

Aus der Abteilung für Neuroradiologie  
(Leiter: Professor Dr. med. László Solymosi)  
des Universitätsklinikums Würzburg (UKW)  
der Bayerischen Julius-Maximilians Universität



**EPI-Geräusche klinisch nutzbar gemacht:  
Objektiver fMRT-Nachweis von Hörvermögen  
allein mit dem Scanner**

**Kurt-Decker-Preis 2007  
der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)**

vorgelegt von

**Dr. med. Andreas Joachim Bartsch**

Würzburg, Juni 2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Materialien und Methoden</b> .....	<b>6</b>
2.1 Probanden und Patienten .....	6
2.2 Messung des Scannerschalls .....	7
2.3 Datenakquisition (insbesondere EPI mit Read-Out-Auslassungen).....	7
2.4 Datenvorverarbeitung und -analyse .....	9
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1 Charakteristika der Scannergeräusche.....	15
3.2 Globale Signalstabilität bei EPI mit Read-Out Auslassungen .....	19
3.3 Akustische Aktivierungen durch EPI mit Read-Out Auslassungen .....	20
3.3.1 bei Normalhörenden.....	20
3.3.2 bei schwerhörigen Patienten .....	35
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>44</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>47</b>
<b>7. Referenzen</b> .....	<b>48</b>

## 1. Einführung

Der neuroradiologische Nachweis von Hirnaktivierungen durch funktionelle Magnet-Resonanztomographie (fMRT) ist an die artifizielle Umgebung des MR-Scanners gebunden. Insbesondere muss fMRT unter den physikalischen Beschränkungen des Scannerinneren und des assoziierten Bildgebungs-lärms durchgeführt werden. Echo-Planar Imaging (EPI) stellt die dominierende Pulssequenz für die fMRT dar. Aufgrund ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung und der Wichtung auf Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD; Ogawa et al., 1990) oder Perfusions-Effekte (z.B. im Arterial Spin Labelling, ASL) ermöglicht sie einen nicht-invasiven Nachweis von Hirnaktivität begleitenden Epiphänomenen.

Die anderen MR-Sequenzen, wie z.B. T2\*-gewichteten Fast-Low-Angle-Shot (FLASH) Gradienten-Echo (GE) Aufnahmen, überlegene zeitliche Auflösung von EPI wird durch einen extrem schnell oszillierenden Auslesegradienten erreicht, der alle Linien im k-Raum innerhalb einer Repetitionszeit (TR) aufzeichnet (siehe z.B. Cohen, 1999). Dieses schnelle Pulsieren des Auslesegradienten lässt EPI zu einer der lautesten MR-Sequenzen werden, was in der Regel als Nachteil angesehen wird: Mit EPI sind erhebliche Schallpegel von 100 dB und darüber verbunden (Counter et al., 1997; Ravicz et al., 2000; Amaro et al., 2002; Seifritz et al., 2006). Der absolute Schallpegel hängt dabei von verschiedenen Messparametern ab, v.a. von der Stärke der Auslesegradienten. Die Grundfrequenz der EPI-Geräusche liegt in der Regel zwischen 500 Hz bis 1,4 kHz (Ravicz und Melcher, 2001; Haller et al., 2005; Seifritz et al., 2006) und steht direkt mit der Zeit zwischen zwei ausgelesenen Echos, dem sogenannten Echo-Spacing bzw. der Dwell-Time, in Zusammenhang (Bartsch et al., 2007). Bei konventionellem EPI wird diese Grundfrequenz zusätzlich durch eine niedrigfrequente Puls-Komponente von ca. 8 bis 12,5 Hz moduliert (Seifritz et al., 2006). Diese reflektiert die reziproke Schichtakquisitionszeit von ca. 80 bis 125 ms, welche sich aus TR, Anzahl der Schichten und - soweit vorhanden - von der Verzögerungszeit zwischen den einzelnen EPI Volumina (Time of Delay, TD) ergibt. Damit werden EPI-Geräusche zu potenten akustischen Reizen, deren Amplitude und Frequenzcharakteristika starke hämodynamische BOLD-Antworten im auditiven Kortex auslösen (Giraud et al., 2000; Harms und Melcher, 2002).

In der funktionellen Bildgebung sah man nicht abgeschirmte EPI-Geräusche im Allgemeinen als unerwünscht und eines der großen Hindernisse für das neurowissenschaftliche Potential der fMRT an. Zum einen können die dadurch ausgelösten auditiven Aktivierungen natürlich mit einer akustischen Stimulation interferieren. Zum anderen stellt der Gradientenlärm einen u.U. nicht

additiv wirksamen Störfaktor dar, der nicht nur die Performanz bei der eigentlichen, im fMRT-Experiment gestellten Aufgabe sondern auch Aktivierungsmuster in selbst nicht-akustischen Untersuchungen verändern kann. Das wurde sowohl durch fMRT (Haller et al., 2005; Tomasi et al., 2005) als auch Positronenemissionstomographie (PET) belegt (Mazard et al., 2002). Daher hat man sich bisher auch vorwiegend darauf konzentriert, EPI-Geräusche bzw. ihre Übertragung abzuschwächen, z.B. durch den Einsatz spezieller Hörschutzvorrichtungen (Ravicz und Melcher, 2001), von Sparse-Sampling-Techniken (Hall et al., 1999, 2001; Belin et al., 1999; Amaro et al., 2002; Schwarzbauer et al., 2006), durch spezifische Eigenschaften der verwendeten Spule (Loenneker et al., 2001), parallele Bildgebung (De Zwart et al., 2002) oder durch eine Modifikation der Auslese- und Phasenkodiergradienten, die die üblicherweise pulsierenden EPI-Geräusche durch kontinuierlich klingende oberhalb der akustischen Fusionsfrequenzschwelle ersetzt (Seifritz et al., 2006).

In dieser Arbeit wird die potente akustische Reizung durch konventionelle EPI-Geräusche nun stattdessen gezielt verwendet, um zuverlässig Aktivierungen der Hörrinde zu erzeugen. Anstelle den genuinen EPI Gradientenlärm als nachteilig zu betrachten, wird er als integraler Bestandteil einer akustischen Reizung benutzt. Dabei machen wir uns speziell das verzögerte Auftreten der hämodynamischen Reaktion des Gehirns im Rahmen einer Aktivierung zu Nutze, die üblicherweise ebenfalls als ein Nachteil der fMRT, z.B. gegenüber evozierten Potentialen oder anderen quasi in Echtzeit aufzuzeichnenden elektrophysiologischen Antworten, bewertet wird. Inspiriert dazu hat unter anderem die Publikation von Bandettini et al. (1998), bei der EPI-Geräusche vor Beginn der Aufzeichnung einer EPI-Zeitreihe einspielt wurden. Gegenüber EPI-Aufnahmen, die ohne eine solche vorherige Geräuschexposition gestartet wurden und bei denen die hämodynamische BOLD-Antwort auf dem EPI-Lärm dann physiologischerweise erst verzögert einsetzt, waren akustische Aktivierungen nachweisbar. Später wiesen Seifritz et al. (2002) an einer kleinen Probandenzahl transiente und persistierende auditive BOLD-Anstiege in Reaktion auf den einsetzenden Scannerlärm nach. Ihre „magnetization-prepared“ EPI-Variante nutzte de facto bereits serielle Read-Out-Auslassungen, um den verzögerten Anstieg (und, im Falle der transienten Prädiktoren, einen späteren Abfall) der hämodynamischen Antwort auf den Scannerlärm nachzuweisen. In einer eigenen Vorarbeit (Bartsch und Specht, 2003) demonstrierten wir dann selbst akustische Aktivierungen auf die mit dem Scanprozess verbundenen EPI-Geräusche, und zwar sowohl durch „rapid sampling“ auf unverändert durchgehende als auch durch Einbringung einer variablen TD auf den zeitweise zurückgehaltenen EPI-Lärm. Intermittierendes Einfügen einer variablen TD (also von zeitlichen

Verzögerungen zwischen konsekutiven EPI-Volumina) unterbricht jedoch das Gleichgewicht der globalen Magnetisierung, was später durch Ausschluss der betroffenen Volumina oder durch Modellierung der globalen Signalfluktuations kompensiert werden muss. Auch war keiner der oben genannten Versuche zeitlich effektiv oder robust genug, um klinische Verwendung zu finden. Einige EPI-Modifikationen hatten für verschiedene Zwecke zusätzliche (Bandettini et al., 1998; Talavage et al., 1999) oder aberrierende Gradientenschaltungen (Bilecen et al., 1998) benutzt, ebenso wie Veränderungen der Amplitude (Mustovic et al., 2003) und / oder der Dauer (Mathiak et al., 2002) assoziierter Geräuschemissionen. Versuchen, darüber akustische Aktivierungen nachzuweisen, steht jedoch stets der „Hintergrundlärm“ der unveränderten EPIs entgegen, selbst wenn dieser Effekt zu einem gewissen Grad durch „sparse sampling“, „clustered volume acquisitions“ oder „event-related averaging“ abgeschwächt werden kann. Dieses „Hintergrundgeräusch“ der unveränderten EPIs kann offenbar eine Sättigung auditiver Aktivierungen („ceiling effect“) erzeugen, welche z.B. bei Mustovic et al. (2003) dafür verantwortlich gewesen sein mag, dass keine Steigerung der Höraktivierung für den Vergleich ihrer lauten gegenüber ihrer leisen Bedingung nachweisbar war.

Hier wird jetzt eine neue Modifikation des konventionellen EPI vorgestellt, bei der durch das schlichte periodische Weglassen einer wechselnden Anzahl von Read-Outs aus der Gradientenfolge einer EPI-Pulssequenz robuste Fluktuationen der auditiven BOLD-Antwort hervorgerufen und nachgewiesen werden können. Diese einfach zu implementierende EPI-Modifikation genügt, um akustisches fMRT allein mit dem Scanner selbst ohne andere aufwendige Ausrüstungen zu betreiben. Die Methode wurde dann an einer großen Zahl normal hörender Probanden sowohl auf Gruppen- als auch Einzelfallebene validiert und in der Datenauswertung optimiert, welche ihre Sensitivität für Transmitter-/Receiver-bezogene Variabilität an zwei Scannern unterschiedlicher Leistungsfähigkeit und mit zwei verschiedenen Spulen unterschiedlicher Signal-zu-Rausch Charakteristika demonstriert. Schließlich illustriert die Arbeit die Anwendung und den klinischen Nutzen der Methode an Patienten mit sensorineuraler Schwerhörigkeit. Dazu wurde überprüft, inwiefern bei erhaltener oder nicht sicher zu bestimmender Resthörigkeit sowie bei Kindern unter Sedierung Aktivierungen der Hörrinde auszulösen sind. Da diese die Integrität des auditiven Systems indizieren, können sie präoperativ einen Prädiktor für den Erfolg cochleärer Implantationen darstellen.

## **2. Materialien und Methoden**

### **2.1 Probanden und Patienten**

Für die Untersuchung wurde das positive Votum der Ethik-Kommission der Universität Würzburg eingeholt. Alle Studienteilnehmer bzw. ihre Rechtsvertreter (d.h. im Falle der Kinder die sorgeberechtigten Eltern) unterzeichneten nach detaillierter Aufklärung eine entsprechende Einverständniserklärung.

Im Rahmen der Testung an Hörgesunden wurden insgesamt 60 normal hörende Rechtshänder ( $37 \pm 21$ ; 3 - 83 Jahre, 30 männliche) untersucht. Hörschäden wurden an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg fachärztlich durch eine detaillierte Anamnese (einschließlich Fragen nach Problemen beim Fernsehen oder Telefonieren), durch ein audiologisches Sprachscreening (welches das Verständnis von laut gesprochener und geflüsterter Sprache prüft) und durch ein Reinton-Audiogramm (welches subjektiv das Gehör bei Tönen zwischen 500 Hz und 8 kHz bei Knochen- und Luftleitung testet) ausgeschlossen.

Im Rahmen der klinischen Erprobung zur Demonstration von Resthörigkeit wurden des Weiteren 36 Patienten mit bilateral gesichertem und schwerem sensorineuralem Hörverlust (SNHL) wach ( $40 \pm 28$ ; 1 - 78 Jahre, 17 männliche) und bisher 12 Patienten unter Sedierung untersucht ( $2 \pm 1$ ; 0 - 6 Jahre, 6 männliche). Der Hörverlust wurde durch subjektive und mindestens zwei objektive Hörtests (d.h. Brainstem-Evoked-Response-Audiometry BERA, Tympanometrie, otoakustische Emissionen oder / und stapediale akustische Reflexe) gesichert und bedingte bei allen Patienten eine effektive Taubheit bis wenigstens 70 dB. Bei den unter Sedierung untersuchten Kindern wurden nur Propofol-Narkosen eingeschlossen, die für eine routinemäßig durchgeführte MR-Bildgebung im Rahmen der Vortestung von Kandidaten zur cochleären Implantation (CI) ohnehin erforderlich waren. Die bis zum Beginn der funktionellen Session i.v. applizierten Anaesthetikadosen (i.d.R. bestehend aus initialem Bolus und nachfolgender Infusion über Perfusor) wurden bezogen auf das Körpergewicht dokumentiert.

Den wachen Probanden und Patienten wurden keine Verhaltensanweisungen oder Aufgaben gestellt, außer während der Untersuchung ruhig zu liegen und nicht zu sprechen. Diese für die Testpersonen passive Exposition mit den auditiven Stimuli gewährleistet, unabhängig von der Compliance des Untersuchten zu sein und unverändert auf sedierte Patienten angewendet werden zu können.

## 2.2 Messung des Scannerschalls

Die vom MR-Scanner entwickelten und während EPI mit und ohne Read-Out-Pulse abgegebenen Geräusche wurden mit einem MR-tauglichen, zertifizierten und kalibrierten Präzisionsschallpegelmessgerät (Typ 2231, Brüel & Kjær / Sound & Vibration Measurement A/S, Nærum, Dänemark) bis 130 dB und 22 kHz breitbandig aufgezeichnet (Abb. 1 u. 2). Als Referenz dienten die ungefiltert auf Ohrmuschelhöhe zweier gesunder, 80 bzw. 95 kg schwerer Testprobanden aufgenommenen Schallwerte und Phantommessungen, jeweils innerhalb der Kopfspule. Diese Daten wurden zusammen mit einem Kalibrierungston von 93 dB und 1 kHz analysiert (mit Adobe Audition®, Version 2.0, Adobe Systems Incorporated, USA). Die Schallpegel werden im Folgenden ohne eine Frequenzgewichtung angegeben, da die verfügbaren Korrekturen die gemessenen Werte nur wenig veränderten.

Als Hörschutz und um Schreckbewegungen zu reduzieren, wurden bei den Hörgesunden zur Schallabschwächung Ohrenstöpsel (Ear® Classic II, Aearo Limited, Stockport, UK) und passende Ohrenkissen benutzt. Die Ohrstöpsel gestatten nach Herstellerangaben eine Schallabschwächung von ca. 27 dB im Frequenzbereich von 0,5 bis 0,8 kHz. Die Ohrenkissen erlauben ihrerseits gleichzeitig eine einfache Fixierung des Kopfes in der Kopfspule und wurden auch bei den Patienten mit SNHL verwendet.

## 2.3 Datenakquisition (insbesondere EPI mit Read-Out-Auslassungen)

In Zusammenarbeit mit der MR-Applikationsentwicklung von Siemens Medical Solutions, Erlangen, wurde eine konventionelle EPI-Produktsequenz wie folgt modifiziert: Zwischen zwei normal aufgezeichneten EPI-Volumina (■; rote „noise bursts“ in Abb. 1A) wurde eine konsekutiv zunehmende Anzahl von ein bis acht Read-Out-Auslassungen ([0]; blau in Abb. 1A) eingestreut. Diese unterdrücken den EPI-Spitzenschall bei den TR-Einheiten, wo keine Volumina ausgelesen wurden. Die Schaltung der Read-Out-Gradienten folgte dem Schema [■0■00■000■-...-■00000000■], was insgesamt zehnmal wiederholt wurde (siehe Abb. 1A). Als initiale Pre-Scans zur Gewährleistung eines globalen Steady-State der Magnetisierung dienten zehn EPIs, von denen das erste und letzte Volumen zwar ausgelesen, aber verworfen wurden. Die Anregung mit Radiofrequenzpulsen wurde nicht unterbrochen, d.h. erfolgte auch während der TRs mit Read-Out-Auslassungen. Die Auswirkungen der Read-Out-Auslassungen auf die Signalstabilität wurden an einem Wasserphantom geprüft (siehe Abb. 4C rechts). Die Tests zur Überprüfung der Signalstabilität wurden außerdem durch eine zusätzliche Messung an einem 3 Tesla

Scanner (TIM Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) ergänzt (siehe Abb. 3). Eine multi-slice 2D blipped phase-encoded single-shot Gradient-Recalled-Echo (GRE-) EPI-Sequenz mit prospektiver Bewegungskorrektur (PACE; Thesen et al., 2000) nahm im 'interleaved' Modus bei einer Auflösung von  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$  (einschließlich eines 25%igen interslice Gaps; FoV =  $192^2 \text{ mm}^2$ ; Matrixgröße  $64 \times 64$ ; TE = 45 ms; TR = 700 ms; FA =  $65^\circ$ ; phase-encoding anterior nach posterior; Anregung feet-to-head) jeweils acht Schichten auf, die - auf die Sylvische Fissur zentriert - den primären auditiven Kortex (PAC) abdeckten (Abb. 4A). Damit wurden bei einer funktionellen Session 90 Scans in 315 Sekunden zur Datenauswertung gesammelt, die 10 Stimulationszyklen ( $\hat{a}$  31,5 s) beinhalteten.

Die Probanden wurden an zwei verschiedenen 1,5 Tesla Symphony Scannern (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) des Universitätsklinikums Würzburg untersucht. Diese sind durch unterschiedliche Gradientensysteme mit höherer (Quantum-System:  $30 \text{ mTm}^{-1} G_{\text{max}}$  entlang der Achsen und  $125 \text{ Tm}^{-1}\text{s}^{-1}$  Anstiegsgeschwindigkeit) und niedrigerer (Ultra-System:  $20 \text{ mTm}^{-1} G_{\text{max}}$  und  $50 \text{ Tm}^{-1}\text{s}^{-1}$  Anstiegsgeschwindigkeit) Leistung ausgestattet, und an jedem System wurden jeweils die Hälfte der Hörgesunden und Patienten untersucht. Dabei wurde in gleicher Häufigkeit entweder eine zirkulär polarisierte Standardkopfspule von Siemens oder eine 8-Kanal Phased-Array Kopfspule von MRIDevices benutzt, bei den Hörgesunden in jeweils  $n = 21$  der Fälle mit der Standardspule auf dem Ultra-Scanner bzw. mit der 8-Kanalspule auf dem Quantum. Das Echo-Spacing bzw. die Dwell-Time waren 0,63 ms auf dem Quantum- und 0,94 ms auf dem Ultra-System.

Um den Spitzenschall am Quantum über seine normalen Grenzen zu erhöhen, wurden Amplitude und Anstiegsgeschwindigkeit der Read-Out-Gradienten hier um weitere 5 % erhöht. Um dagegen die Schallemissionen während der Read-Out-Auslassungen zu minimieren, wurden die maximale Amplitude der binomischen Anregungspulse auf  $10 \text{ mTm}^{-1}$  gesetzt und die minimale Anstiegsgeschwindigkeit des Schichtselektionsgradienten auf  $25 \text{ Tm}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

Zusätzlich wurde bei jedem Probanden und Patienten eine simultan Protonendichte- und T2-gewichtete Dual Spin-Echo Sequenz (TR = 2100 ms; TE = 20 und 80 ms; FA =  $12^\circ$ ; phase-encoding von links nach rechts; FoV =  $256^2 \text{ mm}^2$ ; 19 Schichten; Schichtdicke = 6 mm; 20 % Gap, anguliert auf die anterior-posteriore Kommissurenlinie) aufgenommen. Sie diente zum einen dem neuroradiologischen Screening, um grobe Malformationen und parenchymale Signalveränderungen auszuschließen. Diese in Schichtebene höher aufgelösten Aufnahmen des ganzen Gehirns wurden des Weiteren dazu benutzt, um die Registrierung in den MNI152-

Standardraum zu verbessern, wobei sich die Vorregistrierung der EPI- auf die T2-gewichtete Sequenz auf das fixe Koordinatensystem des Scanners stützte.

Bei den Patienten wurden im Rahmen der Diagnostik außerdem hochaufgelöste stark T2-gewichtete 3D-Sequenzen mit constructive interference in steady-state (CISS), einer balanced true fast imaging with steady-state precession (FISP) Variante, und T1-gewichtete Sequenzen nativ und nach i.v. Gadolinium-haltiger Kontrastmittelgabe aufgezeichnet. Bei den in Sedierung untersuchten Patienten begann die MR-Untersuchung außerdem mit einem extratympanalen fMRT-Promontorialtest entsprechend der Parametereinstellungen von Bartsch et al. (2002), modifiziert nach Hofmann et al. (1999), um die elektrische Stimulierbarkeit des akustischen Systems nichtinvasiv zu prüfen.

## **2.4 Datenvorverarbeitung und -analyse**

Für die Datenvorverarbeitung (Bewegungskorrektur, Hirnextraktion, räumliche Glättung, Intensitätsnormalisierung und zeitliche Hochpassfilterung) und die statistischen Analysen wurden die Programme der FMRI Software Library (FSL Release 3.3, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>; Smith et al., 2004) benutzt. Die Bewegungskorrektur wurde mit MCFLIRT (Version 2.0) ausgeführt, welches das FMRI Linear Image Registration Tool (FLIRT Version 5.4.2, Teil von FSL) verwendet (Jenkinson et al., 2002). Nicht dem Hirn zugehörige Strukturen (Schädel, Nase, Hautanteile etc.) wurden mit dem Script 'betsmallz' entfernt, welches sich auf das Brain Extraction Tool (BET Version 1.2, Teil von FSL) stützt. Dann wurden die Daten räumlich mit einem Gauß-Kernel von 4,5 bzw. 7,5 mm Full-Width-at-Half-Maximum (FWHM) geglättet. Das entspricht dem anderthalb- bzw. zweieinhalbfachen der EPI-Auflösung in der Schichtebene. Die Intensitätsnormalisierung erfolgte durch den konstanten Skalierungsfaktor des 4D-Mittelwertes. Der zeitliche Hochpassfilter (über einen Gauß-gewichteten Kleinste-Quadrate-Fit) wurde auf einen Cutoff von 14 Volumina gesetzt, was mit einem FWHM von 9,8 Sekunden anderthalb Mal der Zyklusdauer des Paradigmas gleichkommt (siehe Abb. 1A u. 4B). Auf Grund der kurzen TR wurde auf eine Slice-Timing-Korrektur verzichtet. Rauschlevel and zeitliche Glattheit wurden mit dem FMRI Expert Analysis Tool (FEAT Version 5.64; Teil von FSL) berechnet: Das Rauschen wurde durch die Standardabweichung (SD) über die Zeit, ausgedrückt als Prozentwert des Basissignals, errechnet und die zeitliche Glattheit durch den Glattheitskoeffizienten in einem einfachen AR(1) Autokorrelationsmodell (Smith et al., 2006). Registrierungen in den Standardraum für die Gruppenanalysen wurden durch affine, lineare

Transformationen mittels FLIRT vollzogen. Ein Mittelraum wurde über 'midtrans' und 'convert\_xfm' (beide Teil von FSL) aus den Transformationsmatrizen der Probanden definiert, indem die Inversion ihres geometrischen Mittels auf das vom Schädel befreite T1-gewichtete N27-Bild des Colin-Referenzhirns im MNI152-Standardraum angewendet wurde. Auf sieben Schichten zugeschnitten und ansonsten den nativen EPI-Aufnahmen in der Auflösung gleichend, lieferte dieser Mittelraum ein Gruppen-Template für die Untersuchung, das sowohl mittlere Form als auch Größe der in den funktionellen Scans erfassten Gehirne der Untersuchten repräsentiert (siehe Hintergrundhirn in den Abb. 5 bis 8). Um Kanteneffekte auszuschließen, wurde für voxelbasiertes Thresholding eine konservative Gruppenmaske erstellt, und um diese bei clusterbasiertem Thresholding einzuschließen, eine liberalere.

Für die modellbasierten Auswertungen wurde der erwartete Zeitverlauf durch Konvolution der EPI Read-Outs mit FSL's voreingestellter Gamma-Modellfunktion der hämodynamischen Antwort generiert (über das Glm\_gui, Teil von FSL; siehe Abb. 4B). Entfernen der nicht ausgelesenen Scanzeitpunkte aus dem resultierenden Antwortvektor ergab dann die zu erwartende hämodynamische Antwort auf die akustischen Read-Out-Stimuli (für einen Zyklus siehe Abb. 4C links). Diese wurde als erklärende Variable im Allgemeinen Linearen Model (General Linear Model, GLM) den gemessenen EPI-Daten nach dem Prinzip einer Regressionsanalyse mit FEAT (s.o.) gegenübergestellt. Die Zeitverläufe wurden dabei mit dem FMRIB Improved Linear Model (FILM) mit lokaler Autokorrelationskorrektur und Pre-Whitening analysiert (Woolrich et al., 2001). Auf Ebene aller Einzelfälle wurde jeweils der (De-) Aktivierungs-Kontrast der erklärenden Variable der erwarteten hämodynamischen Antwort auf die akustischen Read-Out-Stimuli berechnet, ohne dass ihre zeitliche Ableitung oder die Parameter der Bewegungskorrektur in das Design eingeschlossen wurden.

Für die hypothesengetriebenen Gruppenauswertung wurden die Contrast-of-Parameter-Estimates (COPE) und die korrespondierenden Varianzbilder in den Standardraum des Gruppen-Templates registriert und einem t-Test über die Stichprobe zugeführt. Der t-Test lieferte mittlere (De-) Aktivierung über die vier verschiedenen Scanner-Spulen-Kombinationen, deren Varianz auf Gruppenebene ihrerseits von eigenen erklärenden Variablen erfasst wurde. Dabei wurden die 'Random Effects' mit einer fortgeschrittenen Bayesianischen Rechentechnik, welche sich des FMRIB Local Analysis of Mixed Effects (FLAME, Teil von FSL) (Beckmann et al., 2003a; Woolrich et al., 2004) bedient, analysiert. Eventuellen Unterschieden zwischen den Scannern (Quantum vs. Ultra) und Spulen (Standard vs. Phased-Array) als auch möglichen

Interaktionen zwischen Scanner und Spule wurde Rechnung getragen und entsprechend differentielle bzw. Interaktionskontraste berechnet. Unter Annahme einer homogenen Varianz wurden Alters- und Geschlechtseffekte außerdem als zusätzliche erklärende Variable auf Gruppenebene eingeschlossen.

Für die modellgetriebene statistische Interferenz auf Einzelfall- und Gruppen-Ebene wurden für die Bilder der Z- (also Gaußianisierten t-) Statistiken Schwellenwerte angesetzt, die das Gaußsche Random-Field- (GRF-) basierte Maximum-Height- oder Cluster- (diese bestimmt durch  $Z > 2,30$ ) Thresholding benutzte und jeweils einem korrigiertem Signifikanzlevel der Family-Wise-Error-Rate (FWER) bei falsch-positiven Wahrscheinlichkeiten von  $p_{(FP)} \leq 0,05$  entsprach (Worsley et al., 1992). Des Weiteren wurde auf den Z-Statistikbildern aus den mit 4,5 mm FWHM geglätteten Daten ein Spatial Mixture Modelling (SMM; Woolrich et al, 2005; siehe auch Hartvig und Jensen, 2000) und auf jenen aus den mit 7,5 mm FWHM geglätteten ein Non-spatial Mixture Modelling (NSMM; Beckmann et al., 2003b; Beckmann und Smith, 2004; siehe auch Everitt und Bullmore, 1999) durchgeführt (mit 'mm', Teil von FSL). Dabei werden die Z-Werte basierend auf ihrem Histogramm mit bzw. ohne räumliche Regularisierung alternativ dem Gaußschen Rauschen oder den von Gammafunktionen modellierten Verteilungsenden zugeordnet. So klassifiziert das Verfahren die Voxel unter expliziter Annahme von Nicht-Gaußianität verteilungsbasiert in Aktivierung, Rauschen oder Deaktivierung (Woolrich et al., 2005). Die richtig-positiv Schwelle wurde dabei auf  $p_{(TP)} \geq 0,67$  gesetzt. D.h., dass nur diejenigen Voxel als (de-) aktiviert angenommen werden, deren Wahrscheinlichkeit unter der linken bzw. rechten Gamma-Dichte zweimal höher war als ihre Wahrscheinlichkeit, sich unter dem Gaußschen Hintergrundrauschen zu befinden. Der Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  bestraft falsch-positive Einordnungen doppelt so hoch wie falsch-negative.

Prozentuale Signalveränderungen des auditiven Kortex wurden mit featquery (Teil von FSL) berechnet. Dazu wurde eine kombinierte Maske aus den zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten des PAC und einem funktionellen Referenzvolumen des Hörkortex erstellt. Die zytoarchitektonischen PAC-Maps wurden der Anatomy Toolbox (Version 1.3c; [http://www.fz-juelich.de/ime/spm\\_anatomy\\_toolbox](http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox) von Eickhoff et al., 2005 basierend auf Morosan et al., 2001) entnommen. Die Wahrscheinlichkeiten der drei PAC-Anteile (TE 1.0-2) wurden addiert und voxelweise auf das Maximum normalisiert, um eine einheitliche Wahrscheinlichkeitskarte zu erhalten (Blautöne in Abb. 5A). Als funktionelles Referenzvolumen wurde das des Jerne Neuroinformatics Service von Nielsen und Hansen (2000 & 2002;

[http://hendrix.imm.dtu.dk/services/jerne/ninf/voi/auditory\\_cortex.html](http://hendrix.imm.dtu.dk/services/jerne/ninf/voi/auditory_cortex.html); basierend auf der BrainMap Database von Fox und Lancaster, 1994; sowie weiteren Untersuchungen von Price et al., 1992 und Petrides et al., 1995) benutzt. Sowohl die zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte des PAC als auch das Referenzvolumen des auditiven Kortex von Jerne wurden mit FLIRT in den Gruppen-Template-Raum registriert. Für featquery und Bestimmung der auditiven Aktivierungen in den FWER-korrigierten Einzelfallanalysen wurde die daraus kombinierte Maske dann in den EPI-Raum des jeweiligen Probanden transformiert. Die Maske wurde auf Einzelfallniveau auch dazu benutzt, die Anzahl der getesteten Voxel zu limitieren und so die FWER-Korrektur auf multiple Testungen liberaler zu gestalten. Beim (N)SMM wurden stattdessen jedoch die Masken verwendet, die das ganze Gehirn im untersuchten FoV beinhalten, um Fehlklassifikationen zu vermeiden. Für eine auditive Zuordnung wurde eine mindestens 50%ige Überlappung mit der kombiniert zytoarchitektonischen und funktionellen Referenzmaske gefordert.

Für die datengetriebenen, d.h. modellfreien Auswertungen wurden die Probabilistische Independent Component Analyse (PICA; Beckmann und Smith, 2004) und ihre Tensor-Erweiterung auf multiple Sessions bzw. Subjekte (tensor-PICA; Beckmann und Smith, 2005) angewendet. Implementiert als Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components (MELODIC Version 2.7.1; Teil von FSL), zerlegt die PICA eine 4D-Zeitreihe in voneinander unabhängige Komponenten (ICs), welche die Datenvarianz in der räumlichen und zeitlichen Domäne charakterisieren. Die verschiedenen ICs werden identifiziert, indem die Nicht-Gaußianität ihrer Dichteassoziation maximiert wird. Die Anzahl der ICs, d.h. die Modellordnung, wurde automatisch errechnet über eine Laplace-Annäherung an die gesamte Bayesianische Modellevidenz (siehe Beckmann und Smith, 2004; für die Details). Um ein Overfitting zu vermeiden und die Extraktion von zeitlich glatten Signalverläufen zu favorisieren, wurde MELODIC's initiale Dimensionalitätsreduktion mit Singular Value Decomposition zeitlich durch einen Satz symmetrisch bei TR/5 verteilter kubischer B-spline Basisfunktionen eingeeengt. Dadurch wird effektiv eine „Regularisierung“ der PICA nach den Prinzipien der Functional Data Analysis erreicht (Ramsay und Silverman, 1997). Die tensor-PICA Methodik erweitert die oben beschriebene Datenzerlegung auf eine weitere Dimension, die die Effektstärke der Signalfluktuationen in der Session- bzw. Subjekt-Domäne erfasst. Damit liefert die tensor-PICA insgesamt drei getrennte Vektorgruppen, die die Signaleigenschaften der Daten in ihrer räumlichen Verteilung (B-mode; siehe Abb. 6 bis 8), in ihrem Zeitverlauf (T-mode; siehe Abb. 9) und über die gemessenen Sessions bzw. Individuen beschreiben (S-mode; siehe Abb. 10).

Diese drei Variationsmodi in Raum, Zeit und über Sessions / Subjekte werden getrennt voneinander berücksichtigt, indem alle Informationen der zur Verfügung stehenden Daten eingehen. Die iterative Rank-1 Tensor-Zerlegung leitet sich von dem Model einer 3-wegigen Parallelen Faktor Analyse ab, indem zusätzlich maximale Nicht-Gaußianitätsannahmen eingebracht werden. Der Ansatz ist dadurch mit einem so genannten 'all-in-one mixed effects' Vorgehen vergleichbar. Der resultierende Vektor auf der Session / Subjekt Ebene (d.h. der S-mode) quantifiziert die Inter-Session / -Subjekt-Variabilität der korrespondierenden ICs and stellt eine direkte Messgröße für die jeweilige Effektstärke dar, die anderen Statistiken unterworfen werden kann. Mit der tensor-PICA wurden 25 ICs über alle Probanden aus der gesamten Daten-Kovarianz-Matrix extrahiert (wiederum basierend auf einer Laplace-Annäherung an Bayesianische Modellevidenz). Davon wurden acht ICs von Interesse ausgewählt (siehe Abb. 6 bis 10), die räumlich und zeitlich in ihrer Lokalisation and spektralen Power (im Sinne einer signifikanten zeitlichen Stimuluskorrelation und / oder einer Korrespondenz mit etablierten Ruhenetzwerken; siehe z.B. Damoiseaux et al., 2006) interpretierbar erschienen. Die errechneten Zeitverläufe der (tensor-) PICA Komponenten werden in [SD Einheiten] (anstelle von Prozentwerten) der Signalveränderung ausgedrückt und wurden für diese Studie auf den ersten aufgenommenen Read-Out des Auslassungszyklus genullt (siehe Abb. 4C u. 9). Indem man durch die SD des residuellen Rauschens dividiert, werden die IC-Maps zu rohen Z-Statistiken transformiert, die dann ihrerseits durch NSMM gethresholdet wurden. Da die in die tensor-PICA eingehenden, in den Gruppen-Template-Raum transformierten EPI-Daten alle mit 7,5 mm FWHM räumlich geglättet wurden, konnte hier auf eine räumliche Regularisierung verzichtet werden. Als Schwellenwert wurde wieder ein posteriores Wahrscheinlichkeitsniveau für richtig-positiv Detektionen von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  gewählt. Räumliche Kreuzkorrelationen zwischen Z-Statistikbildern des GLM und der tensor-PICA (beide gethresholdet durch NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$ ) wurden mit 'avwcc' (Teil von FSL) errechnet.

Mit dem R Environment for Statistical Computing (R Version 2.3.1; R Development Core Team, 2006; <http://www.r-project.org/>) wurden folgende weitere statistische Berechnungen durchgeführt: Scanner-, Spulen-, Scanner-Spulen-Interaktions- sowie Geschlechts- und Alterseffekte auf die errechneten Effektstärken der modell- bzw. datengetriebenen Analysen (d.h. die prozentualen auditiven Signalveränderungen bzw. die Werte des S-mode, beide normalisiert auf das Mittel des theoretisch messbaren Maximums auf der Kombination von Quantum-System und 8-Kanalspule) wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Ebenso wurde der Scanner- und Spuleneffekt auf die relativen Voxelperschiebungen, die durch

die Bewegungskorrektur errechnet wurden, und auf das Rauschen geprüft. Assoziationen der erwarteten mit den ermittelten Zeitverläufen und den Parametern der Bewegungskorrektur wurden durch Pearsons Produkt-Moment-Korrelationen mit einseitig formulierten Alternativhypothesen überprüft. Um die Sensitivität von (N)SMM der Z-Statistiken der daten- und modellgetriebenen Analysen mit dem FWER-korrigierten Thresholding zu vergleichen, wurde ein 1-Stichproben-Proportionstest ohne Kontinuitätskorrektur (prop.test) verwendet. Die zeitlichen Glattheitskoeffizienten (errechnet über die Autokorrelationen erster Ordnung) wurden durch den Student t-Test miteinander verglichen. Alle Bilder werden nach der radiologischen Konvention in einem linkshändigen Koordinatensystem wiedergeben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Scannergeräusche

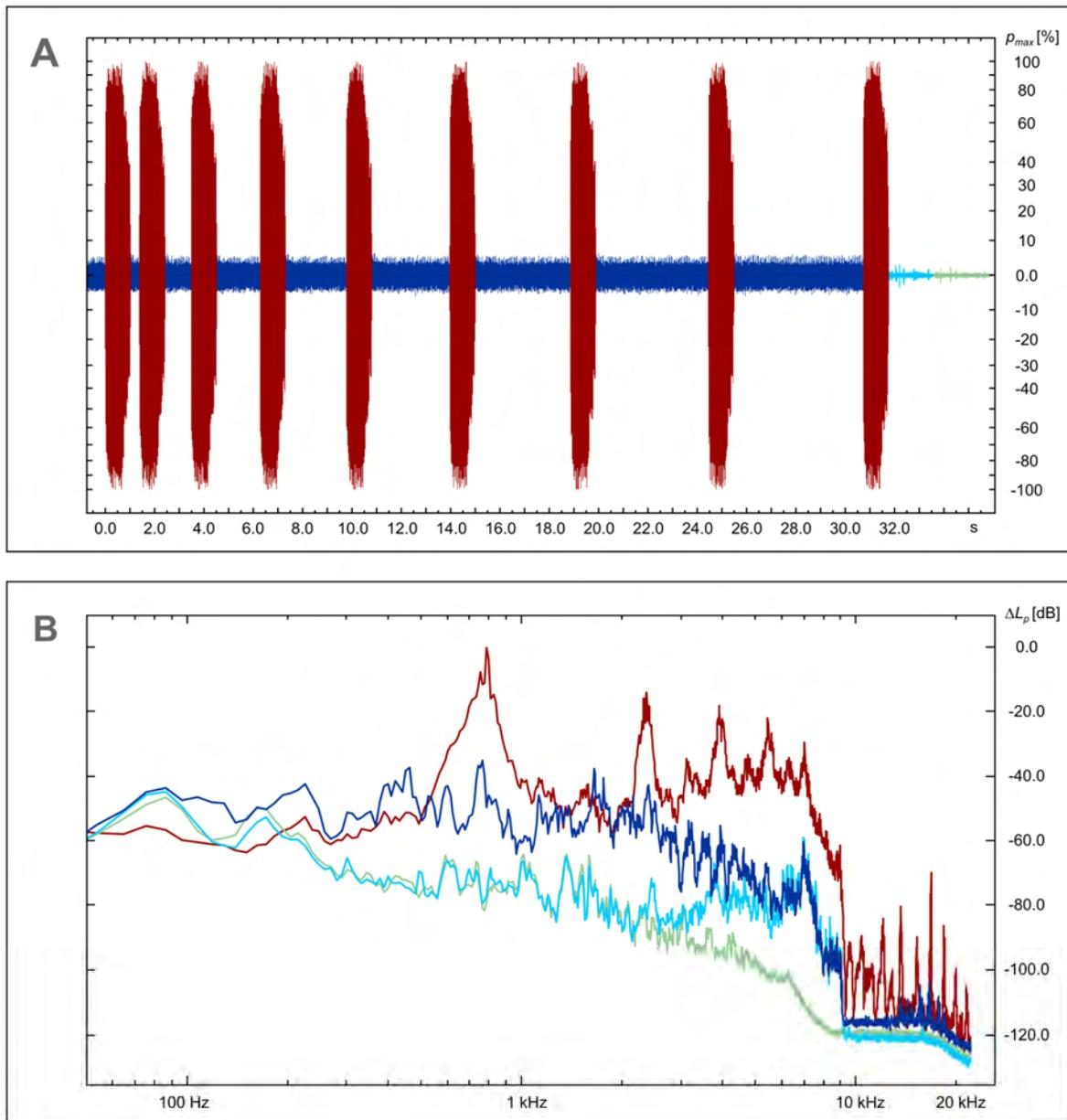
Erwartungsgemäß erzeugte das oszillierende Schalten der Auslesegradienten den Spitzenschalldruck ( $p_{max}$  in Abb. 1A u. 2A) und das dazugehörige Grundfrequenzmaximum (siehe Abb. 1B u. 2B) während des EPI. Bei 1,5 T und der höheren Gradientenleistung auf dem Quantum-System (modifiziert für höhere Schallpegel, wie im Methodenkapitel oben erläutert) ergaben sich bei kurzem Echo-Spacing von 0,63 ms Werte von 115 dB und 786 Hz (weinrot in Abb. 1 u. 2). Das Ultra-System mit der niedrigeren Gradientenleistung und dem längeren Echo-Spacing von 0,94 ms erreichte 102 dB und 528 Hz (ocker in Abb. 2). Das Grundfrequenzmaximum, das von den pulsierenden Read-Out Gradienten des EPI emittiert wird, ergab sich damit wie erwartet in erster Näherung direkt aus dem Kehrwert des doppelten Echo-Spacing. Die unmodifizierten EPI-Geräusche stellen dabei ein Breitbandsignal bis ca. 7 kHz dar: Das Grundfrequenzmaximum wurde auf dem Quantum-Scanner mit der höheren Gradientenleistung von mindestens vier ungeraden Obertönen begleitet (d.h. dem dritten bis neunten Oberton der halben Read-Out Pulsrate, Abb. 1B u. 2B links).

Auf dem Ultra-Scanner mit niedriger Gradientenleistung fanden sich sechs ungerade Obertöne (dritter bis 13. Oberton), die allerdings weniger deutlich ausgeprägt waren (Abb. 2B rechts). Das Auslassen der Read-Outs ließ ihr Grundfrequenzmaximum mit den Obertönen verschwinden und erniedrigte die Spitzenschallpegel auf 88 dB oder 4,5 % des Spitzenschalldruckes am Quantum (Abb. 1 u. 2) bzw. auf 82 dB oder 10 % des  $p_{max}$  am Ultra-Scanner (Abb. 2). Bei beiden Scannern hörte das Read-Out Geräusch allerdings nicht abrupt am Ende der TR auf. Stattdessen hallte es über das Abschalten der Auslesegradienten hinaus bis zu 300 ms nach, was dann in die folgende Read-Out-Auslassung fiel (siehe Abb. 1A u. 2A). Dabei war das Abklingen des Read-Out Geräusches abhängig vom Objekt im Scanner und von der Stärke der Auslesegradienten: Typischerweise benötigte es 150 ms auf dem Quantum (Abb. 2A links, leuchtendrot) und 80 ms auf dem Ultra (Abb. 2A rechts, leuchtendgelb), was eine gewisse Variabilität der auditorischen Reize bedingt.

Die EPI-Geräusche wurden weiterhin durch zwei niederfrequente Pulscomponenten amplitudenmoduliert, und zwar mit 0,032 Hz durch die Wiederholungsrate des Paradigmas der Read-Out Auslassungen (gemäß Abb. 1A u. 4B) sowie mit 11,4 Hz durch die Schichtselektionsrate, deren Pulse allerdings auf dem Ultra-System mit niedrigerer

Gradientenleistung deutlicher und hier auch über die Auslesephasen hinaus während der Read-Out Auslassungen hörbar wurden (siehe Abb. 2 rechts).

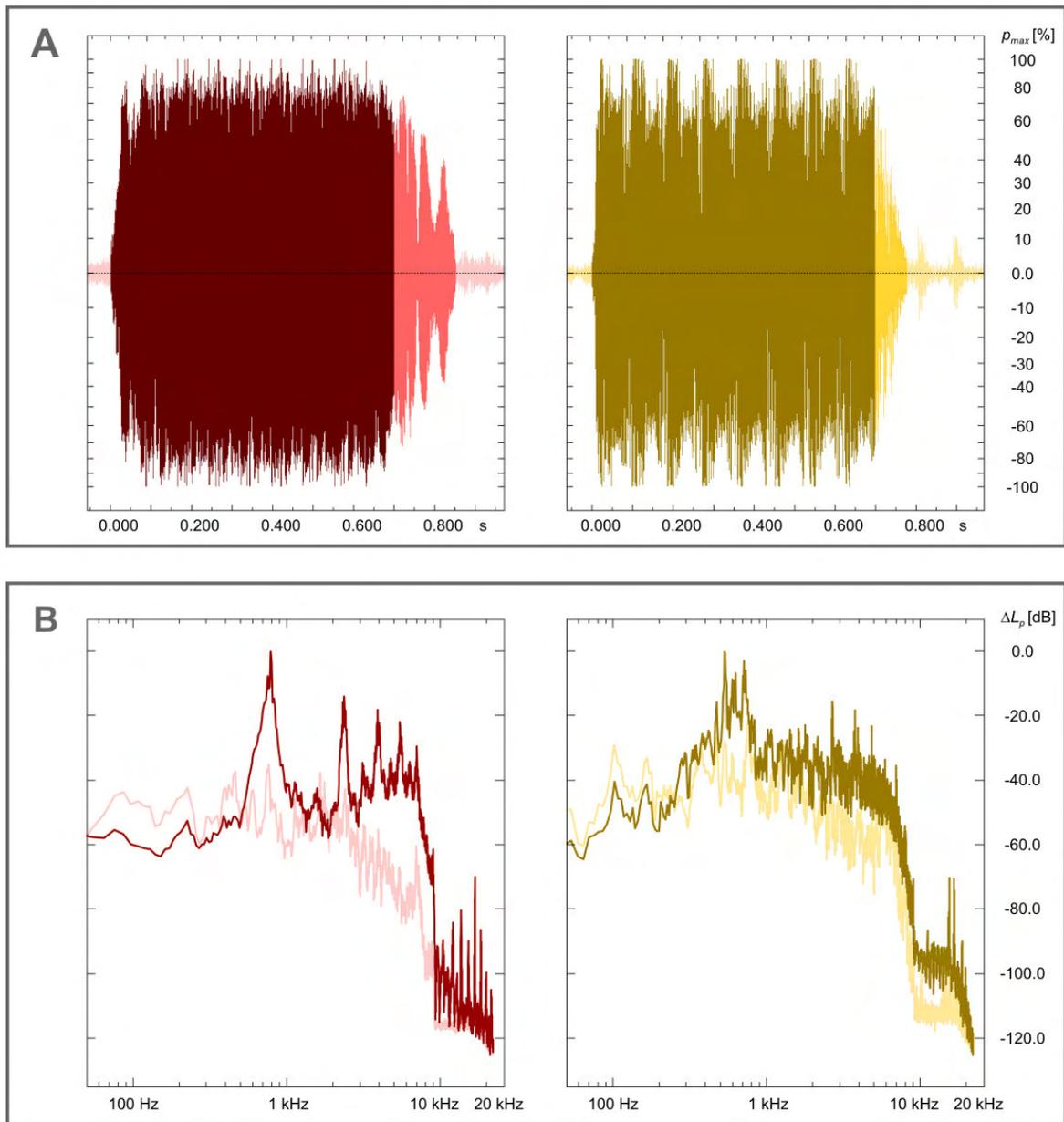
Wenn keine Pulssequenz lief (himmelblau in Abb. 1), addierten sich die Hintergrundgeräusche des Scanners auf Spitzenwerte von ca. 80 dB auf dem Quantum bzw. 79 dB auf dem Ultra. In beiden Fällen brachte die Heliumkühlpumpe Schallfrequenzen über 2,5 kHz mit einem Grundfrequenzmaximum um 6,8 kHz ein. Das Ausschalten der Kühlungspumpe (blassgrün in Abb. 1) oder des Ventilatorgebläses verringerte den Hintergrundschall nicht mehr wesentlich, da dieser in beiden Systemen mit einem breiteren niederfrequenten Gipfel im Bereich zwischen 70 bis 90 Hz (siehe Abb. 1B) offenbar primär von anderen Quellen wie z.B. der Raumlüftung hervorgerufen wurde. Die Spule beeinflusste die Schallpegel oder Frequenzcharakteristika nicht. Die Schallabsorption durch die Ohrstöpsel belief sich entsprechend der Herstellerangaben des frequenzabhängigen Schallabsorptionsprofils (siehe <http://www.earplugs.de/Cont/Infos/Sonicgram.htm>) auf 25 - 30 dB im Frequenzbereich zwischen 500 und 800 Hz. Die Ohrkissen schwächten den Schall abhängig vom Anpressdruck an den Kopf um weitere 15 bis 20 dB ab.



**Abbildung 1.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Charakteristika der Scannergeräusche und des Paradigmas (auf dem Quantum-Scanner gemessen). **A.** Zeitverlauf der Schalldruckpegel\* während EPI (weinrot) mit einer bis acht Read-Out Auslassungen (dunkelblau), ohne laufende Pulssequenz (hellblau) und nach dem Abschalten der Heliumpumpe (blassgrün). **B.** Gemittelte Schallspektren\*\* während des Auslesens (weinrot) und den Auslassungen (dunkelblau) von EPI Read-Outs, ohne laufende Pulssequenz (hellblau) und nach dem Abschalten der Heliumpumpe (blassgrün).

\* in Prozent des Spitzenschalldrucks ( $p_{max}$  [%], Maximum ( $\pm 100$  %) am Quantum auf 115 dB modifiziert).

\*\* Abnahmen des Schallpegels von 20 dB ( $\Delta L_p$  [dB]) ergeben 10 % des Ausgangsschalldruckes.

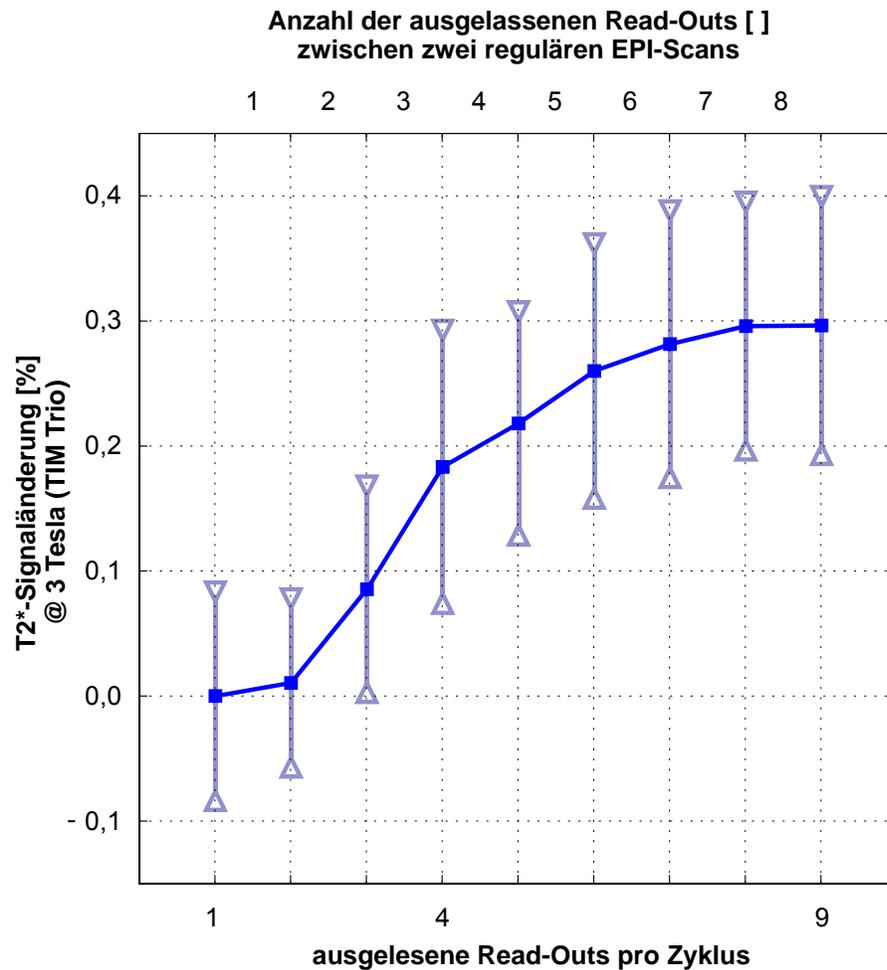


**Abbildung 2.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Abhängigkeit der Scannergeräusche von der Gradientenleistung und der Dwell Time bei 1,5 T (Quantum links: 0,63 ms / Ultra rechts: 0,94 ms Echo Spacing). **A.** EPI-Geräusche während Read-Outs (weinrot / ocker, Lautstärkemaxima 115 / 102 dB; TR = 700 ms), ihrem Nachklingen (leuchtendrot / leuchtendgelb) und bei Read-Out Auslassungen (blassrot / blassgelb) **B.** Gemittelte Schallspektren beim Auslesen (weinrot / ocker) und Auslassen (leuchtendrot / leuchtendgelb) von EPI Read-Outs. Das Grundfrequenzmaximum ergibt sich aus dem Kehrwert des doppelten Echo Spacing. Mit stärkerer Gradientenleistung (Quantum) erhöhten sich die Lautstärke und das Nachhallen der EPI Read-Outs, Schichtselektionspulse sind dagegen bei niedriger Gradientenleistung (Ultra) deutlicher wahrzunehmen.

### 3.2. Globale Signalstabilität bei EPI mit Read-Out Auslassungen

Die Signalstabilität von EPI mit Read-Out Auslassungen über die Zeit wurde am Phantom gesichert. Globale Signalfluktuationen des Zeitverlaufs vom konventionellen EPI und von EPI mit Read-Out Auslassungen waren an beiden 1,5 Tesla Systemen gering und unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,39$  im gepaarten t-Test; siehe Abb. 4C rechts). Aus der konventionellen EPI-Zeitreihe wurden hierfür die Volumina ausgewählt, die den tatsächlich ausgelesenen in der modifizierten Pulssequenz mit Read-Out Auslassungen entsprachen.

Auf dem 3 Tesla System war dagegen mit zunehmender Anzahl der Read-Out Auslassungen zwischen zwei regulären EPI-Scans ein geringfügiger S-förmiger  $T2^*$ -Signalanstieg festzustellen (Abb. 3). Diese systematische Signalzunahme innerhalb eines Read-Out Auslassungszyklus blieb jedoch mit ca. 0,3 % von sehr kleiner Amplitude und war nicht signifikant mit dem erwarteten auditorischen Zeitverlauf korreliert ( $p=0,16$  in Pearsons Produkt-Moment-Korrelation). Daher würde sie in modellgetriebenen Analysen als nicht im Design berücksichtigte Variable i.e.L. auch nur die Residuen erhöhen, mit dem Nachweis auditorischer Aktivierungen per se aber nicht direkt interferieren. Dennoch illustriert das Phänomen, dass Read-Out Auslassungen in Abhängigkeit vom Scanner und seiner Feldstärke das Gleichgewicht der Magnetisierung beeinträchtigen können. Physikalisch könnte es sich dabei z.B. um transversale Dephasierungs-Effekte durch die diskontinuierlich-irregulär geschalteten Auslesegradienten oder, bei sehr kurzer TR, evtl. auch um stimulierte Echos handeln. Für das von uns vorgeschlagene Paradigma dürften Signalinstabilitäten an heutigen klinischen MR-Systemen jedoch i.d.R. vernachlässigbar sein.

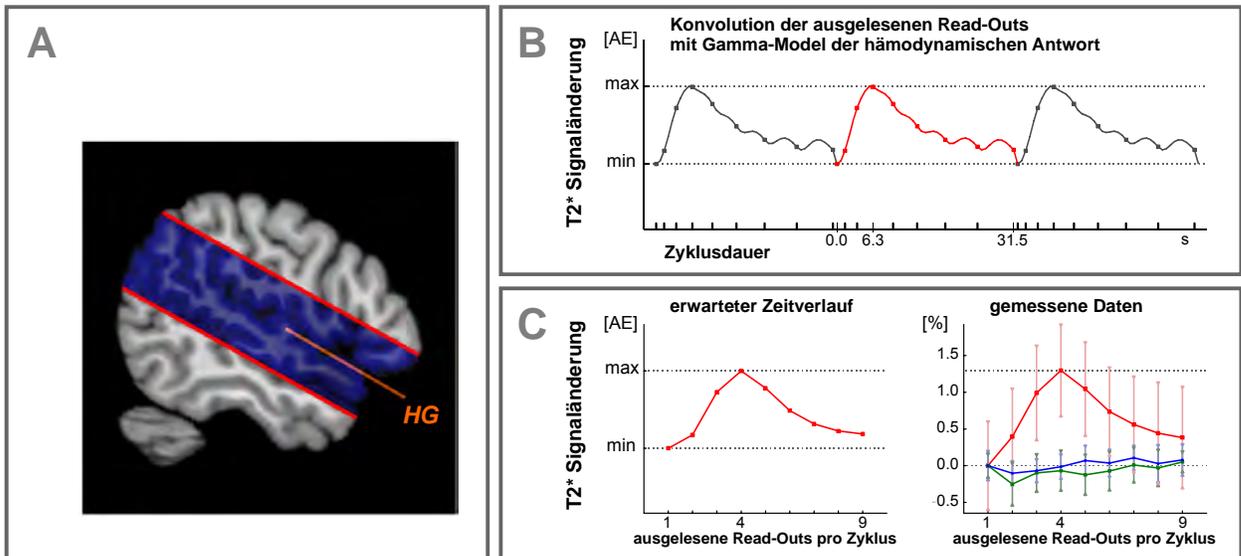


**Abbildung 3.** Globale Steady-State Schwankungen durch Read-Out Auslassungen von EPI bei 3 Tesla: S-förmiger T2\*-Signalanstieg mit zunehmender Anzahl der ausgelassenen Read-Outs zwischen zwei regulären EPI-Scans (gemittelt über 10 Zyklen, nach Detrending, vertikale Balken = Standardabweichungen).

### 3.3 Akustische Aktivierungen durch EPI mit Read-Out Auslassungen

#### 3.3.1 bei Normalhörenden

Read-Out Auslassungen nach dem genannten Schema evozierten bei den normal hörenden Probanden robuste auditive BOLD-Veränderungen des T2\*-Signals (n = 60, siehe Abb. 4C, 5-6, 9-10). Die maximale prozentuale Signaländerung betrug im Mittel  $2,66 \pm 1,24$  (1,08 - 6,31) %, wenn die Daten mit 4,5 mm FWHM geglättet wurden, bzw.  $1,32 \pm 0,68$  (0,56 - 4,08) % nach Glätten mit 7,5 mm (Abb. 4C).



**Abbildung 4.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Datenakquisition und -analyse **A.** Mittlere Zentrierung und Angulation des EPI-Schichtblockes (Gruppen-Template [blau] in Projektion auf das extrahierte N27-Hirn im MNI152-Standardraum; *HG* = Heschl'sche Gyri temporales transversi). **B.** Durch Konvolution der Read-Out Folge (weinrot in Abb. 1A) mit dem Gamma-Modell der hämodynamischen BOLD-Antwort erhaltener Zeitverlauf (in arbiträren Einheiten [AE]). In einem Zyklus wurde zwischen zwei regulären EPI-Scans eine stetig zunehmende Anzahl von ein bis acht Read-Outs ausgelassen. **C links.** Erwartete akustisch evozierte Signaländerung (in arbiträren Einheiten [AE]) nach Wegfall der ausgelassenen Read-Outs aus dem Zeitverlauf. **C rechts.** Gemessene akustisch evozierte Signaländerung (in Prozent [%]), hypothesegeleitet extrahiert aus den maximalen auditorischen GLM-Aktivierungen beidseits (siehe Abb. 5C; Mittel über jeweils 10 Zyklen bei allen 60 normalhörenden Probanden [rote Kurve]\*. Globale Signalstabilität\* bei EPI mit [blaue Kurve] und ohne [grüne Kurve]\*\* Read-Out Auslassungen, gemittelt mit zwei Phantommessungen über jeweils 10 Zyklen (vertikale Balken = Standardabweichungen).

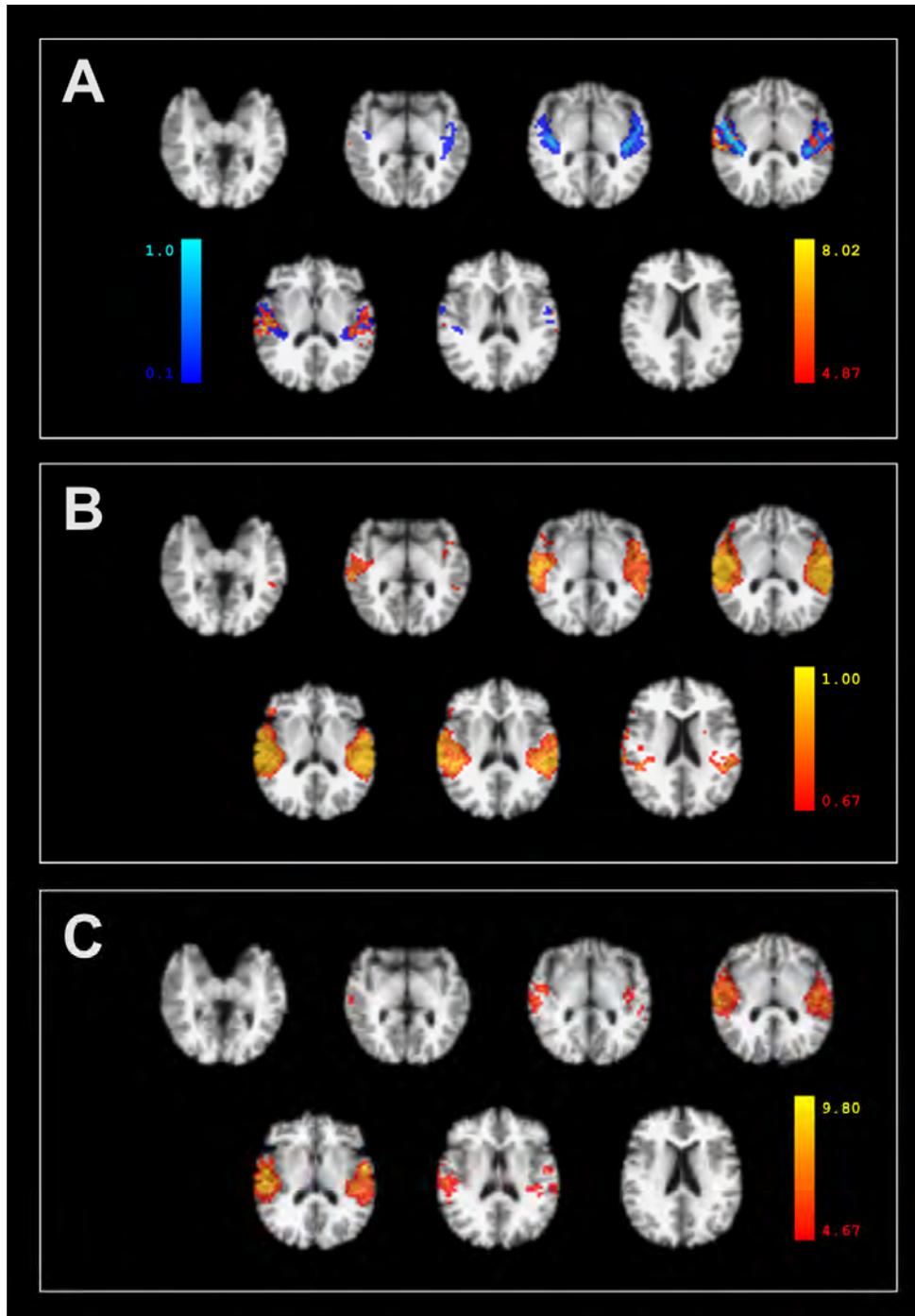
\* jeweils normalisiert auf das erste ausgelesene EPI-Volumen eines Zyklus.

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

In beiden Fällen korrelierten die extrahierten auditiven Signalverläufe (gemittelt über alle 60 Normalhörende) hoch mit dem erwarteten Zeitverlauf ( $r \geq 0,95$ ;  $t \geq 28,85$ ;  $p < 0,001$ ;  $df = 88$ , Pearsons Produkt-Moment-Korrelation). Gemittelt über alle Zyklen und Probanden ergab sich in der GLM-Analyse lediglich beim ersten pro Zyklus ausgelesenen Read-Out, der ohne dazwischen liegende Auslassung direkt dem letzten des vorherigen folgt, eine etwas geringeres Signal als erwartet (Abb. 4C rechts). Diese geringfügige Abweichung könnte einem initialen Signalabfall, der nicht durch die Gamma-Funktion modelliert wurde, entsprechen. Repetitions- oder Lateralisierungseffekte fanden sich in den mit dem GLM extrahierten Zeitverläufen nicht ( $p \geq 0,37$ , ANOVA). Auf dem Scanner mit der höheren Gradientenleistung wurden tendenziell um

28 % höhere auditive Signaländerungen gemessen als auf dem mit weniger lauten Read-Outs (Quantum:  $1,48 \pm 0,78$ ;  $0,56 - 4,08$  % / Ultra:  $1,16 \pm 0,52$ ;  $0,63 - 2,76$  %;  $p = 0,06$ ; t-Test; 7,5 mm FWHM). Alters-, Geschlechts-, Spulen- oder Effekte einer Scanner-Spulen-Interaktion waren modellgetrieben nicht festzustellen ( $p \geq 0,18$ , ANOVA).

Die Aktivierungen der Gruppe von 60 Normalhörenden sind in Abbildung 5 der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeit des PAC gegenübergestellt. Zytoarchitektonisch und anatomisch waren die Koordinaten der maximalen Aktivierungen bzw. ihrer Centers-of-Mass (CoM) i.e.L. dem PAC zuzuordnen (siehe Tab. 1). Ebenso stimmten sie gut mit dem funktionellen auditiven Referenzvolumen des Jerne Neuroinformatics Service überein. Erwartungsgemäß waren die voxelbasiert FWER-korrigierten Aktivierungen der mit 4,5 mm FWHM geglätteten Daten am konservativsten und wenigsten ausgedehnt, illustrierten jedoch am besten die Korrespondenz mit den Heschl'schen Querwindungen und der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte des PAC (Abb. 5A, Tab. 1). Die dazugehörigen SMM-Aktivierungen bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  waren am ausgedehntesten (Abb. 5B, Tab. 1). Sie erfaßten 80 % des PAC mit einer zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeit von  $p_{(PAC)} \geq 0,1$  und 85 % von Jernes funktionellem auditiven Referenzvolumen. Glätten mit 7,5 mm FWHM (dem Zweieinhalbfachen der nativen Schichtauflösung) resultierte verglichen damit bei  $p_{(FP)} \geq 0,05$  in voxelbasiert FWER-korrigierten Aktivierungen von ungefähr der Hälfte der Ausdehnung, lieferte aber beidseits dieselben CoM-Koordinaten (Abb. 5C, Tab. 1). Auf Gruppenniveau kann das daher als Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität angesehen werden. Grundsätzlich waren rechts auditive Gruppenaktivierungen ausgedehnter als linksseitige, was rechtshemisphärisch umschriebeneren zytoarchitektonischen PAC-Wahrscheinlichkeiten gegenübersteht. Die voxelbasiert FWER-korrigierten GLM-Analysen zeigten keine signifikante Deaktivierung oder Scanner-, Spulen-, Scanner-Spulen-Interaktions- bzw. Alters- oder Geschlechtseffekte.



**Abbildung 5.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Voxel- und SMM-basierte GLM-Aktivierungen bei Normalhörenden ( $n = 60$ ; N27-Hintergrund im Gruppen-Raum) **A.** FWER-korrigierte\*  $p_{(FP)} \leq 0,05$  [rot - gelb] bei Glätten mit 4,5 mm FWHM; zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeiten des PAC [dunkelblau - hellblau] basierend auf der Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005) **B.** SMM des zugehörigen Z-Statistikbildes von (A.) bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot - gelb]. **C.** FWER-korrigierte\*  $p_{(FP)} \leq 0,05$  [rot - gelb] bei Glätten mit 7,5 mm.

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

Mit der Gradientenleistung und der verwendeten Spule war jedoch gezielt eine scannerbezogene Transmitter- und spulenbezogene Receiver-Variabilität in die Daten eingebracht worden. Es bot sich daher die Gelegenheit zu überprüfen, inwieweit diese mit hypothesengeleitet in einer liberaleren clusterbasierten FWER-korrigierten oder NSMM-Analyse nach dem GLM bzw. datengetrieben mit tensor-PICA nachzuweisen sein würde. Zur näheren Charakterisierung der Auswirkungen scannerbezogener Transmitter- und spulenbezogener Receiver-Unterschiede werden im Folgenden zunächst die Parameter der Bewegungskorrektur, des Rauschens in den Daten sowie der zeitlichen Autokorrelationen betrachtet.

Die mittleren Voxelverschiebungen, errechnet über alle Voxel während der automatischen Bewegungskorrektur, waren gering. Hinsichtlich der Absolutwerte, also von jedem Zeitpunkt bezogen auf das Referenzbild, erreichten sie  $0,23 \pm 0,16$  mm, und hinsichtlich der relativen Werte, also von jedem Zeitpunkt bezogen auf den vorhergehenden,  $0,10 \pm 0,05$  mm. Auf dem Scanner mit der höheren Gradientenleistung und Geräuschentwicklung waren die relativen Verschiebungen tendenziell um ein Drittel höher (Quantum:  $0,11 \pm 0,05$  mm vs. Ultra:  $0,08 \pm 0,05$  mm,  $F = 3,03$ ,  $p = 0,09$ ). Damit war ein Trend für eine von der Spule unbeeinflusste ( $p = 0,18$ ; ANOVA) Bewegungs-Geräusch-Interaktion festzustellen. Die Parameter der mittleren z-Verschiebung und x-Rotation zeigten sich signifikant reizassoziiert, indem beide negativ mit der erwarteten GLM-Antwort korrelierten (z-Translation:  $r = -0,26$ ;  $t = -2,50$ ;  $p = 0,01$ ; x-Rotation:  $r = -0,21$ ;  $t = -2,02$ ,  $p = 0,05$ ; Pearsons).

Das mittlere Rauschen der ungeglätteten EPI-Rohdaten betrug  $2,41 \pm 0,97$  % und war damit vergleichbar mit den Angaben in Smith et al. (2006). Es wurde durch die Spule (Phased-Array:  $2,00 \pm 0,64$  % vs. Standard:  $2,80 \pm 1,08$  %;  $F = 15,32$ ;  $p = 0,00$ ) aber nicht den Scanner ( $p = 0,93$ ; ANOVA) signifikant beeinflusst, wobei es auf der Standard-Spule im Mittel 40 % über den Werten der Phased-Array lag.

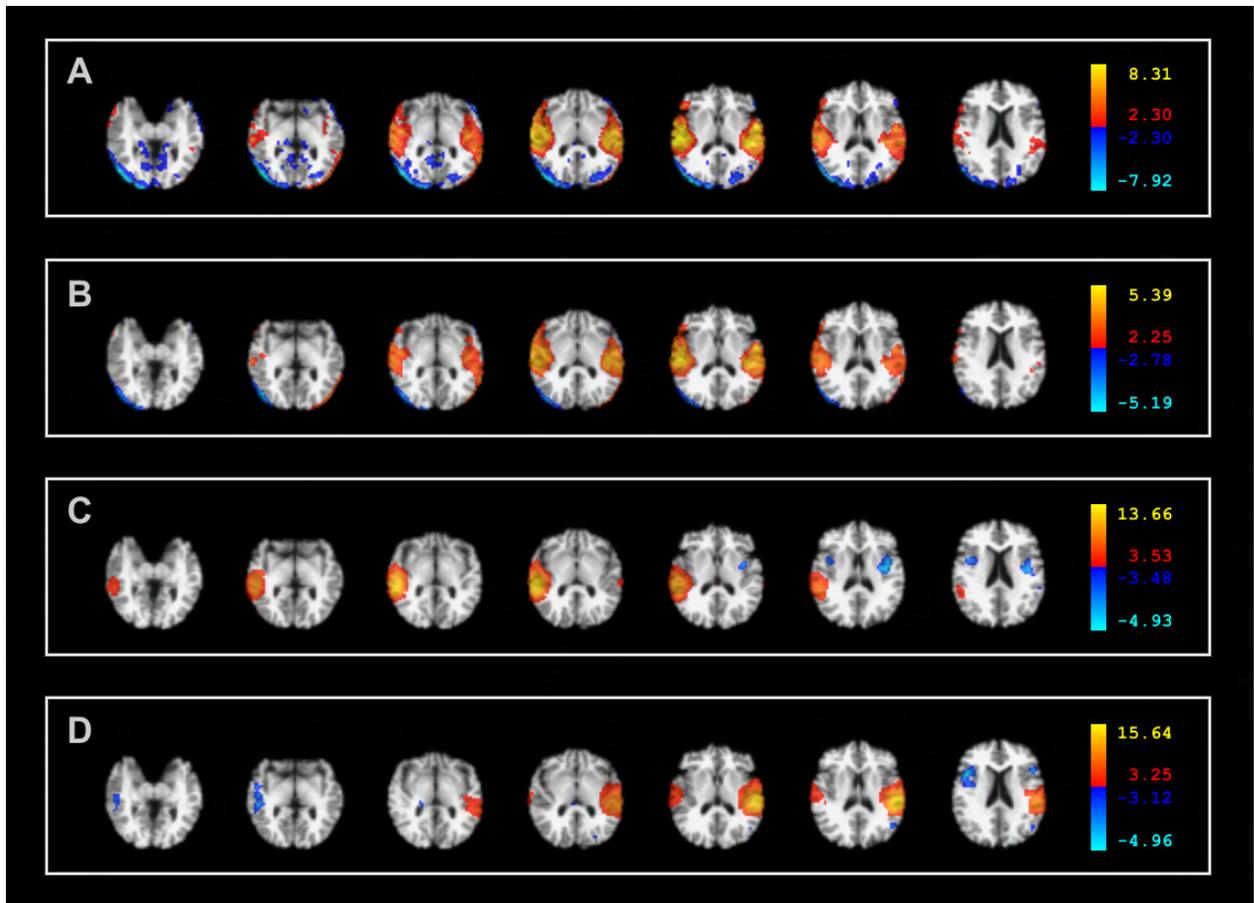
Die mittleren Autokorrelationskoeffizienten erster Ordnung der mit 7,5 mm FWHM geglätteten Daten betrugen  $-0,02 \pm 0,05$ , was signifikant unterhalb der Werte von EPI ohne Read-Out Auslassungen ist ( $0,21 \pm 0,02$ ;  $t = -21,31$ ;  $p = 0,00$ ) und auch unter den Angaben von Smith et al. (2006) für mit 5 mm FWHM geglättete Daten und eine etwas längere TR liegt. Die Werte nahmen mit zunehmender Anzahl der Read-Out Auslassungen sukzessive ab und erreichten  $-0,19 \pm 0,07$  für die EPI-Scans, zwischen denen acht Read-Outs ausgelassen wurden ( $t = -15,73$ ;  $p = 0,00$ ; t-Test). Das belegt, dass Read-Out Auslassungen die mittlere zeitliche Glattheit von

EPI-Daten verringern und dass unser Schema eine irreguläre Autokorrelationsstruktur bedingt. Das begrenzt sowohl die Notwendigkeit als auch Genauigkeit einer Berücksichtigung von Autokorrelationen, deren Vorteil gegenüber einer Anpassung an die kleinsten Quadrate (OLS-Fit) dadurch weitgehend verschwindet. Scanner und Spule waren nicht mit signifikanten Effekten auf die Autokorrelationen verbunden ( $p > 0,72$ ; ANOVA).

Nachdem damit das Rauschen auf eine spulenbezogene Receiver-Variabilität und stärkere reizkorrelierte Bewegungen zumindest tendenziell auf scannerbezogene Unterschiede der Geräuschtransmission zurückgeführt werden konnten, werden nun die liberaleren clusterbasierten und dazugehörigen NSMM-Ergebnisse der GLM-Analyse den datengetriebenen Resultaten der tensor-PICA gegenübergestellt (Abb. 6-10, Tab. 2).

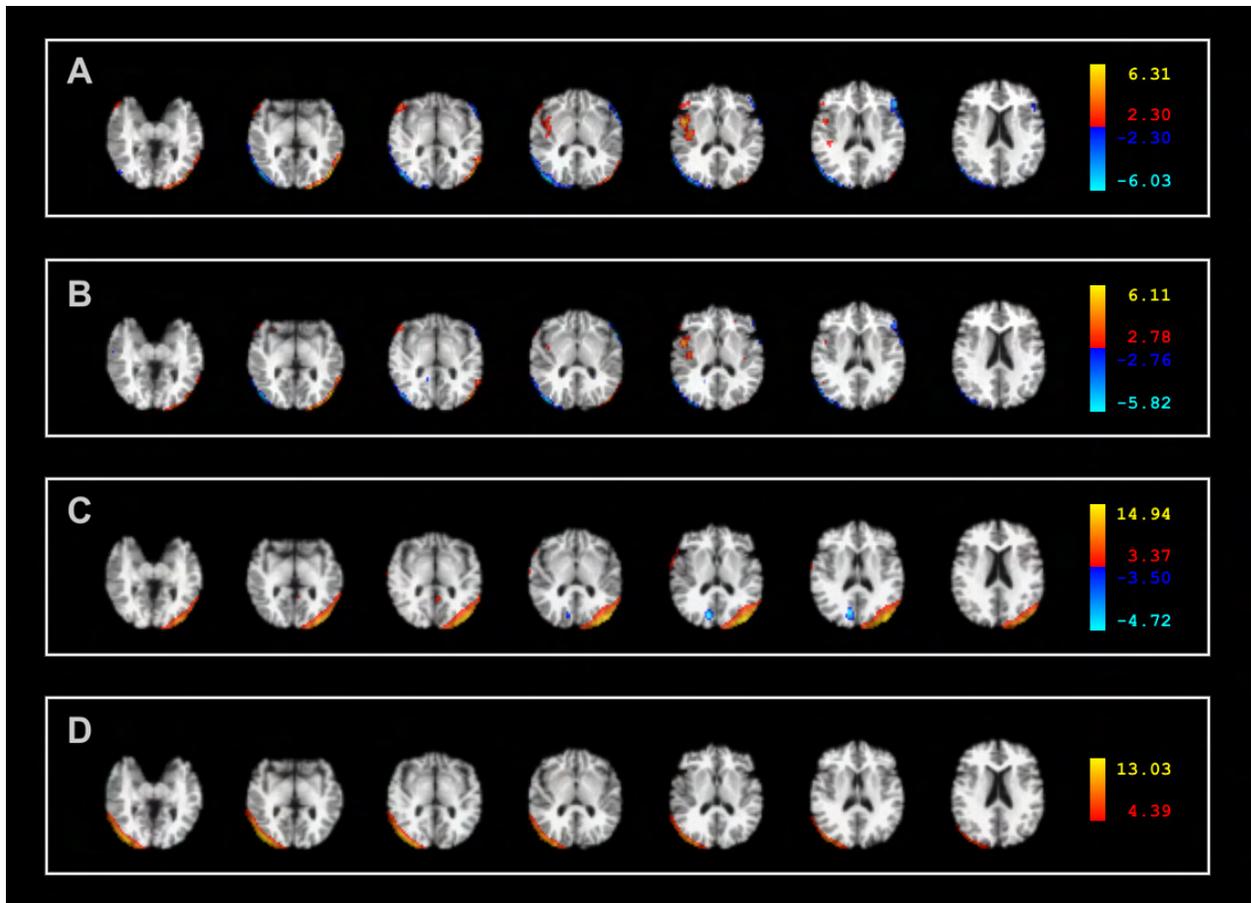
Für die Gruppe der Normalhörenden ( $n = 60$ ) zeigten beide robuste auditive Aktivierungen (siehe Abb. 6A-D), wobei die tensor-PICA diese noch in zwei vornehmlich rechts (Abb. 6C) bzw. links (Abb. 6D) lateralisierte Komponenten trennte. Die zwei auditiven Komponenten der tensor-PICA unterschieden sich in ihrem Zeitverlauf signifikant voneinander ( $t = 3,92$ ;  $p = 0,00$ ; gepaarter t-Test) und waren jeweils um reizkorrelierte Bewegungsartefakte bereinigt. Die links dominante auditive IC zeigte eine etwas höhere Korrelation mit der erwarteten GLM-Antwort ( $r = 0,90$ ;  $t = 19,23$ ;  $p = 0,00$ ) als die rechte ( $r = 0,79$ ;  $t = 12,14$ ;  $p = 0,00$ ), und ihr zeitliches Maximum war höher und schwächte sich nachfolgend weniger ab (was aber ebenso mit stärkerem „late undershoot“ der rechts dominanten auditiven IC vereinbar wäre, der von der Gamma-Funktion der erwarteten Antwort auch nicht modelliert wird).

Die räumliche Kreuzkorrelation zwischen den Z-Statistikbildern des GLM mit der Einheit der links und rechts dominanten auditiven ICs betrug 0,73 (bei NSMM-Schwellen von  $p_{(TP)} \geq 0,67$ ). Die reizkorrelierte Bewegungsartefakte kontaminierten die GLM-Maps (Abb. 6A/B) und waren bei höherer Gradientenleistung deutlicher (Abb. 7A/B). Die tensor-PICA isolierte sie dagegen als zwei eigenständige Kanten-Komponenten (Abb. 6C/D). Deren Zeitverläufe waren signifikant reiz- (Abb. 9), aber mehr noch bewegungskorreliert. Das drückte sich in ihrer Assoziation mit den Parametern der x-Rotation und y- sowie z-Translation aus ( $|r| \geq 0,42$ ;  $|t| \geq 4,33$ ;  $p = 0,00$ ), wobei letztgenannte die stärksten Korrelationen aufwies (rechte Kanten-IC:  $r = 0,67$ ;  $t = 8,38$ ,  $p = 0,00$ ; linke Kanten-IC:  $r = -0,65$ ;  $t = -7,92$ ;  $p = 0,00$ ). Das unterstreicht, dass die beiden Kanten-ICs i.e.L. Verschiebungen entlang der z-Achse reflektieren, die am ehesten durch leichte Schreckreaktionen auf die lauten Read-Out Geräusche induziert werden.



**Abbildung 6.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Clusterbasierte GLM- (obere) und tensor-PICA (untere) (De-)Aktivierungen Normalhörender ( $n = 60$ ; N27-Hintergrund im Gruppen-Raum) **A.** FWER-korrigierte\* GLM-Aktivierungen [rot - gelb] / Deaktivierungen [dunkelblau - hellblau] bei  $p_{(FP)} \leq 0,05^*$  **B.** NSMM des zugehörigen Z-Statistikbildes bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **C.** NSMM der rechts dominanten auditiven tensor-PICA-Map bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **D.** NSMM der links dominanten auditiven tensor-PICA-Map bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau]

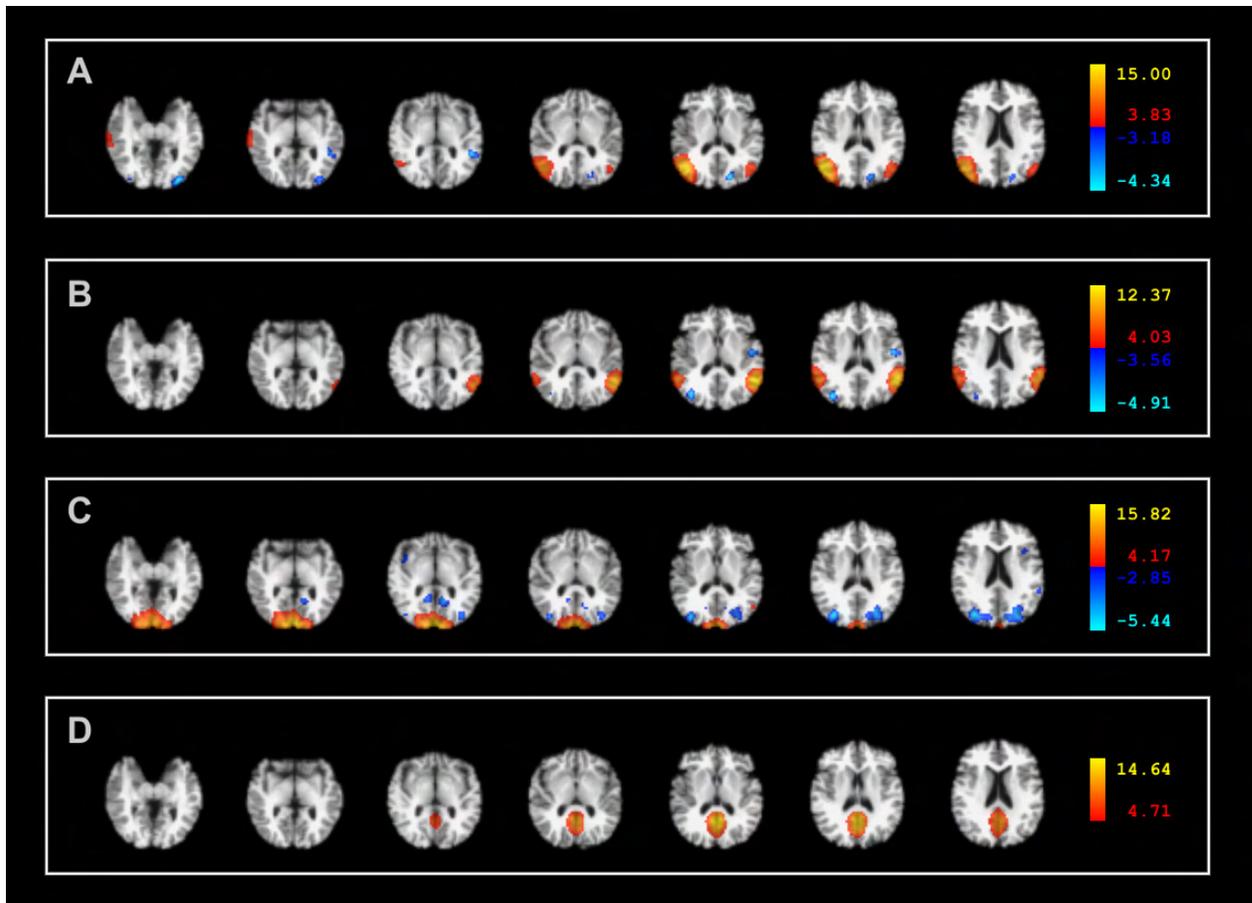
\* Clustering bei generativem Schwellenwert von  $Z > 2,30$



**Abbildung 7.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Cluster- und NSMM-basierte GLM- (De-)Aktivierungen mit zunehmender Gradientenleistung (obere) und reizkorrelierte tensor-PICA Kanten- (De-)Aktivierungen (untere) Normalhörender ( $n = 60$ ; N27-Hintergrund im Gruppen-Raum) **A.** FWER-korrigierte\* (De-)Aktivierungen ([rot - gelb] / [dunkelblau - hellblau]) im differentiellen GLM-Kontrast von Quantum > Ultra bei  $p_{(FP)} \leq 0,05$ \* **B.** NSMM des zugehörigen Z-Statistikbildes bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **C.** NSMM der rechts dominanten Kanten-IC<sup>#</sup> der tensor-PICA bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **D.** NSMM der links dominanten Kanten-IC<sup>#</sup> der tensor-PICA bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau]

\* Clustering bei generativem Schwellenwert von  $Z > 2,30$ . # beide reizkorreliert (s. Abb. 9)

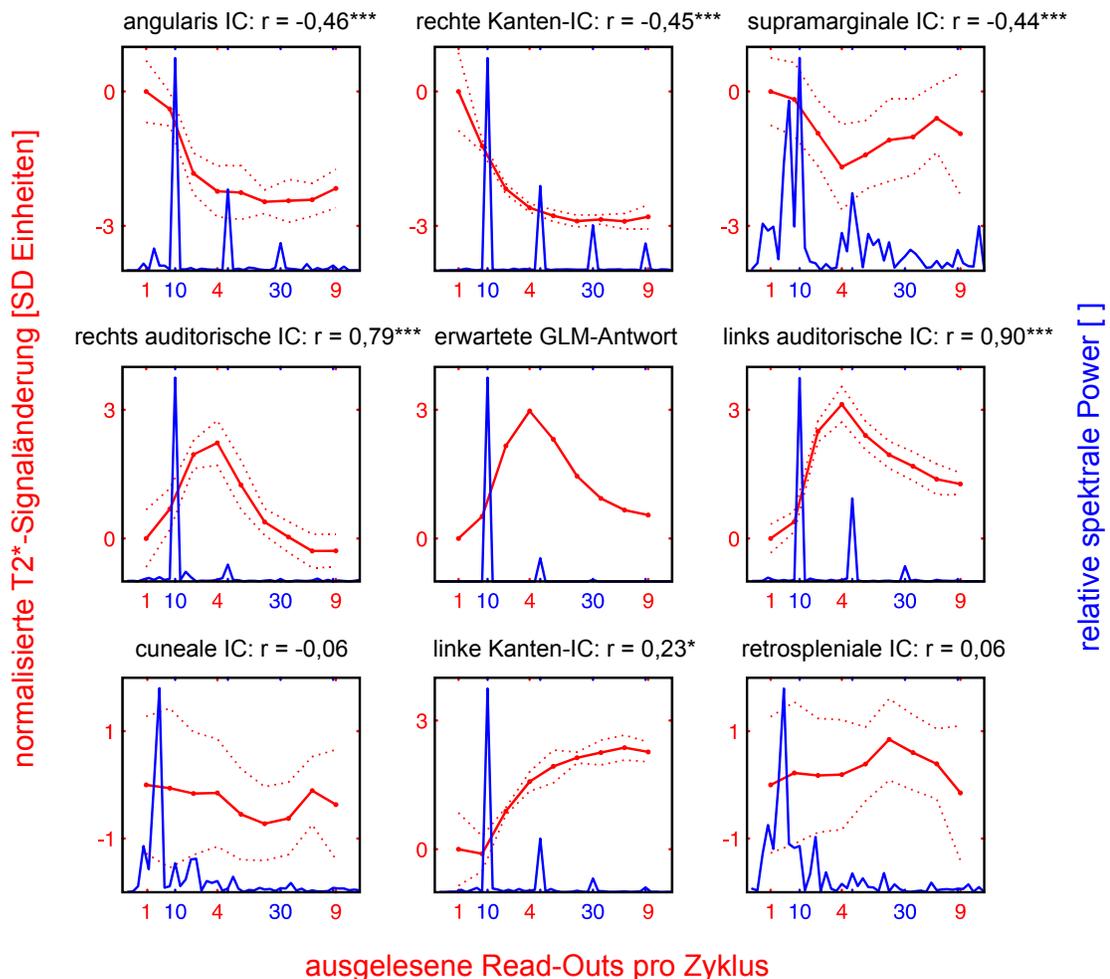
Die tensor-PICA detektierte außerdem vier weitere, nicht auditive Komponenten (Abb. 8A-D), von denen zwei (infra-)parietal lokalisierte signifikant reizkorreliert und je eine cuneale bzw. retrospleniale jeweils nicht stimuluskorreliert waren (Abb. 9). Die Zeitverläufe der cunealen und retrosplenialen Komponenten waren unabhängig voneinander ( $r = -0,03$ ;  $t = -0,31$ ;  $p = 0,76$ ), ihre Power-Spektren mit Maxima bei ca. 0,022 Hz aber jeweils kompatibel mit Signalfuktuationen des visuellen bzw. limbischen Ruhenetzwerkes. Power-Spektren und mittlere Zeitverläufe der tensor-ICs gibt Abbildung 9 wieder.



**Abbildung 8.** fMRT mit Read-Out Auslassungen: Reizkorrelierte (obere) und -unkorrelierte (untere) nichtauditive tensor-PICA (De-) Aktivierungen Normalhörender ( $n = 60$ ; N27-Hintergrund im Gruppen-Raum) **A.** NSMM der beidseits auf den Angularis-Bereich zentrierten IC der tensor-PICA bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **B.** NSMM der beidseits auf die Supramarginalis-Region zentrierten IC der tensor-PICA bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **C.** NSMM der auf die visuelle Cuneal-Region zentrierten IC der tensor-PICA bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau] **D.** NSMM der auf die limbische Retrosplenial-Region zentrierten IC der tensor-PICA bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  [rot – gelb / dunkelblau - hellblau]

Die über Auslassungszyklen gemittelten Zeitverläufe reflektieren die Synchronizität der Signalfuktuationen mit der erwarteten auditiven Antwort. Asynchrone Schwingungen resultieren in schlecht zu interpretierenden abgeflachten Kurven mit breiten SD-Hüllen. Die spektrale Power repräsentiert dagegen die ungemittelten Zeitverläufe über das gesamte Paradigma, und die Korrelationen (Pearsons  $r$  in Abb. 9) wurden ebenfalls über die gesamte Dauer des Paradigmas errechnet. Damit deuten enge SD-Hüllen auf zyklussynchrone Signalveränderungen und hohe Korrelationskoeffizienten auf akustisch evozierte Antworten.

## Frequenz [Gesamtzahl der Zyklen]



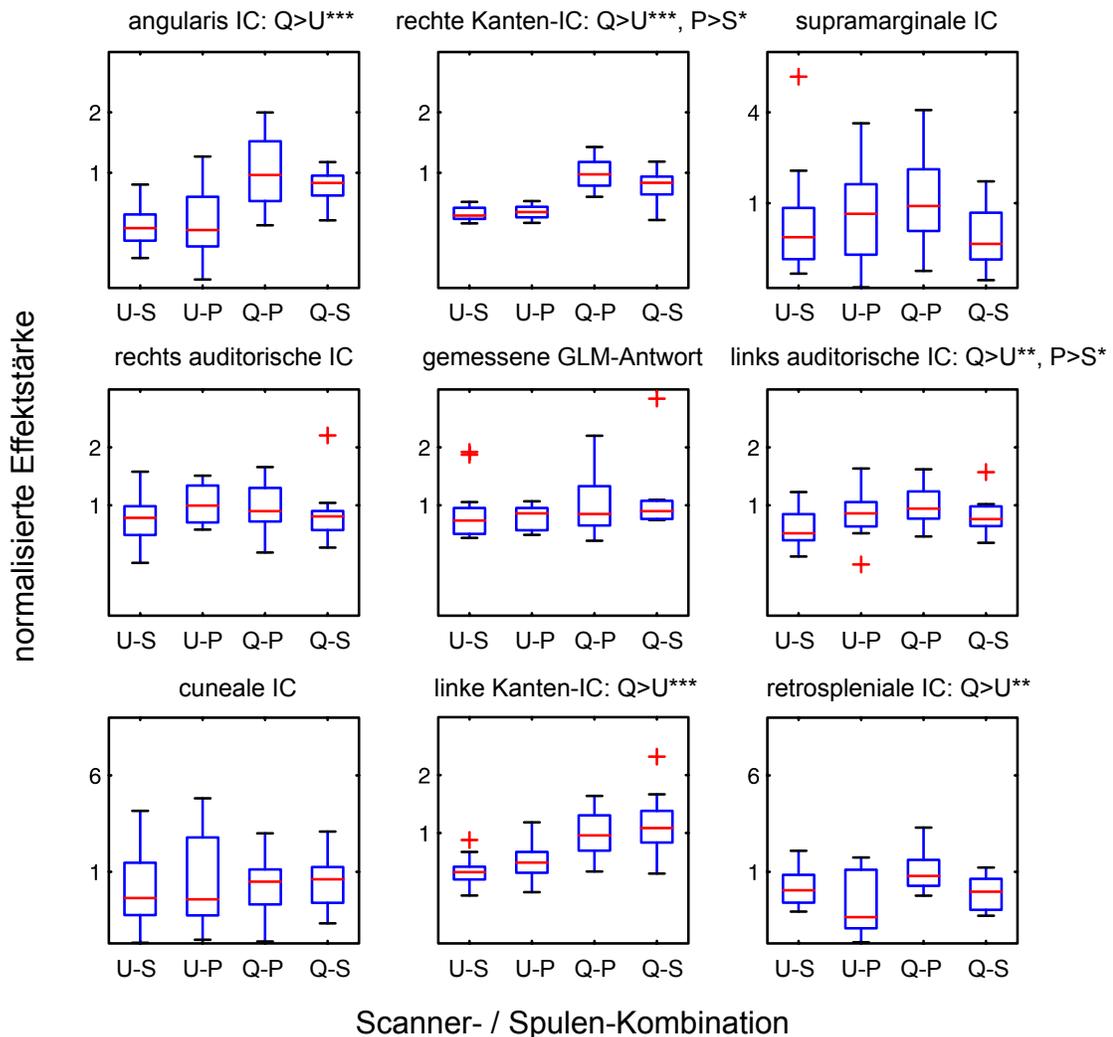
**Abbildung 9.** Charakteristika der tensor-PICA Maps aus Abb. 6 - 8 and der erwarteten GLM-Antwort in der zeitlichen Domäne (T-mode): Power Spectra [blau] der Zeitverläufe und normalisierte Signaländerungen [rot] (in [SD Einheiten] genullt auf ersten ausgelesenen Read-Out pro Auslassungszyklus; gepunktet: SD-Hüllkurven nach Mittelung über 10 Epochen)

\*\*\*/\*\*/\* Signifikanzniveau ( $p < 0,001$  /  $p < 0,01$  /  $p < 0,05$ ) der Assoziation (Pearsons Korrelationskoeffizient  $r$ ) der tensor-PICA Zeitverläufe mit der erwarteten GLM-Antwort (über 10 Epochen)

Die normalisierten Effektstärken der auditiven Antworten betragen nach dem GLM  $0,92 \pm 0,47$ . Nach der tensor-PICA erreichten sie  $0,90 \pm 0,41$  für die rechts dominante und  $0,81 \pm 0,38$  für die links dominante auditive Komponente (Abb. 10), was keinen signifikanten Unterschied darstellt ( $t = 1,48$ ;  $p = 0,15$ ; gepaarter t-Test). Im Gegensatz zum GLM zeigte die tensor-PICA signifikant stärkere Antworten der links dominanten auditiven IC sowohl mit höherer Gradientenleistung (um  $\sim 41\%$ ; Quantum:  $0,95 \pm 0,34$  vs. Ultra:  $0,67 \pm 0,37$ ;  $F = 9,40$ ;  $p = 0,00$ ) als auch durch

Verwendung der Phased-Array Spule (um  $\sim 44\%$ ; Phased-Array:  $0,95 \pm 0,37$  vs. Standardspule:  $0,66 \pm 0,34$ ;  $F = 4,67$ ;  $p = 0,03$ ; Abb. 10). Auch die rechts dominante auditive IC wurde mit der Phased-Array Spule tendenziell stärker nachgewiesen (um  $\sim 28\%$ ; Phased-Array:  $1,01 \pm 0,36$  vs. Standardspule:  $0,79 \pm 0,44$ ;  $F = 3,17$ ;  $p = 0,08$ ). Des Weiteren erhöhte sich der Effekt beider Kanten-ICs um mehr als das Doppelte (d.h. um einen Faktor von ca. 2,8) bei stärkerer Gradientenleistung mit höherer Geräuschtransmission während der Read-Outs ( $F \geq 48,06$ ;  $p=0,00$ ; Abb. 10). In der GLM-Gruppenanalyse drückte sich das im differentiellen Kontrast der höheren über die niedrigere Gradientenleistung aus (Quantum > Ultra; Abb. 7A/B), ohne das ein differentieller Spulen- oder ein Interaktionseffekt nachweisbar war. In der tensor-PICA wurde auch die rechte Kanten-IC mit Phased-Array Aufnahmen augmentiert (um  $\sim 77\%$ ;  $F = 5,05$ ;  $p = 0,03$ ; Abb. 10), wahrscheinlich durch die etwas eingeschränkte Kopffixation. Durch höhere Gradientenleistung wurden weiterhin die retrospleniale (ca. fünffach;  $F = 7,12$ ;  $p = 0,01$ ) und angularis IC (ca. siebenfach;  $F = 46,34$ ;  $p = 0,00$ ) amplifiziert, ohne dass ein Spuleneinfluss vorlag und ohne dass sich die supramarginale oder cuneale IC mit Scanner / Spule änderten ( $p \geq 0,20$ ; ANOVA).

Auf Gruppenebene konnte mit der tensor-PICA konnte also zumindest teilweise die scannerbezogene Transmitter- und spulenbezogene Receiver-Variabilität in den Daten nachgewiesen werden. Das belegt eine höhere Sensitivität der datengetriebenen Analyse bei akustischem fMRT mit Read-Out Auslassungen, die sich offenbar nicht nur angesichts der irregulären Autokorrelationsstruktur der Daten, sondern auch durch die mit dem Paradigma verbundenen reizkorrelierten Bewegungen als vorteilhaft erweist.



**Abbildung 10.** Normalisierte<sup>#</sup> Effektstärken der tensor-PICA Maps aus Abb. 6 - 8 und der gemessenen auditiven GLM-Antwort über die vier verschiedenen Scanner- (Ultra = U, Quantum = Q) / Spulen- (Einkanal-Standard = S, Mehrkanal Phased-Array = P) Kombinationen

\*\*\*/\*\*/\* Signifikanzniveau ( $p < 0,001$  /  $p < 0,01$  /  $p < 0,05$ ) der Scanner-/Spulen-Effekte; # auf Q-P Mittel (= 1)

Auf Einzelfallebene der 60 Normalhörenden erfasste die voxelbasiert FWER-korrigierte GLM-Auswertung nach Glätten mit 4,5 mm FWHM bei  $p_{(FP)} < 0,05$  beidseitige auditive Aktivierungen des Hörkortex in 35 % ( $n = 21$ ) und unilaterale in 28 % ( $n = 17$ ) der Fälle. Nach Glätten mit 7,5 mm FWHM wurden in 72 % ( $n = 43$ ) der Fälle bilaterale und in 13 % ( $n = 8$ ) unilaterale Aktivierungen festgestellt. Glätten mit 7,5 mm FWHM führte in keinem dieser Fälle zum Verschwinden von Aktivierungen, die bei 4,5 mm FWHM noch nachzuweisen waren. SMM

detektierte bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  in 95 % ( $n = 57$ ) der Fälle beidseits auditive Aktivierungen und keine unilateralen. Diese können, ausgehend von der Normalhörigkeit der Probanden und ihrer bilateralen Verteilung in anatomisch-funktionell plausibler Lokalisation, als richtig-positive Nachweise angesehen werden. Damit war SMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  signifikant sensitiver als die voxelbasiert FWER-korrigierte GLM-Auswertung bei  $p_{(FP)} \leq 0,05$ , um bilateral auditive Aktivierungen auf Einzelfallebene nachzuweisen ( $\chi^2 \geq 15,74$ ;  $p = 0,00$ ;  $df = 1$ , prop.test).

Die clusterbasierte FWER-korrigierte GLM-Auswertung nach Glätten mit 7,5 mm FWHM lieferte bei  $p_{(FP)} < 0,05$  in 93 % ( $n = 56$ ) bilateral und in 3 % ( $n = 2$ ) der Fälle unilateral richtig-positive Ergebnisse. NSMM detektierte bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  wiederum in 95 % ( $n = 57$ ) der Fälle bilateral auditive Aktivierungen und keine unilateralen. Damit war die richtig-positive Detektionsrate von SMM und NSMM bei den Normalhörenden identisch. Beim gleichen Schwellenwert von  $p_{(TP)} \geq 0,67$  zeigte NSMM der Z-transformierten PICA-Maps bilaterale auditive Aktivierungen in 97 % ( $n = 58$ ) der Fälle, wobei diese in drei Viertel der Fälle ( $n = 44$ ) auf eine singuläre auditive Komponente entfielen. Eine vollständige Lateralisierung war auch bei den restlichen nie zu beobachten. Hier ist ebenfalls, ausgehend von der Normalhörigkeit der Probanden und infolge der plausiblen räumlichen Verteilung sowie durch den phasengerechte Zeitverlauf mit 10 Zyklen über das Paradigma, von richtig-positiven Aktivierungen auszugehen.

Zusammengefasst waren auf Einzelfallebene clusterbasiert FWER-korrigiertes Thresholding bei  $p_{(FP)} < 0,05$  und (N)SMM von GLM und PICA Z-Statistiken bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  gleich sensitiv, um bilaterale auditive Aktivierungen des akustischen fMRT durch Read-Out Auslassungen zu detektieren ( $\chi^2 \leq 2,07$ ;  $p \geq 0,15$ ). Ihre Sensitivität überstieg aber signifikant das konservativ voxelbasierte Thresholding von GLM-Maps bei  $p_{(FP)} < 0,05$  ( $\chi^2 \geq 45,26$ ;  $p = 0,00$ ; prop.test).

Räumliche Glättung	Thresholding	Hemi-sphäre	Maximale Aktivierung	MNI-Koordinaten X Y Z [mm] @ max. Aktivierung	Anatomie / $p_{(PAC)}$ @ max. Aktivierung	Aktiviertes Volumen [cm <sup>3</sup> ]	MNI-Koordinaten X Y Z [mm] des CoM	Anatomie / $p_{(PAC)}$ @ CoM
4,5 mm FWHM (1,5faches der Schichtauflösung)	voxelbasiert FWER-korr. $p_{(FP)} \leq 0,05$	links	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 6,52)	-61,7 -8,8 7,3	STG	2,970	-51,8 -17,4 12,4	STG $p_{(TE1.0)} = 0,5$ (0,3 – 0,6)
		rechts	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 8,02)	59,9 -20,0 15,5	STG	3,375	60,0 -17,2 13,8	ROP
4,5 mm FWHM (1,5faches der Schichtauflösung)	SMM $p_{(TP)} \geq 0,67$	links	$p_{(TP)} > 0,926$	-55,2 -23,1 22,1	SMG	25,875	-51,9 -20,2 14,1	STG $p_{(TE1.0)} = 0,4$ (0,1 – 0,6)
		rechts	$p_{(TP)} > 0,939$	66,5 -20,0 15,6	STG	29,250	56,7 -17,2 13,8	ROP $p_{(TE1.0)} = 0,2$ (0,0 – 0,2)
7,5 mm FWHM (2,5faches der Schichtauflösung)	voxelbasiert FWER-korr. $p_{(FP)} \leq 0,05$	links	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 9,80)	-55,1 -3,1 4,1	STG $p_{(TE1.2)} = 0,4$ (0,3 – 0,6)	12,780	-51,9 -20,2 14,1	STG $p_{(TE1.0)} = 0,4$ (0,1 – 0,6)
		rechts	$p_{(FP)} < 0,001$ (Z = 9,02)	56,7 -8,6 8,8	HG $p_{(TE1.0)} = 0,6$ (0,4 – 0,6)	15,120	56,7 -17,2 13,8	ROP $p_{(TE1.0)} = 0,2$ (0,0 – 0,2)

**Tabelle 1.** Akustisch durch Read-Outs bzw. ihre Auslassung evozierte Gruppenaktivierungen bei 60 Normalhörigen voxel- und SMM-basiert nach GLM  $p_{(PAC)}$  = Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeit des PAC (laut Morosan et al., 2001 und Eickhoff et al., 2005). Es ist nur die maximale Wahrscheinlichkeit für TE1.0, TE1.1 oder TE1.2 angegeben (Vertrauensintervall in Klammern). CoM = Center of Mass (= Center of Gravity),  $p_{(FP)}$  = falsch-positive Wahrscheinlichkeit,  $p_{(TP)}$  = richtig-positive Wahrscheinlichkeit, HG = Heschl'sche Querwindungen, ROP = Rolandisches Operculum, STG = Gyrus temporalis superior, SMG = Gyrus supramarginalis.

Räumliche Glättung / Analyse / Thresholding	Zuordnung der Aktivierungen	Hemi-sphäre	Maximale Aktivierung	MNI-Koordinaten X Y Z [mm] @ max. Aktivierung	Anatomie / p <sub>(PAC)</sub> @ max. Aktivierung	Aktiviertes Volumen [cm³]	MNI-Koordinaten X Y Z [mm] des CoM	Anatomie / p <sub>(PAC)</sub> @ CoM
7,5 mm FWHM / GLM / clusterbasiert Z > 2,30 FWER-korr. p <sub>(FP)</sub> ≤ 0,05	auditiv (bilateral)	links	p <sub>(FP)</sub> < 0,001 (Z = 7,77)	-55,1 -5,9 5,7	STG p <sub>(TE1,2)</sub> = 0,6 (0,3 - 0,7)	34,785	-51,8 -28,7 12,7	STG p <sub>(TE1,1)</sub> = 0,2 (0,0 - 0,3)
		rechts	p <sub>(FP)</sub> < 0,001 (Z = 8,31)	56,7 -20,0 15,5	STG	38,520	56,8 -14,2 5,8	STG p <sub>(TE1,0)</sub> = 0,2 (0,1 - 0,6)
7,5 mm FWHM / GLM / NSMM p <sub>(TP)</sub> ≥ 0,67	auditiv (bilateral)	links	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 5,07)	-55,1 -5,9 5,7	STG p <sub>(TE1,1)</sub> = 0,6 (0,3 - 0,7)	26,010	-51,8 -28,7 12,7	STG p <sub>(TE1,0)</sub> = 0,2 (0,0 - 0,3)
		rechts	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 5,39)	56,7 -20,0 15,5	STG	28,170	56,7 -11,5 10,5	STG p <sub>(TE1,0)</sub> = 0,5 (0,2 - 0,6)
7,5 mm FWHM / Tensor-PICA / NSMM p <sub>(TP)</sub> ≥ 0,67	vornehmlich links auditiv	links	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 15,64)	-55,2 -20,2 14,0	STG p <sub>(TE1,0)</sub> = 0,2 (0,1 - 0,3)	27,585	-55,2 -23,1 15,7	SMG p <sub>(TE1,0)</sub> = 0,1 (0,0 - 0,3)
	vornehmlich rechts auditiv	rechts	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 13,66)	50,1 -25,7 12,3	STG p <sub>(TE1,1)</sub> = 0,2 (0,0 - 0,3)	31,050	53,4 -25,7 12,4	STG p <sub>(TE1,0)</sub> = 0,1 (0,0 - 0,1)
	angularis (bilateral)	links	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 6,62)	-48,9 -57,3 42,1	IPL	4,185	-48,9 -57,3 42,1	IPL
		rechts	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 15,00)	49,8 -57,2 43,4	ANG	16,650	49,8 -54,3 41,7	ANG
	supramarginal (bilateral)	links	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 12,37)	-55,4 -43,1 33,7	SMG	13,950	-55,3 -45,9 29,0	SMG
		rechts	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 8,16)	59,7 -42,9 35,2	SMG	7,155	59,7 -40,0 33,5	SMG
	cuneal (bilateral)	n.g.	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 15,82)	0,6 -85,5 33,8	CUN	22,995	3,9 -79,9 36,9	CUN
retrosplenial (bilateral)	n.g.	p <sub>(TP)</sub> > 0,999 (Z = 14,64)	0,6 -48,6 31,4	PCI	16,335	0,6 -51,5 33,0	PCI	

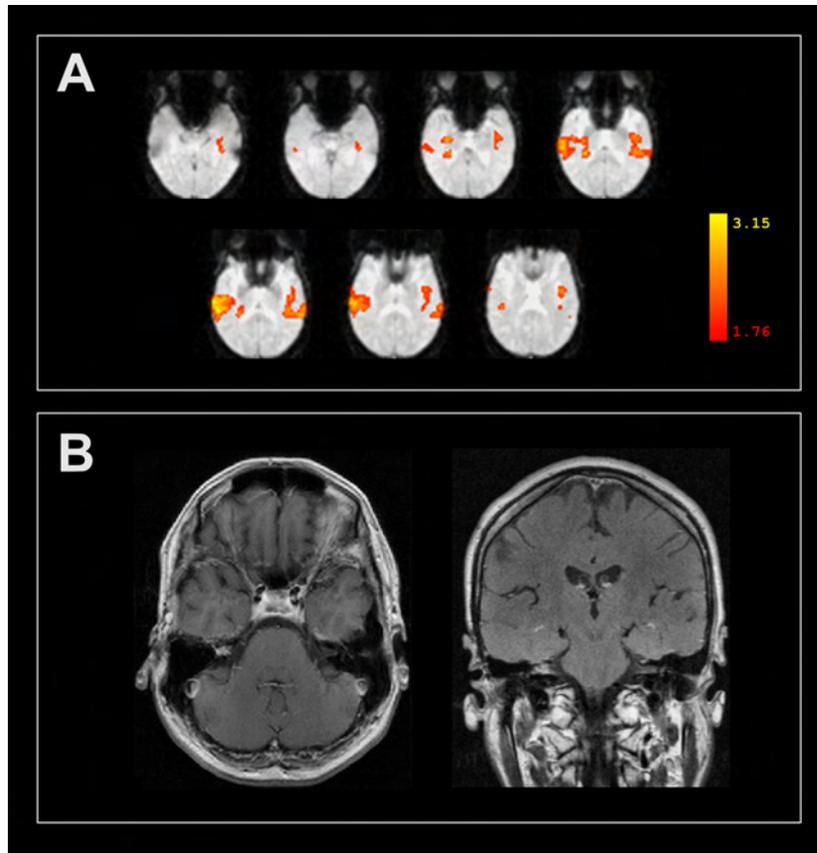
**Tabelle 2.** Gruppenaktivierungen im fMRT mit Read-Out Auslassungen bei 60 Normalhörigen cluster- und NSMM-basiert nach GLM und durch tensor-PICA IPL...inferiorer Parietallappen, ANG...Gyrus angularis, CUN...Cuneus, PCI...posteriores Cingulum, n.g. ...nicht getrennt; übrige Legende siehe Tab. 1

### 3.3.2 bei schwerhörigen Patienten

Basierend auf den Ergebnissen der Auswertung normal hörender Probanden wurden die Daten der insgesamt 48 Patienten mit bilateral gesichertem und schwerem sensorineuralem Hörverlust (SNHL) im GLM clusterbasiert mit FWER-korrigiertem Thresholding bei  $p_{(FP)} < 0,05$  und durch (N)SMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  sowie mit der PICA durch NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  analysiert.

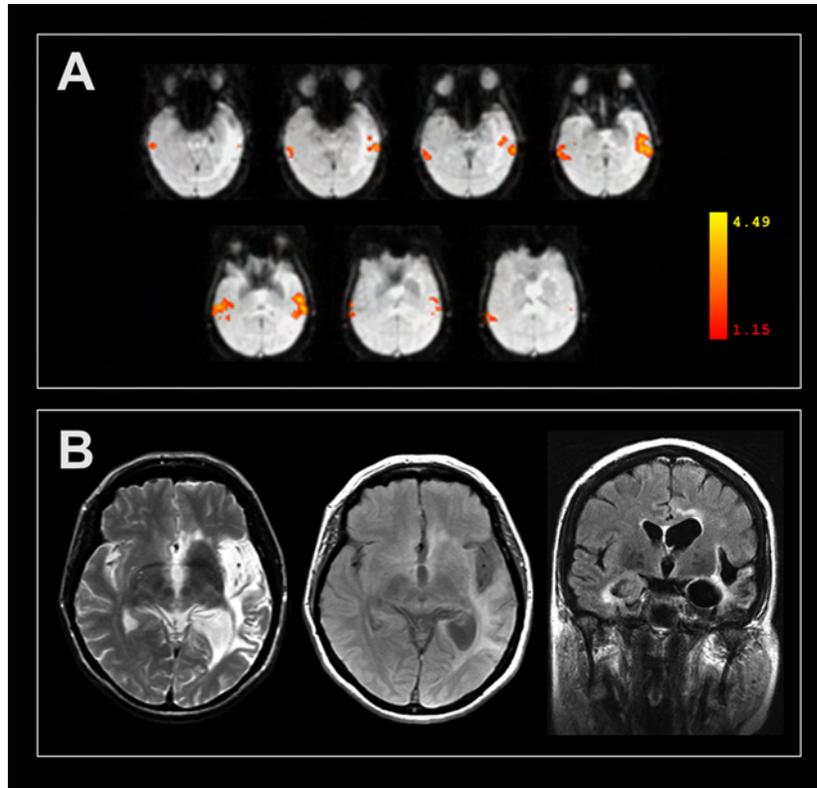
Bei 92 % ( $n = 33$ ) der wach untersuchten Patienten mit binauralem SNHL bestand wenigstens auf einem Ohr ein durch die anderen subjektiven und objektiven Hörtests dokumentiertes Resthörvermögen unterhalb der minimalen Stimulationsschwelle von wenigstens 82 dB am Ultra-System, die sich durch Abzug der maximalen Schalldämpfung mit Ohrkissen von der maximalen Read-Out Lautstärke ergibt (siehe 3.1). Diese Patienten dienten als klinische Positivkontrollen. Die in Sedierung untersuchten Patienten wurden bewusst gesondert betrachtet, da Anästhetika und insbesondere Propofol bekanntermaßen auditive fMRT Antworten dosisabhängig attenuieren können (Dueck et al., 2005).

Die akustische Reizung mit Read-Out Auslassungen evozierte bei 94 % ( $n = 31$ ) der klinischen Positivkontrollen mit sicherem Restgehör bilaterale auditive Aktivierungen und keine unilateralen. Diese waren nach Glätten mit 7,5 mm FWHM in allen Fällen im GLM clusterbasiert mit FWER-korrigiertem Thresholding bei  $p_{(FP)} < 0,05$  und durch NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  sowie mit der PICA durch NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  nachweisbar. Die Abbildungen 11 und 12 illustrieren beispielhaft zwei dieser Fälle: Beim ersten Patienten handelte es sich um einen 53-jährigen Mann mit einer Neurofibromatose Typ II vom benigneren Feiling-Gardner-Phänotyp. Beim ihm waren bilaterale Akustikusneurinome im späten Alter von 32 Jahren aufgefallen. Diese wurden initial unter Schonung der Hörnerven erfolgreich mit nur minimaler Vernarbung reseziert. Postoperativ bestand links dennoch ein postoperativer sensorineuraler Hörverlust bis zu 80 dB (bei 1 kHz). Rechts hatten sich ein Rezidiv (Abb. 11B) und ein sensorineuraler Hörverlust bis 85 dB entwickelt. Die Resthörigkeit belegende auditive PICA-Komponente (Abb. 11A) korrelierte zeitlich signifikant und positiv mit der erwarteten akustisch evozierten Antwort ( $p = 0,00$ ).



**Abbildung 11.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Objektiver Nachweis von Resthörvermögen bei einem 53-jährigen Patienten mit schwerer binauraler SNHL bei Neurofibromatose Typ II (Feiling-Gardner). **A.** NSMM der reizkorrelierten auditiven PICA-Komponente bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  (geglättete EPI-Hintergrundbilder). **B.** Axiale und coronare T1-gewichtete SE Sequenzen nach Gadolinium i.v. mit rechtsseitigem Rezidiv eines Akustikusneurinoms und linksseitig postoperativer Taubheit bei unauffälligem morphologischem Befund.

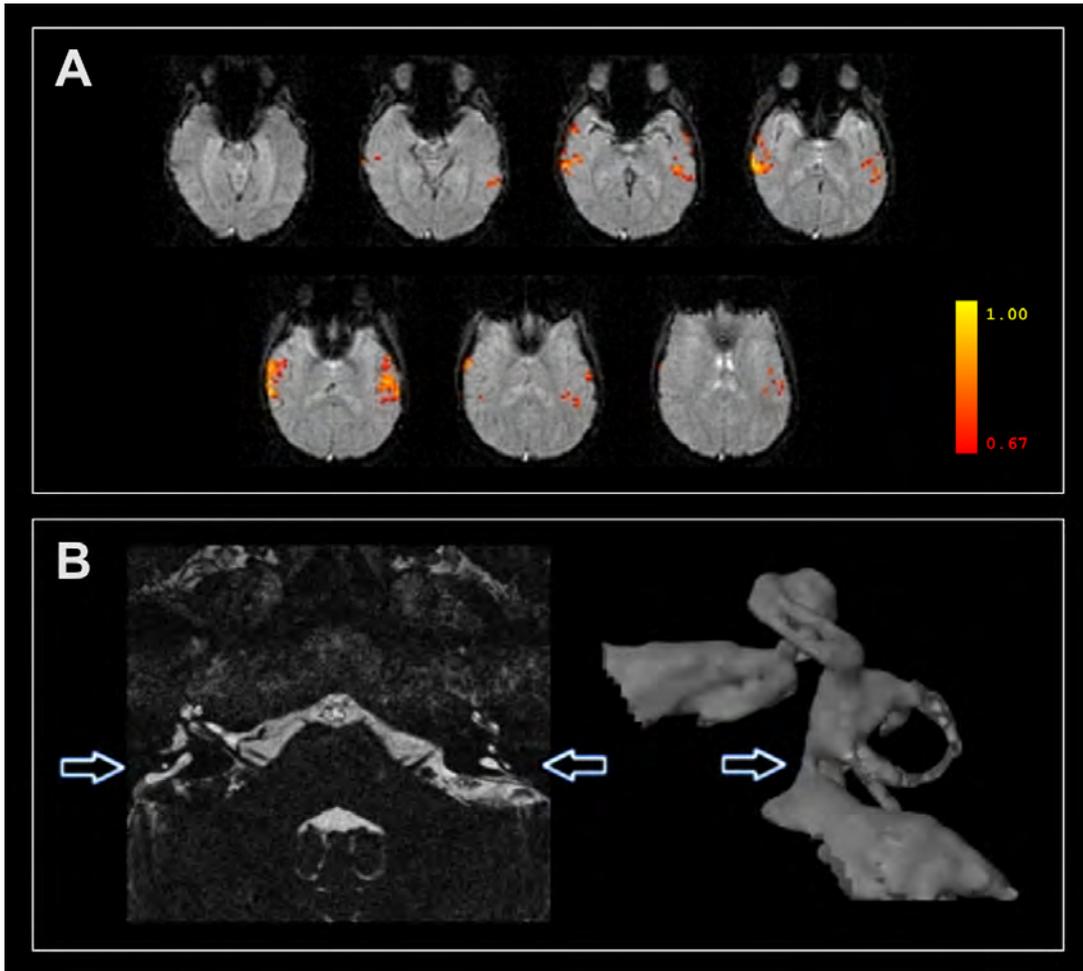
Im zweiten Fallbeispiel einer 41-jährigen Patientin hatte sich ein persistierender sensorineuraler Hörverlust von links bis zu 75 dB und rechts bis zu 65 dB nach einer Herpes-simplex-Enzephalitis eingestellt, was eine bekannte vestibulocochleäre Komplikation der Erkrankung darstellt. Morphologisch zeigte sich allerdings nur linksseitig eine Schädigung des auditorischen Kortex (Abb. 12B). Das akustische fMRT mit Read-Out Auslassungen bestätigte die Resthörigkeit, die entsprechende auditive PICA-Komponente (Abb. 12A) war zeitlich auch in diesem Fall signifikant und positiv mit der erwarteten akustisch evozierten Antwort korreliert ( $p = 0,01$ ). Beide Patienten wurden erfolgreich mit Hörgeräten versorgt.



**Abbildung 12.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Objektiver Nachweis von Resthörvermögen bei einer 41-jährigen Patientin mit binauraler SNHL nach Herpes-simplex-Enzephalitis. **A.** NSMM der reizkorrelierten auditiven PICA-Komponente bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  (geglättete EPI-Hintergrundbilder). **B.** Axiale T2- und PD-gewichtete SE Sequenz sowie coronare T2-gewichtete FLAIR Sequenz nativ mit postenzephalitischer Gliose des Temporallappens und limbischen Systems (links > rechts).

Zwei der klinischen Positivkontrollen mit sicherem Restgehör (6 % d.F.) lieferten falsch-negative Ergebnisse. Bei einer weiteren Patientin (3 % d.F.) war audiologisch vor fMRT kein eindeutiges Resthörvermögen zu sichern. Sie stellte sich im Alter von 23 Jahren mit negativen Ergebnissen der subjektiven und objektiven Hörtests unterhalb von 85 dB und diskordanten Befunden oberhalb dieser Schwelle zur cochleären Implantation (CI) vor. Ihr binauraler sensorineuraler Hörverlust hatte sich in der frühen Kindheit herausgestellt, wobei klinische Verschlechterungen mehrfach im Gefolge von Atemwegsinfektionen und starken körperlichen Anstrengungen im Rahmen von Leistungssport aufgetreten waren. Passend dazu konnte die kernspintomographische Routine-Voruntersuchung vor CI den sensorineuralen Hörverlust beidseits erweiterten vestibulären Aquädukten und einer leichten Mondini-Dysplasie zuordnen (mit defizienten Modioli und Cochleaspinalen; Abb. 13B). Über das fMRT durch Read-Out Auslassungen gelang GLM-basiert mit SMM (nach Glätten mit 4,5 mm) der objektive Nachweis

von Resthörvermögen (Abb. 11A) mit mittlerem Anstieg des BOLD-Signals um 1,44 %, obwohl sich die Patientin eines Höreindrucks während der Read-Outs unsicher war. Sie erhielt daraufhin ein CI rechtsseitig und erreichte nach einem Jahr ein 70 %iges Verständnis dargebotener Einsilber und, zusammen mit Lippenlesen, eine hervorragende Kommunikationsfähigkeit.



**Abbildung 13.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Objektiver Nachweis von Resthörvermögen\* bei einer 23-jährigen Patientin mit schwerer, binauraler SNHL. **A.** SMM-Aktivierungen\* der GLM-Z-Statistik bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  ([rot - gelb], ungeglätteter EPI-Hintergrund). **B.** Vergrößerte vestibuläre Aquädukte (Pfeile), zusätzlich leichte Mondini-Dysplasie. **links.** T2-gewichtete CISS. **rechts.** 3D-Rendering des linken Innenohrs.

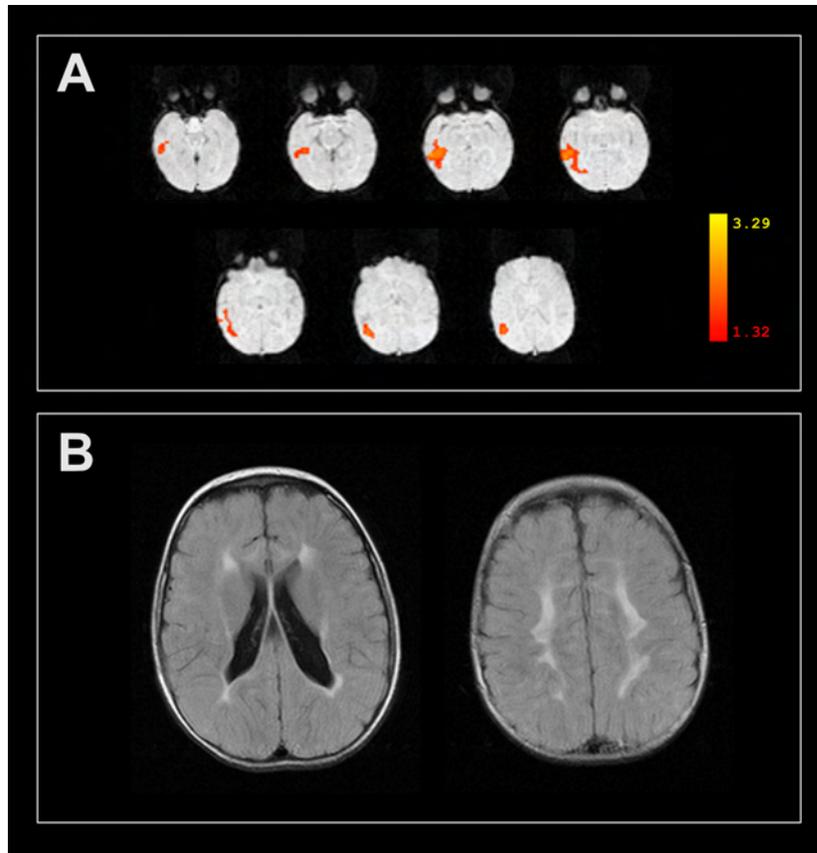
\* bestätigt durch konservativeres FWER-korrigiertes Cluster-Thresholding und PICA (s.a. Bartsch et al., 2006).

Die Patientengruppe der wach Untersuchten enthielt des Weiteren zwei ertaubte Negativkontrollen (6 % d.F.) mit chirurgisch beidseits definitiv im Rahmen von Akustikusneurinom-Operationen durchtrennten Hörnerven. Beide Patienten litten an einer Neurofibromatose Typ II und waren zu einem früheren Zeitpunkt mit damals noch intakten

Hörnerven bereits mit fMRT-Promontorialtests von uns untersucht worden. Bei keinem dieser klinischen Negativkontrollen deutete die akustische Reizung durch Read-Out Auslassungen auf ein Resthörvermögen, d.h. beide lieferten ein richtig-negatives fMRT-Ergebnis.

Die Sensitivität der Methode war damit sowohl bei Normal- wie auch Schwerhörigen mit sicherem Restgehör vergleichbar hoch und eine falsch-negative bzw. -positive fMRT-Bewertung des Hörvermögens sehr unwahrscheinlich. Da klinisch vor allem die falsch-negativen Fehler zweiter Art auf Einzelfallebene (bei normal hörenden Probanden nur in 5 %, bei schwerhörigen Patienten in 6 % d.F.) von Interesse sind, wird auf Vorstellung der Gruppenaktivierungen der Patienten hier verzichtet. Diese sind für den fallbezogenen Vorhersagewert des Tests irrelevant und wären, da das Resthörvermögen der Patienten deutlich variierte, bei hochgradiger Schwerhörigkeit oft nur unzureichend quantifizierbar ist und die Registrierung in einen Standard-Raum durch morphologische Pathologien (wie in Abb. 12, 14 u. 15) beeinträchtigt wird, nicht weiter aufschlussreich.

Bei 75 % (n = 9) der in Propofol-Sedierung untersuchten Kinder mit binauralem SNHL war in Kenntnis der klinischen subjektiven und objektiven Hörtestungen (u.a. Spielaudiometrie und BERA) von einem zumindest monoauralem Resthörvermögen auszugehen, das unter der minimalen Stimulationsschwelle der EPI Read-Outs lag (s.o. und 3.1). Diese sind aufgrund der möglichen Unterdrückung der auditiven BOLD-Antwort durch das Anästhetikum jedoch nicht definitiv sicheren Positivkontrollen zuzuordnen. Dennoch gelang es auch bei diesen Patienten, im GLM (clusterbasiert mit FWER-korrigiertem Thresholding bei  $p_{(FP)} < 0,05$  und mit NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$ ) sowie durch PICA (mit NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$ ) in 78 % der Fälle (n = 7 von den 9 mit Resthörigkeit) auditive Aktivierungen durch das akustische fMRT mit Read-Out Auslassungen hervorzurufen. Diese waren in allen außer einem Fall bilateral. Den Fall mit unilateraler auditiver Aktivierung zeigt Abbildung 14.



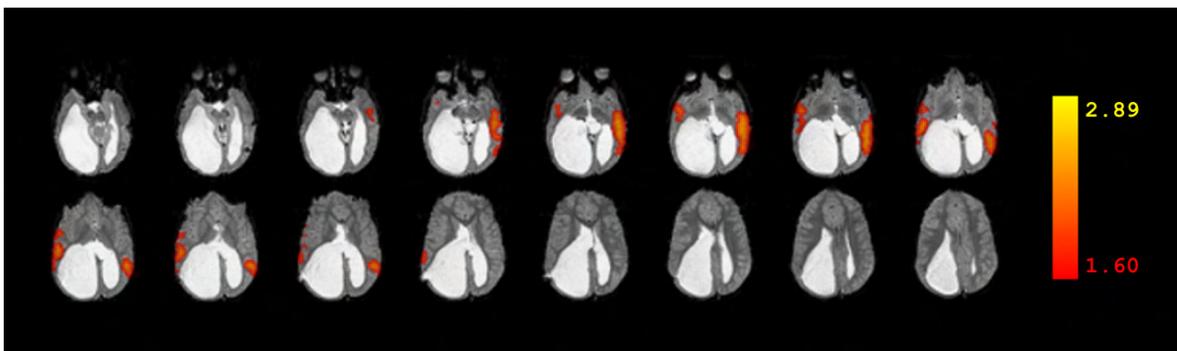
**Abbildung 14.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Objektiver Nachweis von Resthörvermögen unter Propofol-Sedierung (8,9 mg/kg) bei einer 2-jährigen Patientin mit schwerer rechts- und leichter linksauraler SNHL und periventrikulärer Leukomalazie nach untergewichtiger (980 g) Frühgeburt in der 28. Schwangerschaftswoche. **A.** NSMM der reizkorrelierten rechts temporalen PICA-Komponente bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  (geglättete EPI-Hintergrundbilder). **B.** Axiale PD-gewichtete SE Sequenz nativ mit leichten Unregelmäßigkeiten der Seitenventrikelkontur und periventrikulärer Gliose.

Es handelte sich um eine 2-jährige, ursprünglich frühgeborene Patientin mit periventrikulärer Leukomalazie (Abb. 14B) sowie gesichertem Restgehör ab 70 dB links und 95 dB rechts. Bei ihr wurde unabhängig von der Datenvorverarbeitung (Glätten mit 4,5 bzw. 7,5 mm) und -analyse nur eine rechtshemisphärische, etwas atypisch lokalisierte auditive Aktivierung nachgewiesen (Abb. 14A). Sie hatte bis zum fMRT-Beginn 80 mg Propofol auf 9 kg Körpergewicht erhalten. Ihr Hörvermögen konnte durch eine Hörgeräteanpassung hergestellt werden.

Bemerkenswert ist, dass die beiden falsch-negativen fMRT-Ergebnisse in Sedierung diejenigen Patienten betrafen, die die höchsten Dosen Propofol benötigten ( $> 9$  mg / kg), und dass der extratympanale fMRT-Promontorialtest in Sedierung nie positiv war. Bei 25 % ( $n = 3$ ) der sediert

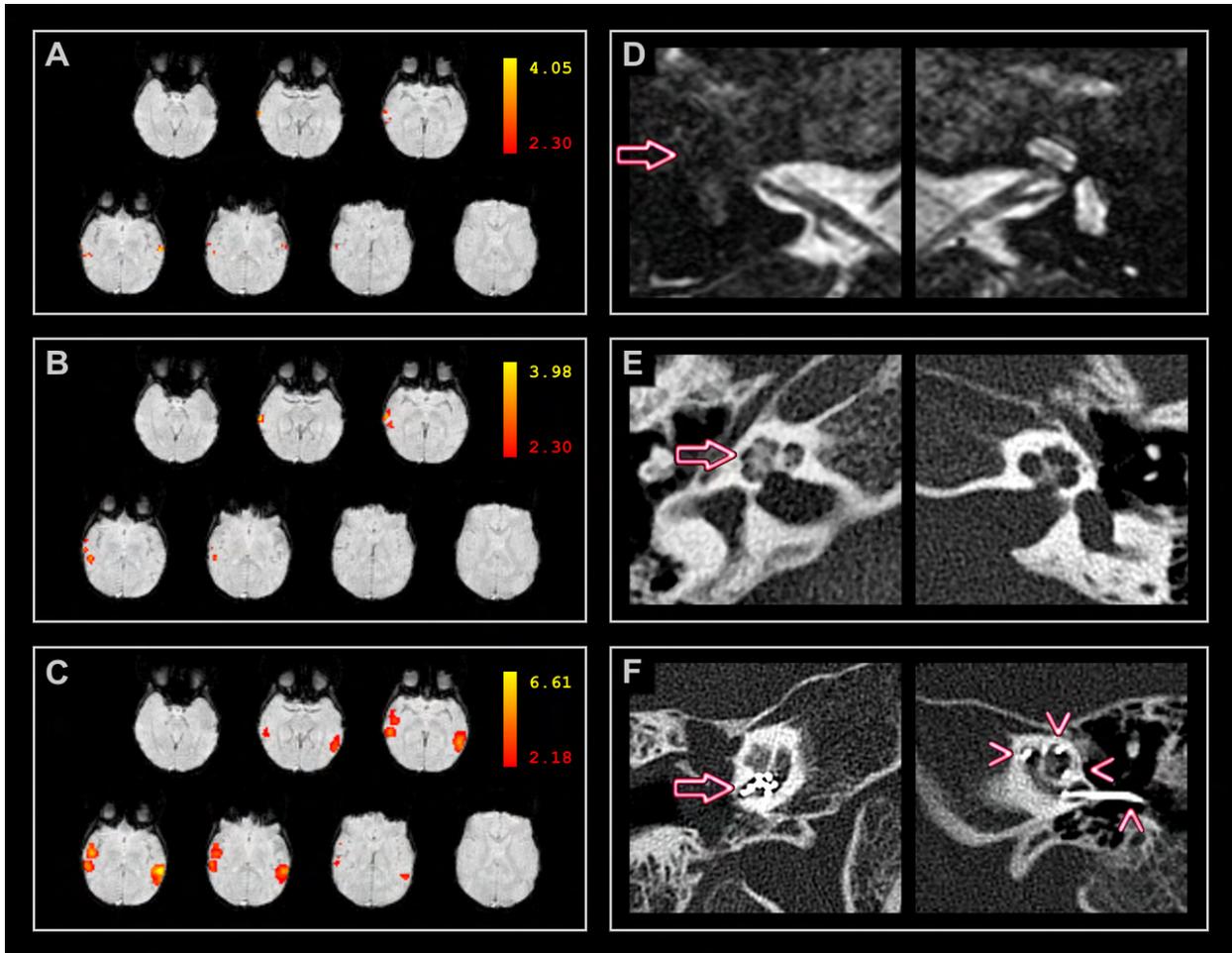
untersuchten Kinder mit binauralem SNHL konnte aufgrund der Vortestungen nicht sicher von einer Resthörigkeit unterhalb der Stimulationsschwellen ausgegangen werden. In einem davon war dann auch keine auditive Aktivierung nachweisbar.

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen die Fälle positiver akustischer fMRT-Testungen in Sedierung bei klinisch nicht sicherem Resthörvermögen: Bei der ersten, 4-jährigen Patientin handelte es sich um ein komplexes Fehlbildungssyndrom, das bei morphologisch unauffälliger Innenohranlage mit einem sensorineuralem Hörverlust beidseits bis mind. 90 dB und unsicherem Resthörvermögen verbunden war. Die Patientin hatte bei einem Körpergewicht von 19 kg bis zum Beginn der fMRT 74 mg Propofol erhalten. Das akustische fMRT bestätigte eine Resthörigkeit. Die entsprechende auditive PICA-Komponente (Abb. 15) folgte den 10 Stimulationszyklen, zeitlich im Mittel jedoch um einen Read-Out phasenverschoben (d.h. erreichte beim 5. statt 4. ausgelesenen Scan das Maximum; s. Abb. 4 und 9). Die Patientin wurde links mit einem CI versorgt und erreichte nach einem Jahr ein gutes Sprachverständnis.



**Abbildung 15.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Objektiver Nachweis von Resthörvermögen unter Sedierung (3,9 mg Propofol / kg Körpergewicht) bei einer 4-jährigen Patientin mit schwerer binauraler SNHL im Rahmen eines komplexen Fehlbildungssyndroms mit kolpocephalen Seitenventrikeln und von rechts gefensterter subependymaler Zyste. NSMM der reizkorrelierten auditiven PICA-Komponente bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$ , gerendert auf ein höheraufgelöstes, koaxial aufgenommenes und ungeglättetes EPI-Hintergrundbild.

Den zweiten Fall illustriert Abbildung 16. Der 3-jährige Junge hatte im Alter von 44 Monaten eine Pneumokokken-Meningoenzephalitis mit Krampfanfällen und einem dann rasch zunehmenden beidseitigen sensorineuralem Hörverlust durchgemacht. Bei Aufnahme im Alter von 47 Monaten blieben die Hörtestungen unter von 90 dB negativ und darüber ohne schlüssiges Ergebnis. Bei fMRT-Beginn hatte der 14 kg schwere Patient 91 mg Propofol appliziert bekommen.



**Abbildung 16.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Objektiver Nachweis von Resthörvermögen unter Propofol-Sedierung (6,5 mg/kg) bei einem 3-jährigen Patienten mit schwerer, binauraler postmeningitischer SNHL vor CI. **A.** FWER-korrigierte GLM-Aktivierungen bei  $p_{(FP)} \leq 0,05$  [rot - gelb] nach Glätten mit 4,5 mm FWHM\*. **B.** Ebenso nach Glätten mit 7,5 mm FWHM\*. **C.** NSMM der reizkorrelierten auditiven PICA-Komponente bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  (jeweils ungeglättetes EP-Hintergrundbild) **D.** Stark T2-gewichtete CISS-Schicht: Verlust des Flüssigkeitssignals in der rechten Schnecke (Pfeil) durch postentzündliche Obliteration des Innenohres **E.** Hochauflöstes Felsenbein-CT: Kalzifikationen der rechten Schnecke (Pfeil) nach Pneumokokken-Meningitis **F.** Hochauflöstes Felsenbein-CT nach CI beidseits: rechtsohrig - insuffiziente Insertion der Elektrode nicht über die basale Schneckenwindung hinaus (Pfeil), linksohrig - regelrecht bis in die Spitze der jetzt auch kalzifizierenden Cochlea eingeführte CI-Elektrode (Pfeilköpfe).

\* Clustering bei generativem Schwellenwert von  $Z > 2,30$ .

Obwohl initial keine morphologischen Hinweise für eine fibröse oder kalzifizierende Obliteration des linken Innenohres vorlagen, entwickelten sich hier innerhalb von drei Wochen nach rechtseitigem CI ebenfalls schnell Verkalkungen.

Die strukturelle MR- und CT-Bildgebung zeigte initial eine Obliteration der rechten Cochlea mit Verlust des Flüssigkeitssignals durch Kalzifizierung (Abb. 16D/E). Die fMRT-Untersuchung demonstrierte im GLM FWER-korrigiert nach Glättung der Daten mit 4,5 mm FWHM bei  $p_{(FP)} \leq$

0,05 zwar angedeutet bilaterale auditive Aktivierungscluster, die jedoch wenig ausgedehnt waren und in diesem Fall nach Glätten mit 7,5 mm FWHM auch nur rechtshemisphärisch bestanden. Gleiche Ergebnisse wurden mit (N)SMM der Z-Statistik des GLM erzielt. Die PICA bestätigte jedoch ein Resthörvermögen mit bilateralen auditiven Aktivierungen nach NSMM bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  in einer singulären Komponente, deren Zeitverlauf hochgradig mit dem erwarteten korrelierte ( $p = 0,00$ ) und die ihr spektrales Maximum scharf abgesetzt bei 10 Zyklen besaß.

Der Patient wurde umgehend zur CI zugelassen, wobei zur Schonung des morphologisch weniger betroffenen linken Ohres zunächst versucht wurde, rechts eine Elektrode zu platzieren. Diese konnte jedoch nicht über den Beginn der basalen Schneckenwindung hinaus geführt werden (siehe Abb. 16F) und erwies sich in der Folge als dysfunktional. Da die postmeningitischen Kalzifizierungen bereits drei Wochen später begannen, auch das linke Ohr zu ergreifen, erhielt der Patient ein zweites CI links. Dessen Elektrode konnte bis zur Cochleaspitze hinauf geschoben werden (siehe Abb. 16F) und mit Hilfe des linken CI erreichte der Junge innerhalb von 6 Monaten ein gutes Einsibler- und Sprachverständnis.

Der letzte Fall unterstreicht nochmals mögliche Vorteile einer PICA gegenüber der klassischen GLM-Analyse. Abschließend wird daher die Sensitivität des objektiven fMRT-Nachweises von Hörvermögen durch Read-Out Auslassungen basierend auf dem NSMM der PICA-Resultaten bei  $p_{(TP)} \geq 0,67$  in Tabelle 3 zusammengefasst.

Untersuchte	mind. monaural sicheres (Rest-)Hörvermögen	fMRT-Sensitivität	gesicherte vollständige Ertaubung	fMRT-Spezifität
normalhörig / wach (n = 60)	n = 60	97 %	keine	entfällt
schwerhörig / wach (n = 36)	n = 33	94 %	n = 2	100 %
schwerhörig / sediert (n = 12)	n = 9	78 %	keine	entfällt

**Tabelle 3.** Akustisches fMRT durch Read-Out Auslassungen: Sensitivität und Spezifität des objektiven Nachweises von (Rest-)Hörvermögen im Untersuchungsgut der Studie.

## 5. Diskussion

Die Arbeit zeigt, dass periodisches Auslassen einer wechselnden Zahl von Read-Outs des EPI zuverlässig in schon 5 Minuten auditive Aktivierungen evoziert und sich zum objektiven fMRT-Nachweis akustischer Stimulierbarkeit allein mit dem Scanner eignet. Um das diagnostisch zu nutzen, wurden der Scannerschall, die Signalstabilität und die Sensitivität des fMRT, auditive Aktivierungen zu detektieren, an relativ großen Gruppen Normal- und Schwerhöriger untersucht.

Konventionelles EPI erzeugt bekanntermaßen extreme hohe Schallpegel von 100 dB und mehr. Sie werden hauptsächlich durch schnell oszillierende Auslesegradienten verursacht. Da die Read-Out Gradientenpulse beim EPI mäandrierend alle Linien im k-Raum innerhalb einer TR aufzeichnen und das Echo Spacing die Zeit für die Aufnahme einer k-Raum-Linie bestimmt, ergibt sich die akustische Read-Out Frequenz von EPI näherungsweise aus dem Kehrwert des doppelten Echo Spacings (zuzüglich der kurzen Pulsdauer des Phasenkodiergradienten, um zur nächsten Linie in Phasenkodierrichtung zu gelangen; siehe Cohen, 1999; Hoiting, 2005). Zusammen mit harmonischen Obertönen liefert dieser Grundfrequenzgipfel einen akustischen Breitbandreiz zwischen 0,5 bis 7 kHz, der den für menschliche Spracherkennung wichtigen und üblicherweise audiographisch getesteten Frequenzbereich abdeckt (Gilbert und Lorenzi, 2006). Schlichtes Weglassen von Read-Outs des EPI eliminiert die damit verbundenen Frequenzen und erniedrigt den Schalldruck bereits um 90 bis 95 %. Entfernen anderer Schallquellen führte nur noch zu einem geringeren Lautstärkeabfall. Obwohl unstetes Schalten der Read-Outs theoretisch selbst bei stetiger Anregung transversale Dephasierungen induzieren könnte, beeinträchtigen reine Read-Out Auslassungen das magnetische Gleichgewicht bei 1,5 Tesla nicht und bei 3 Tesla nur unwesentlich. D.h., fMRT mit Read-Out Auslassungen erfolgt praktisch im Steady-State. Allerdings ist die globale Signalstabilität an jedem Scanner, der fMRT mit (oder ohne) Read-Out Auslassungen implementiert, zu prüfen (siehe Friedman und Glover, 2006). Wird ein Read-Out ausgelassen, klingen Geräusche des letzten bis zu ca. 300 ms im Scanner nach. Schnellere Read-Out Gradienten emittieren lautere Schallpegel von höherer Frequenz und hallen länger nach. Der über die TR akustisch hinausreichende Ausleselärm kann jedoch i.d.R. ignoriert werden, da sein Einfluss auf den erwarteten Zeitverlauf meist zu vernachlässigen und das Echophänomen auch nicht vollständig bzw. von jedem gleich wahrzunehmen sein wird.

Das akustische System reagiert auf die hohen Schallpegel (Sigalovsky und Melcher, 2006), Frequenzgipfel und schichtgebundene Amplitudenmodulation (Giraud et al., 2000) der Read-Out

Geräusche des EPI äußerst empfindlich. Auf längere Reize sind neben andauernden auch phasische Antworten beschrieben (Seifritz et al., 2002; Harms und Melcher, 2003; Harms et al., 2005). Um gleichzeitig beide zu erfassen, ihre Höchstgrenze („ceiling“) und Adaptation aber möglichst zu umgehen, wurden bei kurzer TR maximal zwei EPIs unmittelbar nacheinander ausgelesen und ein sich langsam wiederholendes Paradigma gewählt. So gelang es trotz relativ geringer Read-Out Rate, mit zehn Zyklen in nur ca. 5 Minuten robuste Aktivierungen nachzuweisen, die gut mit der erwarteten Antwort übereinstimmten. Gegenüber Bandettini et al. (1998), Seifritz et al. (2002) oder Bartsch und Specht (2003), die zwei bis fünfmal länger zum Nachweis auditiver Aktivierungen auf EPI-Geräusche benötigten, bzw. auch Mustovic et al. (2003), die für ihre lauten Read-Outs verglichen mit Stille keinerlei Aktivierungen bei Gesunden zeigen konnten, stellt das eine erhebliche, für den klinischen Einsatz wichtige Verbesserung dar.

Bei Normal- (n = 60) bzw. Schwerhörigen mit gesichertem Restgehör (n = 33) konnten durch das akustische fMRT mit Read-Out Auslassungen, das außer dem MR-Scanner keine zusätzliche Ausrüstung zur funktionellen Stimulation benötigt, in 97 bzw. 94 % der Fälle bilateral richtig-positive auditive Aktivierungen detektiert werden. Auf Gruppenebene waren unter Hörgesunden datengetrieben durch tensor-PICA höhere reizkorrelierte Antworten mit stärkerer Gradienten- und Receiverleistung (d.h. höherer Geräuschtransmission durch die Read-Outs und höherem Signal-zu-Rausch Verhältnis der eingesetzten Spule) nachweisbar. Da PICA einer leichten Variabilität der akustischen Reize (durch variables Nachklingen der Read-Outs, individuelle Wahrnehmungsleistung und akustische Dämpfung), irregulären Autokorrelationen und reizkorrelierten (Schreck-)Bewegungen relativ resistent gegenüber ist, kann sie analytisch hier als Goldstandard betrachten werden. Das unterstrich der klinische Fall in Abbildung 16.

Hervorzuheben ist, dass die zwei klinischen Negativkontrollen tatsächlich negativ getestet wurden, und dass der neue fMRT-Test sogar in Dreiviertel der in Propofol-Narkose untersuchten schwerhörigen Kinder (n = 12) sowie bei kortikalen und Marklagerschäden (Abb. 12 u. 14) positive Ergebnisse lieferte. Da in diesen Fällen mit einer dosisabhängigen Unterdrückung auditorischer fMRT-Antworten zu rechnen ist (Dueck et al., 2005), stellen sie keine sicheren klinischen Positivkontrollen dar, auch wenn der oxidative Energiebedarf kortikaler Verarbeitung gerade bei kleinen Kindern unter flacher Narkose auch erhöht sein mag und eventuell größere Neuronenpopulationen einbezieht (Marcar et al., 2004). Betrachtet man nur die in Sedierung untersuchten schwerhörigen Kindern mit gesichertem Restgehör (n = 9), so lag die fMRT-Sensitivität bei immerhin 78 %. Die beiden negativen Ergebnisse betrafen die Patienten, die die

höchsten Dosen an Anästhetikum erhalten hatten. Das stützt die Annahme der dosisabhängigen Attenuierung auditorischer fMRT-Antworten, ohne den positiven Testergebnissen in Sedierung Abbruch zu tun. Insgesamt wurde unter 102 untersuchten Patienten und Probanden nur viermal sicher falsch-negativ getestet, obwohl die Prüfung von mehr als 40 % der Fälle unter den erschwerten Bedingungen eines Hörverlusts stattfand. Das belegt die hohe Zuverlässigkeit der Methode, die unseres Wissens für kein anderes fMRT-Paradigma vergleichbar dokumentiert ist.

Die vier Patienten mit unsicherem Resthörvermögen zeigten in drei Fällen positive fMRT-Ergebnisse, zwei davon in Sedierung. Sie wurden alle mit gutem Erfolg implantiert. (Der negativ Getestete erhielt aus Gründen weiter reichender Behinderungen und eines die Nachsorge in Frage stellenden Umfelds kein CI.) Akustische Reststimulierbarkeit im fMRT kann diagnostisch daher einen mehr als nur plausiblen günstigen Prädiktor vor CI darstellen. Zweifellos ist der Anteil an schwerhörigen Patienten, deren Resthörigkeit nach den etablierten Hörtests inkonklusiv bleibt, nicht sehr groß. Auch kann die Methode kein Ersatz für die detaillierte, frequenz- und ohrselektive Reizung im Rahmen dieser Testungen sein und durch die physiologisch inkomplette Kreuzung der Hörbahnen nur in Fällen einseitig definitiver Ertaubung wie sicher durchtrenntem bzw. fehlendem Hörnerven das Ohr für eine CI bestimmen. Andererseits ist die BERA bei Kindern zeitintensiv, muss z.T. in Narkose durchgeführt werden und liefert gerade dann häufiger keine sehr zuverlässigen Ergebnisse. Der Promontorialtest kann zwar ohrselektiv und kombiniert mit fMRT erfolgen (Bartsch et al., 2002; Bartsch et al., 2006; Biller et al., 2007), bleibt jedoch bei positivem Hörvermögen paradoxerweise oft und nach unseren Erfahrungen in Narkose bislang immer negativ, evtl. bedingt durch die eher unphysiologische Elektrostimulation. Bei Kleinkindern ist seine Interpretation daher meist auf die Beobachtung des Verhaltens bei der Reizung angewiesen - unabhängig davon, ob diese extra- (Knaus et al., 2000) oder transtympanal (Obler et al., 1999; Schmidt et al., 2001 und 2003) appliziert wird.

Angesichts des Nutzens und steigender Zahlen der chirurgischen CI-Versorgung, aber auch von ihren Risiken und Kosten, ist ein objektiv geführter, nicht-invasiver fMRT-Nachweis akustischer Reststimulierbarkeit vor CI daher wertvoll, zumal wenn er schnell und z.T. sogar in Narkose gelingt. Zusammen mit anderen innovativen Techniken wie diffusionsgewichteter Traktographie, die mit „crossing fibres“ Algorithmen die Hörbahn strukturell verfolgen kann (Behrens et al., 2007), vermag die Methode auch bei Verlust jeglicher dynamischer Hörwahrnehmung und effektiv Taubheit gleichkommenden Hebetudo bis 90 dB oder mehr, die Integrität des zentralen auditorischen Systems von scheinbar tauben CI-Kandidaten funktionell zu bestätigen.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird ein neuer fMRT-Test zum objektiven Nachweis von Hörvermögen allein mit dem Scanner vorgestellt. Er stützt sich auf die Geräusche der Read-Out Gradienten des EPI, das die am meisten für fMRT eingesetzte Pulssequenz ist. Durch das schnell oszillierende Auslesen des k-Raums wird sie gleichzeitig zu einer der lautesten überhaupt. Anhand von Schallmessungen wird gezeigt, dass das Weglassen von Read-Outs den Schalldruck des konventionellen EPI um ca. 90 bis 95 % verringert. Ohne das magnetische Äquilibrium relevant zu stören, gestattet periodisches Auslassen einer wechselnden Zahl von Read-Outs, akustisch in nur 5 Minuten zuverlässig Aktivierungen zu evozieren. Diese spiegeln bei geeigneter modellfreier Analyse auf Gruppenniveau auch scannerbezogene Variabilitäten der Geräuschtransmission und spulenbezogene des Receiverrauschens wider. Im Einzelfall waren auditive Aktivierungen bei Hörgesunden und nicht vollständig ertaubten Schwerhörigen mit ca. 95 %iger Sensitivität und in ca. 75 % der Fälle sogar unter Propofol-Narkose nachzuweisen, selbst bei zum Teil sogar deutlichen Schädigungen der grauen oder weißen Substanz. Damit werden die sonst als störend erachteten EPI-Geräusche klinisch nutzbar gemacht. Durch Read-Out Auslassungen kann mit ihnen die akustische Stimulierbarkeit des auditiven Systems belegt werden, und zwar unabhängig vom subjektiven Höreindruck und der Compliance. Da eine solche Reststimulierbarkeit sensorineural die grundsätzliche Integrität der Anteile des zentralen auditorischen Systems vom Innenohr bis zum primären auditiven Cortex bestätigt, ist sie diagnostisch als günstiger Prädiktor vor cochleären Implanationen anzusehen. Das ist vor allem für Fälle mit ansonsten inkonklusiven Hörtestungen bedeutsam, was in Kasuistiken illustriert wird. Welches Ohr von einer cochleären Implanatation profitieren könnte, bleibt dabei durch die physiologisch inkomplette Kreuzung der Hörbahn und die binaurale Repräsentation in der Hörrinde an ohrselektive Reizungen gebunden. Diese können zum Beispiel mit der Elektrostimulation erfolgen, die allerdings in Narkose unseres Wissens bisher noch nicht gelang und die bei Resthörvermögen eher weniger sensitiv als eine akustische Stimulation zu sein scheint. Bei einseitig definitiver Taubheit ist die ohrselektive Reizung auch akustisch möglich.

Beigelegt ist eine CD-ROM mit der Arbeit, den relevanten eigenen Vorpublikationen und einem Audiofile der EPI-Sequenz mit Read-Out Auslassungen (hier 6 Schichten am Ultra-Scanner). Das Material steht auch zum Download zur Verfügung unter:

<http://www.neuroradiologie.uni-wuerzburg.de/download/Decker07Bartsch.zip>

## 7. Referenzen

- Amaro, E. Jr., Williams, S.C., Shergill, S.S., Fu, C.H., MacSweeney, M., Picchioni, M.M., Brammer, M.J., McGuire, P.K., 2002. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: Current strategies and future prospects. *J. Magn. Reson. Imaging* 16, 497-510.
- Bandettini, P.A., Jesmanovic, A., Van Kylen, J., Birn, R.M., Hyde, J.S., 1998. Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magn. Reson. Med.* 39, 410-6.
- Bartsch, A.J., Knaus, C., Günthner-Lengsfeld, T., Müller, J., Bendszus, M., Homola, G., Solymosi, L., Zimmerling, M., Teissl, C., Kremser, C., Preibisch, C., Hofmann, E., 2002. Funktionelle Kernspinresonanz der Hörbahn vor cochleären Implantationen. *RoeFo Fortschr Röntgenstr* 174, 789–90.
- Bartsch, A.J., Specht, K., 2003. Detection of the scanner's genuine gradient noise by functional echo planar imaging. *Riv. Neuroradiol.* 16, 995-1000.
- Bartsch, A.J., Homola, G., Biller, A., Solymosi, L., Bendszus, M., 2006. Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. *J. Magn. Reson. Imaging* 23, 921-32.
- Bartsch, A.J., Homola, G., Thesen, S., Sahmer, P., Keim, R., Beckmann, C.F., Biller, A., Knaus, C., Bendszus, M., 2007. Scanning for the scanner: fMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging. *NeuroImage* 35, 234-43.
- Beckmann, C.F., Jenkinson, M., Smith, S.M., 2003a. General multilevel linear modelling for group analysis in fMRI. *NeuroImage* 20, 1052-63.
- Beckmann, C., Woolrich, M., Smith, S.M., 2003b. Gaussian / Gamma mixture modelling of ICA/GLM spatial maps. In *Ninth Int. Conf. on Functional Mapping of the Human Brain*.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2004. Probabilistic independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 23, 137-152.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2005. Tensorial Extensions of independent Component Analysis for multisubject fMRI Analysis. *NeuroImage* 25, 294-311.
- Behrens, T., Berg H.J., Jdabdi, S., Rushworth, M.F., Woolrich, M.W., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 34, 144-55.
- Belin, P., Zatorre, R.J., Hoge, R., Evans, A.C., Pike, B., 1999. Event-related fMRI of the auditory cortex. *NeuroImage* 10, 417-29.
- Bilecen, D., Radu, E.W., Scheffler, K., 1998. The MR tomograph as a sound generator: fMRI tool for the investigation of the auditory cortex. *Magn. Reson. Med.* 40, 934-7.
- Biller, A., Bartsch, A., Knaus, C., Müller, J., Solymosi, L., Bendszus, M., 2007. Neuroradiological imaging in patients with sensorineural hearing loss prior to cochlear implanatation. *RoeFo Fortschr Röntgenstr* 2007, Epub ahead of print.
- Cohen, M.S., 1999: Echo-planar imaging and functional MRI. In: Moonen, C.T.W., and Bandettini, P.A. (Eds.): *Functional MRI*. Springer, Berlin.
- Counter, S.A., Olofsson, A., Grahn, H.F., Borg, E., 1997. MRI acoustic noise: sound pressure and frequency analysis. *J. Magn. Reson. Imaging* 7, 606-11.
- De Zwart, J.A., Van Gelderen, P., Kellman, P., Duyn, J.H., 2002. Reduction of gradient acoustic noise in MRI using SENSE-EPI. *NeuroImage* 16, 1151-5.
- Dueck, M.H., Petzke, F., Gerbershagen, H.J., Paul, M., Hesselmann, V., Girnus, R., Krug, B., Sorger, B., Goebel, R., Lehrke, R., Sturm, V., Boerner, U., 2005. Propofol attenuates responses of the auditory cortex to acoustic stimulation in a dose-dependent manner: a fMRI study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 49, 784-91.
- Eickhoff, S., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K., 2005. A new SPM Toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25, 1325-35.
- Everitt, B., Bullmore, E., 1999. Mixture model mapping of brain activation in functional magnetic resonance images. *Hum. Brain Mapp.* 7, 1-14.
- Frieman, L., Glover, G.H., 2006. Report on a multicenter fMRI quality assurance protocol. *J. Magn. Reson. Imaging* 23, 827-39.
- Fox, P.T., Lancaster, J.L., 1994. Neuroscience on the net. *Science* 266, 994-6.
- Gilbert, G., Lorenzi, C., 2006. The ability of listeners to use recovered envelope cues from speech fine structure. *J. Acoust. Soc. Am.* 119, 2438-44.

- Giraud, A.L., Lorenzi, C., Ashburner, J., Wable, J., Johnsrude, I., Frackowiak, R., Kleinschmidt, A., 2000. Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *J. Neurophysiol.* 84, 1588-98.
- Hall, D.A., Haggard, M.P., Akeroyd, M.A., Palmer, A.R., Summerfield, A.Q., Elliott, M.R., Gurney, E.M., Bowtell, R.W., 1999. "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 7, 213-23.
- Hall, D.A., Haggard, M.P., Summerfield, A.Q., Akeroyd, M.A., Palmer, A.R., Bowtell, R.W., 2001. Functional magnetic resonance imaging measurements of sound-level encoding in the absence of background scanner noise. *J. Acoust. Soc. Am.* 109, 1559-70.
- Haller, S., Bartsch, A.J., Radue, E.W., Klarhofer, M., Seifritz, E., Scheffler, K., 2005. Effect of fMRI acoustic noise on non-auditory working memory task: Comparison between continuous and pulsed sound emitting EPI. *Magma* 18, 263-71.
- Harms, M.P., Melcher, J.R., 2002. Sound repetition rate in the human auditory pathway: Representations in the waveshape and amplitude of fMRI activation. *J. Neurophysiol.* 88, 1433-50.
- Harms, M.P., Melcher, J.R., 2003. Detection and quantification of a wide range of fMRI temporal responses using a physiologically-motivated basis set. *Hum. Brain Mapp.* 20, 168-83.
- Harms, M.P., Guinan, J.J., Sigalovsky, I.S., Melcher, J.R., 2005. Short-term sound temporal envelope characteristics determine multisecond time patterns of activity in human auditory cortex as shown by fMRI. *J. Neurophysiol.* 93, 210-22.
- Hartvig, N., Jensen, J., 2000. Spatial mixture modelling of fMRI data. *Hum. Brain Mapp.* 11, 233-48.
- Hofmann, E., Preibisch, C., Knaus, C., Müller, J., Kremser, C., Teissl, C., 1999. Noninvasive direct stimulation of the cochlear nerve for functional MR imaging of the auditory cortex. *AJNR* 20, 1970-2.
- Jenkinson, M., Bannister, P.R., Brady, M., Smith, S.M., 2002. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 17, 825-41.
- Knaus, C., Hofmann, E., Mueller, J., Teissl, C., Preibisch, C., 2000. Functional magnetic resonance tomography of the auditory cortex during noninvasive stimulation of the cochlear nerve. *Adv. Otorhinolaryngol.* 57, 224-8.
- Loenneker, T., Hennel, F., Ludwig, U., Hennig, J., 2001. Silent BOLD imaging. *Magma* 13, 76-81.
- Marcar, V.L., Strassle, A.E., Loenneker, T., Schwarz, U., Martin, E., 2004. The influence of cortical maturation on the BOLD response: an fMRI study of visual cortex in children. *Pediatr. Res.* 56, 967-74.
- Mathiak, K., Rapp, A., Kircher, T.T., Grodd, W., Hertrich, I., Weiskopf, N., Lutzenberger, W., Ackermann, H., 2002. Mismatch responses to randomized gradient switching noise as reflected by fMRI and whole-head magnetoencephalography. *Hum. Brain Mapp.* 16, 190-5.
- Mazard, A., Mazoyer, B., Etard, O., Tzourio-Mazoyer, N., Kosslyn, S.M., Mellet, E., 2002. Impact of fMRI acoustic noise on the functional anatomy of visual mental imagery. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 172-86.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., Zilles, K., 2001. Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage* 13, 684-701.
- Mustovic, H., Scheffler, K., Di Salle, F., Esposito, F., Neuhoff, J.G., Hennig, J., Seifritz, E., 2003. Temporal integration of sequential auditory events: silent period in sound pattern activates human planum temporale. *NeuroImage* 20, 429-34.
- Nielsen, F.A., Hansen, L.K., 2000. Experiences with Matlab and VRML in functional neuroimaging visualizations. *Visualization Development Environments*, Plasma Physics Laboratory, Princeton, New Jersey, USA, April 27-28, 2000.
- Nielsen, F.A., Hansen, L.K., 2002. Automatic anatomical labelling of Talairach coordinates and generation of volumes of interest via the BrainMap database. *NeuroImage*, 16(2), presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-Rom.
- Obler, R., Köstler, H., Weber, B.P., Mack, K.F., Becker, H., 1999. Safe electrical stimulation of the cochlear nerve at the promontory during functional magnetic resonance imaging. *Magn. Res. Med.* 42, 371-8.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrasts dependent on blood oxygenation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 9868-72.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A.C., 1995. Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 5803-7.
- Price, C., Wise, R., Ramsay, S., Friston, K., Howard, D., Patterson, K., Frackowiak, R., 1992. Regional response differences within the human auditory cortex when listening to words. *Neurosci. Lett.* 146, 179-82.

- R Development Core Team, 2006. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing (ISBN 3-900051-07-0).
- Ramsay, J.O., Silverman, B.W., 1997. Functional Data Analysis. Springer, New York.
- Ravicz, M.E., Melcher J.R., Kiang N.Y., 2000. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *J. Acoust. Soc. Am.* 108, 1683-96.
- Ravicz, M.E., Melcher, J.R., 2001. Isolating the auditory system from acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *J. Acoust. Soc. Am.* 109, 216-31.
- Schmidt, A.M., Weber, B.P., Becker, H., 2001. Functional magnetic resonance imaging of the auditory cortex as a diagnostic tool in cochlear implant candidates. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 11, 297-304.
- Schmidt, A.M., Weber, B.P., Vahid, M., Zacharias, R., Neuburger, J., Witt, M., Lenarz, T., Becker, H., 2003. Functional MR imaging of the auditory cortex with electrical stimulation of the promontory in 35 deaf patients before cochlea implantation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 201-7.
- Schwarzbauer, C., Davis, M.H., Rodd, J.M., Johnsrude, I., 2006. Interleaved silent steady state (ISSS) imaging: A new sparse imaging method applied to auditory fMRI. *NeuroImage* 29, 774-782.
- Seifritz, E., Esposito, F., Hennel, F., Mustovic, H., Neuhoff, J.G., Bilecen, D., Tedeschi, G., Scheffler, K., Di Salle, F., 2002. Neural processing in the human auditory cortex. *Science* 297, 1706-8.
- Seifritz, E., Di Salle, F., Esposito, F., Herdener, M., Neuhoff, J.G., Scheffler, K., 2006. Enhancing BOLD response in the auditory system by neurophysiologically tuned fMRI sequence. *NeuroImage* 29, 1013-22.
- Sigalovsky, I.S., Melcher, J.R., 2006. Effects of sound level on fMRI activation in human brainstem, thalamic and cortical centers. *Hear. Res.* 215, 67-76.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image and analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23, 208-19.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Miller, K.L., Woolrich, M.W., 2006. Meaningful Design and Contrast Estimability in FMRI. *NeuroImage* 34, 127-36.
- Talavage, T.M., Edmister, W.B., Ledden, P.J., Weisskoff, R.M., 1999. Quantitative assessment of auditory cortex responses induced by imager acoustic noise. *Hum. Brain Mapp.* 7, 79-88.
- Thesen, S., Heid, O., Mueller, E., Schad, L.R., 2000. Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI. *Magn. Reson. Med.* 44, 457-65.
- Tomasi, D., Caparelli, E.C., Chang, L., Ernst, T., 2005. FMRI-acoustic noise alters brain activation during working memory tasks. *NeuroImage* 27, 377-86.
- Woolrich, M.W., Ripley, B.D., Brady, M., Smith, S.M., 2001. Temporal autocorrelation in univariate linear modelling of FMRI data. *NeuroImage* 14, 1370-86.
- Woolrich, M.W., Behrens, T.E., Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2004. Multi-level linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage* 21, 1732-47.
- Woolrich, M.W., Behrens, T.E., Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2005. Mixture models with adaptive spatial regularisations for segmentation with an application to fMRI data. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24, 1-11.
- Worsley, K.J., Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., 1992. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12, 900-18.