Patienten versus Kontrollen

Bei Betrachtung der sprachrelevanten ROIs zeigte sich allerdings entgegen der Hypothese bei Patienten mit *infiltrativem* Wachstumsmuster in keinem der drei Sprachparadigmen ein im Vergleich mit Kontrollprobanden reduzierter PSC in sprachrelevanten ROIs. Allerdings zeigten diese Patienten in den okzipitalen Kontroll-ROIs sowohl in der Verbgenerierung (ipsilateral) als auch in der Antonymgenerierung (ipsi- und kontralateral zur sprachrelevanten Metastase) einen signifikant reduzierten PSC bzw. eine statistische Tendenz hierfür verglichen mit Kontrollprobanden, passend zum Trend auch in der Satzgenerierung.

Patienten mit *verdrängendem* Wachstumsmuster zeigten in Einklang mit der Hypothese verglichen mit Kontrollprobanden in drei sprachrelevanten ROIs einen signifikant geringeren PSC als gesunde Kontrollprobanden, während Unterschiede in den verbleibenden

sprachrelevanten ROIs keine Signifikanz, aber einen allgemeinen Trend hierfür zeigten. Weiterhin zeigten diese Patienten verglichen mit Kontrollen einen signifikant reduzierten PSC in den okzipitalen Kontroll-ROIs in allen drei Sprachparadigmen (in der Verbgenerierung ipsilateral sowie in der Antonym- und Satzgenerierung ipsi- wie auch kontralateral zur sprachrelevanten Metastase).

Die Ergebnisse weisen demnach auf eine reduzierte BOLD-Antwort je beider Patientengruppen verglichen mit Kontrollprobanden v.a. in den okzipitalen Kontroll-ROIs hin, welche keine sprachkritischen Regionen darstellen, sondern durch visuelle Stimulation Aktivierung zeigen. Eine Erklärung hierfür könnte in der allgemein stärkeren kortikalen Aktivierung durch perzeptuelle Prozesse (hier: visuelle Stimulation) verglichen mit kognitiven Prozessen wie der hier untersuchten Sprache liegen [105]. Daher scheint es plausibel, dass sich in eben diesen Regionen mit stärkerer kortikaler Aktivierung Unterschiede je beider Patientengruppen verglichen mit Kontrollprobanden feststellen ließen, während die Unterschiede in der geringeren Sprachaktivierung mehrheitlich nicht signifikant waren. Damit in Einklang war in dieser Studie der PSC in den okzipitalen ROIs im Allgemeinen höher als in den sprachassoziierten ROIs.

Gleichzeitig impliziert ein bilateral reduzierter PSC in okzipitalen Regionen bei beiden Patientengruppen einen nicht auf die Sprachregionen beschränkten, sondern *globalen* Effekt der Metastasen auf die BOLD-Antwort, wie dies auch für Glioblastome gezeigt werden konnte [82, 83]. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass in beiden Patientengruppen jeweils ungefähr die Hälfte der Patienten multiple Metastasen ubiquitär, also auch bihemisphärisch, aufwiesen. Auch wenn ROIs mit Lokalisierung in bzw. angrenzend an eine Metastase aus der Analyse ausgeschlossen wurden, kann ein eher lokaler Einfluss durch andere nicht-sprachrelevant lokalisierte Metastasen nicht ausgeschlossen werden und die Befunde in okzipitalen Regionen erklären, ohne dass tatsächlich globale Effekte der Hirnmetastasen bestehen. Weiterhin muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass durch den Volumeneffekt der Hirnmetastasen relevante Verschiebungen des Hirnparenchyms und daher auch der untersuchten Kortex-Regionen möglich sind, die bei einzelnen Patienten unterschiedlich gestaltet sein können. Diesen individuellen Unterschieden wurde zwar Rechnung getragen, indem zum einen fMRT-Daten in der Vorverarbeitung normalisiert wurden sowie zum anderen in der ROI-Analyse der individuelle Peak-Voxel als Mittelpunkt der jeweiligen ROI gewählt wurde. Gleichzeitig fand dies je ROI allerdings nur in anhand von Gesunden definierten anatomischen Masken mittels AAL-Atlas statt. Auch haben

Untersuchungen eine hohe Inter-Subjekt-Variabilität des Sprach-Mappings gezeigt [106, 107], welche sich durch kortikale Verschiebungen verstärkt zeigen könnten. Daher ist es denkbar, dass diese kortikalen Verschiebungseffekte in den Patienten die Zuverlässigkeit der ROI-Erstellung hinsichtlich ihrer Lokalisation in definierten sprachrelevanten Hirnregionen beeinflussen und die Ergebnisse beeinträchtigen. Insgesamt sollte deshalb in weiteren Studien der Effekt verschiedener Metastasenwachstumsmuster auf die BOLD-Antwort idealerweise an Patienten mit singulären Hirnmetastasen unter Beachtung der kortikalen Verschiebungseffekte durch die Hirnmetastase untersucht werden.

4.1.1.2. Patienten mit infiltrativem versus verdrängendem Metastasenwachstum

Im Vergleich beider Patientengruppen untereinander zeigten Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum entgegen der Hypothese in der Antonymgenerierung in einer der sprachrelevanten ROIs einen *geringeren* PSC als Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum. Weiterhin zeigten sie in der Satzgenerierung in den okzipitalen Kontroll-ROIs ipsi- wie kontralateral zur sprachrelevanten Metastase einen signifikant bzw. statistisch tendenziell geringeren PSC als Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum. Darüber hinaus zeigte sich allerdings in keinem der Sprachparadigmen ein statistischer Unterschied der beiden Patientengruppen, insbesondere ließen sich die erwarteten Effekte des infiltrativen Metastasenwachstums in Form einer reduzierten BOLD-Antwort verglichen mit dem verdrängendem Wachstumsmuster nicht zeigen. Die vorliegenden Ergebnisse legen in erster Linie also keinen Unterschied des MR-morphologischen Wachstumsmusters von Hirnmetastasen auf die BOLD-Antwort nahe.

Es zeigte sich aber der allgemeine (allerdings statistisch selten signifikante) Trend, dass Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum einen geringeren PSC sowohl in den sprachassoziierten ROIs wie auch in den okzipitalen Kontroll-ROIs zeigten als Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum (Vgl. Abb. 5,6 und 7). Womöglich liegt dieser Befund nicht an der MR-morphologischen Einteilung des Metastasenwachstums, sondern könnte durch eine bei Patienten mit verdrängendem Wachstumsmuster erhöhte kognitive Anstrengung während der Durchführung aller drei Sprachparadigmen begründet sein. Auch wenn sich keine klaren Hinweise hierfür ergeben (kein Unterschied zwischen den Patientengruppen in Gesamtanzahl der Metastasen, Metastasenvolumen oder Durchschnittsalter als potentiell beeinträchtigende Faktoren kognitiver Fähigkeiten) könnte eine Interpretation der vorliegenden Ergebnisse vor dem Hintergrund ausführlicher neuropsychologischer Testung der Patienten (insbesondere der

Sprachfunktion und Aufmerksamkeit) Unterschiede aufdecken, sodass für weitere Untersuchung eine Korrelation der funktionellen Daten mit Verhaltensdaten erfolgen sollte.

Dass Unterschiede zwischen Patientengruppen in allen drei Sprachparadigmen überwiegend nicht statistisch signifikant waren, könnte auch darin begründet sein, dass die MR-morphologische Einteilung des Wachstumsmusters weniger zuverlässig auch deren histopathologische Einteilung mit Veränderungen der mikroskopischen Gefäßarchitektur und damit deren Einfluss auf das BOLD-Signal vorhersagt. So konnten bei infiltrativ wachsenden Metastasen in Untersuchungen an Gewebeproben mehrere Infiltrationsmuster gezeigt werden, wobei in einem dieser Muster die Kooption bestehender Blutgefäße ohne ausgeprägte Neovaskularisierung eine wichtige Rolle spielt [46, 47]. Dies könnte laut Blazquez et al. Einfluss auf die Gefäßpermeabilität haben und damit die Zuverlässigkeit der MR-morphologischen Einteilung der Hirnmetastase anhand der randständigen Kontrastmittelaufnahme einschränken [51, 108]. Gleichzeitig impliziert dies aber auch, dass Metastasen mit eben diesem Infiltrationsmuster geringere Effekte der neurovaskulären Entkopplung zeigen als Infiltrationsmuster mit Neovaskularisation und somit eine Reduktion der BOLD-Antwort bei diesen Patienten nicht zu erwarten ist. Eine Untersuchung von Patienten mit infiltrativem Metastasenwachstum ohne deren genaue Subklassifizierung könnte dementsprechend bestehende Unterschiede zwischen infiltrativem versus verdrängendem Wachstumsmuster in der BOLD-Antwort nicht aufzeigen. Damit in Einklang zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in den meisten ROIs keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Weshalb allerdings gerade Patienten mit einem verdrängenden Wachstumsmuster tendenziell einen geringeren PSC haben als solche mit infiltrativem Wachstumsmuster, kann hiermit nicht erklärt werden. Eine differenziertere Untersuchung der Gefäßversorgung auch der verdrängend wachsenden Hirnmetastasen in zukünftigen Studien könnte Aufschluss geben, ob diese analog zu den genannten Befunden bei infiltrativ wachsenden Metastasen auch Prozesse sowohl der Neovaskularisation als auch Kooption zeigen und daher die BOLD-Antwort unterschiedlich beeinflussen. Anwendung finden könnten hierfür eine MRT-Perfusion oder auch Microvessel Type Indicator [109, 110] zur Einschätzung der Neovaskularisation innerhalb des Metastasen-Gewebes (Nekrose vs. KM-aufnehmendes Vitalgewebe) und auch im perifokalen Ödem.

Weiterhin war in der Untersuchung verschiedener MR-morphologischer Wachstumsmuster durch Blazquez et al. [51] auch die Einteilung des infiltrativen Metastasenwachstums in mehrere Subgruppen prognostisch bedeutsam, sodass eventuell auch im Hinblick auf

neuroplastische Prozesse eine differenzierte MR-morphologische Einteilung des infiltrativen Wachstumsmusters mit einem größeren Stichprobenumfang erfolgen sollte.

Darüber hinaus haben zwar histopathologische Untersuchungen bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen eine hohe Übereinstimmung der jeweiligen Wachstumsmuster gefunden [46], prinzipiell ist es jedoch denkbar, dass sich dieses Wachstumsmuster intraindividuell heterogen darstellt und in einem Patienten beide Wachstumsmuster zu finden sein können. Dies würde eine eindeutige Gruppenzuweisung erschweren und die vermuteten Effekte auf die BOLD-Antwort könnten nicht zuverlässig gezeigt werden. Daher sollten in zukünftigen Studien Patienten mit nur einer singulären Hirnmetastase untersucht werden, sodass eine eindeutige Gruppenzuweisung ermöglicht wird.

Weitere Einflussfaktoren auf die BOLD-Antwort könnten die Anzahl und Größe der Hirnmetastasen sowie ihre Distanz zur untersuchten Hirnregion sein. So haben in Untersuchungen zwar weder die Größe der Läsion noch deren Distanz zur untersuchten Hirnregion das Ausmaß der kortikalen Aktivierung beeinflusst [7–9], hierbei wurden allerdings lediglich Patienten mit nur einer Läsion untersucht. In der vorliegenden Arbeit hingegen hatten Patienten in beiden untersuchten Gruppen in ca. der Hälfte der Fälle multiple Metastasen unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Lokalisation, sodass diese Faktoren eventuell eher eine Rolle spielen. Auch wenn sich die Patientengruppen in dieser Studie in der Gesamtanzahl der Hirnmetastasen sowie dem Volumen der sprachrelevanten Metastase nicht unterschieden und diese Faktoren die Ergebnisse daher vermutlich wenig beeinflussen, wurde die jeweilige Lokalisation und Distanz der Läsionen zur untersuchten Hirnregion nicht explizit erfasst. Auch das Ausmaß des umgebenden Ödems und sein Volumeneffekt mit Wirkung auf die Perfusion wurde in der Literatur als Einflussfaktor auf eine reduzierte BOLD-Antwort bei Glioblastomen diskutiert [111]. Ebenso korrelierte in einer Untersuchung von Spanberger et al. die Größe des umgebenden Ödems mit zunehmender Neovaskularisation, woraus sich auch Implikationen für die Zuverlässigkeit des BOLD-Signals ergeben [112]. Wie Mouthuy et al. zeigen konnten, war das umgebende Ödem bei Metastasen größer als bei Glioblastomen [88], sodass ein größerer Einfluss dieses Ödems auch bei den in dieser Studie untersuchten Patienten möglich ist. Eine Folge-Analyse der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Stichproben ergab allerdings keinen Unterschied im Ödemausmaß zwischen Patienten mit verdrängendem versus mit infiltrativem Metastasenwachstumsmuster (Einteilung des Ödems in Anlehnung an Spanberger et al. [112]; Mann-Whitney-U-Test mit $U = 68.5$, $p = 0.512$ unter der Verwendung der exakten Stichprobenverteilung), sodass die vorher genannten Effekte hier vermutlich

nachrangig sind. Dennoch wäre es idealerweise ein Ziel zukünftiger Studien, den Einfluss des Wachstumsmusters auf die BOLD-Aktivität bei Patienten mit nur singulären Metastasen zu untersuchen oder zumindest deren Anzahl, die Größe der Metastase und des umgebenden Ödems und auch deren Distanz zu interessierenden Hirnarealen durch Aufnahme als Kovariaten zu kontrollieren.

4.1.2. Effekte auf die kortikale Reorganisation

In Anlehnung an eine Untersuchung zur kortikalen Reorganisation der Sprachfunktion bei Patienten mit strukturellen Hirnläsionen [77] wurde ein stärkerer Effekt auf diese bei infiltrativem als bei verdrängendem Metastasenwachstum vermutet, während gesunde Kontrollpersonen keine Reorganisation und damit eine deutlich linkshemisphärisch lokalisierte Sprachfunktion zeigen sollten. Hierfür wurde der Lateralisierungs-Index (LI) in den drei Sprachparadigmen im Frontal-, Parietal- und Temporallappen in allen drei Gruppen bestimmt und auf Unterschiede untersucht, wobei bei Patienten mit infiltrativem Wachstum der geringste und bei Kontrollprobanden der höchste LI erwartet wurde.

Die Ergebnisse zeigen in der Verbgenerierung im Frontallappen wider Erwarten einen geringeren LI bei Patienten mit verdrängendem Metastasenwachstum verglichen mit Patienten mit infiltrativem und Kontrollprobanden, während sich letztere nicht voneinander unterscheiden. Darüber hinaus ließen sich entgegen der Hypothese im Parietal- und Temporallappen in der Verbgenerierung, sowie in den übrigen zwei Paradigmen (Antonym- und Satzgenerierung) in keinem der drei untersuchten Hirnareale Unterschiede zwischen allen Gruppen zeigen.

Bei der Interpretation dieser Befunde muss allerdings beachtet werden, dass die Händigkeit der Patienten nicht kontrolliert wurde, wobei dies einen Einfluss auf die Hemisphärendominanz der Sprachfunktion haben kann und beispielsweise Linkshänder eine zunehmend bihemisphärische kortikale Aktivierung zeigen [76]. Auch wenn alle Patienten in der Untersuchung eine prinzipiell linksdominante Sprachaktivierung zeigten, könnte dennoch die Händigkeit das Ausmaß der Lateralisierung beeinflussen und damit die erwarteten Gruppenunterschiede in der Untersuchung des LI maskieren, weshalb diese idealerweise in zukünftigen Studien miterfasst werden sollte.

Zusätzlich soll angemerkt werden, dass die sprachrelevanten Hirnmetastasen bei Patienten mit verdrängendem Wachstumsmuster in vier Fällen rechtshemisphärisch lokalisiert waren, während in Untersuchungen zum Einfluss hirnstruktureller Läsionen auf die kortikale

Sprachaktivierung üblicherweise linkshemisphärische Läsionen bei Rechtshändern gewählt werden [77], um deren Effekte auf die Sprachfunktion zu untersuchen. Gleichzeitig zeigen Patienten beider Gruppen aber wie bereits erläutert multiple Metastasen mit bihemisphärischer Verteilung, sodass deren Effekte auf die kortikale Reorganisation der Sprache nicht abgeschätzt und die erwarteten Unterschiede im LI maskiert werden können.

4.1.3. Auswirkung auf die funktionelle Konnektivität

Ähnlich wie in der Untersuchung des Einflusses des Wachstumsmusters auf das BOLD-Signal legen auch die Ergebnisse der Untersuchung sprachrelevanter funktioneller Netzwerke in allen drei Sprachparadigmen keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen sowohl in der Intra- als auch Inter-Netzwerk-Konnektivität nahe.

Auch hier ist allerdings eine Heterogenität der Patienten bezüglich histopathologischer Merkmale innerhalb eines MR-morphologischen Wachstumsmusters denkbar, sodass Gruppenunterschiede nicht gezeigt werden können (vgl. 4.1.1). Auch die Gesamtanzahl, Lokalisation und Größe der Hirnmetastasen und des umgebenden Ödems könnten eine Rolle spielen. Weiterhin hat die Anwendung von Medikamenten Einfluss auf funktionelle Netzwerke und kann deren Veränderung hervorrufen, wie beispielsweise für die Anwendung platinhaltiger Chemotherapeutika bei Patienten mit NSCLC ohne Hirnmetastasen gezeigt werden konnte [113]. Bei der vorliegenden retrospektiven Studie war die Erhebung der Medikation der untersuchten Patienten allerdings nicht möglich und könnte so Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse haben. Daher wäre es ein Ziel zukünftiger Studien, die Medikation der untersuchten Patienten zu erfassen und bei der Auswertung der Ergebnisse zu beachten.

Im Einklang mit den Ergebnissen zum Einfluss des BOLD-Signals zeigten aber sowohl Patienten mit infiltrativem wie auch mit verdrängendem Metastasenwachstum je verglichen mit gesunden Kontrollprobanden in allen drei Sprachparadigmen reduzierte Konnektivitäten innerhalb der jeweiligen Netzwerke zu Gunsten einer bihemisphärisch stärker ausgeprägten Inter-Netzwerk-Konnektivität aller untersuchten Netzwerke. Diese Ergebnisse stehen damit in Einklang zu vorherigen Befunden zu Veränderungen der funktionellen Konnektivität in verschiedenen kognitiven und perzeptiven Netzwerken bei Patienten mit Hirnmetastasen [81] und hirneigenen Tumoren [82, 83] und legen damit nahe, dass diese Läsionen nicht nur lokale, sondern sowohl intra- als auch interhemisphärische, also globale Veränderungen bedeuten.

4.2. Limitationen und Ausblick der Studie

Im Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind weitere Faktoren bedeutsam und sollten in deren Interpretation berücksichtigt werden.

Zum einen wurden die funktionellen Bilddaten der beiden Patientengruppen an einem anderen Magnetresonanztomographen erhoben als diejenigen der gesunden Kontrollprobanden. Auch wenn dabei in allen untersuchten Gruppen dieselben Paradigmen zum Mapping der Sprache verwendet wurden, ist der Einfluss auf die Ergebnisse der fMRT-Messungen nicht abschätzbar und kann vor allem bei Vergleichen der Patienten und Kontrollprobanden eine Rolle spielen.

Zum anderen ist der geringe Stichprobenumfang in den Patientengruppen zu nennen, da nicht jeder Patient während der Erhebung der funktionellen Daten alle drei Sprachparadigmen absolviert hat, sodass dieser bis zu einem $n = 7$ in beiden Patientengruppen in der Satzgenerierung herabsank. Auch wenn funktionelle Daten auf der statistischen Auswertung einzelner Voxel basiert und damit prinzipiell ein hohes N erreicht werden kann, lassen sich Empfehlungen zur zuverlässigen Darstellung somatosensibler kortikaler Aktivierung durch Stichprobengrößen im niedrig zweistelligen Bereich finden [114]. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Sprachfunktion als höherer kognitiver Prozess zeigt dabei vermutlich eine geringere Effektgröße als somatosensible Prozesse [105], sodass womöglich ein größerer Stichprobenumfang in beiden Patientengruppen notwendig ist, um die erwarteten Gruppenunterschiede zu zeigen.

Weiterhin handelt es sich in dieser Studie um eine retrospektive Datenerhebung, bei der Patientendaten aus der klinischen Routineversorgung erhoben wurden und mögliche Einflussfaktoren nicht kontrolliert wurden. Dabei können klinische Faktoren wie eine Anämie [84] oder eine Medikamenteneinnahme die BOLD-Antwort beeinflussen und so Unterschiede zwischen den Gruppen maskieren. So finden Antiepileptika und Glukokortikoide bei Patienten mit Hirnmetastasen häufig therapeutisch Anwendung, haben allerdings Einflüsse auf die funktionelle Bildgebung im Sinne von reduzierten Aktivierungen und Disruptionen funktioneller Netzwerke gezeigt [66, 115], sodass dies die Ergebnisse dieser Untersuchung beeinflussen könnte und in zukünftigen Studien kontrolliert werden sollte.

Auch können verschiedene Faktoren der situativen, personellen oder räumlichen Umstände sowie auch Patientenfaktoren die Ergebnisse klinischer Daten beeinflussen und müssen bei deren Interpretation beachtet werden. Beispielsweise hat sich die Kooperation und eine gute Performanz der Patienten als wichtiger Faktor in der Zuverlässigkeit der fMRT-Messung

gezeigt [81], was bei der nonverbalen Durchführung der Sprachparadigmen der vorliegenden Arbeit nur unzureichend sichergestellt werden kann. Daher könnte die Untersuchung der oft kognitiv eingeschränkten Patienten mittels der *resting-state*-fMRT in weiteren Studien Aufschluss über Unterschiede der Wachstumsmuster von Metastasen geben. Auch wurden neurokognitive Defizite wie beispielsweise Aphasien in dieser Studie nicht durch eine standardisierte neuropsychologische Testbatterie erhoben, um so Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu kontrollieren. In weiteren Untersuchungen sollte dies für ein optimales Studiendesign erfolgen, weiterhin könnte auch eine Korrelation dieser Verhaltensdaten mit den funktionellen Bilddaten Aufschlüsse über Unterschiede verschiedener Wachstumsmuster von Metastasen geben.

Letztlich muss auch diskutiert werden, dass die MR-morphologische Einteilung der Hirnmetastasen zwar prognostisch bedeutsam ist [51], deren Auswirkungen auf die funktionelle Bildgebung aber geringer ausfallen kann. Daher könnte eine Untersuchung dieser Patienten mittels robusterer fMRT-Paradigmen v.a. der Sensomotorik weiteren Aufschluss über die Rolle dieser Wachstumsmuster hinsichtlich neuroplastischer Prozesse geben. Dabei sollte bei den Patienten mit nur singulärer Hirnmetastase idealerweise neben deren histopathologischen und MR-morphologischen Merkmalen auch das Volumen der Metastase und des umgebenden Ödems sowie deren Distanz zur untersuchten Hirnregion untersucht werden. Bei Betrachtung der Sprachfunktion sollten darüber hinaus nur linkshemisphärische Läsionen untersucht werden und unter Beachtung der Händigkeit der Ausschluss von linkshändigen Patienten erfolgen.

Weiterhin könnte eine Untersuchung der beiden Wachstumsmuster hinsichtlich ihrer Gefäßarchitektur mit Implikationen auf die BOLD-Antwort durch Messung des relativen zerebrovaskulären Blutflusses (rCBF) sowie der Reaktivität der Gefäße durch induzierte Hyperkapnie analog zu Untersuchungen bei Gliomen erfolgen [5, 87]. Hierbei könnten lokale Veränderungen der BOLD-Antwort durch Luftanhalten beobachtet und mit den MR-morphologisch bestimmten Wachstumsmustern korreliert werden. Auf diese Weise könnte man durch ein Messwiederholungs-Design andere Einflussfaktoren wie die oben genannten eliminieren und mikroskopische Veränderungen der Gefäße im Sinne einer neurovaskulären Entkopplung bei verschiedenen Wachstumsmustern von Metastasen untersuchen.

4.3. Fazit

Der Einfluss von intrakraniellen Metastasen auf kognitive Funktionen wie der hier untersuchten Sprachfunktion ist komplex und kann verschiedene Aspekte der funktionellen Bildgebung betreffen. In dieser Studie erfolgte eine differenzierte Betrachtung der Hirnmetastasen mit MR-morphologischer Einteilung in infiltratives versus verdrängendes Wachstumsmuster. Hierbei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede dieser beiden Wachstumsmuster hinsichtlich der Stärke der BOLD-Antwort, der kortikalen Reorganisation der Sprachfunktion sowie in der Konnektivität sprachrelevanter funktioneller Netzwerke. Bei der Betrachtung der jeweiligen Patienten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden hingegen fanden sich eine Reduktion der BOLD-Antwort vor allem der visuell stimulierten Kontroll-Regionen im Okzipitalkortex. Auch zeigte sich eine Disruption sprachrelevanter funktioneller Netzwerke hin zu einer eher zufälligen Konfiguration mit ausgeprägterer bihemisphärischer Inter-Netzwerk-Konnektivität als Ausdruck globaler pathologischer Veränderungen der Sprachfunktion durch Hirnmetastasen.

5. Zusammenfassung

Einleitung Hirnmetastasen stellen das häufigste intrakranielle Malignom dar, deren Therapie neben der Strahlen- und Chemotherapie u.a. die möglichst maximale Resektion unter Schonung eloquenter Hirnareale ist. Für eine möglichst gute postoperative kognitive Funktion kann zur Planung des Resektionsausmaßes ein präoperatives Mapping der betroffenen kortikalen Funktion mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) erfolgen. Bei der Anwendung der fMRT sind allerdings Einflüsse hirnstruktureller Läsionen auf deren Zuverlässigkeit bekannt. Insbesondere bei Glioblastomen sind Effekte der neurovaskulären Entkopplung (NVU), also eine Dysregulationen des physiologischerweise lokal gesteigerten relativen zerebralen Blutflusses in Abhängigkeit neuronaler Exzitation, beschrieben. Diese kommt durch dessen infiltrativen Charakter mit ausgeprägter Neovaskularisation zustande, hat Implikationen auf das *blood-oxygen-level dependent* (BOLD)-Signal als Grundlage der fMRT und bedeutet somit eine geringere Validität der fMRT-Messung als bei anderen Entitäten. Die Rolle der NVU bei Hirnmetastasen mit Einfluss auf die funktionelle Bildgebung ist dabei wenig untersucht. Insbesondere bei MR-morphologisch *infiltrativ* wachsenden Hirnmetastasen kann aber ein zu Glioblastomen analoger Effekt der NVU vermutet werden, während dieser bei *verdrängend* wachsenden Hirnmetastasen weniger deutlich ausfallen sollte.

Methoden Der Einfluss des MR-morphologischen Wachstumsmusters von Hirnmetastasen auf neuroplastische Veränderungen wurde dabei retrospektiv unter Anwendung dreier Sprachparadigmen (Verb-, Antonym- und Satzgenerierung) bei $n = 9$ Patienten der Gruppe (a) infiltratives und $n = 13$ Patienten der Gruppe (b) verdrängendes Metastasenwachstum in der präoperativen fMRT untersucht, wobei zwischen beiden Patientengruppen keine Unterschiede in soziodemographischen oder neuroradiologischen Merkmalen bestanden. Dabei wurde (I) eine reduzierte BOLD-Antwort in sechs sprachrelevanten Kortexarealen ohne Effekt auf nicht-sprachrelevante visuelle Kontroll-Areale, (II) eine geringere Lateralisierung der Sprache sowie (II) eine größere Disruption sprachrelevanter Netzwerke bei infiltrativem Metastasenwachstum verglichen mit verdrängendem vermutet, während gesunde Kontrollprobanden im Vergleich zu beiden Patientengruppen am wenigsten betroffen sein sollten.

Ergebnisse In der vorliegenden Arbeit zeigten sich entgegen der Hypothese im Wesentlichen keine Unterschiede zwischen infiltrativem und verdrängendem Metastasenwachstum im Ausmaß der BOLD-Antwort, der kortikalen Reorganisation der Sprachfunktion (Lateralisierung) sowie in der Konnektivität sprachrelevanter funktioneller Netzwerke als Ausdruck verstärkter neurovaskulärer Entkopplung bei infiltrativem Wachstumsmuster.

Verglichen mit gesunden Kontrollprobanden konnte aber in beiden Patientengruppen eine reduzierte BOLD-Antwort in den visuell stimulierten Arealen im Okzipitalkortex und eine Disruption sprachrelevanter funktioneller Netzwerke hin zu einer eher zufälligen Konfiguration mit ausgeprägterer bihemisphärischer Inter-Netzwerk-Konnektivität festgestellt werden.

Diskussion Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen globale Veränderungen der Sprachfunktion durch Hirnmetastasen sowohl im Ausmaß der BOLD-Antwort, also der Stärke der funktionellen Aktivität, wie auch in der funktionellen Netzwerkorganisation von Sprache vermuten. Hinweise für einen Einfluss des MR-morphologisch infiltrativen Metastasenwachstums im Sinne einer verstärkten neurovaskulären Entkopplung analog zu Glioblastomen v.a. aufgrund von Veränderungen der Mikro-Gefäßarchitektur durch Neovaskularisation fanden sich nicht. Dies könnte durch in der Literatur beschriebene heterogene pathophysiologische Mechanismen innerhalb eines Wachstumsmusters sowohl mit Kooptation von Gefäßen wie auch mit Neovaskularisation begründet sein, woraus sich keine klaren Implikationen auf die neurovaskuläre Entkopplung innerhalb eines Wachstumsmusters ergeben. Daher können zukünftige Untersuchungen, beispielsweise mit Messungen des relativen cerebralen Blutflusses oder durch Microvessel Type Indicator eine bessere Differenzierung innerhalb der MR-morphologischen Metastasenwachstumsmuster bewirken, um Einflüsse auf neuroplastische Veränderungen zu untersuchen. Hierbei sollten Daten idealerweise prospektiv erhoben und weitere Einflussfaktoren wie Komorbiditäten, Ödemausmaß oder Medikation kontrolliert werden, weiterhin sollte idealerweise eine Korrelation mit Verhaltensdaten durch ausführliche neuropsychologische Testung erfolgen.

Literaturverzeichnis

- [1] Pérez-Larraya JG, Hildebrand J. Brain metastases. *Handb Clin Neurol* 2014; 121:1143–57.
- [2] Luna LP, Sherbaf FG, Sair HI, Mukherjee D, Oliveira IB, Köhler CA. Can Preoperative Mapping with Functional MRI Reduce Morbidity in Brain Tumor Resection? A Systematic Review and Meta-Analysis of 68 Observational Studies. *Radiology* 2021; 300(2):338–49.
- [3] Bailey PD, Zacà D, Basha MM, Agarwal S, Gujar SK, Sair HI, et al. Presurgical fMRI and DTI for the Prediction of Perioperative Motor and Language Deficits in Primary or Metastatic Brain Lesions. *J Neuroimaging* 2015; 25(5):776–84.
- [4] Huettel SA, Song Allen W, McCarthy G. BOLD fMRI: Origins and Properties. In: Huettel SA, Song Allen W, McCarthy G, editors. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.; 2009. p. 193-242.
- [5] Pillai JJ, Zacá D. Clinical utility of cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas. *World J Clin Oncol* 2011; 2(12):397–403.
- [6] Kapsalakis IZ, Kapsalaki EZ, Gotsis ED, Verganelakis D, Toulas P, Hadjigeorgiou P, et al. Preoperative Evaluation with fMRI of Patients with Intracranial Gliomas. *Radiol Res Pract* 2012; 2012:727810.
- [7] Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The Effect of Brain Tumors on BOLD Functional MR Imaging Activation in the Adjacent Motor Cortex: Implications for Image-guided Neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(8):1415–22.
- [8] Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, Hennig J. The Influence of Gliomas and Nonglial Space-occupying Lesions on Blood-oxygen-level-dependent Contrast Enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1055–1063.
- [9] Fraga de Abreu VM, Peck KK, Petrovich-Brennan NM, Woo KM, Holodny AI. Brain Tumors: The Influence of Tumor Type and Routine MR Imaging Characteristics at BOLD Functional MR Imaging in the Primary Motor Gyrus. *Radiology* 2016; 281(3):876–83.
- [10] Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22(1):1–6.
- [11] Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1):48–54.

- [12] Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol* 2018; 149:27–42.
- [13] Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of Brain Metastases in a Cohort of Patients with Carcinoma of the Breast, Colon, Kidney, and Lung and Melanoma. *Cancer* 2002; 94(10):2698–705.
- [14] Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75(1):5–14.
- [15] Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, Patterns of Care, and Survival in Patients with Brain Metastases: What Has Changed in the Last 20 Years? *Cancer* 2011; 117(11):2505–12.
- [16] Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 2009; 101(11):1919–24.
- [17] Freedman ND, Thun MJ. Tobacco Products: Massive and still growing causes of cancer worldwide. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p 50-60.
- [18] Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30(1):10.
- [19] Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40(5):492–516.
- [20] Nöbauer-Huhmann IM, Ba-Ssalamah A, Mlynarik V, Barth M, Schöggel A, Heimberger K, et al. Magnetic Resonance Imaging Contrast Enhancement of Brain Tumors at 3 Tesla Versus 1.5 Tesla. *Invest Radiol* 2002; 37(3):114.
- [21] Rau B, Deppermann K, Eberhardt W, Huber RM, Overbeck T, Reck M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: S3-Leitlinie (1. Langversion) [Internet]. Berlin, Bonn: Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH); 2018 Feb [zitiert 2023 März 9]. p.85. Verfügbar auf: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf

- [22] Sander C, Flaig M, Hauschild A, Garbe C, Mohr P, Schnegelsberg A, et al. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanom (Kurzversion 3.2) [Internet]. Berlin, Bonn: Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH); 2018 Feb [zitiert 2023 März 9]. p.34. Verfügbar auf: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Kurzversion_3.2.pdf
- [23] Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol* 2021; 23(9):1447–56.
- [24] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2865–72.
- [25] Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43(9):1678–83.
- [26] Kaal ECA, Taphoorn MJB, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol* 2005; 75(1):15–20.
- [27] Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmermann RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol and Neurosurg* 2007; 109(7):634–8.
- [28] Elger CE, Berkenfeld R. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: S1-Leitlinie (Version 1.0) [Internet]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2017 Apr [zitiert 2023 März 10]. p.21. Verfügbar auf: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2017/04/030041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf
- [29] Gerstenecker A, Nabors LB, Meneses K, Fiveash JB, Marson DC, Cutter G, et al. Cognition in patients with newly diagnosed brain metastasis: profiles and implications. *J Neurooncol* 2014; 120(1):179–85.
- [30] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11):1037–44.
- [31] Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, Trask DD, Froseth C, Renschler MF, et al. Neurocognitive and Functional Assessment of Patients with Brain Metastases: A Pilot Study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(3):273–9.

- [32] Li J, Bentzen SM, Li J, Renschler M, Mehta MP. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(1):64–70.
- [33] Bartram CR. Genetische Grundlagen der Kanzerogenese. In: Hiddemann W, Bartram CR, editors. *Die Onkologie*. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 67-127.
- [34] Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol* 2005; 58(3):237–42.
- [35] Lowery FJ, Yu D. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1867(1):49–57.
- [36] Perera FP. Molecular Epidemiology: Insights Into Cancer Susceptibility, Risk Assessment, and Prevention. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(8):496-509.
- [37] Bernards R. Cancer: cues for migration. *Nature* 2003; 425(6955): 247–8.
- [38] Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006; 17(6):935–44.
- [39] Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e1S-e29S.
- [40] Chang YS, Di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors: Frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(26):14608–13.
- [41] Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, Klinkert WEF, Goldbrunner R, Herms J, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med* 2010; 16(1):116–22.
- [42] Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature* 2002; 418(6900): 823.
- [43] Paget S. The Distribution of Secondary Growths in Cancer on the Breast. *The Lancet* 1889; 133(3421):571–3.
- [44] Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, Chino JP, Saynak M, Kelsey CR. Factors Associated With the Development of Brain Metastases: Analysis of 975 Patients with Early Stage Nonsmall Cell Lung Cancer. *Cancer* 2010; 116(21):5038–46.

- [45] Heon S, Yeap BY, Britt GJ, Costa DB, Rabin MS, Jackman DM, et al. Development of Central Nervous System Metastases in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Somatic EGFR Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer Res* 2010; 16(23):5873–82.
- [46] Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol* 2013; 15(12):1664–72.
- [47] Siam L, Bleckmann A, Chaung HN, Mohr A, Klemm F, Barrantes-Freer A, et al. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget* 2015; 6(30):29254–67.
- [48] Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg* 2009; 110(4):730–6.
- [49] Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJM, Debougnoux-Huppertz RMTL, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J of Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 66(1):187–94.
- [50] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(1):26–41.
- [51] Blazquez R, Proescholdt MA, Klausner M, Schebesch KM, Doenitz C, Heudobler D, et al. Breakouts - A Radiological Sign of Poor Prognosis in Patients With Brain Metastases. *Front Oncol* 2022; 12:1–9.
- [52] Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013; 4(Suppl 4):209-19.
- [53] Lignelli A, Khandji AG. Review of Imaging Techniques in the Diagnosis and Management of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22(1):15-25.
- [54] Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, Loya JJ, Liu T, Westbroeck EM, et al. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Sci Transl Med* 2015; 7(303):303-138.
- [55] Mark CI, Mazerolle EL, Chen JJ. Metabolic and Vascular Origins of the BOLD Effect: Implications for Imaging Pathology and Resting-State Brain Function. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42(2):231–46.
- [56] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(24):9868–72.

- [57] Zacá D, Pillai JJ. BOLD fMRI for Presurgical Planning: Part I. In: Pillai JJ, editor. *Functional Brain Tumor Imaging*. 1st ed. New York: Springer Science + Business Media New York; 2014. p. 59-78.
- [58] Leuthardt EC, Allen M, Kamran M, Hawasli AH, Snyder AZ, Hacker CD, et al. Resting-State Blood Oxygen Level-Dependent Functional MRI: A Paradigm Shift in Preoperative Brain Mapping. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93(6):427–39.
- [59] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, et al. Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(9):1636–44.
- [60] Stopa BM, Senders JT, Broekman MLD, Vangel M, Golby AJ. Preoperative functional MRI use in neurooncology patients: a clinician survey. *Neurosurg Focus* 2020; 48(2): E11.
- [61] Baciú M, Le Bas JF, Segebarth C, Benabid AL. Presurgical fMRI evaluation of cerebral reorganization and motor deficit in patients with tumors and vascular malformations. *Eur J Radiol* 2003; 46(2):139–46.
- [62] Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006; 240(3):793–802.
- [63] Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Than T, Chang CJ, Berger MS. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg* 2006; 105(1):34–40.
- [64] Ruge MI, Victor J, Hosain S, Correa DD, Relkin NR, Tabar V, et al. Concordance between Functional Magnetic Resonance Imaging and Intraoperative Language Mapping. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72(2-4):95–102.
- [65] Lurito JT, Lowe MJ, Sartorius C, Mathews VP. Comparison of fMRI and Intraoperative Direct Cortical Stimulation in Localization of Receptive Language Areas. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(1):99-105.
- [66] Silva MA, See AP, Essayed WI, Golby AJ, Tie Y. Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI. *NeuroImage Clin* 2018; 17:794–803.
- [67] Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language Functional Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Assessment of Language

- Areas: Correlation with Direct Cortical Stimulation. *Neurosurgery* 2003; 52(6):1335-47.
- [68] Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC, Noordmans HJ, van Veelen CWM. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol* 2002; 51(3):350–60.
- [69] FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, et al. Location of Language in the Cortex: A Comparison between Functional MR Imaging and Electrocortical Stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18(8):1529–39.
- [70] Nasios G, Dardiotis E, Messinis L. From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation. *Behav Neurol* 2019; 2019: 9894571.
- [71] Ferstl EC, Neumann J, Bogler C, Cramon DY von. The extended language network: a meta-analysis of neuroimaging studies on text comprehension. *Hu Brain Mapp* 2008; 29(5):581–93.
- [72] Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 2006; 30(4):1414–32.
- [73] Friederici AD, Gierhan SME. The language network. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23(2):250–4.
- [74] Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein EB, et al. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123 (Pt 1):74–81.
- [75] Friederici AD, Alter K. Lateralization of auditory language functions: A dynamic dual pathway model. *Brain Lang* 2004; 89(2):267–76.
- [76] Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000; 123 Pt 12(12):2512–8.
- [77] Partovi S, Jacobi B, Rapps N, Zipp N, Karimi S, Rengier F, et al. Clinical standardized fMRI reveals altered language lateralization in patients with brain tumor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(11):2151–7.
- [78] Manan HA, Franz EA, Yahya N. Utilization of functional MRI language paradigms for pre-operative mapping: a systematic review. *Neuroradiology* 2020; 62(3):353–67.
- [79] Dym RJ, Burns J, Freeman K, Lipton ML. Is functional MR imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the Wada test?: a meta-analysis. *Radiology* 2011; 261(2):446–55.

- [80] Duffau H. The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 2008; 46(4):927–34.
- [81] Ding JR, Zhu F, Hua B, Xiong X, Wen Y, Ding Z, et al. Presurgical localization and spatial shift of resting state networks in patients with brain metastases. *Brain Imaging Behav* 2019; 13(2):408–20.
- [82] Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baayen JC, Reijneveld JC, Postma TJ, et al. Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: Evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117(9):2039–49.
- [83] Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baayen JC, Reijneveld JC, Postma TJ, et al. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann Neurol* 2006; 59(1):128–38.
- [84] Gustard S, Williams EJ, Hall LD, Pickard JD, Carpenter TA. Influence of baseline hematocrit on between-subject BOLD signal change using gradient echo and asymmetric spin echo EPI. *Magn Reson Imaging* 2003; 21(6):599–607.
- [85] Sair HI, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Calhoun VD, Airan RD, Agarwal S, Intrapromkul J, et al. Presurgical Brain Mapping of the Language Network in Patients With Brain Tumors Using Resting-State fMRI: Comparison With Task fMRI. *Hum Brain Mapp* 2016; 37(3):913–23.
- [86] Wick W, Bendszus M, Goldbrunner R, Grosu A, Hattingen E, Hau P, et al. Gliome: S2k-Leitlinie (Version 1.0) [Internet]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2021 Feb [zitiert 2023 März 22]. p.17. Verfügbar auf: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/07/030099_LL_Gliome_2021_final.pdf
- [87] Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI. Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage* 2006; 32(2):489–97.
- [88] Mouthuy N, Cosnard G, Abarca-Quinones J, Michoux N. Multiparametric magnetic resonance imaging to differentiate high-grade gliomas and brain metastases. *J Neuroradiol* 2012; 39(5):301–7.
- [89] Blasel S, Jurcoane A, Franz K, Morawe G, Pellikan S, Hattingen E. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. *Acta Neurochir* 2010; 152(11):1893–9.

- [90] Cohen ER, Ugurbil K, Kim SG. Effect of Basal Conditions on the Magnitude and Dynamics of the Blood Oxygenation Level-Dependent fMRI Response. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(9):1042–53.
- [91] Chow DS, Horenstein CI, Canoll P, Lignelli A, Hillmann EMC, Filippi CG, et al. Glioblastoma Induces Vascular Dysregulation in Nonenhancing Peritumoral Regions in Humans. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(5):1073–81.
- [92] Kadota Y, Hirai T, Azuma M, Hattori Y, Khant ZA, Hori M, et al. Differentiation between glioblastoma and solitary brain metastasis using neurite orientation dispersion and density imaging. *J Neuroradiol* 2020; 47(3):197–202.
- [93] Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Zhang WG, O'Rourke DM, et al. Differentiation between Glioblastomas and Solitary Brain Metastases Using Diffusion Tensor Imaging. *Neuroimage* 2009; 44(3):653–60.
- [94] Blazquez R, Sparrer D, Wendl C, Evert M, Riemenschneider MJ, Krahn MP, et al. The macro-metastasis/organ parenchyma interface (MMPI) - A hitherto unnoticed area. *Semin Cancer Biol* 2020; 60:324–33.
- [95] Hua B, Ding X, Xiong M, Zhang F, Luo Y, Ding J, et al. Alterations of functional and structural connectivity in patients with brain metastases. *PLOS ONE* 2020; 15(5): e0233833.
- [96] Harris RJ, Bookheimer SY, Cloughesy TF, Kim HJ, Pope WB, Lai A, et al. Altered functional connectivity of the default mode network in diffuse gliomas measured with pseudo-resting state fMRI. *J Neurooncol* 2014; 116(2):373–9.
- [97] Dodoo-Schittko F, Rosengarth K, Doenitz C, Greenlee MW. Assessing language dominance with functional MRI: The role of control tasks and statistical analysis. *Neuropsychologia* 2012; 50(11):2684–91.
- [98] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* 2002; 15(1):273–89.
- [99] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *NeuroImage* 2004; 21(1):450–5.
- [100] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 2003; 19(3):1233–9.

- [101] Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox 2002. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain; 2002 June 2-6; Sendai, Japan. *NeuroImage* 2002 16(2): abstract 497.
- [102] Wilke M, Lidzba K. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods* 2007; 163(1):128–36.
- [103] Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; 2(3):125–41.
- [104] Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Hos S, Gee JC, et al. User-guided 3D Active Contour Segmentation of Anatomical Structures: Significantly Improved Efficiency and Reliability. *Neuroimage* 2006; 31(3):1116–28.
- [105] Drobyshevsky A, Baumann SB, Schneider W. A Rapid fMRI Task Battery for Mapping of Visual, Motor, Cognitive, and Emotional Function. *Neuroimage* 2006; 31(2):732–44.
- [106] Seghier ML, Lazeyras F, Pegna AJ, Annoni JM, Zimine I, Mayer E, et al. Variability of fMRI Activation During a Phonological and Semantic Language task in Healthy Subjects. *Hum Brain Mapp* 2004; 23(3):140–55.
- [107] Steinmetz H, Seitz RJ. Functional anatomy of language processing: neuroimaging and the problem of individual variability. *Neuropsychologia* 1991; 29(12):1149–61.
- [108] Pak RW, Hadjiabadi DH, Senarathna J, Agarwal S, Thakor NV, Pillai JJ, et al. Implications of neurovascular uncoupling in functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(11):3475–87.
- [109] Stadlbauer A, Zimmermann M, Heinz G, Oberndorfer S, Doerfler A, Buchfelder M, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for clinical routine assessment of microvascular architecture in glioma. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(2):632–43.
- [110] Heynold E, Zimmermann M, Hore N, Buchfelder M, Doerfler A, Stadlbauer A, et al. Physiological MRI Biomarkers in the Differentiation Between Glioblastomas and Solitary Brain Metastases. *Mol Imaging Biol* 2021; 23(5):787–95.
- [111] Holodny AI, Schulner M, Liu WC, Maldjian JA, Kalnin AJ. Decreased BOLD Functional MR Activation of the Motor and Sensory Cortices Adjacent to a Glioblastoma Multiforme: Implications for Image-Guided Neurosurgery 1999; *JNR Am J Neuroradiol* 20:609–612.
- [112] Spanberger T, Berghoff AS, Dinhof C, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Hutterer M, et al. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30(4):357–68.

- [113] Bromis K, Gkiatis K, Karanasiou I, Matsopoulos M, Karavasilis E, Papathanasiou M, et al. Altered Brain Functional Connectivity in Small-Cell Lung Cancer Patients after Chemotherapy Treatment: A Resting-State fMRI Study. *Comput Math Methods Med* 2017; 2017:1403940.
- [114] Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods* 2002; 118(2):115–28.
- [115] Beltramini GC, Cendes F, Yasuda CL. The effects of antiepileptic drugs on cognitive functional magnetic resonance imaging. *Quant Imag Med Surg* 2015; 5(2):238-46.

Anhang A

Stimuli der Verbgenerierung

Student	Harfe	Fabrik
Arzt	Hose	Grenze
Kind	Jagd	Helm
Sonne	Karton	Hof
Auto	Kiosk	Laden
Buch	Klavier	Laub
Blitz	Licht	Luft
Schiff	Mund	Magen
Pferd	Münze	Meer
Lehrer	Paket	Mücke
Holz	Papier	Nacht
Kissen	Park	Ofen
Wanne	Puppe	Ohr
Flasche	Pistole	Pfad
Hund	Reise	Pfeil
Ball	Seil	Polizist
Bauer	Strand	Radio
Bein	Stuhl	Regen
Berg	Tasche	Richter
Bett	Topf	Schnee
Biene	Tür	Schule
Bier	Uhr	Seife
Blut	Zange	Soldat
Bombe	Wind	Tabak
Eis	Wort	Wasser
Farbe	Zunge	Zahn
Feuer	Zange	Katze
Fisch	Blume	Kirche
Fuß	Braut	Öl
Gedicht	Decke	Teig
Gras	Diamant	Urlaub
Haare	Dichter	Vogel
Hafen	Bagger	Wald
Hammer		

Stimuli der Antonymgenerierung

bitter	lecker	spät
böse	locker	spitz
breit	ländlich	steif
dünn	matt	steil
falsch	morsch	stürmisch
faul	munter	süß
fein	naiv	teuer
fest	öde	tot
flach	passiv	voll
flüssig	privat	wenig
frei	prüde	zäh
frisch	pur	vorlaut
gerade	rasant	weiblich
glatt	robust	wirr
gleich	sauer	zahn
hart	schmächtig	aggressiv
hell	stark	agil
herb	starr	dominant
hoch	offen	duftig
hohl	reich	einfach
jung	roh	einsam
kalt	ruhig	ernst
klar	rund	finster
klein	sanft	flott
krank	satt	frech
kurz	sauber	freudig
laut	scharf	froh
leicht	schlau	gereizt
lieb	schnell	gescheit
lustig	schön	glänzend
nah	schwarz	lahm
nass	seicht	launisch
negativ	selten	neu
nett		

Stimuli der Satzgenerierung

Frau pflücken Apfel schwanger	gescheckt fressen Pony Hafer	Paket Kurier groß liefern
Tenor singen schwere Arie	edel Wein wählen Gast	Allee Bäume hoch säumen
Arzt Spritze halten nett	alt Geld Graf spenden	Bier bringen Ober kalt
Bauer golden ernten Korn	schwach Mann stützen Greisin	Sieg feiern ganz Team
saugen Mücke Blut lästig	Helm schützen Kopf gelb	elegant nähen Kleid Schneider
bräunen Sonne strahlend Haut	Mann sägen Holz hart	wild reiten Mädchen Pferd
testen Suppe Braut heiß	Pilot Jet fliegen erfahren	gewitzt Preis erhöhen Wirt
essen Brei warm Kind	Kamin Zimmer klamm heizen	kompliziert Vertrag Notar prüfen
suchen zornig Vater Brille	Maus hungrig Käse riechen	hoch Spieler Risiko reizen
Buch fleißig Student lesen	Rektor gesamt loben Klasse	treu Politiker danken Wähler
Hemd gestreift bügeln Gattin	klaunen Dieb Ring gewitzt	Richter Urteil hart sprechen

Rede Chef lang halten	tragen Mutter schweren Korb	Schauspieler geben Autogramm berühmt
Eis Kind lecken jung	beißen Postbote Hund aggressiv	Koch bereiten ausgefallen Menü
Auto wenden Fahrer rot	kauen Gras grün Kühe	Frau Schmuck kaufen reich
Regisseur neu drehen Film	tadeln faul Schüler Lehrer	Enkel Vermögen erben gesamt
Frage stellen treu Kunde	Autofahrer betrunken kontrollieren Polizei	Magd tüchtig Tisch decken
hübsch rufen Taxi Frau	Prüfung nervös Student bestehen	

Anhang B

Tabelle 5

Funktionelle Konnektivität im Paradigma *Verbgenerierung* mit detaillierter Übersicht über assoziierte ROIs im Gruppenvergleich (vgl. Abbildung 9 und 10)

Funktionelle Konnektivität	Teststatistik	<i>p</i>	<i>p</i>_{korr.}
Infiltratives Metastasenwachstum < Kontrollprobanden			
CLUSTER 1	<i>F</i>(2,38) = 7.16	.002**	.014*
DorsalAttention.FEF <i>l</i>			
FrontoParietal.LFPC <i>r</i>	<i>t</i> (39) = -2.06	.046*	.291
DorsalAttention.IPS <i>r</i>			
DefaultMode.PCC	<i>t</i> (39) = -2.45	.019*	.178
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	<i>t</i> (39) = -3.51	.001**	.026*
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	<i>t</i> (39) = -2.34	.024*	.178
Language.pSTG <i>r</i>	<i>t</i> (39) = -2.15	.038*	.196
DorsalAttention.IPS <i>l</i>			
DefaultMode.LP <i>l</i>	<i>t</i> (39) = -2.04	.019*	.158
DefaultMode.MPFC	<i>t</i> (39) = -2.17	.036*	.158
DefaultMode.PCC	<i>t</i> (39) = -2.26	.029*	.158
FrontoParietal.PCC <i>r</i>	<i>t</i> (39) = -2.75	.009**	.098
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	<i>t</i> (39) = -3.48	.001**	.027*
Saliency.SMG <i>rechts</i>			
DefaultMode.LP <i>r</i>	<i>t</i> (39) = -3.35	.002**	.013*
DefaultMode.PCC	<i>t</i> (39) = -3.18	.003**	.016*
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	<i>t</i> (39) = -4.72	< .001***	< .001***
Language.pSTG <i>r</i>	<i>t</i> (39) = - 2.70	.010*	.045*
Saliency.SMG links			
DefaultMode.LP <i>l</i>	<i>t</i> (39) = -2.35	.024*	.131
DefaultMode.PCC	<i>t</i> (39) = -2.56	.015*	.106
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	<i>t</i> (39) = -3.00	.005*	.052
Language.pSTG <i>l</i>	<i>t</i> (39) = -3.00	.005*	.052
CLUSTER 2	<i>F</i>(2,38) = 4.62	.016	.048
Language.IFG <i>rechts</i>			
Saliency.RPFC <i>rechts</i>	<i>t</i> (39) = -2.57	.014*	.312

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Language.IFG <i>l</i>			
Saliency.RPFC <i>rechts</i>	$t(39) = -2.44$.020*	.189
Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(39) = -2.14$.039*	.189
Saliency.ACC			
Saliency.RPFC <i>rechts</i>	$t(39) = -3.73$	< .001***	.013*
Saliency.AInsula <i>l</i>			
Saliency.AInsula <i>rechts</i>	$t(39) = -3.53$.001**	.024*
Verdrängendes Metastasenwachstum < Kontrollprobanden			
CLUSTER 1	$F(2, 41) = 12.26$	< .001***	.001**
Saliency.ACC			
Saliency.RPFC <i>r</i>	$t(42) = -4.65$	< .001***	< .001***
Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(42) = -2.48$.014*	.095
Saliency.AInsula <i>l</i>			
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(42) = 3.47$.001**	.027*
Saliency.RPFC <i>r</i>			
Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(42) = -2.22$.032*	.090
CLUSTER 2	$F(2, 41) = 11.46$	< .001***	.001**
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>			
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	$t(42) = 4.39$	< .001***	.002**
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>			
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	$t(42) = 3.85$	< .001***	.007**
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	$t(42) = 2.55$.015*	.064
FrontoParietal.PPC <i>l</i>			
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	$t(42) = 2.61$.013*	.069
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	$t(42) = 2.10$.042*	.186
CLUSTER 3	$F(2, 41) = 8.50$	< .001***	.004**
DefaultMode.LP <i>r</i>			
Language.pSTG <i>r</i>	$t(42) = -2.93$.006**	.060
CLUSTER 4	$F(1, 41) = 13$	< .001***	.004**
Language.pSTG <i>l</i>			
Language.pSTG <i>r</i>	$t(42) = 3.61$	< .001***	.018*

Tabelle 5 (Fortsetzung)

CLUSTER 5	$F(2,41) = 8.36$	$< .001^{***}$	0.004
DefaultMode.LP <i>r</i>			
Saliency.SMG <i>r</i>	$t(42) = -3.64$	$< .001^{***}$.016
DefaultMode.LP <i>l</i>			
Saliency.SMG <i>l</i>	$t(42) = -3.36$.002**	.037*
DorsalAttention.FEF <i>r</i>	$t(42) = -2.48$.017*	.188
DefaultMode.MPFC			
Saliency.SMG <i>l</i>	$t(42) = -2.62$.012*	.068
DefaultMode.PCC			
Saliency.SMG <i>l</i>	$t(42) = -3.42$.001**	.031*
Saliency.SMG <i>r</i>	$t(42) = -3.00$.005**	.049*
CLUSTER 6	$F(2,41) = 7.54$.002**	.004**
Saliency.AInsula <i>r</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(42) = 2.78$.008**	.059
Saliency.AInsula <i>l</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(42) = -3.13$.003**	.035*
Saliency.RPFC <i>r</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(42) = -2.99$.005**	.026*
Saliency.RPFC <i>l</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(42) = -2.51$.016*	.076
CLUSTER 7	$F(2,41) = 7.52$.002**	.004**
Saliency.RPFC <i>r</i>			
Language.IFG <i>r</i>	$t(42) = -2.58$.014*	.049*
Language.IFG <i>l</i>	$t(42) = -3.71$	$< .001^{***}$.007**
CLUSTER 8	$F(2,41) = 7.49$.002**	.004**
Saliency.ACC			
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	$t(42) = -3.71$	$< .001^{***}$.007**
Saliency.RFPC <i>r</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	$t(42) = -2.83$.007**	.031*
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	$t(42) = -3.34$.002**	.013*
Saliency.RFPC <i>l</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	$t(42) = -2.39$.021*	.078
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	$t(42) = -2.67$.011*	.076

Tabelle 5 (Fortsetzung)

CLUSTER 9	$F(2,41) = 5.88$.006**	.013*
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>			
DefaultMode.LPFC <i>l</i>	$t(42) = -2.08$.043*	.159
CLUSTER 10	$F(2,41) = 5.65$.007**	.014*
DorsalAttention.IPS <i>l</i>			
DorsalAttention.IPS <i>r</i>	$t(42) = 2.64$.001**	.085
Saliency.SMG <i>r</i>			
Saliency.SMG <i>l</i>	$t(42) = 5.12$	< .001***	< .001***
DorsalAttention.IPS <i>l</i>	$t(42) = 2.76$.009**	.031*
Saliency.SMG <i>l</i>			
DorsalAttention.IPS <i>r</i>	$t(42) = 2.57$.014*	.034*
CLUSTER 11	$F(2,41) = 5.22$.096	.018*
CLUSTER 12	$F(2,41) = 4.02$.026*	.045*
DefaultMode.PCC			
DefaultMode.MPFC	$t(42) = 2.16$.036*	.267

Anmerkungen: Angabe der assoziierten ROIs in der Verbgenerierung mit F = F-Test auf Cluster-Ebene und t = T-Test auf ROI-Ebene. DefaultMode = Ruhezustandsnetzwerk; DorsalAttention = dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk; FontoParietal = frontoparietalen Netzwerk; Saliency = Saliencynetzwerk und Language = Sprachnetzwerk. ACC = Gyrus cinguli anterior (*anterior cingulate cortex*); AInsula = Insula anterior (*anterior insular cortex*); FEF = Frontales Augenfeld (*frontal eye field*); IFG = Gyrus frontalis inferior (*inferior frontal gyrus*); IPS = Sulcus intraparietalis (*intraparietal sulcus*); LPFC = Cortex präfrontalis lateralis (*lateral prefrontal cortex*); LP = Cortex lateralis parietalis (*lateral parietal cortex*); MPFC = Cortex präfrontalis medialis (*medial prefrontal cortex*); PCC = Gyrus cinguli posterior (*posterior cingulate cortex*); PPC = Cortex parietalis posterior (*posterior parietal cortex*); pSTG = Gyrus temporalis superior posterior (*posterior superior temporal gyrus*); RPFC = Cortex präfrontalis rostral (*rostral prefrontal cortex*); SMG = Gyrus supramarginalis (*supramarginal gyrus*); *r* = rechts und *l* = links. p_{korr} = FDR-korrigierter p-Wert, * p bzw. * $p_{korr} \leq 0.05$, ** p bzw. ** $p_{korr} \leq 0.01$ und *** p bzw. *** $p_{korr} \leq 0.001$.

Tabelle 6

Funktionelle Konnektivität im Paradigma *Antonymgenerierung* mit detaillierter Übersicht über assoziierte ROIs im Gruppenvergleich (vgl. Abbildung 11 und 10)

Funktionelle Konnektivität	Teststatistik	<i>p</i>	<i>p</i>_{korr.}
Infiltratives Metastasenwachstum < Kontrollprobanden			
CLUSTER 1	<i>F</i>(2,36) = 10.59	< .001***	< .001***
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>			
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = 2.37	.023*	.103
FrontoParietal.PPC <i>r</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = 3.42	.002**	.011*
DefaultMode.LP <i>r</i>			
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = -3.66	< .001***	.017*
DefaultMode.MPFC			
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = -3.98	< .001***	.007**
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = -2.15	.038*	.139
DefaultMode.PCC			
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = -2.88	.007**	.071
CLUSTER 2	<i>F</i>(2,36) = 9.88	< .001***	< .001***
Saliency.AInsula <i>r</i>			
Saliency.ACC	<i>t</i> (37) = 3.04	.004**	.024*
Saliency.RPFC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = 2.08	.045*	.123
Saliency.AInsula <i>l</i>			
Saliency.AInsula <i>r</i>	<i>t</i> (37) = 3.95	< .001***	.007**
Language.IFG <i>r</i>			
Saliency.RPFC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = -3.29	.002**	.049*
Saliency.RPFC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = -2.03	.049*	.183
Language.IFG <i>l</i>			
Saliency.ACC	<i>t</i> (37) = -2.97	.005**	.037*
Saliency.AInsula <i>l</i>	<i>t</i> (37) = -2.45	.019*	.070
Saliency.RPFC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = -2.88	.007**	.037*
Saliency.RPFC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = -3.67	< .001***	.017**

Tabelle 6 (Fortsetzung)

CLUSTER 3	$F(2,36) = 5.65$.007**	.015*
DorsalAttention.IPS <i>r</i>			
DefaultMode.PCC	$t(37) = -3.31$.002**	.021*
FrontoParietal.PCC <i>r</i>	$t(37) = -3.33$.002**	.021*
FrontoParietal.PCC <i>l</i>	$t(37) = -2.10$.043*	.140
DorsalAttention.IPS <i>l</i>			
DefaultMode.LP <i>l</i>	$t(37) = -2.16$.037*	.103
DefaultMode.PCC	$t(37) = -2.44$.020*	.062
FrontoParietal.PCC <i>r</i>	$t(37) = -2.93$.006**	.035*
FrontoParietal.PCC <i>l</i>	$t(37) = -2.89$.006**	.035*
Saliency.SMG <i>r</i>			
FrontoParietal.PCC <i>r</i>	$t(37) = -3.65$	< .001***	.018*
DefaultMode.LP <i>r</i>	$t(37) = -2.30$.027*	.106
Language.pSTG <i>r</i>			
DefaultMode.LP <i>r</i>	$t(37) = -2.43$.020*	.088
DefaultMode.PCC	$t(37) = -2.17$.036*	.122
Language.pSTG <i>l</i>			
DefaultMode.LP <i>l</i>	$t(37) = -2.86$.007**	.151
CLUSTER 4	$F(2,36) = 5.08$.011*	.017*
Language.IFG <i>r</i>			
Language.pSTG <i>r</i>	$t(37) = 2.03$.049*	.183
Language.IFG <i>l</i>			
Language.pSTG <i>r</i>	$t(37) = 2.72$.010*	.043*
Saliency.ACC			
DorsalAttention.FEF <i>l</i>	$t(37) = 2.75$.009**	.029*
DorsalAttention.IPS <i>l</i>	$t(37) = 3.00$.005**	.023*
Language.pSTG <i>r</i>	$t(37) = 2.69$.011*	.030*
Language.pSTG <i>l</i>	$t(37) = 2.32$.026*	.056
Saliency.SMG <i>r</i>	$t(37) = 3.17$.003**	.023*
Saliency.SMG <i>l</i>	$t(37) = 3.00$.005**	.023*
Saliency.AInsula <i>r</i>			
DorsalAttention.FEF <i>l</i>	$t(37) = 2.66$.011*	.050
DorsalAttention.IPS <i>r</i>	$t(37) = 3.13$.003**	.024*

Tabelle 6 (Fortsetzung)

DorsalAttention.IPS <i>l</i>	$t(37) = 3.13$.003**	.024*
Saliency.SMG <i>r</i>	$t(37) = 2.20$.034*	.106
Saliency.SMG <i>l</i>	$t(37) = 2.36$.024*	.088
Saliency.AInsula <i>l</i>			
DorsalAttention.FEF <i>l</i>	$t(37) = 2.44$.020*	.048*
DorsalAttention.IPS <i>r</i>	$t(37) = 3.09$.004**	.021*
DorsalAttention.IPS <i>l</i>	$t(37) = 2.69$.011*	.036*
Language.pSTG <i>r</i>	$t(37) = 3.27$.002**	.017*
Saliency.SMG <i>r</i>	$t(37) = 3.34$.002**	.017*
Saliency.RPFC <i>l</i>			
Language.pSTG <i>r</i>	$t(37) = 2.05$.048*	.155
Saliency.SMG <i>r</i>	$t(37) = 2.23$.032*	.155
Verdrängendes Metastasenwachstum < Kontrollprobanden			
CLUSTER 1	$F(2, 37) = 12.71$	< .001***	.001**
FrontoParietal.PPC <i>r</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	$t(38) = 4.38$	< .001***	.002**
FrontoParietal.PPC <i>l</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	$t(38) = 3.84$	< .001***	.010*
CLUSTER 2	$F(2, 37) = 12.50$	< .001***	< .001***
Saliency.ACC			
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(38) = 2.42$.021*	.098
Saliency.AInsula <i>r</i>			
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(42) = 5.57$	< .001***	< .001***
Saliency.RPFC <i>l</i>			
Saliency.ACC	$t(42) = -2.98$.005**	.043*
CLUSTER 3	$F(2,37) = 8.32$.001**	.007**
DefaultMode.MPFC			
Saliency.ACC	$t(38) = -3.20$.003**	.015*
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(38) = -2.39$.022*	.061
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(38) = -3.23$.003**	.015*
Saliency.RPFC <i>r</i>	$t(38) = -3.34$.002**	.015*
Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(38) = -3.48$.001**	.015*

Tabelle 6 (Fortsetzung)

CLUSTER 4	$F(2,37) = 5.82$.006**	.033*
Salienc.SMG <i>r</i>			
Salienc.AInsula <i>l</i>	$t(38) = 3.72$	$< .001^{***}$.007**
Salienc.SMG <i>l</i>			
Salienc.ACC	$t(38) = 2.38$.022*	.082
Salienc.AInsula <i>r</i>	$t(38) = 3.72$	$< .001^{***}$.007**
DorsalAttention.FEF <i>l</i>			
Salienc.AInsula <i>r</i>	$t(38) = 2.39$.022*	.244
Salienc.AInsula <i>l</i>	$t(38) = 3.08$.004**	.084

Anmerkungen: Angabe der assoziierten ROIs in der Verbgenerierung mit F = F-Test auf Cluster-Ebene und t = T-Test auf ROI-Ebene. DefaultMode = Ruhezustandsnetzwerk; DorsalAttention = dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk; FontoParietal = frontoparietalen Netzwerk; Salienc = Saliencnetzwerk und Language = Sprachnetzwerk. ACC = Gyrus cinguli anterior (*anterior cingulate cortex*); AInsula = Insula anterior (*anterior insular cortex*); FEF = Frontales Augenfeld (*frontal eye field*); IFG = Gyrus frontalis inferior (*inferior frontal gyrus*); IPS = Sulcus intraparietalis (*intraparietal sulcus*); LPFC = Cortex präfrontalis lateralis (*lateral prefrontal cortex*); LP = Cortex lateralis parietalis (*lateral parietal cortex*); MPFC = Cortex präfrontalis medialis (*medial prefrontal cortex*); PCC = Gyrus cinguli posterior (*posterior cingulate cortex*); PPC = Cortex parietalis posterior (*posterior parietal cortex*); pSTG = Gyrus temporalis superior posterior (*posterior superior temporal gyrus*); RPFC = Cortex präfrontalis rostral (*rostral prefrontal cortex*); SMG = Gyrus supramarginalis (*supramarginal gyrus*); *r* = rechts und *l* = links. p_{korr} = FDR-korrigierter p-Wert, * p bzw. * $p_{korr} \leq 0.05$, ** p bzw. ** $p_{korr} \leq 0.01$ und *** p bzw. *** $p_{korr} \leq 0.001$.

Tabelle 7

Funktionelle Konnektivität im Paradigma *Satzgenerierung* mit detaillierter Übersicht über assoziierte ROIs im Gruppenvergleich (vgl. Abbildung 12 und 10)

Funktionelle Konnektivität	Teststatistik	<i>p</i>	<i>p</i>_{korr.}
Infiltratives Metastasenwachstum < Kontrollprobanden			
CLUSTER 1	<i>F</i>(2,36) = 13.21	< .001***	< .001***
Saliency.ACC			
DefaultMode.PCC	<i>t</i> (37) = 2.63	.012*	.134
Saliency.AInsula <i>l</i>			
DefaultMode.MPFC	<i>t</i> (37) = -3.31	.002**	.023*
Saliency.RPFC <i>r</i>			
DefaultMode.MPFC	<i>t</i> (37) = -3.37	.002**	.039*
Saliency.RPFC <i>l</i>			
DefaultMode.MPFC	<i>t</i> (37) = -4.27	< .001***	.003**
CLUSTER 2	<i>F</i>(2,36) = 12.58	< .001***	< .001***
FrontoParietal.PCC <i>r</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = 5.28	< .001***	< .001***
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = 3.40	.002**	.018*
FrontoParietal.PCC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = 2.17	.037*	.134
FrontoParietal.PCC <i>l</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = 2.86	.007**	.151
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>			
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	<i>t</i> (37) = 2.08	.045*	.182
CLUSTER 3	<i>F</i>(2,36) = 8.27	.007**	.039*
Language.pSTG <i>l</i>			
Language.pSTG <i>r</i>	<i>t</i> (37) = 2.88	.007**	.073
CLUSTER 4	<i>F</i>(2,36) = 5.62	.008**	.039*
Saliency.ACC			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = -2.23	.032*	.133
Saliency.AInsula <i>r</i>			
FrontoParietal.PPC	<i>t</i> (37) = 2.22	.033*	.120
Saliency.AInsula <i>l</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	<i>t</i> (37) = -2.03	.049*	.137

Tabelle 7 (Fortsetzung)

FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	$t(37) = -2.07$.046*	.138
Saliency.RPFC <i>l</i>			
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>	$t(37) = -2.85$.007**	.053
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>	$t(37) = -2.08$.044*	.139
Verdrängendes Metastasenwachstum < Kontrollprobanden			
CLUSTER 1	$F(2, 36) = 20.52$	< .001***	.001**
Saliency.ACC			
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(37) = 4.46$	< .001***	.002**
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(37) = 4.00$	< .001***	.003**
Saliency.AInsula <i>r</i>			
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(37) = 3.92$	< .001***	.002**
Saliency.RPFC <i>r</i>			
Saliency.ACC	$t(37) = -2.44$.020**	.076
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(37) = 2.31$.027*	.076
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(37) = 2.29$.028*	.076
Saliency.RPFC <i>l</i>			
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(37) = 3.97$	< .001***	.002**
CLUSTER 2	$F(2, 36) = 10.26$	< .001***	.003**
Language.pSTG <i>r</i>			
Language.IFG <i>r</i>	$t(37) = 3.01$.004**	.058
Language.pSTG <i>l</i>			
Language.IFG <i>r</i>	$t(37) = 4.60$	< .001***	.001**
Language.IFG <i>l</i>	$t(37) = 3.58$	< .001***	.011*
CLUSTER 3	$F(2,37) = 8.60$	< .001***	.006**
FrontoParietal.LPFC <i>r</i>			
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	$t(37) = 3.75$	< .001***	.014*
FrontoParietal.LPFC <i>l</i>			
FrontoParietal.PPC <i>r</i>	$t(37) = 2.22$.033**	.110
FrontoParietal.PPC <i>l</i>	$t(37) = 3.56$.001**	.023*
CLUSTER 4	$F(2,36) = 7.57$.002**	.010*
Saliency.SMG <i>r</i>			
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(37) = 2.04$.049*	.215

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(37) = 2.12$.041*	.215
Saliency.SMG <i>l</i>			
Saliency.ACC	$t(37) = 2.84$.007**	.034*
Saliency.AInsula <i>r</i>	$t(37) = 4.14$	< .001***	.002**
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(37) = 2.24$.031*	.098
Saliency.RPFC <i>r</i>	$t(37) = 2.81$.008**	.034*
Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(37) = 4.09$	< .001***	.002**
DorsalAttention.IPS <i>r</i>			
Saliency.AInsula <i>l</i>	$t(37) = 2.74$.010*	.104
DorsalAttention.IPS <i>l</i>			
Saliency.RPFC <i>l</i>	$t(37) = 4.09$	< .001***	.002**
CLUSTER 5	$F(2, 36) = 6.20$.005**	.020*
Saliency.ACC			
Language.IFG <i>l</i>	$t(37) = -2.95$.006**	.032*
Saliency.AInsula <i>l</i>			
Language.IFG <i>l</i>	$t(37) = -2.85$.007**	.022*
Saliency.RPFC <i>r</i>			
Language.IFG <i>l</i>	$t(37) = -2.65$.012*	.065
Saliency.RPFC <i>l</i>			
Language.IFG <i>r</i>	$t(37) = -2.18$.036*	.128
Language.IFG <i>l</i>	$t(37) = -3.10$.004**	.020*
CLUSTER 6	$F(2, 36) = 5.50$.008**	.029*
DefaultMode.LP <i>r</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(37) = 2.89$.007**	.142
DefaultMode.PCC			
DefaultMode.MPFC	$t(37) = 2.13$.040*	.217
CLUSTER 7	$F(2, 36) = 5.02$.012*	.032*
Language.IFG <i>l</i>			
DefaultMode.LP <i>l</i>	$t(37) = 2.67$.011*	.037*
DefaultMode.MPFC	$t(37) = -2.48$.018*	.049*
CLUSTER 8	$F(2, 36) = 4.98$.012*	.032*
Saliency.ACC			
DefaultMode.MPFC	$t(37) = -2.16$.037*	.104

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Saliency.AInsula <i>l</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(37) = -3.39$.002**	.012*
Saliency.RPFC <i>r</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(37) = -3.14$.003**	.065
Saliency.RPFC <i>l</i>			
DefaultMode.MPFC	$t(37) = -4.06$	< .001***	.002**
CLUSTER 9	$F(2, 36) = 4.38$.020*	.046*

Anmerkungen: Angabe der assoziierten ROIs in der Verbgenerierung mit F = F-Test auf Cluster-Ebene und t = T-Test auf ROI-Ebene. DefaultMode = Ruhezustandsnetzwerk; DorsalAttention = dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk; FontoParietal = frontoparietalen Netzwerk; Saliency = Saliencynetzwerk und Language = Sprachnetzwerk. ACC = Gyrus cinguli anterior (*anterior cingulate cortex*); AInsula = Insula anterior (*anterior insular cortex*); FEF = Frontales Augenfeld (*frontal eye field*); IFG = Gyrus frontalis inferior (*inferior frontal gyrus*); IPS = Sulcus intraparietalis (*intraparietal sulcus*); LPFC = Cortex präfrontalis lateralis (*lateral prefrontal cortex*); LP = Cortex lateralis parietalis (*lateral parietal cortex*); MPFC = Cortex präfrontalis medialis (*medial prefrontal cortex*); PCC = Gyrus cinguli posterior (*posterior cingulate cortex*); PPC = Cortex parietalis posterior (*posterior parietal cortex*); pSTG = Gyrus temporalis superior posterior (*posterior superior temporal gyrus*); RPFC = Cortex präfrontalis rostral (*rostral prefrontal cortex*); SMG = Gyrus supramarginalis (*supramarginal gyrus*); *r* = rechts und *l* = links. p_{korr} = FDR-korrigierter p-Wert, * p bzw. * $p_{korr} \leq 0.05$, ** p bzw. ** $p_{korr} \leq 0.01$ und *** p bzw. *** $p_{korr} \leq 0.001$.

Eigenständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rosenheim, den 15. September 2023

Sena Arnold

Danksagung

Ich möchte einen Dank aussprechen an Frau Prof. Dr. Christina Wendl für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die Ideen und Hilfestellungen in deren Ausarbeitung.

Einen Dank möchte ich auch an Frau Dr. Katharina Rosengarth richten, die mir mit Ratschlägen und ihrem neurowissenschaftlichen Methodenwissen zur Seite stand und diese Arbeit ermöglicht hat.

Ganz besonders möchte ich Dr. Katharina Hense für ihre Unterstützung danken, denn sie teilte stets ihr Wissen und ihre Erfahrungen in der Auswertung neurowissenschaftlicher Daten mit mir und hat mir bei zahlreichen kleineren und größeren Problemen weitergeholfen.

Maßgeblich haben mich auch Familie und Freunde immer in meinem Vorhaben unterstützt, weswegen ich allen voran meinen Eltern für ihre liebevolle und unterstützende Begleitung auf meinem Berufsweg und auch während dieser Arbeit danken möchte.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meinem Partner, der mich auf den Höhen und Tiefen meines Werdegangs begleitet und auch hier mit viel Geduld, Nachsicht und Motivation bedeutend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.