



Herausragende Masterarbeiten

Autor*in

Denise Merz

Studiengang

Medizinische Physik, M.Sc.

Masterarbeitstitel

150-Wasser PET Studien zur Sprachverarbeitung bei Patienten mit auditorischem Implantat – Relevanz des Aufnahmeintervalls und der Blutflussquantifizierung für die Analyse mittels Statistical Parametric Mapping

R
TU
P

Distance and Independent
Studies Center
DISC

**Rheinland-Pfälzische Technische Universität
Kaiserslautern-Landau**

Fernstudium Medizinische Physik

Masterarbeit

**¹⁵O-Wasser PET Studien zur Sprachverarbeitung bei Patienten mit
auditorischem Implantat – Relevanz des Aufnahmeintervalls und der
Blutflussquantifizierung für die Analyse mittels Statistical Parametric Mapping**

von

B. Eng. Denise Merz

Betreuer:

Herr Prof. Dr. Georg Berding

Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich diese Masterarbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Denise Merz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	4
2.1 Nuklearmedizinische Diagnostik	4
2.1.1 Physikalische Grundlagen	4
2.1.2 Die PET/CT	7
2.1.3 PET-Aktivierungsstudien mit ^{15}O -Wasser	8
2.2 Medizinischer Exkurs	8
2.2.1 Das Hörsinnesorgan	9
2.2.1.1 Die Cochlea	9
2.2.1.2 Die Hörbahn	11
2.2.1.3 Auditorischer Cortex	12
2.2.2 Sprachverarbeitung im Gehirn	13
2.2.3 Das Cochlea-Implantat	14
2.2.4 Blutgefäßanatomie des Gehirns	15
2.2.5 Zerebraler Blutfluss	16
2.2.5.1 Invasive Messverfahren	17
2.2.5.2 Nicht-invasive Messverfahren	17
2.2.5.3 Regionaler zerebraler Blutfluss	19
3 Probanden und Methoden	21
3.1 Rekrutierung der Probanden	21
3.2 Datenakquisition und Rekonstruktion	22
3.2.1 Erster Studientermin – Probandencharakterisierung	22
3.2.2 Zweiter Studientermin – Geräte und Stimulationsprozedur	22
3.2.3 Ablauf der Injektion	25
3.3 Auswertungsverfahren und Datenanalyse	27
3.3.1 Analyse der Aufnahmezeitintervalle mittels SPM	27
3.3.2 Bestimmung des regionalen Blutflusses mittels kinetischer Modellierung in PMOD	29

3.3.2.1	Partialvolumenkorrektur	29
3.3.2.2	Räumliche Normalisierung der Hirn-PET und Definition der VOI zur Inputfunktionsbestimmung	30
3.3.2.3	Kinetische Modellierung	33
3.4	Statistische Auswertung der Ergebnisparameter	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Hörtests und Sprachtests	35
4.2	Einfluss des Aufnahmezeitintervalls	36
4.3	Ergebnisse der Blutflussquantifizierung	40
5	Diskussion	47
5.1	Bedeutung des Aufnahmezeitintervalls	47
5.2	Blutflussquantifizierung	48
6	Zusammenfassung und Ausblick	51
	Abkürzungsverzeichnis	53
	Abbildungsverzeichnis	54
	Tabellenverzeichnis	57
	Literaturverzeichnis	59
	Anhang	63
A.1	Weitere Abbildungen zu Methoden und Ergebnissen	63
A.2	Tabellenanhang	65
	Danksagung	67

1 Einleitung

Die Nuklearmedizin dient der Diagnostik und Therapie und bedient sich dabei molekularer Methoden. Im Rahmen der Diagnostik ist es z. B. ein Hauptziel metabolische Prozesse darzustellen. Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren sind u. a. für onkologische, neurologische und endokrinologische Erkrankungen von Relevanz, können jedoch auch bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie zur Entzündungsdiagnostik angewandt werden. Die dabei verwendeten Radiopharmazeutika werden dem Patienten in der Regel intravenös, bei speziellen Untersuchungen jedoch auch oral oder lokal verabreicht.

Je nach diagnostischer Fragestellung wird ein Radiopharmakon (als Tracer/Spürsubstanz) ausgewählt, welches sich im jeweiligen Gewebe nach einem interessierenden (patho-)physiologischen Mechanismus anreichert. Beispielsweise ^{15}O -Wasser als frei diffusibler Blutflussmarker ermöglicht u. a. die funktionelle Untersuchung des Gehirns. Seit Jahrzehnten gehören daher ^{15}O -Wasser Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Aktivierungsstudien in Klinik und Forschung zu einer etablierten Methode zur Diagnostik der zentralen Hörverarbeitung bei Patienten mit auditorischen Implantaten [1]. Zu den auditorischen Implantaten zählen z. B. Cochlea-Implantate (CI), Hirnstammimplantate (engl. *Auditory brainstem implants*, ABI) oder Mittelhirnimplantate (engl. *Auditory midbrain implants*, AMI). Diese können bei Menschen mit hochgradiger Schwerhörigkeit oder Taubheit entsprechend der zugrundeliegenden Ursache (z. B. Innenohrschwerhörigkeit beim CI) implantiert werden, um über eine elektrische Stimulation eine Hörwahrnehmung zu erreichen. Da bei Patienten mit einem auditorischen Implantat auf Grund der Risiken und von Artefakten im Magnetfeld nur sehr beschränkt eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Diagnostik genutzt werden kann, ist die geringe Strahlenexposition durch eine PET bei Implantatnutzern gerechtfertigt [2]. Eine weitere Möglichkeit zur funktionellen Untersuchung des Gehirns wäre die Elektroenzephalographie (EEG), welche der PET jedoch in der räumlichen Auflösung deutlich unterlegen ist.

Durch den erheblichen technologischen Fortschritt (u. a. bzgl. Sensitivität und räumlicher Auflösung), der bei den PET-Geräten in den letzten Jahren erzielt wurde, bieten sich jetzt neue Möglichkeiten für die Diagnostik [3]–[5]. Die Steigerung regionaler neuronaler Aktivität infolge auditorischer Stimulation gegenüber einer Untersuchung in Ruhe kann durch die (relative) Zunahme der Anreicherung von ^{15}O -Wasser nachgewiesen werden [2], [6]. Zwischen hierzu publizierten Studien gibt es jedoch eine erhebliche Variabilität hinsichtlich des Zeitintervalls über den die Tracer-Anreicherung nach der Applikation erfasst wurde. Diese reicht von 60 s [7] bzw. 90 s [8] nach Erscheinen der Aktivität im Großhirn bis hin zu 120 s

nach Applikation des Tracers [9]. Grundsätzlich liegt hinsichtlich der Aufnahmedauer ein Zielkonflikt vor: Frühe kurze Aufnahmen vermeiden, dass Aktivierungen mit hohem Fluss infolge Tracer Washouts bei längerer Aufnahme nicht erkannt werden, beinhalten jedoch das Risiko, die Aktivierung infolge des Rauschens in low-count Daten zu übersehen [6]. Letzteres ist bei einer längeren Aufnahmedauer zwar nicht der Fall, aber das Aktivierungssignal wird ggf. durch den höheren Washout in aktivierten Arealen kompromittiert. Vor dem Hintergrund neuerer deutlich sensitiverer PET-Scanner stellt sich die Frage, ob mit einer kürzeren Aufnahmedauer von z. B. 45 s nach Injektion ein günstigerer Kompromiss mit hinreichend niedrigem Rauschen und nicht kompromittiertem Aktivierungssignal gefunden werden kann.

Zusätzlich ermöglicht der zeitliche Verlauf der Aktivitätsanreicherung im Gehirn bei Kenntnis des Tracerangebots über die Zeit (Inputfunktion) eine absolute Quantifizierung des regionalen zerebralen Blutflusses (engl. *Regional cerebral blood flow*, rCBF) in ml/100g/min [6]. Früher wurde die Inputfunktion durch arterielle Blutentnahmen bestimmt [10]. Für die klinische Diagnostik und Forschung an größeren Probandengruppen ist dies jedoch zu invasiv. Aufgrund der höheren räumlichen Auflösung der neuen PET-Gerätegenerationen ist grundsätzlich zu erwarten, dass die Messverluste für kleine Objekte (Partialvolumeneffekt) so weit begrenzt werden können, dass die Inputfunktion aus den im Bilddatensatz enthaltenen Gefäßen (*A. carotis*) entnommen und die Quantifizierung damit durchgeführt werden kann [11], [12]. Die Durchführbarkeit und Vorteile der absoluten Quantifizierung gegenüber der Verwendung von Anreicherungswerten in einem fixierten Zeitintervall sind für Studien des auditorischen Systems noch nicht geklärt.

In der vorliegenden Masterarbeit wurden Machbarkeit und Vorteile von verschiedenen Aufnahmezeitintervallen, sowie einer quantitativen Analyse von Blutflusswerten für Aktivierungsstudien des auditorischen Systems bei einer kleinen Zahl von CI-Nutzern mit unterschiedlicher Hörperformance/zu erwartender Aktivierung evaluiert. Dafür wurden die PET-Daten sogenannter „good performer“ und „poor performer“ zunächst individuell analysiert. Die Beurteilung der Performance erfolgte über das Sprachverstehen im Störgeräusch (HSM-Satztest), bei dem die Probanden entweder $\geq 70\%$ oder $\leq 30\%$ verstehen [13]. Eine Unterscheidung bzw. Auswertung zwischen den Gruppen findet in der vorliegenden Masterarbeit nicht statt. Um den Ergebnissen jedoch eine breitere Gültigkeit zu geben, ist es von Vorteil, ein Spektrum unterschiedlicher CI-Nutzer mit unterschiedlicher Hörperformance zu inkludieren.

Die Analyse des Aufnahmezeitintervalls wurde mittels Statistical Parametric Mapping (SPM) durchgeführt, die Blutflussquantifizierung mittels PMOD Software. Die mit diesen Verfahren individuell ermittelten Werte wurden anschließend weiter statistisch analysiert.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in Kapitel 2 mit dem bisherigen Wissensstand über die Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie

(PET/CT) und Untersuchungen mit ^{15}O -Wasser. Außerdem werden Einblicke in die Anatomie und Funktion des Innenohrs gegeben, sowie eine kurze Einführung in die Welt der auditorischen Implantate – genauer gesagt dem CI. In Kapitel 3 wird der Studienaufbau mit zwei Studienterminen, sowie der zugehörige PET-Untersuchungsaufbau dargestellt. Außerdem werden die Probanden, die an der Studie teilgenommen haben näher charakterisiert. Zusätzlich werden die in dieser Masterarbeit verwendeten Auswertungsverfahren SPM und PMOD Software genauer vorgestellt. Die Ergebnisse mit unterschiedlichen Aufnahmezeitintervallen und der Blutflussquantifizierung werden in Kapitel 4 dargestellt und in Kapitel 5 diskutiert. Eine Zusammenfassung der neu gewonnenen Erkenntnisse, sowie ein Ausblick auf die sich daraus ergebenden Empfehlungen und weiteren Fragestellungen findet sich abschließend in Kapitel 6.

2 Grundlagen

Dieses Kapitel befasst sich mit den physikalischen Grundlagen der Nuklearmedizin, dem aktuellen Wissensstand zur kombinierten PET/CT, sowie insbesondere der damit möglichen funktionellen Untersuchung des Gehirns. Da diese Masterarbeit zusätzlich einen medizinischen Schwerpunkt besitzt und im speziellen die auditive Verarbeitung von Interesse ist, gibt dieses Kapitel auch einen kurzen Einblick in die Funktionsweise des Hörsinnesorgans, insbesondere des Innenohrs, sowie der Reizweiterleitung zum Gehirn. Als eine Therapiemöglichkeit beim Ausfall des Innenohrs wird die Verarbeitung und funktionsweise beim Hören mit einem auditorischen Implantat – dem CI – vorgestellt. Neben den Grundlagen für die Quantifizierung des zerebralen Blutflusses mittels PET enthält dieses Kapitel noch einen kleinen Exkurs in die Anatomie der Blutversorgung des Gehirns.

2.1 Nuklearmedizinische Diagnostik

Bei der nuklearmedizinischen Diagnostik handelt es sich um ein medizinisches Fachgebiet, welches auf dem Einsatz von radioaktiv markierten Substanzen, sogenannten Radiopharmaka, beruht. Zu der nuklearmedizinischen Diagnostik gehören die zweidimensional abbildende Szintigraphie und die beiden tomographischen bildgebenden Verfahren Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (engl. *single photon emission computed tomography*, SPECT), sowie die bereits erwähnte PET. Bei der PET handelt es sich um eines der wichtigsten bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin. Heutzutage wird es ausschließlich in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) oder der Magnetresonanztomographie (PET/MRT) angewandt. [14]. Im Folgenden liegt der Fokus auf der PET/CT, da in dieser Masterarbeit Daten von einem solchen Gerät ausgewertet wurden.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Bei Radioaktivität handelt es sich um die spontane Umwandlung instabiler Atomkerne in stabile Atomkerne. Dabei werden ionisierende Strahlen ausgesandt. Dieser Prozess wird auch als radioaktiver Zerfall bezeichnet [15].

In der PET-Bildgebung wird die Positronenemission, auch β^+ -Zerfall genannt, oder genauer gesagt die dabei sekundär entstehende γ -Strahlung, genutzt. Dabei wandelt sich zunächst im Kern des Ausgangsisotopes ein Proton in ein Neutron um und ein Positron wird emittiert. Dieses reagiert mit einem in der Umgebung liegenden Elektron (Annihilation). Mit der PET wird der Ort dieser Reaktion abgebildet, an dem die entstehende sogenannte Vernichtungsstrahlung entsteht.

Bei der Umwandlung eines Protons in ein Neutron erfährt das entstehende Positron eine kontinuierliche Verteilung der kinetischen Energie. Das Positron reagiert durch Ionisationsprozesse allerdings schnell mit der umliegenden Materie. Durch

Stöße verliert es an Energie und vernichtet sich schließlich mit einem Elektron. Dabei findet eine Umwandlung in Strahlungsenergie statt, bei welcher gleichzeitig zwei γ -Quanten mit einer Energie von 511 keV, der massenäquivalenten Ruheenergie des Positrons und Elektrons (gemäß $E = mc^2$), entstehen, welche sich in entgegengesetzter Richtung voneinander entfernen (siehe Abb. 2.1) [14].

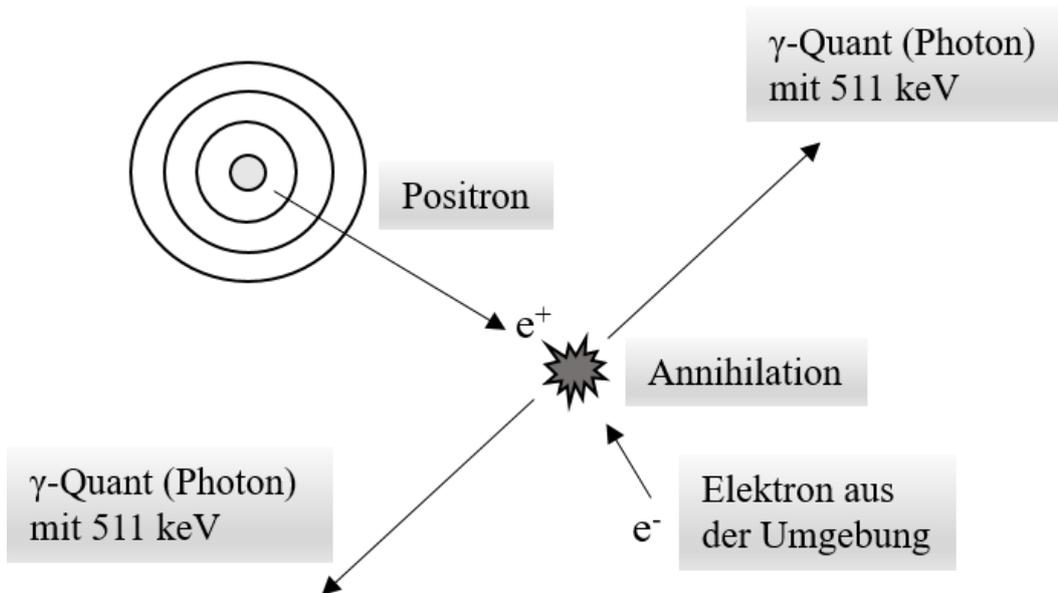


Abb. 2.1 Vernichtungsstrahlung eines Positrons mit einem Elektron.

Durch einen ringförmig aufgebauten Detektor können die zwei zeitgleich abgestrahlten γ -Quanten durch eine koinzidente Messung detektiert werden (siehe Abb. 2.2). Dabei liegt der Ringdurchmesser der Geräte zwischen 80 und 90 cm. Für die Bildgebung wird ein transaxiales Messfeld genutzt, welches ca. 15 % kleiner ist als der Detektorring. Als axiale Tiefe wurden bis vor wenigen Jahren Werte zwischen 16 und 25 cm erreicht, in den letzten Jahren wurden jedoch Teilkörper- und sogar Ganzkörperscanner entwickelt, mit Tiefen von 106 cm bzw. sogar 194 cm. Im gesamten Messfeld werden alle γ -Quanten detektiert und auf Koinzidenz geprüft. Die dabei gefundenen koinzidenten Ereignispaare bilden die sogenannte *Line of Response* (LOR), wobei die messtechnische Genauigkeit bei wenigen hundert Picosekunden liegt. Dies ist vor allem bei der Bildrekonstruktion entscheidend, da sich durch die präzisere Ortszuordnung ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis ergibt [14]. Bei größerer Scannertiefe finden sich mehr Koinzidenzen, was einen weiteren Zugewinn an Sensitivität bedeutet [16]. Moderne PET-Scanner nutzen zusätzlich die *Time-of-Flight* (TOF)-Technologie, bei der die Differenz der Flugzeiten zweier gegenüber einschlagenden γ -Quanten gemessen wird. Dadurch wird die Lokalisation und Darstellung nochmals verbessert [17].

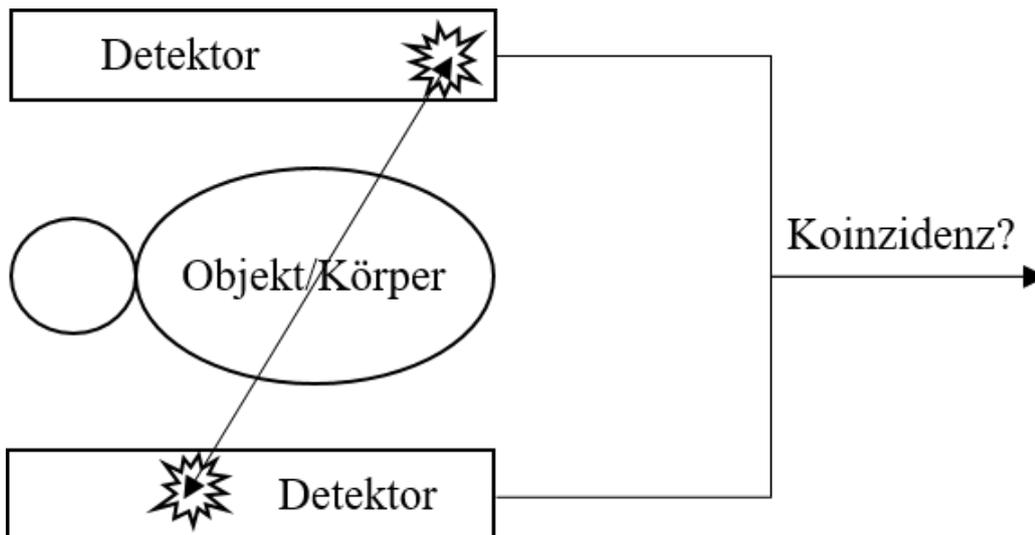


Abb. 2.2 Die durch die Vernichtungsstrahlung entstehenden Photonen werden in einem Winkel von 180° emittiert und von zwei gegenüberliegenden Detektoren detektiert.

Um die Korrektheit bei der PET-Messung zu gewährleisten, müssen jedoch noch weitere Faktoren berücksichtigt werden. Dabei sind insbesondere Schwächungs-, Streustrahlen-, und Partialvolumenkorrekturen entscheidend [14]. Da in dieser Masterarbeit Partialvolumeneffekte eine besondere Rolle spielen, soll im Folgenden dieser Punkt im Fokus stehen. Bei Partialvolumeneffekten handelt es sich um Effekte, die durch die begrenzte räumliche Auflösung auftreten. Hat eine darzustellende Struktur eine Größe, welche kleiner ist als das 2- bis 3-Fache des Auflösungsvermögens (gemessen als Halbwertsbreite, engl. *full width at half maximum*, FWHM), tritt der Partialvolumeneffekt auf. Das bedeutet, dass diese Strukturen, abhängig von der Aktivitätskonzentration der umliegenden Regionen, in ihrer Aktivitätskonzentration entweder unter- oder überschätzt werden. Wie stark dieser Effekt auftritt, ist vom räumlichen Auflösungsvermögen des Systems, sowie der realen Aktivitätsverteilung abhängig [14]. Soll die Aktivitätskonzentration in einer Struktur mit gegenüber der Umgebung erhöhter Konzentration mittels *Region-of-Interest* (ROI) bzw. *Volume-of-Interest* (VOI) gemessen werden, ist es essentiell, die Größe der Struktur und die Auflösung des rekonstruierten Bildes zu kennen. Ist eine Struktur so klein, dass mit der um diese definierten ROI/VOI Partialvolumeneffekte auftreten, so können diese minimiert werden, indem die ROI/VOI kleiner definiert wird. Wird die ROI/VOI-Größe verkleinert, reduziert sich also das Ausmaß der Unterschätzung der Aktivitätskonzentration, allerdings kann sich hierbei das statistische Rauschen relevant erhöhen. Daher ist anstelle einer Verkleinerung der ROI/VOI die Verwendung eines entsprechenden Korrekturfaktors, der wie bereits geschrieben abhängig von der räumlichen Auflösung als auch den Abmessungen des Objektes ist, der geeignetere Weg, Partialvolumeneffekte zu korrigieren. Trotzdem bleibt es auch bei dieser Art der Korrektur bei einer Abschätzung [18].

2.1.2 Die PET/CT

Bei der PET/CT handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren aus dem Bereich der Nuklearmedizin zur Erzeugung von Schichtbildern des menschlichen Körpers [14]. Bei dieser Kombination handelt es sich um ein wichtiges Untersuchungsverfahren für neurologische und onkologische Erkrankungen [19]. Dabei werden die herkömmliche strukturelle (CT) und die funktionell-metabolische Bildgebung (PET) kombiniert, so dass Informationen über die Morphologie und gleichzeitig die Funktion der Organe und Gewebe gewonnen werden können (siehe Abb. 2.3) [6], [19].

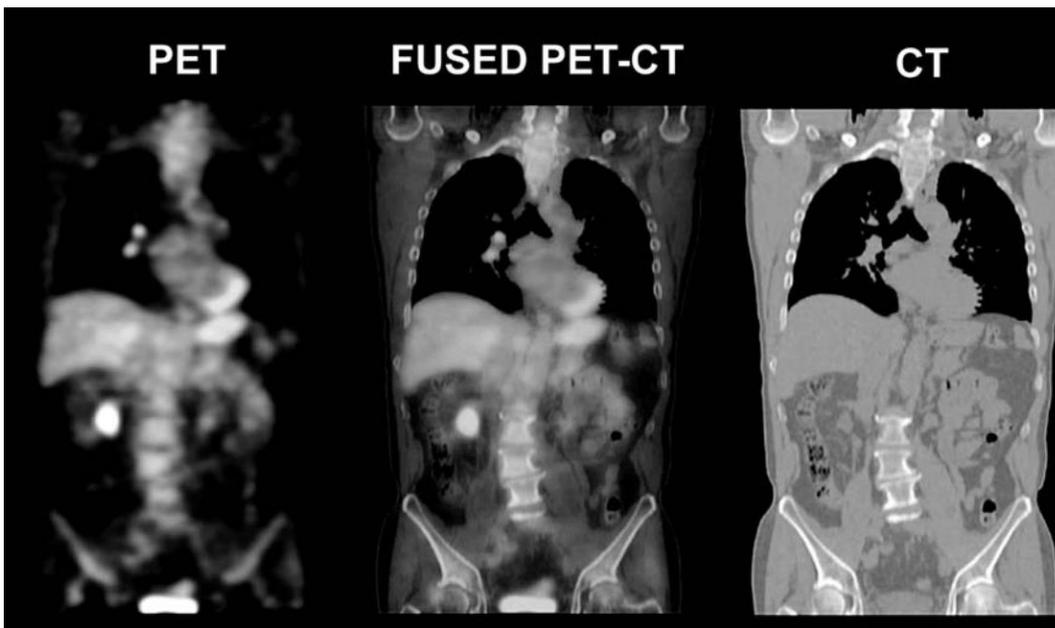


Abb. 2.3 Die linke Abbildung zeigt ein reines PET Bild, die rechte Abbildung das CT Bild und die mittlere Abbildung das fusionierte PET CT Bild [18].

Im Fokus steht dabei nicht die Organanatomie, sondern die funktionelle oder molekulare Charakterisierung von Organen, Teilen von diesen bzw. von Geweben. Nach Gabe eines radioaktiven Tracers wird die Verteilung im Patienten gemessen. Ein Tracer (Radiopharmakon) besteht aus einem Pharmakon, welches für die Verteilung im Organismus verantwortlich ist, und einem Radioisotop (z. B. ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N oder ^{15}O) durch das die Verteilung von außen gemessen werden kann. Als Radionuklide werden im Idealfall reine γ -Strahler ohne β^+ -Anteil verwendet, da γ -Strahlung im Vergleich zu β -Strahlung strahlenbiologisch günstiger ist. Um die Strahlenexposition der Patienten möglichst gering zu halten, ist andererseits eine kurze physikalische Halbwertszeit wünschenswert – wie bei den oben genannten β -Strahlern der Fall (2 – 110 Minuten). Nichtsdestotrotz wird z. B. in der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik (mittels Gammakamera) am häufigsten der γ -Strahler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (mit 6 Stunden Halbwertszeit) verwendet. Häufig liegen daher Untersuchungen mittels β - oder γ -Strahlung in einem ähnlichen Expositionsbereich [20].

2.1.3 PET-Aktivierungsstudien mit ^{15}O -Wasser

Um eine Aussage über die Aktivierung des Gehirns bei verschiedenen Stimuli treffen zu können, ist auch die Hirnaktivität im Ruhezustand von Relevanz. Untersuchungen mittels PET/CT haben gezeigt, dass die Ruhezustandsaktivität (engl. *Resting state activity*) Hirnregionen umfasst, welche kaum Aktivität zeigen, andere wiederum sind überraschenderweise aktiv. Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass das Gehirn im Ruhezustand immer in denselben Bereichen eine Aktivität aufweist, welche – bei egal welcher Aufgabenstellung – reduziert wird [21].

Je nach Fragestellung und Untersuchungsort gibt es verschiedene Radiopharmaka, die für eine PET-Aktivierungsstudie in Frage kommen. Für die Untersuchung der Hirndurchblutung und Neuroaktivierung hat sich seit Beginn der 80er Jahre die Untersuchung mit ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (FDG) oder ^{15}O -markierten Blutflussindikatoren bewährt [6].

FDG wurde in den ersten Jahren für Aktivierungsstudien in den Bereichen Sehen, Hören, Sprechen und motorische Steuerung genutzt. Dies hatte sich dahingehend bewährt, dass bei neuronaler Aktivität in diesen Hirnarealen der Glukoseverbrauch steigt, was wiederum mit FDG bildlich dargestellt werden kann. Da ^{18}F jedoch eine relativ lange Halbwertszeit von ca. 2 Stunden hat, konnte an einem Untersuchungstag nur eine einmalige Stimulation durchgeführt werden [6].

Mit der Einführung von ^{15}O -markiertem Wasser und der damit verbundenen kurzen Halbwertszeit von ca. 2 Minuten, konnten erstmalig Messreihen mit mehreren Injektionen im Abstand von ca. 10 Minuten stattfinden. Als ein Nachteil gegenüber ^{18}F erscheint zunächst der bei kürzerer Aufnahmezeit deutlich höhere Rauschanteil der ^{15}O -markierten Wasser PET-Bilder. Dieser verliert jedoch durch die Wiederholungsmessungen mit ^{15}O mit der Möglichkeit einer statistischen Auswertung (SPM) zur Identifikation aktivierter Hirnregionen seine Relevanz. Mit modernen PET-Geräten und der damit verbundenen höheren Sensitivität kann heutzutage weniger Radioaktivität pro Injektion verwendet werden, weshalb die Anzahl der Wiederholungsmessungen in den letzten Jahrzehnten immer weiter erhöht werden konnte, ohne die effektive Strahlendosis zu erhöhen [6].

2.2 Medizinischer Exkurs

Die vorliegende Masterarbeit umfasst neben dem physikalischen Schwerpunkt auch medizinische Aspekte. Im Folgenden soll daher eine Einführung in die Grundlagen des Hörens, und des Hörens mit einem auditorischen Implantat, sowie die Sprachverarbeitung im Gehirn einschließlich der damit verbundenen neuronalen Aktivitätsmuster gegeben werden. Im Weiteren umfasst dieser Exkurs eine Einführung in die Quantifizierungsmethoden des zerebralen Blutflusses, sowie die für diese Arbeit wichtigen blutzuführenden Gefäße zum Gehirn.

2.2.1 Das Hörsinnesorgan

Das Hörsinnesorgan besteht aus dem Außenohr, Mittelohr und Innenohr (siehe Abb. 2.4). Treffen Schallwellen auf das Außenohr, genauer gesagt auf die Ohrmuschel, werden diese wie von einem Trichter aufgenommen. Über den äußeren Gehörgang findet die Weiterleitung zum Trommelfell statt. Hinter dem Trommelfell beginnt das Mittelohr mit den Gehörknöchelchen (*Malleus*, *Incus*, *Stapes*), welche den Schall weiter an das Innenohr übertragen. Im Innenohr, genauer gesagt in der Cochlea, findet sich der zentrale Bestandteil des Hörorgans (siehe Kapitel 2.2.1.1) [22].

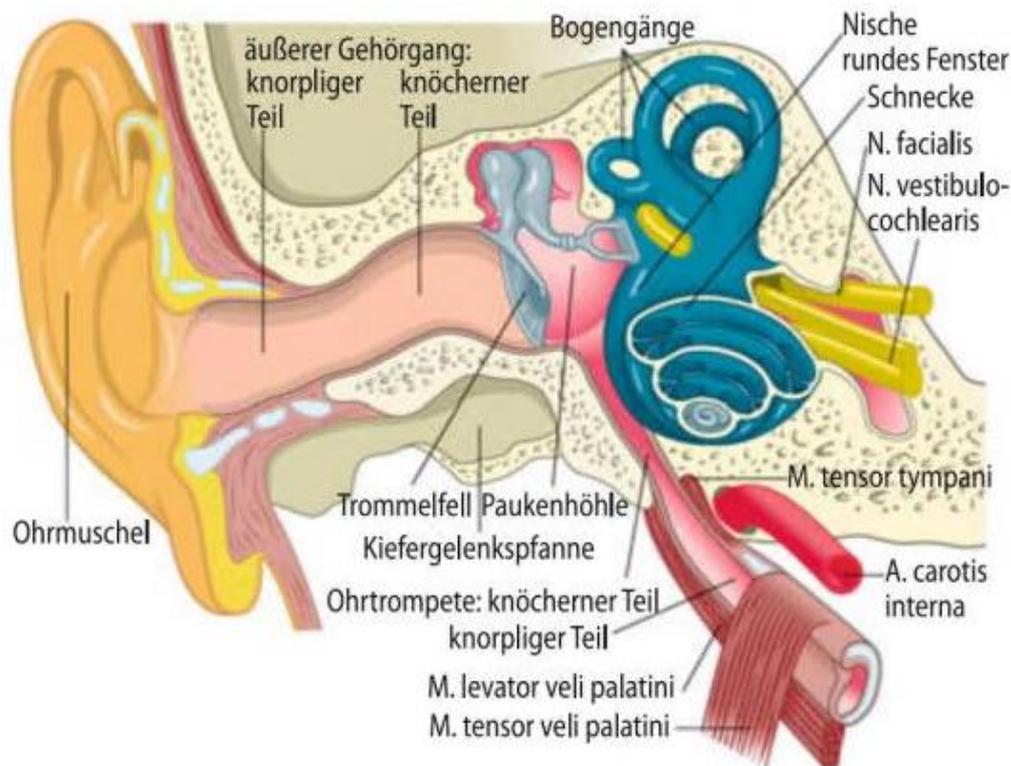


Abb. 2.4 Übersicht von Außenohr, Mittelohr und Innenohr [20].

2.2.1.1 Die Cochlea

Bei der Cochlea handelt es sich um die Hörschnecke, welche sich im Innenohr befindet und die Schallsignale vom Mittelohr zum Hörnerv weiterleitet. Die Cochlea windet sich zweieinhalbmal spiralförmig um die eigene Achse, in welcher die Nerven und Gefäße liegen (siehe Abb. 2.5) [23].

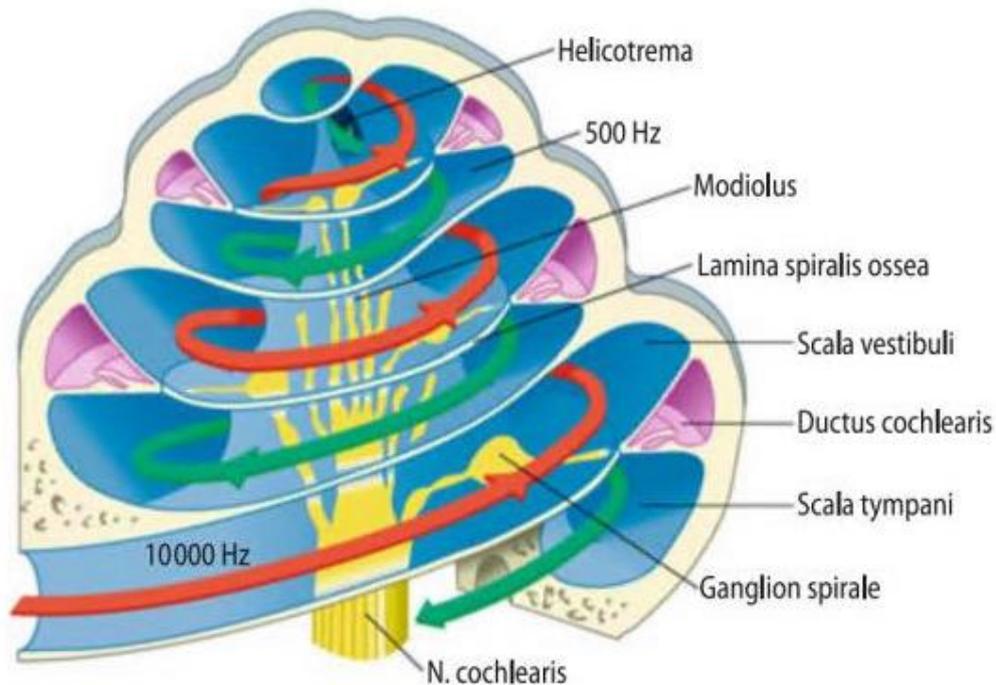


Abb. 2.5 Schematischer Aufbau einer Cochlea inklusive Frequenzabbildung [23].

Aufgeteilt werden die Windungen in die *Scala tympani* (unterer Teil) und *Scala vestibuli* (oberer Teil), zwei mit Perilymphe (Interzellularflüssigkeit) gefüllte Ebenen. Die *Scala tympani* grenzt an die Paukenhöhlenwand und verbindet das Innenohr über die Membran des runden Fensters mit dem Mittelohr [23]. Zwischen der *Scala vestibuli* und *Scala tympani* befindet sich die Basilarmembran mit dem Corti-Organ (siehe Abb. 2.7) und Endolymphe [24]. Die Basilarmembran nimmt von der Basis zur Schneckenspitze in der Breite zu. Hohe Frequenzen werden an der Schneckenbasis und tiefe Frequenzen an der Spitze aufgenommen (siehe Abb. 2.6) [23], [25].

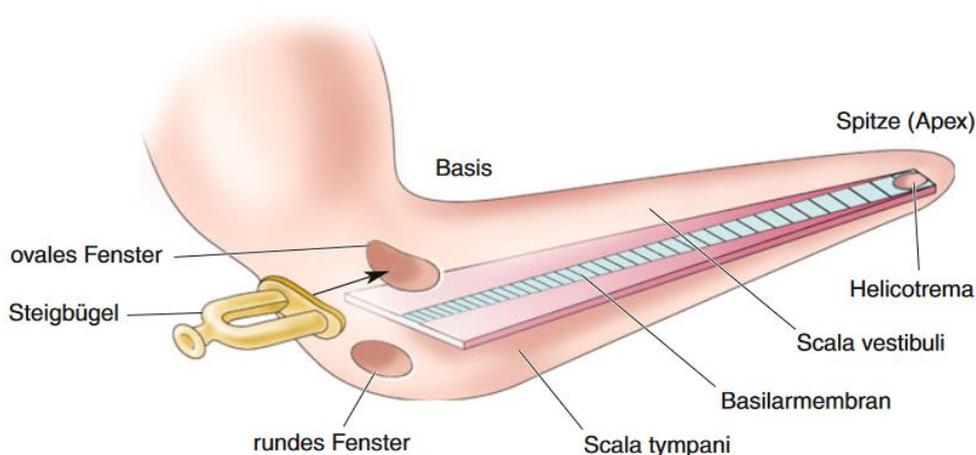


Abb. 2.6 Schematischer Aufbau der Basilarmembran in einer entrollten Hörschnecke. Die Breite der Hörschnecke wird von der Basis bis zur Spitze schmaler, während die Basilarmembran sich zur Spitze hin verbreitert [25].

Im Corti-Organ befinden sich die Haarsinneszellen, wobei diese zwischen äußeren und inneren Haarzellen unterschieden werden (siehe Abb. 2.7). Dabei treten meistens eine Reihe innerer und drei Reihen äußerer Haarzellen auf [23]. Die äußeren Haarzellen haben die Aufgabe, die Schallsignale mechanisch zu verstärken und so für eine höhere Empfindlichkeit und Trennschärfe des Signals zu sorgen. Die inneren Haarzellen werden durch die mechanischen Schwingungen der äußeren Haarzellen frequenzspezifisch angeregt und wandeln diese in Rezeptorpotentiale um. Nur die inneren Haarzellen lösen neurale Aktivität aus [24]. Dies geschieht über die synaptische Verbindung der Haarzellen mit den Fasern des Hörnervs (*Nervus (N.) cochlearis*) im Zentrum der Cochlea (siehe Abb. 2.5). Der Hörnerv leitet die Erregung über die Hörbahn weiter ins zentrale Nervensystem (siehe Kapitel 2.2.1.2) [26].

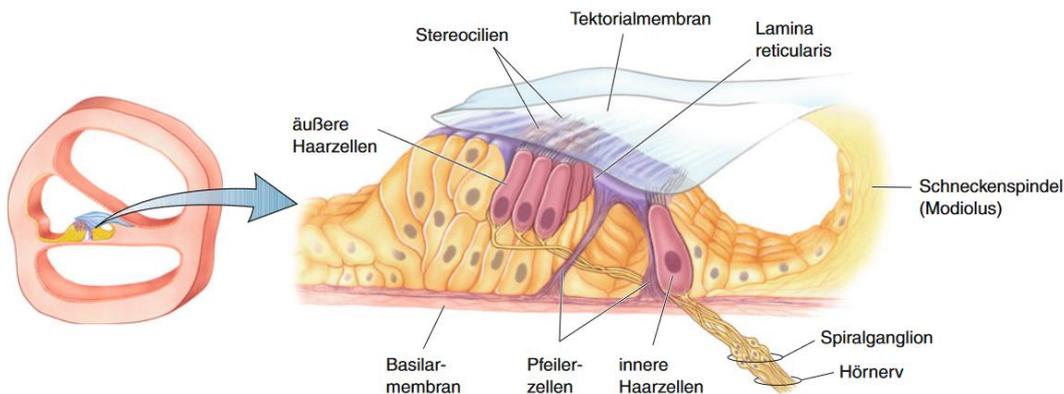


Abb. 2.7 Schematischer Aufbau des Corti-Organs, mit den äußeren und inneren Haarzellen, sowie der Verbindung zum Hörnerv [25].

Bei einer Schädigung der äußeren Haarzellen findet keine aktive Verstärkung der Schallsignale mehr statt und die Empfindlichkeit des Gehörs ist eingeschränkt. Durch Verstärkung in Form eines Hörgeräts können die inneren Haarzellen wieder angesprochen und die fehlenden Frequenzbereiche ausgeglichen werden [27]. Bei einer zusätzlichen Schädigung der inneren Haarzellen, ist eine Reizweiterleitung an den Hörnerven nicht mehr möglich. Um diese Art der Schwerhörigkeit auszugleichen, kann ein Cochlea-Implantat eingesetzt werden (siehe Kapitel 2.2.3).

2.2.1.2 Die Hörbahn

Alle Strukturen des zentralen Nervensystems, welche an der Reizverarbeitung bis hin zur Wahrnehmung des Hörens beteiligt sind, werden als Hörbahn bezeichnet [23]. Die Hörbahn ist also für die Weiterleitung akustischer Signale vom Hörorgan zur primären Hörrinde zuständig [26].

Der *N. cochlearis* hat eine synaptische Verbindung mit den Haarzellen und bildet den Anfang der Hörbahn. Wie in Abb. 2.8 zu sehen, ist dies die erste Station der Reizweiterleitung. Es handelt sich dabei um das erste Neuron der Hörbahn. Von

dort aus gliedert sich die Hörbahn in das 2. Neuron: die indirekte Hörbahn (*Ncl. Cochlearis anterior*) und die direkte Hörbahn (*Ncl. Cochlearis posterior*). Die indirekte Hörbahn beinhaltet zusätzliche Verschaltungen, während die direkte Hörbahn kürzer verläuft. Als nächstes folgt auf der indirekten Hörbahn das 3. Neuron mit dem *Ncl. Olivaris superior*, einem Kerngebiet im Hirnstamm. Dieser Abschnitt ist für die auditorischen Informationen beider Corti-Organen zuständig und ist ein wichtiger Knotenpunkt für das Richtungshören. Auf der indirekten Hörbahn befindet sich als nächstes das 4. Neuron und auf der direkten Hörbahn das 3. Neuron, welches sich im *Colliculus inferior* befindetet. Es handelt sich um einen Teil der *Lamina tecti* (Vierhügelplatte) im Mittelhirn. Über das 4. Neuron (direkte Hörbahn), bzw. 5. Neuron (indirekte Hörbahn), gelangt die auditorische Information in die primäre zentrale Verschaltung: die primäre Hörrinde. In dieser befindet sich u. a. auch das Areal 41 nach Brodmann (siehe Kapitel 2.2.2). Die Frequenz-Ort-Abbildung der Cochlea wird bis in die Hörrinde beibehalten [26].

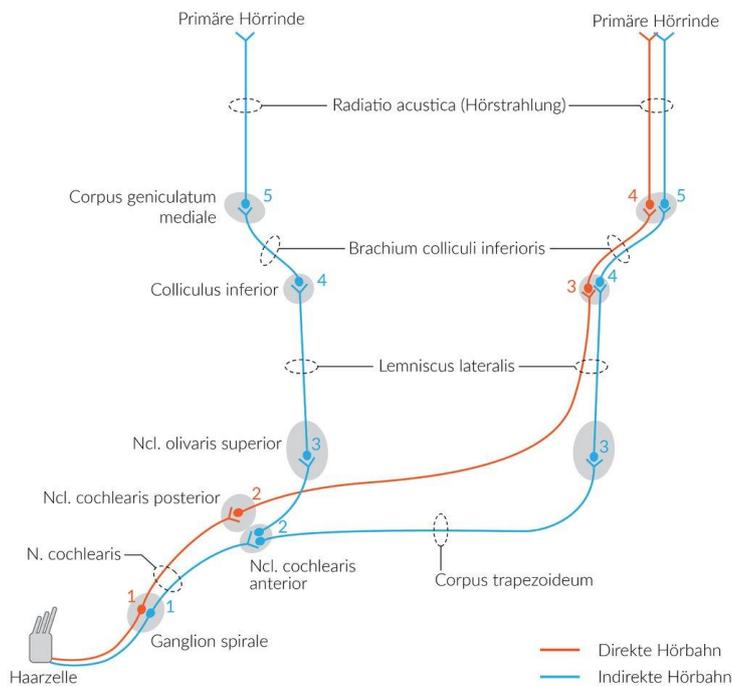


Abb. 2.8 Verlauf der zentralen Reizweiterleitung von der Haarzelle bis zur primären Hörrinde [26].

2.2.1.3 Auditorischer Cortex

Der in der Großhirnrinde liegende auditorische Cortex ist für die weitere Verarbeitung und das Bewusstwerden auditorischer Informationen zuständig. Er wird auch als Hörzentrum oder Hörrinde bezeichnet. Hier endet die in Kapitel 2.2.1.2 beschriebene Hörbahn [28].

Anatomisch gesehen befindet sich der auditorische Cortex in den oberen Windungen des Schläfenlappens in der Großhirnrinde. Es wird zwischen dem primären und sekundären auditorischen Cortex unterschieden. Der primäre auditorische Cortex ist für die Aufnahme der Tonfrequenzen sowie für die Lautstärke zuständig. Darauf aufbauend ist der sekundäre auditorische Cortex ausschlaggebend für die Umsetzung des Gehörten ins Verstehen [29]. Es handelt sich um einen assoziativen Vorgang, welcher überwiegend unbewusst abläuft. Bewusstes Hören erfolgt über unbekannte Hörreize, „Warnreize“ oder auditorische Informationen von Interesse [28]. Im sekundären auditorischen Cortex werden die auditorischen Informationen in Wörter, Geräusche und Melodien unterteilt und mit bereits bekannten sensorischen Informationen verglichen [29]. Hier liegt auch der wichtigste Teilaspekt des auditorischen Cortex: das Sprachverständnis (siehe Kapitel 2.2.2) [28].

2.2.2 Sprachverarbeitung im Gehirn

Wie bereits in Kapitel 2.2.1.3 erwähnt, ist ein wichtiger Teilaspekt des auditorischen Cortex das Sprachverstehen. Das sensorische Sprachzentrum, auch Wernicke-Zentrum genannt, befindet sich meist in der sprachdominanten Gehirnhälfte innerhalb des Parietal- und Temporallappens (siehe Abb. 2.9). Dies befindet sich bei Rechtshändern meist auf der linken Seite, bei Linkshändern kann es sich allerdings links oder rechts befinden [29], [30]. Es verarbeitet sowohl gehörte als auch gelesene Sprache [29]. Für die motorische Sprachbildung, also die Sprachproduktion und Artikulation ist hingegen das Broca-Areal, welches im inferioren Frontalcortex liegt (siehe Abb. 2.9), entscheidend [31].

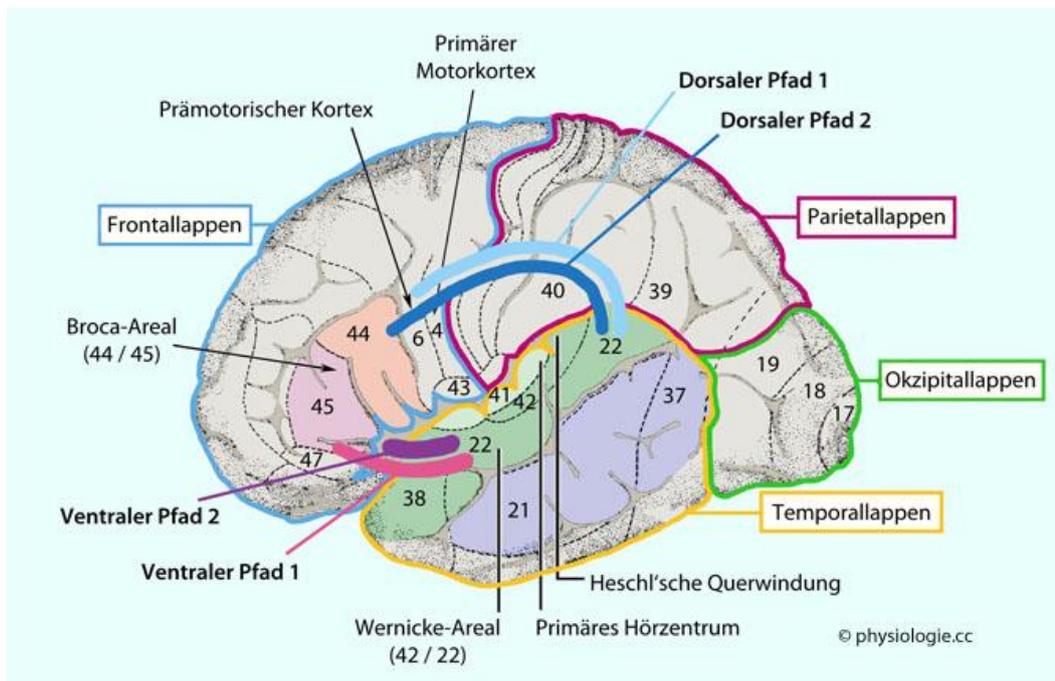


Abb. 2.9 Abbildung eines menschlichen Gehirns mit der Position des Broca-Areals, zuständig für die Sprachproduktion, des Wernicke-Zentrums, welches für das Sprachverständnis wichtig ist, sowie den Heschl'schen Querwindungen. Ebenfalls zu sehen sind Einteilungen dieses Bereichs in Form von Nummerierungen in Brodmann-Areale [32].

Der Sitz des primären auditorischen Cortex, welcher sich im Temporallappen befindet (siehe Abb. 2.9), wurde erstmals 1855 von Richard Heschl beschrieben. Daher stammt der Name Heschl'sche Querwindungen [33]. Es handelt sich um zwei bis vier deutliche Querwindungen, wobei die erste Querwindung mit der primären Hörrinde gleichgesetzt wird und die restlichen für den sekundären auditorischen Cortex stehen [34].

Neben diesen Einteilungen des Gehirns zur Sprachverarbeitung hat ein weiterer Wissenschaftler, Korbinian Brodmann, die gesamte Großhirnrinde nach histologischen Kriterien in ursprünglich insgesamt 52 Felder eingeteilt. Diesen nach ihm benannten Brodmann-Arealen lassen sich bestimmte Funktionen des Gehirns zuordnen [35]. So entspricht das Wernicke-Areal den Brodmann-Arealen 21 und 22 [36], die primäre Hörrinde dem Brodmann-Areal 41 und die sekundäre Hörrinde dem Brodmann-Areal 42 (siehe Abb. 2.9) [37]. Diese vier Brodmann-Areale werden in der vorliegenden Masterarbeit für die Auswertung des Aufnahmezeitintervalls als Grundlage herangezogen.

2.2.3 Das Cochlea-Implantat

Bei einem CI handelt es sich um eine neuronale Prothese, welche bei hochgradig schwerhörigen Menschen, oder Menschen mit ausgefallener Innenohrfunktion zum Einsatz kommt, sobald eine normale Hörgeräteversorgung nicht mehr ausreichend ist [27]. Wie erfolgreich die Versorgung mit einem CI ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z. B. der individuellen Anpassung des Sprachprozessors an die Bedürfnisse des Patienten [38] oder der vorliegenden Anamnese (z. B. Dauer der Schwerhörigkeit, medizinischer Grund der Schwerhörigkeit, etc.).

Wie bereits kurz erwähnt, besteht das CI aus zwei Komponenten. Zum einen aus der Elektrode, welche in einer mikrochirurgischen Operation im Innenohr in der *Scala tympani* platziert wird und zum anderen aus einem Sprachprozessor, welcher am Kopf hinter dem Ohr getragen wird (siehe Abb. 2.10) [27]. Die Schallaufnahme erfolgt über die Mikrofone des Sprachprozessors. Die aufgenommenen akustischen Signale werden durch die Signalverarbeitung in eine Abfolge elektrischer Impulse umgewandelt und induktiv über die intakte Haut (transkutan) an das Implantat weitergeleitet [23]. So findet die Stimulation des Hörnerven und infolgedessen die Weiterleitung an das Gehirn statt. Die natürliche Schallverarbeitung, wie sie normal über die Haarzellen der Cochlea stattfindet, wird so umgangen [27].

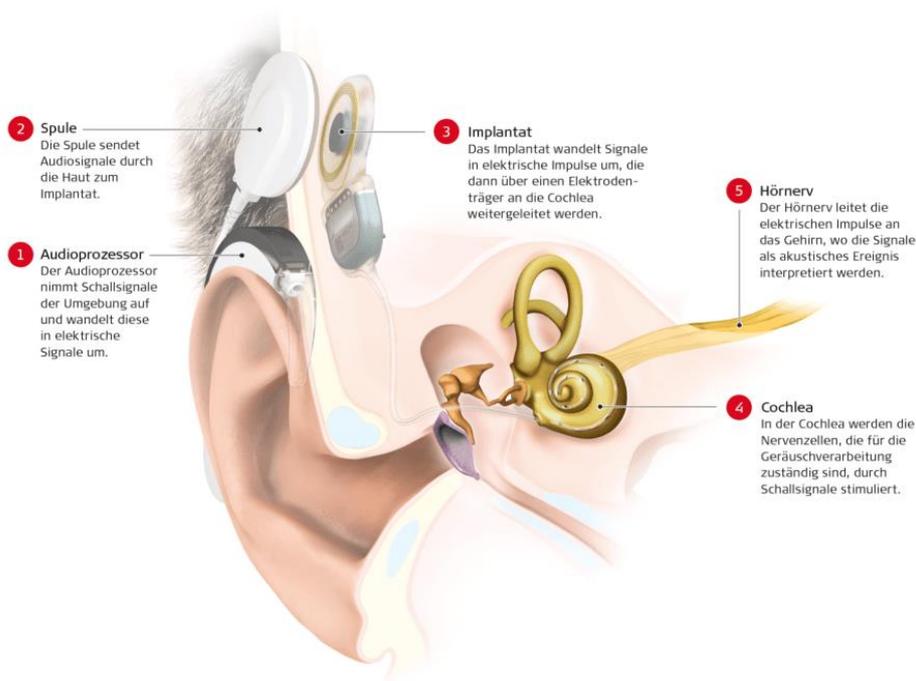


Abb. 2.10 Funktion eines Cochlea Implantats mit Implantat und Elektroden-träger, sowie Sprachprozessor hinter dem Ohr [39].

2.2.4 Blutgefäßanatomie des Gehirns

Die Blutversorgung des menschlichen Gehirns erfolgt durch zwei Arterienpaare, welche sich durch einen vorderen und hinteren Kreislauf voneinander abgrenzen [40]. Der vordere Kreislauf entspringt der rechten und linken *Arteria (A.) carotis interna* und versorgt überwiegend die vorderen und mittleren Hirnabschnitte, während der hintere Kreislauf der rechten und linken *A. vertebralis* und ihren Ästen entspringt und die hinteren Hirnabschnitte wie z. B. den Hirnstamm versorgt (siehe Abb. 2.11). Die beiden Kreisläufe sind durch einen „kreisförmigen“ arteriellen Kurzschluss miteinander verbunden [41].

Die arterielle Versorgung des Hals- und Kopfbereichs erfolgt durch die *A. carotis communis* und teilt sich von dort in Höhe des vierten Halswirbelkörpers in die *A. carotis interna* und *A. carotis externa* auf (siehe Abb. 2.11). Während sich die *A. carotis externa* in zahlreiche Äste verzweigt und ventral gelegene Strukturen versorgt hat die *A. carotis interna* keine weiteren Verzweigungen und versorgt direkt das Gehirn und die *Orbita* (Augenhöhle) [41].

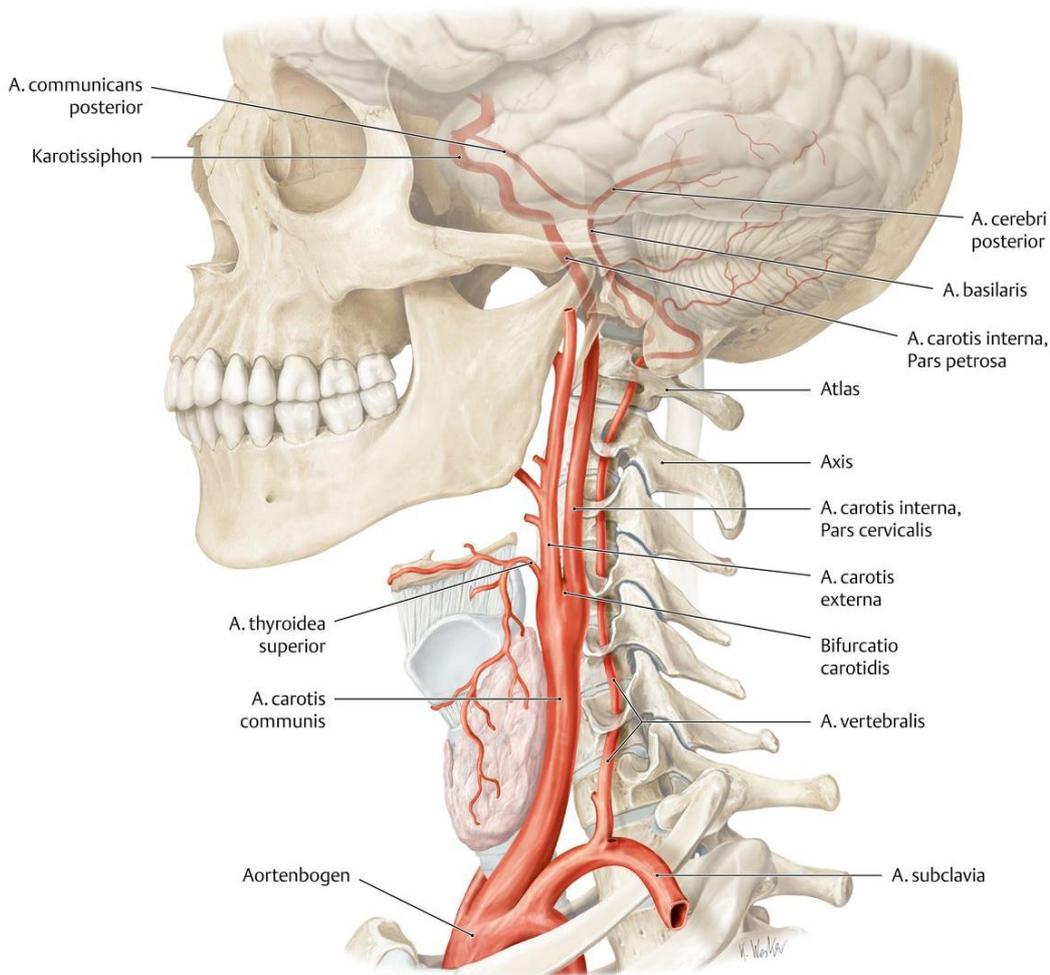


Abb. 2.11 Zuführende Arterien zum Gehirn [41].

Für die vorliegende Masterarbeit ist vor allem der Verlauf und die Versorgung über die Karotiden von Interesse, da diese für die Auswertung der Blutflussquantifizierung herangezogen werden. Genauer gesagt, wird die *A. carotis interna* für die Auswertung verwendet (siehe Kapitel 3.3.2).

2.2.5 Zerebraler Blutfluss

Unter dem Begriff zerebraler Blutfluss (engl. *Cerebral blood flow*, CBF) wird ein Maß verstanden, welches die Blutversorgung im Gehirn während einer gewissen Zeiteinheit angibt [42]. Er ist die Grundlage für die Versorgung der Nervenzellen des Gehirns mit Sauerstoff und wichtigen Nährstoffen [43]. Um menschliche Größenunterschiede berücksichtigen zu können, wird der CBF in den meisten Fällen als sogenanntes Flussvolumen in 100 Gramm Gehirnmasse pro Minute angegeben. Es wird zusätzlich zwischen dem gesamten zerebralen Blutfluss und dem regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) unterschieden (siehe Kapitel 2.2.5.3) [42].

2.2.5.1 Invasive Messverfahren

Die ersten Untersuchungen und Messungen der Durchblutung, des O₂-Verbrauchs und Substrataufnahme des gesamten Gehirns beruhen auf der Methode von Kety und Schmidt aus dem Jahr 1945, welche wiederum auf dem Fick-Prinzip basiert [44], [45]. Es war die erste Methode, die die Messung auf gasanalytischem Wege erreicht hat, das bedeutet über die Einatmung eines Fremdgases wie z. B. Distickstoffmonoxid (N₂O) oder ein radioaktives Gas.

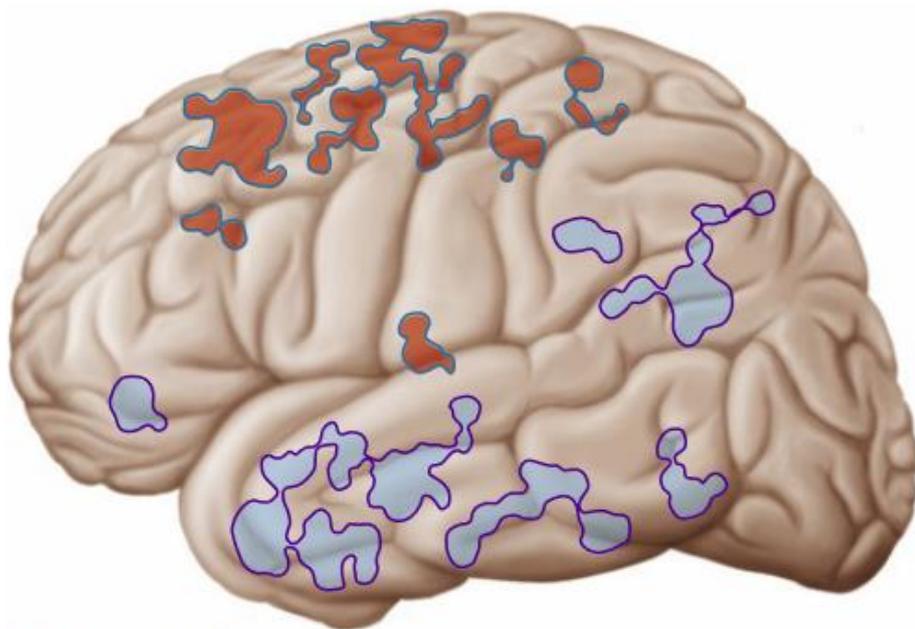
Die Messung erfolgt über eine beliebige Arterie, wobei die aufgenommene Menge des Gases sowie die Konzentration im arteriellen und venösen Blut bestimmt wird. Um die hirnvenöse Konzentration bestimmen zu können, wird eine Punktion aus einem Bulbus der *Vena jugularis* durchgeführt [45]. Der Nachteil der Methode ist, dass keine lokalen Messungen möglich sind und schnelle Änderungen der Durchblutung nicht erfasst werden können [44].

2.2.5.2 Nicht-invasive Messverfahren

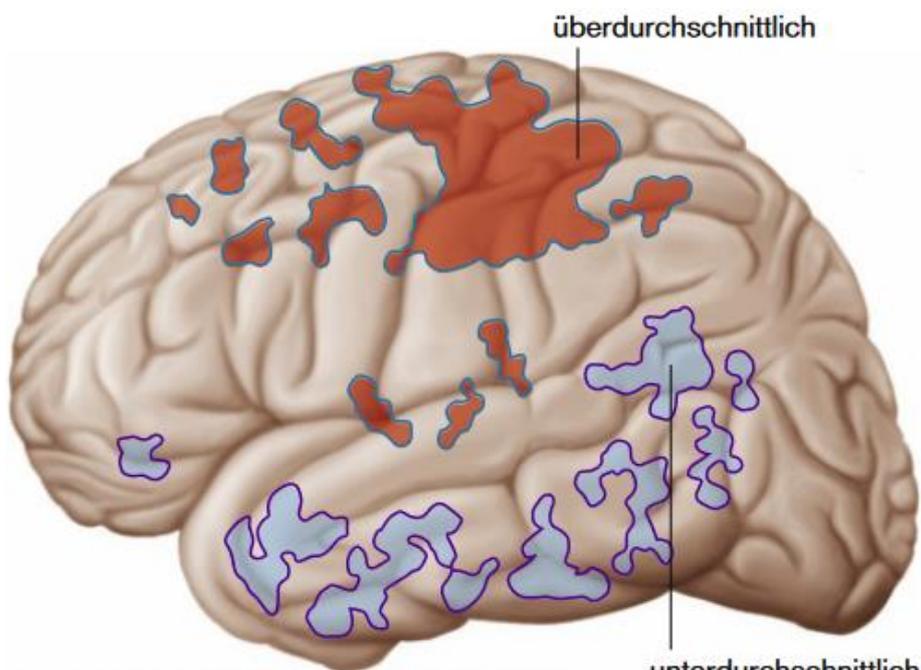
Wie bereits in Kapitel 2.2.5.1 geschrieben, hat das invasive Messverfahren den entscheidenden Nachteil, dass regionale Änderungen der Durchblutung im Gehirn nicht erfasst werden können. Da jedoch physiologische und pathophysiologische Zustandsänderungen in den meisten Fällen nur Teilregionen des Gehirns betreffen, werden lokale Messmethoden benötigt, welche regionale Änderungen des Blutflusses sichtbar machen [45].

Diese lokalen Messmethoden beruhen alle auf dem gleichen Prinzip: Über die Blutbahn wird dem Gehirn ein radioaktiv markierter Indikator entweder mittels Injektion oder über die Atmung zugeführt. Mittels PET kann nun der Verlauf der Konzentration des Indikators sowohl im arteriellen Blut als auch im Gehirn gemessen werden (siehe Kapitel 2.1). Dahinter steht die Annahme, dass sich der radioaktive Tracer in Hirnregionen mit hohem Blutfluss stärker anreichert, als in Hirnregionen mit niedrigem Blutfluss [45].

Die eigentliche Funktionsanalyse dieses Messverfahrens zeigt in der Bildgebung z. B. bei zunehmender auditiver Stimulation eine Zunahme der Durchblutung im auditorischen Cortex an (siehe beispielhaft Abb. 2.12). Es ist möglich, große Teile des Gehirns gleichzeitig zu untersuchen. Ebenfalls besteht damit die Möglichkeit, die Verteilung der lokalen Durchblutung unter Ruhebedingungen und anschließend mit auditiver Stimulation zu messen.



lokale Durchblutung in Ruhe



lokale Durchblutung bei Handbewegung

Abb. 2.12 Funktionsanalyse des nicht-invasiven Messverfahrens zur lokalen Durchblutung. Die obere Abbildung zeigt die Durchblutung in Ruhe und die untere die lokale Durchblutung bei Handbewegung [45].

Als weitere Methode zur Messung der lokalen Durchblutung des Gehirns kann auch ein spezielles magnetresonanztomographisches Verfahren herangezogen werden. Dieses beruht auf lokalen Änderungen in der Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentration und hat den Vorteil, ohne radioaktiven Tracer auszukommen [45], soll hier aber nur exemplarisch erwähnt werden, da es in Verbindung mit auditorischen Implantaten nicht einsetzbar ist (siehe Kapitel 1).

2.2.5.3 Regionaler zerebraler Blutfluss

Der rCBF gibt Auskunft über die Durchblutung spezieller Areale im Gehirn. Durch die Bestimmung des rCBF können Aussagen über stärker und schwächer durchblutete Areale des Gehirns getroffen werden. Dabei hilft der rCBF minderdurchblutete Hirnareale zu identifizieren und somit für die Diagnostik zahlreicher Erkrankungen Aufschluss zu geben. Der Ergebniswert schwankt jedoch stark, je nach durchgeführter Messmethode. Eine Berechnung des Blutflusses ist z. B. anhand des arteriellen Drucks (engl. *Mean arterial pressure*, MAP), des zerebralen Gefäßwiderstands (engl. *cerebrovascular resistance*, CVR) und dem intrakraniellen Druck (engl. *intracranial pressure*, ICP) möglich (siehe Formel (2.1)) [42].

$$CBF = \frac{MAP - ICP}{CVR} \quad [43] \quad (2.1)$$

Um den rCBF messtechnisch bestimmen zu können, werden bildgebende Verfahren wie z. B. MRT, PET oder SPECT eingesetzt [42]. Streng genommen wird mit den bildgebenden Verfahren jedoch nicht direkt der Blutfluss in den Gefäßen gemessen, sondern die Perfusion, also die Gewebedurchblutung [6]. Normwerte liegen ungefähr bei 45 bis 60 Milliliter pro 100 Gramm Gewebe pro Minute (ml/100g/min) [46]. Je nach Hirnregion gibt es auch bei diesen Werten starke Schwankungen [42]. Innerhalb der grauen Substanz ist der Blutfluss deutlich höher (ca. 75 bis 80 ml/100g/min) als z. B. in der weißen Substanz (ca. 20 bis 30 ml/100g/min) [46].

Bei der Untersuchung des rCBF mit der PET wird die Organdurchblutung mittels Radiotracer untersucht. Dabei sollte der Tracer im Idealfall eine 100%ige Extraktion von Blutbahn in das Gewebe besitzen. ^{15}O hat jedoch nur eine Extraktion von 90 %. Durch niedrigere Extraktionen besteht die Gefahr der Unterschätzung von Blutflusswerten [6].

Für die vorliegende Masterarbeit war die Blutflussquantifizierung mittels kinetischer Modellierung einer bildbasierten Inputfunktion (engl. *Image-derived input function*, IDIF) von Interesse. Bei einem kinetischen Modell wird der zeitliche Verlauf der Tracerkonzentration in einer bestimmten Körperregion durch dynamische Scans als Informationsträger genutzt. Für die gesamte Analyse wird von einem Ein-Gewebe-Kompartiment-Modell (engl. *one-tissue compartmental model*, 1TCM) ausgegangen (siehe Abb. 2.13). Dabei steht C_P für die Tracerkonzentration im arteriellen Plasma (arterielle Inputfunktion) und C_1 für die Tracerkonzentration im Gewebe bzw. Zielorgan. K_1 bezeichnet die Übergangskonstante für Tracermoleküle in das Gewebe und kann bei der ^{15}O -Wasser-PET mit rCBF identifiziert werden. Die Übergangskonstante k_2 bestimmt den Übergang des Tracers vom Gewebe zurück ins Blutplasma [47].

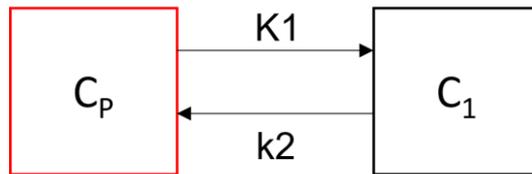


Abb. 2.13 Ein-Gewebe-Kompartiment-Modell (Bild in Anlehnung an Grafik aus [47]).

Zur Berechnung der zeitlichen Änderung im Gewebekompartiment C_1 wird die folgende Differentialgleichung herangezogen [47]:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 C_1(t) \quad (2.2)$$

$C_1(t)$ stellt im Wesentlichen die mit der dynamischen PET gemessene lokale Gewebsradioaktivität dar. Aufgabe der Modellierung ist es dann, mit Hilfe der bestimmten Inputfunktion $C_P(t)$ optimale Werte für K_1 und k_2 zu finden, so dass die gemäß der Gleichung bestimmte Gewebsradioaktivität $C_1(t)$ möglichst nahe an der echt gemessenen Gewebsradioaktivität liegt. Wie erwähnt, kann dann K_1 mit rCBF identifiziert werden.

3 Probanden und Methoden

Die im Folgenden beschriebene Studie wurde an der Klinik für Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt. Vorab lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der MHH für die Hauptstudie unter der Projektnummer 5023 mit dem Titel „Untersuchung ertaubter Patienten, die mit einem Cochlea- (CI), Hirnstamm- (ABI) oder Mittelhirnimplantat (AMI) versorgt wurden, mittels PET Aktivierungsstudien des auditiven Systems“ vor. Vor der Studienteilnahme musste jeder Proband nach fachärztlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung für die PET-Untersuchung, sowie die Zustimmung zur Weiterverarbeitung und Analyse der pseudonymisiert erhobenen Daten unterschreiben.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden zwei voneinander unabhängige Fragestellungen bearbeitet. Zum einen wurde untersucht, welchen Einfluss kürzere bzw. längere Zeitintervalle der Aufsummierung des Traceruptakes im PET auf das Ergebnis der statistischen Analyse mittels SPM haben. Zum anderen wurde untersucht, inwieweit aufgrund des zeitlichen Verlaufs der Aktivitätsverteilung im Gehirn nicht-invasiv regionale Blutflusswerte mittels kinetischer Modellierung bestimmt werden können.

Die Studie bestand für die eingeschlossenen Probanden aus zwei Terminen. Bei dem ersten Termin wurden bei diesen verschiedene Hör-, sowie neuropsychologische Tests durchgeführt, um deren Eignung für den zweiten Termin zu gewährleisten. Beim zweiten Termin fand die eigentliche PET/CT Untersuchung statt. Hier wurden den Probanden kurze Sätze vorgespielt, bei denen sie entscheiden mussten, ob diese semantisch kongruent oder inkongruent sind. Zusätzlich wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) parallel zur PET Untersuchung aufgenommen. Diese Daten werden separat von einer kooperierenden Arbeitsgruppe in Oldenburg ausgewertet.

3.1 Rekrutierung der Probanden

Die Probandenrekrutierung erfolgte anhand einer Patientendatenbank aus dem Deutschen Hörzentrum Hannover (DHZ) der HNO-Klinik der MHH. Ausgewählt wurden uni- oder bilateral versorgte CI-Patienten, in einer Altersspanne von mindestens 18 bis maximal 80 Jahren. Aufgrund der Aufgabenstellung während der Studie mussten alle Probanden gute Deutschkenntnisse besitzen. Zudem musste das Sprachverstehen im HSM-Satztest im Störgeräusch entweder $\leq 30\%$ oder $\geq 70\%$ betragen. Dies diente der Charakterisierung als „poor performer“ (PP) oder „good performer“ (GP). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer bekannten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, schwangere oder stillende Patientinnen, Patienten mit Krankheiten oder Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen auf das zentralvenöse System wirken und Patienten mit unzureichender Kooperationsfähigkeit für die Untersuchungsdurchführung.

3.2 Datenakquisition und Rekonstruktion

Wie bereits erwähnt, bestand die Studie für die Probanden aus zwei Studienterminen. Der erste Studientermin fand im DHZ der MHH statt, der zweite Termin im PET-Zentrum der Nuklearmedizin der MHH.

3.2.1 Erster Studientermin – Probandencharakterisierung

Der erste Studientermin diente dem Screening, ob die Probanden die Einschlusskriterien erfüllen. Dafür wurde zuerst ein Hörtest durchgeführt. Gestartet wurde mit einer sogenannten Aufblähkurve (ABK), bei der es sich um eine versorgte Hörschwellenmessung (d. h. mit CI) handelt. Als Sprachtests wurden anschließend der Freiburger Einsilber Test [48] bei 65 dB sowie der HSM- Satztest in Ruhe und im Störgeräusch (10 dB SNR) durchgeführt. Bei erfüllen der Einschlusskriterien durch den HSM-Satztest im Störgeräusch (entweder $\leq 30\%$ oder $\geq 70\%$) wurden die neuropsychologischen Tests durchgeführt. Diese werden im Folgenden nur kurz benannt, wurden aber für die Masterarbeit nicht weiter betrachtet. Durchgeführt wurde ein Test des Arbeitsgedächtnisses (*Size-comparison span test*, SICSPAN), ein Test der verbalen Fähigkeiten (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*, CERAD) und ein Demenztest (*Montreal Cognitive Assessment for Hearing Impaired*, MoCA HI).

Zur Vorbereitung auf den zweiten Studientermin wurde mit den Probanden ein Trainingsdurchgang des Satzparadigma durchgeführt. Zusätzlich wurde am ersten Studientermin ein ärztliches Aufklärungsgespräch zur PET-Untersuchung durchgeführt, welches durch den Probanden datiert und unterschrieben werden musste.

3.2.2 Zweiter Studientermin – Geräte und Stimulationsprozedur

Der zweite Studientermin diente der eigentlichen Generierung der Bilddaten, welche für die vorliegende Masterarbeit verwendet wurden. Dabei stand folgende Ausstattung zur Verfügung: Als Setup für die ^{15}O -Wasser Herstellung wurde ein Siemens Eclipse Zyklotron verwendet, sowie eine Syntheseapparatur, die von den MHH Forschungswerkstätten sowie der PET-Radiopharmazie gebaut wurde. Als PET/CT Gerät stand ein Siemens Biograph mCT Flow128 (siehe Abb. 3.1) zur Verfügung.



Abb. 3.1 PET-CT Scanner Siemens Biograph mCT Flow128 der Klinik für Nuklearmedizin der MHH. Foto: (c) Klinik für Nuklearmedizin Medizinische Hochschule Hannover.

Es wurden in der Regel zwei Untersuchungsintervalle von jeweils ca. 90 Minuten (9 Scans im 10 Minuten Abstand) mit einer dazwischenliegenden etwa zweistündigen Pause absolviert. Vor dem ersten Untersuchungsblock wurde dem Probanden ein intravenöser Zugang für die Applikation des Radiopharmakons in der Regel im Bereich der Ellenbeuge gelegt. Zu Beginn der beiden Untersuchungsintervalle wurde der Proband im PET/CT bequem auf einer Untersuchungsliege gelagert und der Kopf wurde in einer Kopfschale leicht mit Klettbandern fixiert. Zu Beginn der beiden Untersuchungsintervalle wurde jeweils ein Low-dose CT durchgeführt.

Die Aufgabe der Probanden während der PET-Aufnahme bestand darin, zu entscheiden, ob ein ihnen vorgespielter Satz semantisch sinnvoll ist oder nicht. Die zu diskriminierenden Sätze bestanden aus jeweils vier Worten, wobei das letzte Wort entscheidet, ob der Satz semantisch kongruent (z. B. „Die Dose wurde geöffnet.“) oder inkongruent (z. B. „Die Dose wurde getankt.“) ist. Kongruente Sätze wurden weiter in sog. „High-close“ und „Low-close“ Sätze unterteilt. Diese Unterteilung bezieht sich auf die Stärke der Erwartbarkeit des Verbs nach dem Subjekt des jeweiligen Satzes (z. B. Die Krankheit wurde geheilt (High-close), die Brücke wurde gemalt (Low-close)). Die Sätze haben eine ungefähre Sprechzeit von ca. 3 s. Anschließend hatten die Probanden maximal 5 s Zeit zu klassifizieren, ob der Satz semantisch kongruent oder inkongruent war, bevor der nächste Satz präsentiert wurde.

Während des ersten Untersuchungsintervalls wurde die Satzdiskriminierungsaufgabe ohne Störgeräusch und während des zweiten Untersuchungsintervalls im Stör-

geräusch präsentiert. Als Störgeräusch wurde dabei ein sprachverdeckendes Rauschen verwendet, welches ohne Unterbrechung auch zwischen den Sätzen weiter präsentiert wurde. Wie bei dem HSM-Satztest im Störgeräusch wurde auch hier ein SNR von 10 dB gewählt.

Insgesamt wurden die Probanden jeweils sechs Mal ohne Störgeräusch, sechs Mal mit Störgeräusch und sechs Mal in kompletter Stille gemessen. In Einzelfällen konnten die Probanden nicht alle sechs Wiederholungen absolvieren. Die Satzpräsentationen unterteilten sich weiterhin in drei Mal „High-close“ und drei Mal „Low-close“ (jeweils ohne und mit Störgeräusch). Die Studien in Stille wurden auf beide Untersuchungsintervalle verteilt.

Den Probanden wurde für die Untersuchung unilateral ein Sprachprozessor aufgesetzt, welcher in direkter Kopplung (d. h. mit einem Aux-Kabel) mit einem Computer verbunden war. Das Abspielen der Satzbedingungen während der PET/CT Aufnahme über das CI der Probanden erfolgt per Laptop (Lenovo Campus ThinkPad) mit der Presentation Software (Neurobehavioral Systems) und einem Audiomixer (Behringer XENYX 502 Mischpult) (siehe Abb. 3.2).

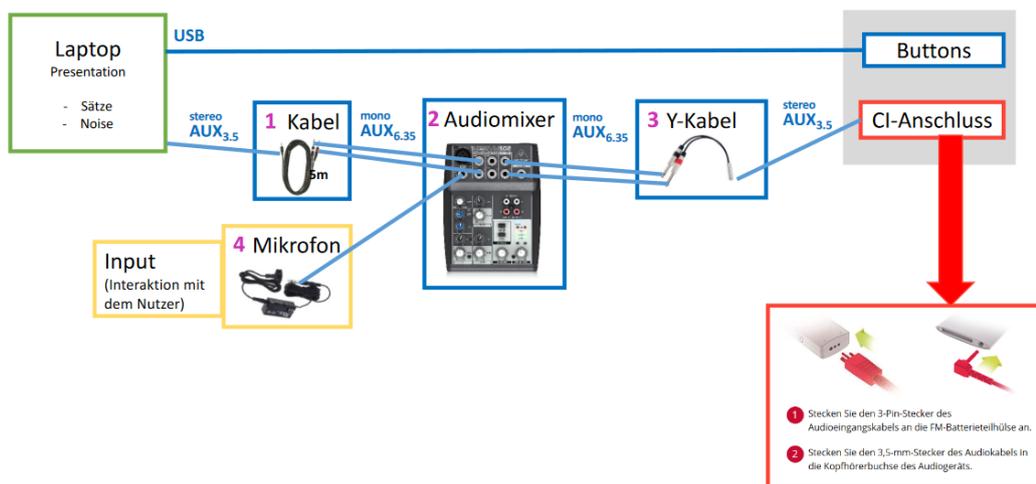


Abb. 3.2 Geräteaufbau für die Audiostimulation während der PET/CT Untersuchung.

Die Mikrofone des Sprachprozessors waren während der Messung ausgeschaltet und das kontralaterale Ohr wurde bei noch vorhandenem Restgehör verstopft, so dass die Probanden nur die vorgespielten Sätze ggf. mit Rauschen hören konnten. Über einen Beamer wurde den Probanden ein Bildschirm in die Gantry (PET/CT Röhre) projiziert und die Probanden bekamen in jede Hand eine Computermaus. Der Bildschirm zeigte jeweils an, ob eine Ruhemessung (Kreis, siehe Abb. 3.3 a) oder eine Sprachmessung (Dreieck, siehe Abb. 3.3 b) stattfand. Die Probanden waren während der Ruhemessungen angehalten, die gesamte Zeit den Blick auf den Kreis in der Mitte des Bildes zu halten.

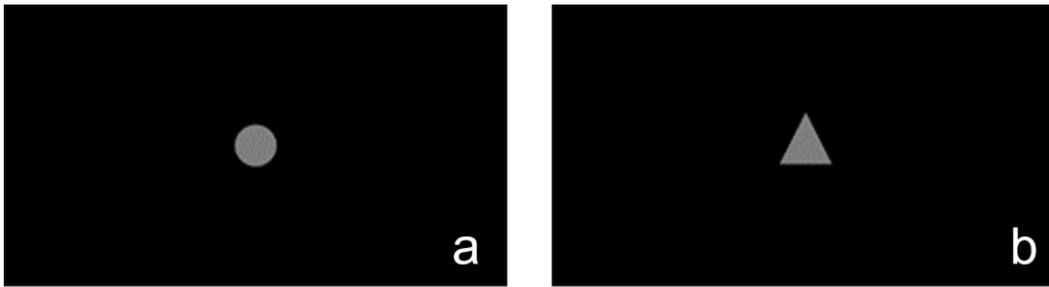


Abb. 3.3 In die PET-Gantry projizierter Bildschirm, welcher anzeigt, dass aktuell eine Ruhemessung (a) oder eine Sprachmessung (b) stattfindet.

Bei der Sprachmessung erschien am Ende des Satzes jeweils ein Bildschirm mit einem Haken und einem X, wobei die Probanden durch Drücken der Computermause auf der jeweiligen Seite entscheiden, ob der Satz semantisch sinnvoll war (Haken) oder nicht (X) (siehe Abb. 3.4).



Abb. 3.4 In die PET-Gantry projizierter Bildschirm, welcher den Probanden anweist zu entscheiden, ob der Satz semantisch sinnvoll war (Haken) oder nicht (X).

3.2.3 Ablauf der Injektion

Der intravenöse Zugang des Probanden wurde über einen Schlauch mit einer Spritze in einem Aktivimeter verbunden in die das in der Syntheseapparatur produzierte ^{15}O -Wasser zuvor gepumpt wurde. Die Applikation des ^{15}O -Wassers erfolgte dann pneumatisch nach Abfall der Aktivität in der Spritze auf die zur Injektion vorgesehene Menge im PET-Operatorraum (siehe Abb. 3.5) gesteuert über einen Laptop und einen daran angeschlossenen USB-Druckknopf.



Abb. 3.5 Operatorraum des PET-Zentrums der Klinik für Nuklearmedizin der MHH. Foto: (c) Klinik für Nuklearmedizin Medizinische Hochschule Hannover

In der Tabelle 3.1 ist der zeitliche Ablauf der Startzeitpunkte der Datenaufnahme, der Audiostimulation und der ^{15}O -Wasser Injektion, sowie die zugehörige Aktivitätsanzeige am Dosimeter aufgetragen. Hierbei wurde die Aktivitätsanzeige gewissermaßen als „Uhr“ verwendet um einen exakten zeitlichen Ablauf zu gewährleisten. Jeweils 15 s vor einer „Aktion“ erfolgte daher auch eine „Vorwarnung“.

Tabelle 3.1 Zeitlicher Ablauf, angezeigte Aktivität am Dosimeter und Aktionen vor der Injektion.

Zeit	Anzeige Aktivität am Dosimeter	Aktion
-120 s	981 MBq	Vorwarnung: in 15 s Start der Datenaufnahme
-105 s	901 MBq	Start der Datenaufnahme
-60 s	698 MBq	Vorwarnung: in 15 s Start der Audiostimulation
-45 s	641 MBq	Start der Audiostimulation
-15 s	541 MBq	Vorwarnung: in 15 s Injektion
0 s	497 MBq	Start der Injektion

Für jeden der in der Regel durchgeführten 18 Scans je Proband wurde dieser Ablauf genutzt. Die eigentliche Injektionsaktivität lagen je Einzelapplikation und Scan bei 370 MBq ^{15}O -Wasser. Das Dosimeter zeigte zu diesem Zeitpunkt jedoch eine Aktivität von 497 MBq an. Die tatsächlich injizierte Aktivität liegt jedoch 25,5 % unterhalb der angezeigten Aktivität am Dosimeter (also hier bei 370 MBq), aufgrund des nicht injizierten „Tot“-Volumens in dem 240 cm langen Zuleitungsschlauch zwischen Syntheseapparatur und Proband.

Die effektive Dosis der Probanden lag je Applikation bei 0,00093 mSv pro MBq ^{15}O -Wasser. Die gesamte Dosis lag nach 18 PET-Untersuchungen somit bei 6,2 mSv. Hinzu kam die Strahlenexposition durch die zwei vor jedem Untersuchungsintervall durchgeführten Low-dose-CTs des Kopfes von jeweils 0,2 mSv effektiver Dosis.

Nach jedem Scan wurden statische 3D Datensätze der summierten ^{15}O -Wasser Aufnahme im Gehirn mit Hilfe der Siemens Rekonstruktionssoftware in verschiedenen Zeitintervallen (30 s, 45 s, 60 s, 75 s und 90 s) rekonstruiert. Dabei wurde jeweils eine Verzögerung des Beginns des Zeitintervalls für die Rekonstruktionen von 15 s verwendet um die Kreislaufzeit (Injektion bis zum Erscheinen des Tracers im Gehirn) zu berücksichtigen. Die so rekonstruierten Datensätze wurden für die Auswertung in dieser Masterarbeit genutzt (siehe Kapitel 3.3.1). Außerdem erfolgte zu jedem Scan eine dynamische Rekonstruktion, d. h. sequentielle 3D Datensätze der ^{15}O -Wasser Aufnahme im Gehirn (*Frames*) wurden in einer Studie in folgender Abfolge zusammengefasst: zwölf 5 s, vier 15 s, zwei 30 s und zwei 60 s Frames. Diese Studie wurde dann zur Blutflussquantifizierung genutzt (siehe Kapitel 3.3.2)

3.3 Auswertungsverfahren und Datenanalyse

Für die zwei Fragestellungen der vorliegenden Masterarbeit wurden verschiedene Auswertungsprogramme verwendet. Zur Analyse der Bedeutung des Aufnahmezeitintervalls wurden Auswertungen mittels SPM durchgeführt. Die Durchführbarkeit und Validität einer Blutflussquantifizierung, nicht invasiv unter Nutzung des Aktivitätssignals aus den Carotiden erfolgte mittels PMOD Software. Eine statistische Auswertung der wesentlichen Ergebnisparameter erfolgte mithilfe des Programms SigmaPlot (Version 15).

3.3.1 Analyse der Aufnahmezeitintervalle mittels SPM

Bei der Auswertung des Aufnahmezeitintervalls wurde die Software Statistical Parametric Mapping (SPM12) verwendet. Dabei handelt es sich um eine Software zur Berechnung von statistischen Parametern insbesondere auch aus PET-Daten des Gehirns von einem oder mehreren Probanden, welche in Matlab implementiert wurde. Kostenfrei angeboten wird sie derzeit vom *Functional Imaging Laboratory des Institute for Cognitive Neurology* der Universität London [49], [50].

SPM ermöglicht eine Auswertung von 3D Datensätzen des menschlichen Gehirns. Die Analyse wird aufgegliedert in mehreren Arbeitsschritten [50].

Zunächst ist ein mehrschrittiges Preprocessing der Daten erforderlich um diese auf die statistische Analyse vorzubereiten. Dazu gehört die Befreiung von Bewegungsartefakten (u. a. durch physiologische Parameter wie z. B. Atmung und Herzschlag) und Signalsprüngen, sowie die Übertragung in den stereotaktischen anatomischen Standardraum z. B. nach Talairach oder MNI (Montreal Neurological Institute) – ein dreidimensionales Koordinatensystem des menschlichen Gehirns, welches die Lage der Gehirnstrukturen abbildet, unabhängig von individuellen Unterschieden in Größe und Form des Gehirns bzw. von Subregionen. In SPM werden diese Schritte in Coregistrierung & Realignment, Spatial normalisation und Smoothing eingeteilt [50].

Die unterschiedlichen Einzelbilder z. B. der verschiedenen Scans eines Probanden sind durch Bewegungsartefakte nicht immer deckungsgleich. Beim Realignment wird jedes Einzelbild im Raum in seiner Position definiert, wodurch mögliche Verschiebungen der Einzelbilder berechnet werden. Dies wird als Grundlage für die Bewegungskorrektur verwendet. Dabei wird immer das erste Bild einer Aufnahme­serie als Referenzbild verwendet und alle folgenden Bilder werden danach ausgerichtet. SPM ist in der Lage Verschiebungen bis zu 2 mm und $0,5^\circ$ zu korrigieren. Dieser Schritt ist essentiell notwendig, da bereits geringe Bewegungsartefakte in der späteren Analyse und Auswertung Aktivierungen vortäuschen können, die von den später ausgewählten und gesuchten Aktivierungen nicht unterschieden werden können. Darüber hinaus werden nicht nur die aufgenommenen Scans aufeinander angepasst, sondern es wird zusätzlich noch ein sog. PET-Template für die räumliche Normalisierung in den anatomischen Standardraum verwendet. Ein solches Template ist in diesem Standardraum orientiert und wird üblicherweise aus Referenzdaten generiert, die mit demselben Radiopharmakon aufgenommen wurden wie die zu normalisierende Studie. Bei der Normalisierung werden individuelle anatomische Unterschiede auf einen standardisierten Raum, z. B. das Talairach-Koordinatensystem angepasst. Dies ermöglicht es mehrere Untersuchungen und auch verschiedener Probanden zu vergleichen. Der letzte Arbeitsschritt ist das Smoothing (Glätten). Dieser Schritt dient der Glättung bzw. Eliminierung großer Signalsprünge innerhalb einer Aufnahme. Hierbei wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert, um echte Aktivierungen besser von Störsignalen zu unterscheiden [50]. An dieser Stelle wird der FWHM-Wert gesetzt. An dieser Stelle erfolgt die Filterung mit einem in drei Raumrichtungen festgelegten Filterkern [51]. In dieser Studie wurden alle drei Werte auf den Wert 15 gesetzt.

Anschließend wurde das statistische Modell für die Analyse der Daten gewählt. Um einen Gruppenvergleich zwischen den Konditionen (z. B. Sprachstimulation vs. Ruhe) durchzuführen, wurde für diese Studie ein two-sample t-Test durchgeführt. Um statistische relevante Unterschiede zu beurteilen wurde ein Grenzwert von $p < 0,001$ verwendet [52].

Als letzter Schritt wurde die Toolbox aal (engl. *Automated anatomical labeling*) genutzt. Hierbei wurden zu den signifikanten Aktivierungen vordefinierten Hirnregionen automatisch zugeordnet [53], [54]. Im Falle dieser Studie wurden die Brodmann-Areale 21, 22, 41 und 42 als Hauptareale für das Sprachverstehen (siehe Kapitel 2.2.2) verwendet.

Die Auswertung erfolgte individuell für alle Probanden (*Single-subject analysis*) für die Zeitintervalle 30 s, 45 s, 60 s, 75 s und 90 s. Dabei wurde für jedes Aufnahmezeitintervall die statistische Analyse mit SPM für die Vergleiche Ruhe vs. Sprache, sowie Ruhe vs. Sprache inkl. Störgeräusch durchgeführt.

3.3.2 Bestimmung des regionalen Blutflusses mittels kinetischer Modellierung in PMOD

Für die Auswertung des regionalen Blutflusses wurde die Software PMOD (Version 4.4, PMOD Technologies LLC, Fällanden, Schweiz) verwendet. Die Software ermöglicht das Einlesen und Verarbeiten von dynamischen PET Scans, inkl. der Möglichkeit der VOI-Analyse und anschließenden kinetischen Modellierung zur Bestimmung der regionalen zerebralen Blutflusswerte. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Analyse mittels PMOD genauer erklärt.

3.3.2.1 Partialvolumenkorrektur

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 erwähnt, treten bei der PET Partialvolumeneffekte auf, sobald die zu untersuchenden Strukturen der gleichen räumlichen Größenordnung entsprechen wie die räumliche Auflösung des Scanners, oder sogar kleiner sind. Das bedeutet, dass die Aktivitätskonzentration nicht mehr vollständig erfasst werden kann (Recovery-Verluste). Für die Bestimmung der bildbasierten Inputfunktion ist dies aber essentiell, um den rCBF korrekt durch kinetische Modellierung bestimmen zu können. Wird die Analyse mithilfe einer VOI in der *A. carotis interna* durchgeführt, so wird durch den Partialvolumeneffekt die Inputfunktion in der Regel unterschätzt. Dies führt zu einer Überschätzung der Gehirnperfusionswerte.

Für die Bestimmung der Inputfunktion wurde die *A. carotis* als aktivitätsgefüllter Zylinder mit einem Durchmesser von 5 mm in einem homogenen Hintergrund numerisch simuliert. Dabei werden für die Berechnung eines Korrekturfaktors verschiedene Carotis-zu-Hintergrundverhältnisse angenommen. Durch Umrechnung auf ein PET-Voxelgrid mit einer Voxelgröße von 1x1x2 mm, sowie unter der Annahme, dass die gesamte räumliche Auflösung des Scanners einem Gauß-Filter von 4 mm FWHM entspricht (die Annahme für diese Größe eines Gauß-Filters basiert auf den technischen Eigenschaften des verwendeten Scanners, sowie der verwendeten Filter in der Rekonstruktion der PET-Bilder), lassen sich Recovery-Werte und somit auch Korrekturfaktoren für die wahre Aktivität abschätzen (siehe Abb. 3.6) [55]. Es zeigt sich folgender einfacher Zusammenhang für eine Carotis von 5 mm Durchmesser, falls eine ROI von 3 mm Durchmesser genutzt wird:

$$Recovery = \frac{0.24}{\text{Verhältnis Carotis-zu-Hintergrund} - 0.41} + 0.59 \quad (3.1)$$

Das Verhältnis bezieht sich hierbei nicht auf das „echte“, simulierte Verhältnis, sondern auf das messbare Verhältnis zwischen partialvolumenbehafteten Carotiswerten und dem Hintergrund. Die Korrektur der Carotiswerte geschieht dann durch Division der gemessenen Carotiswerte mit den Recovery-Werten gemäß der Formel [55].

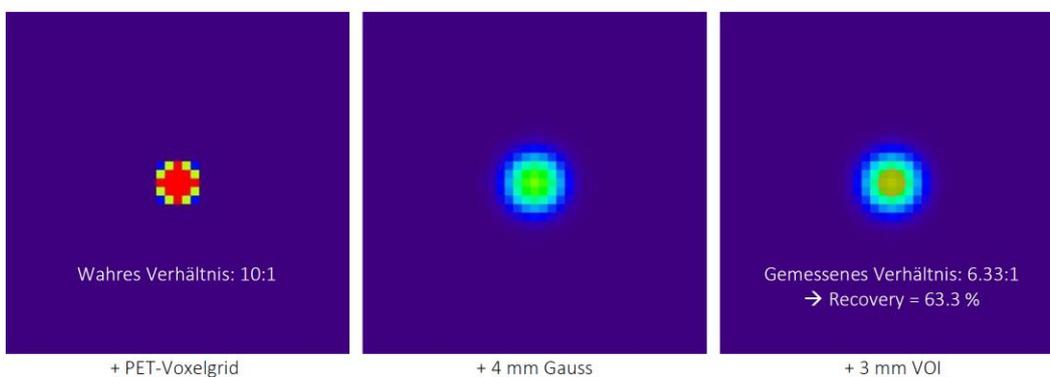


Abb. 3.6 Simulation des Partialvolumeneffekts am Beispiel eines 10:1 Carotis-zu-Hintergrundverhältnisses [55].

3.3.2.2 Räumliche Normalisierung der Hirn-PET und Definition der VOI zur Inputfunktionsbestimmung

Das PMOD Fusion Tool (PFUS) dient dazu, Bilder in einen gemeinsamen Koordinatenraum zu bringen (Realignment), um sie anschließend (ohne Bewegungsartefakte) weiter verarbeiten zu können.

Im Falle der vorliegenden Daten wurde zuerst die individuelle PET-Aufnahme (Abb. 3.7 a) eingelesen und mit der individuellen CT-Aufnahme fusioniert (Abb. 3.7 b). Anschließend wurde die individuelle CT-Aufnahme mit einer genormten MRT-Aufnahme (im anatomischen Standardraum) fusioniert (Abb. 3.7 c). Abschließend werden PET- und MRT-Bild eingelesen und die mit der individuellen CT ermittelten Transformationsparameter auf die PET angewandt um diese in den anatomischen Standardraum zu transformieren (Abb. 3.7 d). Dies ist notwendig, um einen standardisierten Brodmann-Atlas zur Bestimmung der für das Hörverstehen wichtigen Gehirnregionen räumlich korrekt auf die PET-Bilder zu überlagern.

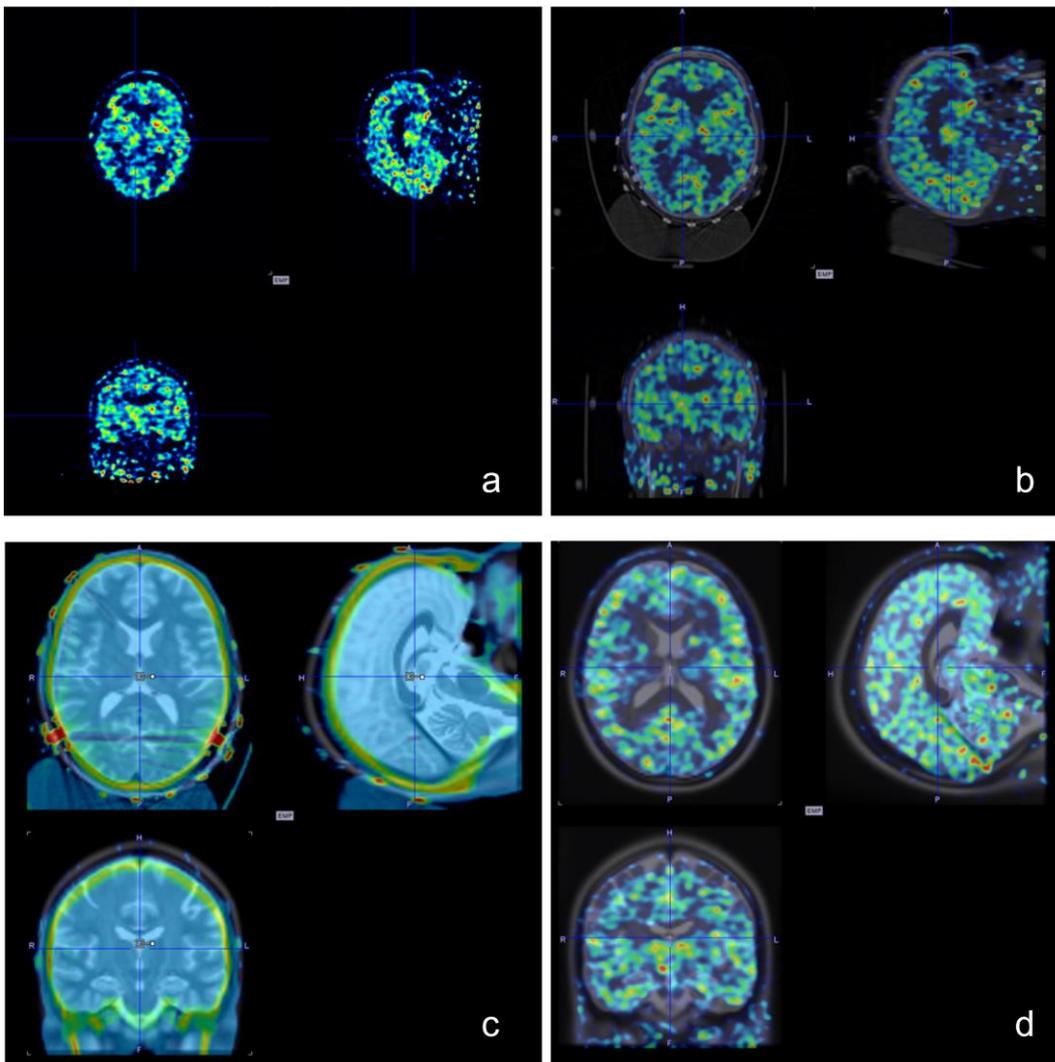


Abb. 3.7 Vorverarbeitungsschritte im PFUS Tool. Bild a zeigt das eingelesene PET Bild. Bild b zeigt die Fusionierung von PET und CT Bild. Bild c zeigt die Fusionierung von CT und genormten MRT Bild. Bild d zeigt die PET/CT fusioniert im anatomischen Standardraum.

Nach der Fusionierung der Bilder werden aus einem Template die auditorischen Cortices entsprechend der Brodmann-Areale 21, 22, 41 und 42 ausgewählt und platziert (siehe Abb. 3.8 a rote und gelbe laterale Markierung).

Unter der o. g. Annahme, dass die Carotiden als aktivitätsgefüllte Zylinder gesehen werden können, werden zwei VOIs in Form eines Zylinders und einer Größe von $3 \times 3 \times 10$ mm erstellt. Die erste VOI wird so gut wie möglich in einer der Carotiden platziert (siehe Abb. 3.8 b). Eine Referenz/Hintergrund-VOI wird außerhalb der Carotiden im Bereich der Halsweichteile platziert (siehe Abb. 3.8 a oben links).

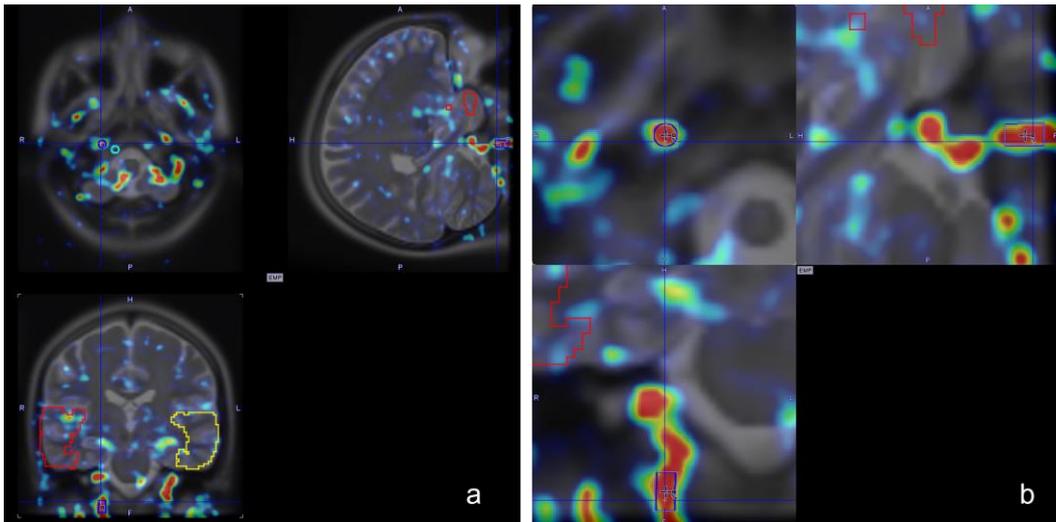


Abb. 3.8 Bild a zeigt das fusionierte PET/CT im anatomischen Standardraum mit Überlagerung der VOIs für die auditorischen Cortices (rote und gelbe Markierung), sowie Anschnitte der 3x3x10mm VOI in der rechten A. carotis in blau und einer gleichgroßen Referenz-VOI in türkis daneben. Bild b zeigt eine vergrößerte Darstellung der 3x3x10mm VOI in Form eines Zylinders als Grundlage zur Bestimmung der Inputfunktion für die Berechnung des regionalen zerebralen Blutflusses.

In Abb. 3.9 sind Beispiele der sich mit den oben beschriebenen VOIs in PMOD ergebenden Zeit-Aktivitäts-Kurven (engl. *Time-Activity Curves*, TAC) für das Blut (blaue Kurve Carotis-VOI), die Referenz zur Partialvolumenkorrektur (türkise Kurve, Referenz-VOI), und die auditorischen Cortices, (gelbe und rote Kurve) dargestellt, die anschließend mit dem PKIN Tool weiterverarbeitet wurden (siehe Kapitel 3.3.2.3).

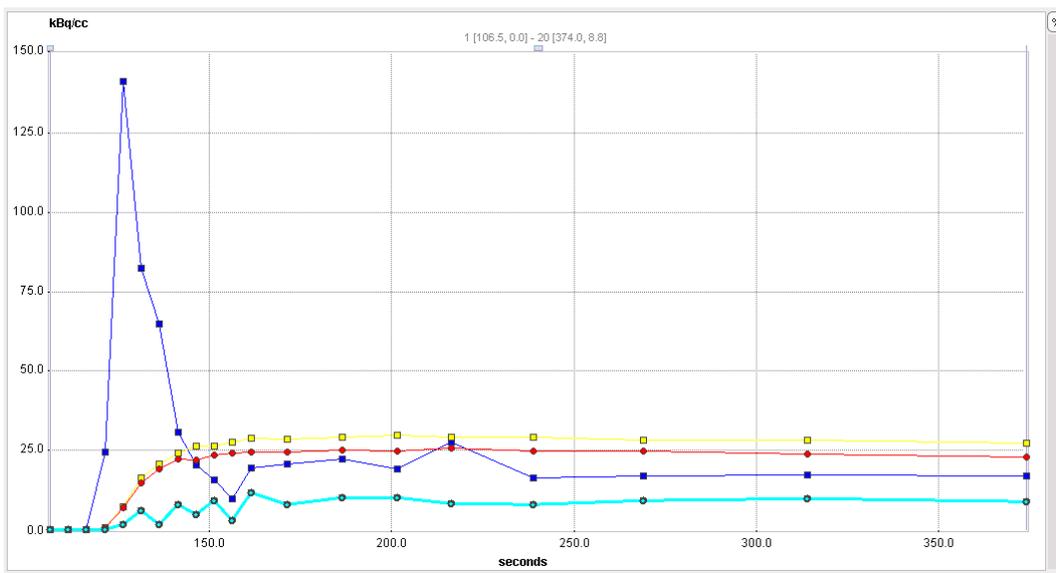


Abb. 3.9 Darstellung der Zeit-Aktivitäts-Kurven aus der in die Carotis gesetzten VOI in blau, der Referenz-VOI in türkis und dem linken und rechten auditorischen Cortex (gelb und rot).

3.3.2.3 Kinetische Modellierung

Für die eigentliche Berechnung der Blutflusswerte wird das PKIN Tool der PMOD Software verwendet. Zuerst wurden die zuvor im PFUS Tool erstellten TACs eingelesen. Die Benutzeroberfläche und die eingelesene TAC für die Anreicherung im auditorischen Cortex ist in Abb. 3.10 zu sehen. Dort ist auf der linken Seite die Visualisierung der eingelesenen Kurve zu sehen und auf der rechten Seite bereits Ausgangs-Werte für die Schätzung von K_1 , k_2 und V_t ablesbar. Beide eingelesenen Kurven (auch die TAC des Blutes, d. h. die Inputfunktion) werden nun mit dem PKIN Tool „gefittet“, sodass die geschätzten Werte für K_1 , k_2 und V_t abgelesen und gespeichert werden können. Bei diesem „Fitting“ versucht das PKIN Tool eine möglichst genaue Abschätzung der „realen“ Blutflusswerte (K_1 = regionaler cerebraler Blutfluss, rCBF) in den Hörregionen anhand des gemessenen Zeit-Aktivitäts-Verlaufs aus der *A. carotis interna* zu berechnen. Die Blutflusswerte in der Hörregion wurden separat mit der nicht für Partialvolumeneffekte korrigierten TAC aus der *A. carotis* und der für Partialvolumeneffekte korrigierten TAC berechnet.

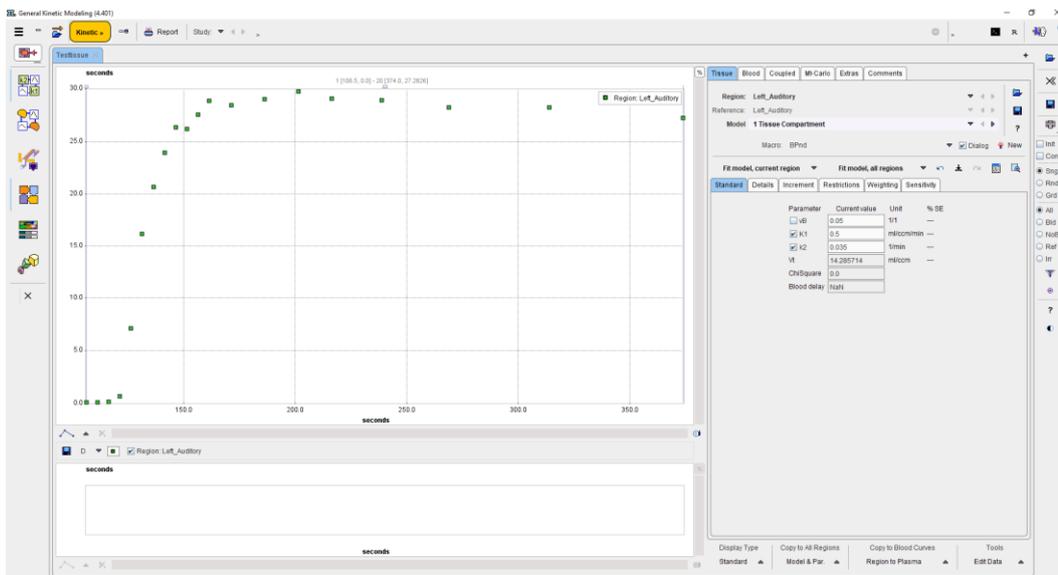


Abb. 3.10 Benutzeroberfläche des PKIN Tools mit eingelesener TAC.

3.4 Statistische Auswertung der Ergebnisparameter

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Graphik- und Statistiksoftware SigmaPlot (Version 15) von Systat Software GmbH. Vor der statistischen Auswertung werden alle Daten auf Normalverteilung getestet. Hierfür wurde entweder der Shapiro-Wilk-Test oder der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Entsprechend des Vorliegens- oder nicht Vorliegens einer Normalverteilung wurde zwischen parametrischen und nicht-parametrischen Tests gewählt. Zur Testung von parametrischen Daten wurde dann je nach verbundener oder unverbundener Stichprobe ein t-Test oder paired t-Test gewählt, bei nicht-parametrischen Daten der Wilcoxon-Test. Für alle statistischen Tests wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant erachtet.

4 Ergebnisse

Für die vorliegende Masterarbeit konnten insgesamt sechs Probanden eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4.1). Vier Probanden waren hinsichtlich Ihres Satzverstehens im Störgeräusch „good performer“ – eine weibliche Probandin und drei männliche Probanden – mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren (Bereich: 71,1 bis 76,1 Jahren). Diese Probanden hatten eine Hörerfahrung mit dem CI von 4 bis 20 Jahren (Durchschnitt 10 Jahre). Zwei Probanden waren „poor performer“ – eine weibliche Probandin und ein männlicher Proband – mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahre (Bereich: 71 bis 73 Jahre). Diese Probanden hatten eine durchschnittliche Hörerfahrung mit dem CI von 9 Jahren (Bereich: 8,5 bis 9,2 Jahre). Alle Probanden haben die Einschlusskriterien erfüllt und waren kognitiv in der Lage, die Tests zu verstehen und auszuführen. Fünf der Probanden waren bilateral mit einem CI versorgt, ein Proband trug kontralateral ein Hörgerät. Da ein PP Proband die Studie vorzeitig abgebrochen hat (auf Grund von Unwohlsein und Schmerzen an der Injektionsstelle des Tracers), sind z. T. nur N = 5 Datensätze auswertbar gewesen.

Tabelle 4.1 Demografische Daten der Probanden.

<i>Pseudonym</i>	Alter bei Test [Jahre]	Getestete Seite	Geschlecht	Kontralateral	Implantatenerfahrung [Jahre]	GP/PP
<i>EN08RY26</i>	74	R	m	CI	6	GP
<i>ER05RT03</i>	73	L	m	CI	4	GP
<i>ME07UR06</i>	76	R	w	HG	9	GP
<i>US08NZ25</i>	71	R	m	CI	20	GP
<i>IS05ST02</i>	73	R	m	CI	9	PP
<i>NN05TO25</i>	71	L	w	CI	9	PP

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hör- und Sprachtests, der unterschiedlichen Aufnahmezeitintervalle, sowie der Blutflussquantifizierung insbesondere graphisch dargestellt, sowie die statistischen Auswertungen in Tabellen zusammengefasst. Die graphische Darstellung der Daten erfolgt größtenteils in Form von Boxplots. Dabei zeigen die einzelnen Boxen den Median (durchgezogene Linie), den Mittelwert (gestrichelte Linie), das untere Quartil (25 % der Datenwerte sind kleiner bzw. gleich diesem Wert) und das obere Quartil (25 % der Datenwerte sind größer bzw. gleich diesem Wert) an. Unterer und oberer Whisker (z. T. als schwarze Linie außerhalb der Box zu sehen) geben den kleinsten bzw. größten Datenwert an und mögliche Ausreißer sind als schwarze Punkte sichtbar.

4.1 Hörtests und Sprachtests

Da die ABK und der Freiburger Einsilber Test keine Relevanz für den Probandeneinschluss hatten, befindet sich die graphische Darstellung der Ergebnisse in Anhang A.1 in Abb. A. 1 (ABK) und Abb. A. 2 (Freiburger Einsilber). Die genauen Ergebnisse des Freiburger Einsilber Tests befinden sich im Anhang A.2 in Tabelle A. 1.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des HSM-Satztests für das CI, über das während der PET stimuliert wurde (ipsilateral) und die kontralaterale Seite separat vorgestellt. Die Ergebnisse der GP lagen im HSM-Satztest in Ruhe auf der ipsilateralen Seite im Mittel bei 100 %, kontralateral bei 99 % sowie im Störgeräusch ipsilateral bei 93 % und kontralateral bei 83 %. In der Gruppe der PP lag der Mittelwert im HSM-Satztest in Ruhe ipsilateral bei 65 % und kontralateral bei 43 %. Im Störgeräusch lag der Mittelwert ipsilateral bei 9 % und kontralateral bei 27 % (graphisch dargestellt in Abb. 4.1). Die genauen Ergebnisse des HSM-Satztests in Ruhe und im Störgeräusch befinden sich im Anhang A.2 in Tabelle A. 2 und Tabelle A. 3.

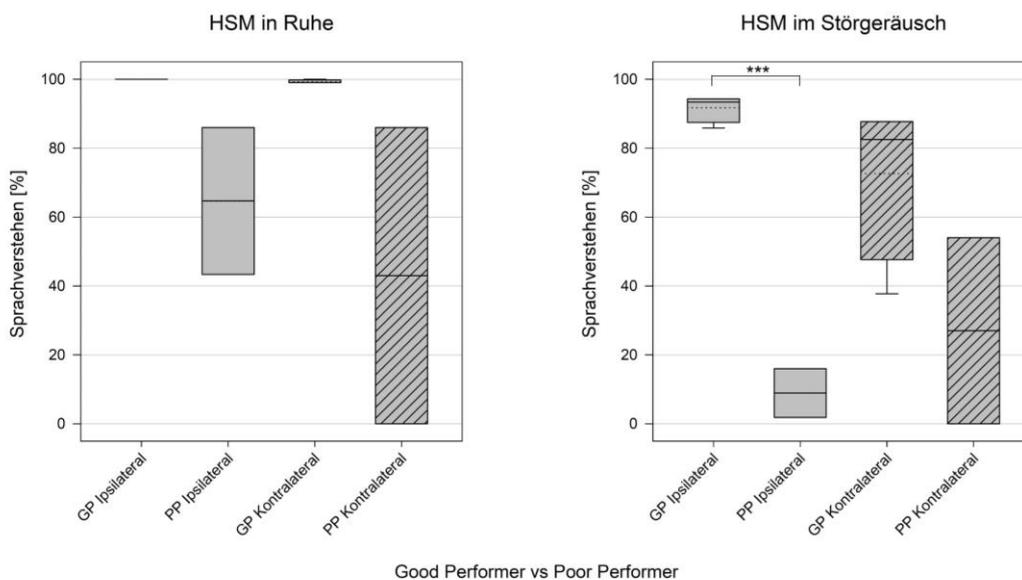


Abb. 4.1 Ergebnisse des HSM-Tests in Ruhe (links) und im Störgeräusch (rechts) aufgeteilt nach Good Performer und Poor Performer jeweils ipsilateral und kontralateral zur getesteten Seite.

Für die statistische Auswertung wurden die Daten zuerst auf Normalverteilung getestet. Dafür wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Dabei zeigte sich für den HSM-Satztest in Ruhe, dass die Werte der GP ipsi- und kontralateral nicht normalverteilt sind (daher wurde hier ein nicht-parametrischer statistischer Test für den Vergleich verwandt). Für alle übrigen in der Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3 aufgeführten Vergleiche der HSM-Satztestergebnisse zeigte sich eine Normalverteilung der Daten. Die verwendeten statistischen Tests, sowie die p-Werte finden sich ebenfalls in Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3.

Die Probanden GP und PP unterscheiden sich im HSM-Satztest in Ruhe in keinem Vergleich signifikant voneinander (siehe Tabelle 4.2). Bei der statistischen Auswertung im HSM-Satztest im Störgeräusch findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den GP und PP auf der ipsilateralen Seite (siehe

Tabelle 4.3) – der ipsilaterale HSM-Satztest im Störgeräusch war die Grundlage der Zuordnung der Probanden als GP oder PP.

Tabelle 4.2 Statistische Analyse der Ergebnisse des HSM-Test in Ruhe für GP und PP.

Vergleich	Test	p-Wert
<i>GP ipsilateral vs. PP ipsilateral</i>	t-Test	0,054
<i>GP kontralateral vs. PP kontralateral</i>	t-Test	0,099
<i>GP ipsilateral vs. GP kontralateral</i>	Wilcoxon	0,250
<i>PP ipsilateral vs. PP kontralateral</i>	Paired t-Test	0,500

Tabelle 4.3 Statistische Analyse der Ergebnisse des HSM-Test im Störgeräusch für GP und PP.

Vergleich	Test	p-Wert
<i>GP ipsilateral vs. PP ipsilateral</i>	t-Test	< 0,001
<i>GP kontralateral vs. PP kontralateral</i>	t-Test	0,134
<i>GP ipsilateral vs. GP kontralateral</i>	Paired t-Test	0,149
<i>PP ipsilateral vs. PP kontralateral</i>	Paired t-Test	0,531

4.2 Einfluss des Aufnahmezeitintervalls

Für die Analyse der unterschiedlichen Aufnahmezeitintervalle konnten beim Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache N = 6 Probanden ausgewertet werden. Da ein Proband die Studie vorzeitig abgebrochen hat und für diesen Probanden nur Daten für den Vergleich Ruhe und Sprache vorliegen, konnten beim Vergleich Ruhe vs. Sprache im Störgeräusch nur N = 5 Probanden ausgewertet werden.

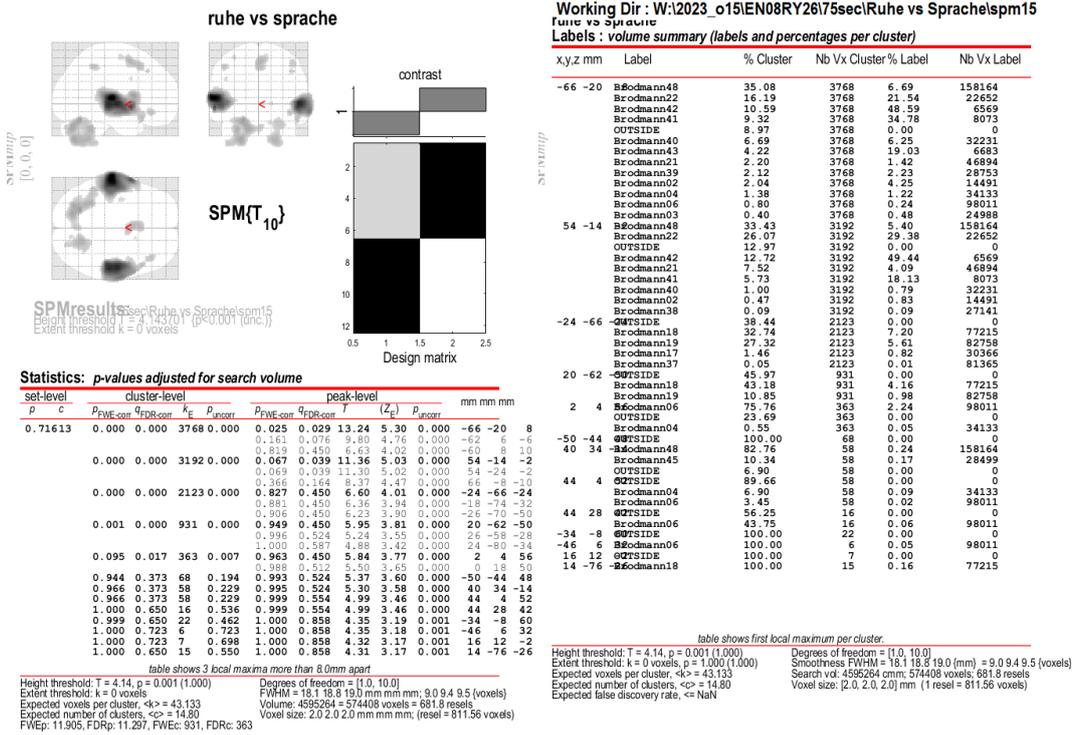


Abb. 4.2 Beispielhaftes Ergebnis der SPM-Analyse (Glasbrain Darstellung mit Liste signifikanter Cluster) exemplarisch bei einem Probanden für den Vergleich der Konditionen Ruhe vs. Sprache bei 75 s Aufnahmeintervall (links abgebildet), sowie die zugehörige Liste der Brodmann-Areale mit signifikant aktivierten Voxeln (rechts abgebildet).

Das beispielhafte Ergebnis einer SPM-Analyse (Glasbrain Darstellung und Liste signifikant aktivierter Cluster sowie die dazugehörige Liste der Brodmann-Areale in denen signifikant aktivierte Voxel nachgewiesen wurden) von einem Probanden für den Vergleich der Konditionen Ruhe vs. Sprache im Aufnahmeintervall 75 s ist in Abb. 4.2 zu sehen. Zur Berechnung der im Hörccortex aktivierten Voxel wurden, wie bereits in Kapitel 3.3.1 beschrieben, die Voxel in allen für die Hörregion wichtigen Brodmann-Areale (Nr. 21, 22, 41 und 42) berücksichtigt. Konkret wurde die Spalte % Cluster (bedeutet % des Clusters im Label) mit der Spalte Nb Vx Cluster (bedeutet Anzahl der Voxel im Cluster) multipliziert und für beide Seiten und alle o. g. Brodmann-Areale addiert. Die daraus resultierenden Werte für jedes Aufnahmezeitintervall sind in der Tabelle 4.4 für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache aufgelistet und in Tabelle 4.5 für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch.

Tabelle 4.4 Summe aktivierter Voxel für jeden Probanden (Angabe als Pseudonym) und jedes Aufnahmezeitintervall für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache. Die in fetter Schrift markierten Werte zeigen für jeden Probanden das Aufnahmezeitintervall mit der höchsten Zahl an aktivierten Voxeln.

<i>Proband</i>	30s R+S	45s R+S	60s R+S	75s R+S	90s R+S
<i>EN08RY26</i>	2.047	2.870	3.098	3.104	2.666
<i>ER05RT03</i>	1.463	1.981	2.186	2.458	2.307
<i>ME07UR06</i>	1.402	1.607	1.328	1.258	1.123
<i>US08NZ25</i>	109	66	48	30	87
<i>IS05ST02</i>	873	2.261	2.639	2.811	2.896
<i>NN05TO25</i>	1.375	2.119	2.154	2.516	2.661
<i>Mittelwert</i>	1.211	1.817	1.909	2.029	1.957
<i>Stdabw.</i>	599	869	990	1.062	1.016

Tabelle 4.5 Summe aktivierter Voxel für jeden Probanden (Angabe als Pseudonym) und jedes Aufnahmezeitintervall für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch. Die in fetter Schrift markierten Werte zeigen für jeden Probanden das Aufnahmezeitintervall mit der höchsten Zahl an aktivierten Voxeln.

<i>Proband</i>	30s R+SN	45s R+SN	60s R+SN	75s R+SN	90s R+SN
<i>EN08RY26</i>	1.798	2.899	3.313	3.450	3.407
<i>ER05RT03</i>	700	1.159	1.651	1.950	2.007
<i>ME07UR06</i>	1.528	2.704	2.940	3.166	2.929
<i>US08NZ25</i>	157	182	259	261	262
<i>NN05TO25</i>	1.055	1.283	1.433	1.643	1.673
<i>Mittelwert</i>	1.048	1.645	1.919	2.094	2.056
<i>Stdabw.</i>	584	1.019	1.100	1.146	1.090

In der Abb. 4.3 sind die Ergebnisse für die unterschiedlichen Aufnahmezeitintervalle in den Konditionsvergleichen Ruhe vs. Sprache (oben) und Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch (unten) in Form von Boxplots dargestellt. Berücksichtigt wurden für jedes Aufnahmezeitintervall die Anzahl der Voxel von jedem Probanden (mit verfügbaren Werten).

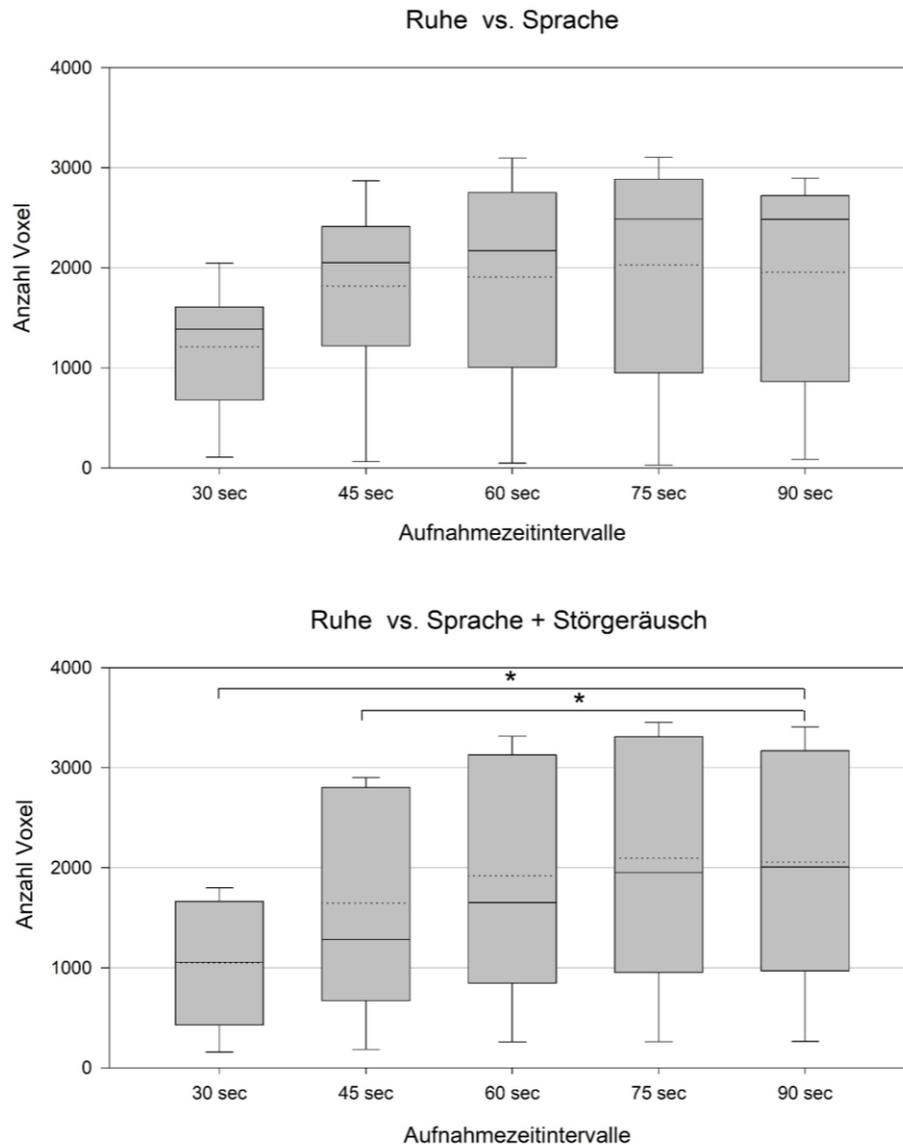


Abb. 4.3 Anzahl der aktivierten Voxel bei allen verfügbaren Probanden für die Aufnahmezeitintervalle 30 s, 45 s, 60 s, 75 s und 90 s im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache (oben) und Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch (unten).

Vor der statistischen Auswertung wurden die Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet, um ggf. zwischen parametrischen und nicht-parametrischen Tests zu wählen. Dabei zeigte sich eine Normalverteilung aller Daten und der paired t-Tests wurde für die weitere statistische Auswertung verwendet. Für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache zeigte sich in keiner der getesteten Kombinationen von Aufnahmezeitintervallen ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6 Statistischer Vergleich der Anzahl der im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache aktivierten Voxel zwischen den Aufnahmezeitintervallen.

<i>Vergleich Aufnahmezeitintervalle</i>	Test	p-Wert
30 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,084
45 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,473
60 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,740
75 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,446

Beim statistischen Vergleich der Aufnahmezeitintervalle hinsichtlich der Anzahl der aktivierten Voxel im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch zeigten sich signifikante Unterschiede in den Vergleichen 30 s gegen 90 s und 45 s gegen 90 s. In den beiden verbleibenden Vergleichen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 4.7 Statistischer Vergleich der Anzahl der im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch aktivierten Voxel zwischen den Aufnahmezeitintervallen.

<i>Vergleich Aufnahmezeitintervalle</i>	Test	p-Wert
30 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,023
45 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,035
60 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,127
75 s vs. 90 s	Paired t-Test	0,500

4.3 Ergebnisse der Blutflussquantifizierung

Für die Auswertung der Ergebnisse der Blutflussquantifizierung konnten N = 5 Probanden herangezogen werden. Ein Proband musste aufgrund einer nicht hinreichenden Abgrenzbarkeit der *A. carotis* und infolge dessen einer Nicht-Durchführbarkeit der Quantifizierung von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die mangelnde Abgrenzbarkeit der *A. carotis* stand dabei am ehesten im Zusammenhang mit Vorschädigungen des Gefäßsystems infolge Arteriosklerose und traumatisch bedingten Gefäßverschlüssen. Es handelt sich um den gleichen Probanden, der bereits bei der Analyse der Ergebnisse der Aufnahmezeitintervalle für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache im Störgeräusch ausgeschlossen werden musste.

Zur Bestimmung der Blutflusswerte K1 im auditorischen Cortex wurden wie bereits in Kapitel 3.3.2 beschrieben Zylinder-VOI's in die *A. carotis* und die benachbarten Halsweichteile gelegt, um die Flusswerte mittels PMOD bestimmen zu können. Die

zuerst ermittelten Werte der Blutradoaktivität wurden anschließend wie in Kapitel 3.3.2.1 beschrieben für Partialvolumeneffekte korrigiert. Die unkorrigierten und korrigierten K1-Werte für die Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache im Störgeräusch sind in Tabelle 4.8 aufgelistet (die graphische Darstellung der Werte für k_2 und V_t befindet sich im Anhang A.1 in Abb. A. 3 und Abb. A. 4).

Tabelle 4.8 Hinsichtlich des Partialvolumeneffekts unkorrigierte und korrigierte Blutflusswerte K1 für jeweils 3 Scans je Proband für die Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache + Störgeräusch. Zusätzlich angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung über alle Probanden.

<i>Proband</i>	Ruhe [ml/ccm/min]		Sprache [ml/ccm/min]		Sprache + Störgeräusch [ml/ccm/min]	
	K1 unkorrigiert	K1 korrigiert	K1 unkorrigiert	K1 korrigiert	K1 unkorrigiert	K1 korrigiert
<i>EN08RY26</i>	1,000	0,565	1,380	0,674	1,040	0,587
	0,750	0,419	0,727	0,472	1,141	0,654
	1,014	0,573	0,624	0,346	0,964	0,549
<i>ER05RT03</i>	0,678	0,400	0,607	0,329	0,631	0,387
	0,536	0,274	0,628	0,343	0,895	0,488
	0,794	0,442	0,950	0,548	0,558	0,302
<i>ME07UR06</i>	0,623	0,352	0,695	0,397	0,740	0,351
	0,562	0,314	0,827	0,459	0,780	0,466
	0,462	0,291	0,755	0,419	0,757	0,356
<i>NN05TO25</i>	0,670	0,389	1,247	0,707	1,140	0,755
	1,067	0,611	1,123	0,626	0,632	0,405
	1,069	0,574	1,298	0,726	0,755	0,362
<i>US08NZ25</i>	0,618	0,343	0,789	0,424	0,779	0,427
	0,666	0,370	1,046	0,585	0,700	0,390
	0,809	0,281	0,552	0,239	0,646	0,344
<i>Mittelwert</i>	0,755	0,409	0,883	0,475	0,810	0,455
<i>Stdabw.</i>	0,150	0,085	0,181	0,115	0,130	0,084

Es zeigten sich im Mittel unkorrigierte Blutflusswerte für die Kondition Ruhe von 0,755 ml/ccm/min, für Sprache von 0,833 ml/ccm/min und Sprache + Störgeräusch

von 0,810 ml/ccm/min. Nach der Korrektur lagen die Blutflusswerte für die Kon-
 dition Ruhe bei 0,409 ml/ccm/min, für Sprache bei 0,475 ml/ccm/min und für Spra-
 che + Störgeräusch bei 0,455 ml/ccm/min (siehe Abb. 4.4 und Tabelle 4.8).

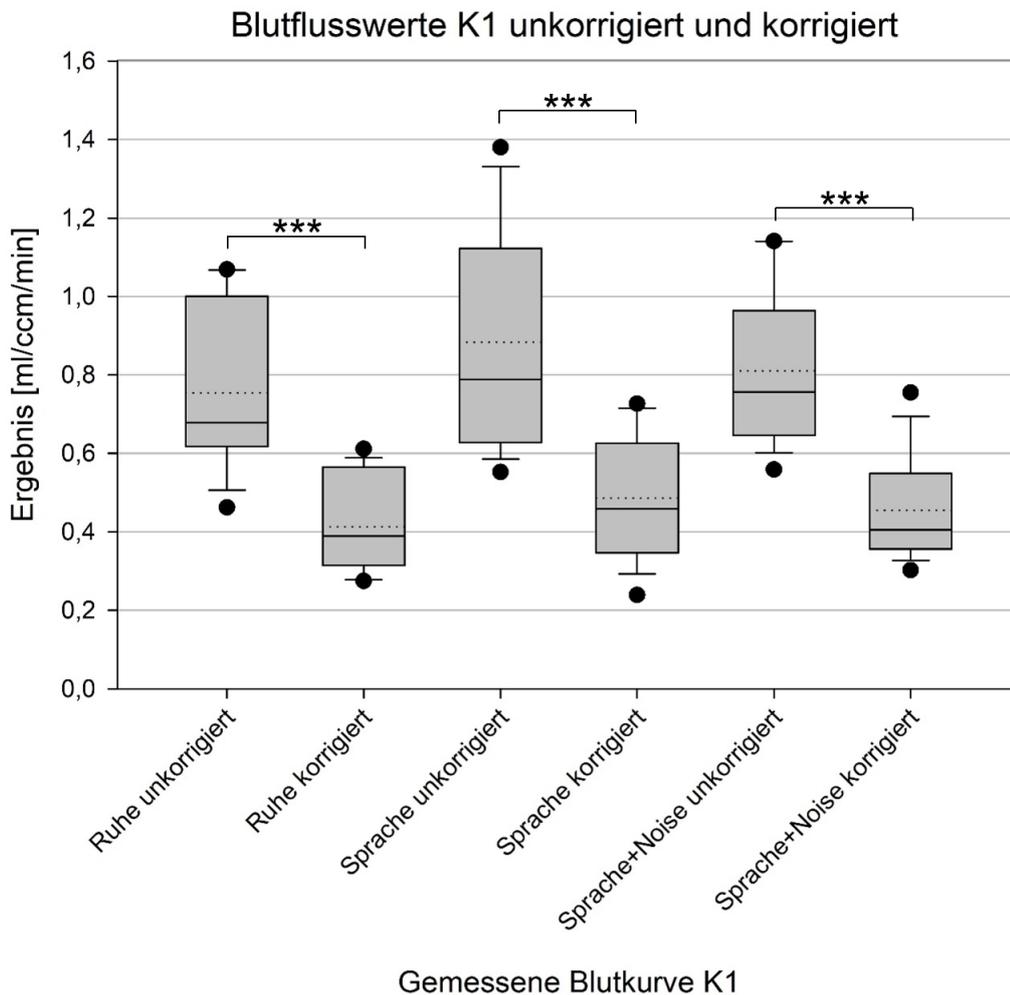


Abb. 4.4 Blutflusswerte K1 im auditorischen Cortex unkorrigiert und korrigiert für Parti-
 alvolumeneffekte während der Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache + Störgeräusch.

Vor der statistischen Auswertung wurden alle Daten mittels Shapiro-Wilk Test auf
 Normalverteilung getestet. Alle Daten zeigten dabei eine Normalverteilung. Mit
 Hilfe eines paired t-Test konnten hochsignifikante Unterschiede zwischen allen un-
 korrigierten und korrigierten Werten für alle Konditionen nachgewiesen werden
 (siehe Tabelle 4.9). Bei Betrachtung der korrigierten Blutflusswerte alleine konnten
 signifikante Unterschiede im Vergleich Ruhe vs. Sprache gefunden werden. Die
 Konditionen Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch, sowie Sprache vs. Sprache + Stör-
 geräusch zeigten keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4.10).

Tabelle 4.9 Statistischer Vergleich zwischen für Partialvolumeneffekte unkorrigierten vs. korrigierten Blutflusswerten K1 innerhalb der Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache + Störgeräusch.

Kondition	Test	p-Wert
<i>Ruhe</i>	Paired t-Test	< 0,001
<i>Sprache</i>	Paired t-Test	< 0,001
<i>Sprache + Störgeräusch</i>	Paired t-Test	< 0,001

Tabelle 4.10 Statistische Analyse der partialvolumenkorrigierten Blutflusswerte K1 hinsichtlich signifikanter Unterschiede in den Kontitionvergleichen Ruhe vs. Sprache, Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch und Sprache vs. Sprache + Störgeräusch.

Vergleich	Test	p-Wert
<i>Ruhe vs. Sprache</i>	Paired t-Test	0,043
<i>Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch</i>	Paired t-Test	0,329
<i>Sprache vs. Sprache + Störgeräusch</i>	Paired t-Test	0,477

Für eine weitere Analyse wurden die prozentualen Werte der relativen Blutflussänderungen infolge der Stimulation betrachtet. Dafür wurden für die Konditionen Sprache und Sprache + Störgeräusch die prozentualen Flussänderungen im Vergleich zum mittleren Ruhe-Blutfluss berechnet (unter Verwendung der partialvolumenkorrigierten Flusswerte). Der mittlere Ruhe-Blutfluss berechnet sich für jeden Probanden aus jeweils drei Ruhe-Scans. Die prozentualen Flussänderungen sind für jeweils drei Scans pro Proband in Tabelle 4.11 angegeben. Bei Betrachtung der Einzeldaten zeigten sich erhebliche Unterschiede nicht nur im Vergleich zwischen den Probanden, sondern auch zwischen den einzelnen Scans eines Probanden. Im Mittel über alle Probanden und berechneten Scans zeigte sich für Sprache eine prozentuale Flusszunahme von 19 % und für Sprache im Störgeräusch von 11 %.

Tabelle 4.11 Prozentuale Blutflussänderungen (basierend auf partialvolumenkorrigierten Flusswerten) für jeweils drei Scans pro Proband für die Konditionen Sprache und Sprache + Störgeräusch im Vergleich zur Mittelung der Ruhemessung, sowie Mittelwert und Standardabweichung der Blutflussänderungen über alle Probanden.

<i>Proband</i>	Sprache [%]	Sprache + Störgeräusch [%]
<i>EN08RY26</i>	29,8	13,1
	-9	26,1
	-33,3	5,7
<i>ER05RT03</i>	-11,6	3,8
	-8,0	31,0
	47,2	-18,9
<i>ME07UR06</i>	24,7	10,0
	43,9	46,1
	31,4	11,8
<i>NN05TO25</i>	34,9	44,0
	19,3	-22,8
	38,5	-31,0
<i>US08NZ25</i>	27,9	29,0
	76,6	17,8
	-27,9	3,7
<i>Mittelwert</i>	19,0	11,3
<i>Stdabw</i>	29,6	22,0

Für die statistische Auswertung wurden die Daten aus Tabelle 4.11 zuerst mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung getestet. Dabei zeigten sich für beide Konditionen normalverteilte Daten. Für den statistischen Test wurde angenommen, dass die Blutflussänderung ohne Sprachstimulation, also zwischen zwei Ruhekonditionen Null beträgt. Anschließend wurde getestet, ob sich die beobachteten Blutflussänderungen für die Konditionen Sprache, sowie Sprache + Störgeräusch im Mittel signifikant von Null unterscheiden. Hierbei zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Flussänderung für die Kondition Sprache, jedoch keine signifikante Erhöhung für die Kondition Sprache + Störgeräusch (siehe Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12 Statistische Auswertung der Ergebnisse der Blutflussquantifizierung für K1 für die Kondition Sprache und Sprache + Störgeräusch unter der Annahme, dass der Mittelwert der relativen Blutflussänderung Null beträgt.

<i>Kondition</i>	Test	p-Wert
<i>K1 Sprache</i>	Paired t-Test	0,031
<i>K1 Sprache + Störgeräusch</i>	Paired t-Test	0,075

5 Diskussion

In dieser Masterarbeit wurden zwei Fragestellungen bzgl. ^{15}O -Wasser PET Aktivierungsstudien des auditorischen Systems bearbeitet: Zum einen inwieweit eine Verkürzung des Aufnahmezeitintervalls vorteilhafte Ergebnisse bei der Analyse mittels SPM bringt, zum anderen, ob eine absolute Quantifizierung des rCBF über eine kinetische Modellierung auf der Grundlage einer aus den Bilddaten (*A. carotis*) entnommenen Inputfunktion möglich ist. Hierfür wurden typischerweise sechsfach wiederholte ^{15}O -Wasser PET Scans in den Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache im Störgeräusch ausgewertet und verglichen. Die in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

5.1 Bedeutung des Aufnahmezeitintervalls

Als Ergebnis der Auswertung unterschiedlicher Aufnahmezeitintervalle wurde erwartet, dass ein kürzeres Aufnahmezeitintervall als die bisher üblicherweise verwendeten 90 s [8] die Steigerung der regionalen neuronalen Aktivität infolge auditorischer Stimulation gegenüber der Ruhemessung deutlicher erkennen lässt. Hintergrund könnte Folgendes sein: Zunächst wird das Radiopharmakon nach der Bolusapplikation unter auditorischer Stimulation vermehrt im Gewebe angereichert. Bei längerer Aufnahmedauer und fortgesetzter Stimulation könnte es jedoch in hyperperfundierten auditorischen Regionen zu einer vermehrten Auswaschung des Tracers kommen, die bei kürzerer Aufnahmezeit noch nicht geschieht [6].

Die Ergebnisse mit den unterschiedlichen Aufnahmezeitintervallen für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache haben jedoch ergeben, dass es bei einer kleinen Anzahl an Probanden ($N = 6$) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messungen mit Aufnahmezeitintervallen von 30 s, 45 s, 60 s oder 75 s im Vergleich zum standardmäßig genutzten Intervall von 90 s gab. Bei Betrachtung der Abb. 4.3 (oben) zeigt sich darüber hinaus graphisch, dass bei einem Aufnahmezeitintervall von 30 s die Anzahl der Voxel im Mittel geringer ausfällt als für die anderen gemessenen Aufnahmezeitintervalle.

Bei Betrachtung der Ergebnisse mit den unterschiedlichen Aufnahmezeitintervallen für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache im Störgeräusch zeigten sich bei einer kleinen Anzahl an Probanden von $N = 5$ signifikante Unterschiede zwischen den Intervallen 30 s und 90 s sowie zwischen 45 s und 90 s, allerdings in entgegengesetzter Richtung wie erwartet: Der Umfang der Aktivierung war mit kürzerer Messdauer kleiner, nicht deutlicher. Das bedeutet letztendlich, dass, soweit dies aufgrund der begrenzten Gruppengröße beurteilbar ist, für die Darstellung der per se kleineren aktivierten Regionen bei Stimulation mit Sprache im Störgeräusch ein längeres Aufnahmezeitintervall von mind. 60 s benötigt wird, damit die Ausdehnung der Steigerung der regionalen neuronalen Aktivität infolge auditorischer Stimulation gegenüber der Messung mit dem Standardaufnahmezeitintervall von 90 s nicht signifikant unterschätzt wird. Korrespondierend zu diesen Ergebnissen wurde

bereits in der Studie von Mortensen [7] ein Aufnahmezeitintervall von 60 s nach Applikation des Tracers erfolgreich eingesetzt.

Zusätzlich zeigt sich bei Betrachtung der Boxplots in Abb. 4.3 für beide Konditionsvergleiche (Ruhe vs. Sprache und Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch) eine relativ große Streuung der Daten. Ein Proband (US08NZ25) wich mit der berechneten Anzahl der aktivierten Voxel extrem vom Mittel der restlichen Probanden nach unten ab (siehe Tabelle 4.4 und Tabelle 4.5). Trotz der Tatsache, dass es sich bei dem Probanden um einen GP handelt, welcher bereits knapp 20 Jahre Hörerfahrung mit dem CI hat (siehe Tabelle 4.1), fällt die Anreicherung von ^{15}O bei beiden Konditionsvergleichen Ruhe vs. Sprache und Ruhe vs. Sprache im Störgeräusch nur gering aus. Bei dem Probanden IS05ST02 hingegen, welcher die Studie vorzeitig wegen Unwohlsein und Schmerzen an der Injektionsstelle des Tracers abgebrochen hat, zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Anzahl der aktivierten Voxel. Dies widerspricht früheren Beobachtungen, in denen bei Nutzern unterschiedlicher Implantate sogar eine Korrelation zwischen der Anzahl der aktivierten Voxel und dem Sprachverstehen beobachtet wurde [56]. Die beschriebene Beobachtung in der vorliegenden Masterarbeit zeigt jedoch, dass insbesondere bei CI-Nutzern im Einzelfall auch eine geringere Ausdehnung der Aktivierung in auditorischen Regionen im Temporallappen mit einem guten Sprachverstehen einhergehen kann. Möglicherweise ist im Einzelfall bei CI Nutzern im Gegensatz zu den Nutzern zentraler Implantate (ABI und AMI) ein geringerer Umfang der neuroplastischen Einbeziehung umliegender Hirnregionen erforderlich. Andererseits wurde in größeren Gruppen von anderen Untersuchern im Mittel eine kleinere Aktivierung bei CI Nutzern mit schlechterer Performance beobachtet [9], [57].

5.2 Blutflussquantifizierung

Es ist bereits gut etabliert, dass der zeitliche Verlauf der Aktivitätsanreicherung im Gehirn bei Kenntnis der Inputfunktion eine absolute Quantifizierung des zerebralen Blutflusses ermöglicht [6]. Die Inputfunktion wurde früher durch sequentielle arterielle Blutentnahmen bestimmt, was jedoch eine zusätzliche Invasivität bedeutet [10]. Daher wurde in dieser Masterarbeit die Fragestellung bearbeitet, ob auf der Grundlage einer aus Bilddaten (*A. carotis*) bestimmten Inputfunktion, d. h. ohne zusätzliche Invasivität, eine Quantifizierungsmöglichkeit des Blutflusses über die kinetische Modellierung eines dynamischen PET-Scans besteht. Ein mögliches Problem bei der nicht-invasiven Bestimmung der Inputfunktion aus der *A. carotis* stellen Partialvolumeneffekte dar. Aufgrund des im Verhältnis zur Auflösung des PET-Scanners relativ geringen Durchmessers der *A. carotis* wird die Aktivitätsanreicherung in dieser unterschätzt, was zu systematisch fehlerbehafteten Messwerten führen kann. Daher hat diese Masterarbeit sich auch mit den Auswirkungen eines Verfahrens zur Korrektur dieser Partialvolumeneffekte auf die bestimmten Blutflusswerte beschäftigt.

Nach Literaturangaben liegen die Normwerte des rCBF im Gehirn im Ruhezustand ungefähr bei 45 bis 60 ml/100g/min [43], [45]. Bei Betrachtung der Daten in Tabelle 4.8 zeigten sich deutlich höhere unkorrigierte rCBF-Werte in Ruhe von 75,5 ml/100g/min. Höhere Werte fanden sich auch für Untersuchungen während Sprachstimulation von 88,3 ml/100g/min und während Sprachstimulation im Störgeräusch von 81,0 ml/100g/min – was jedoch sicher auch durch die Aktivierung des auditorischen Cortex infolge der Sprachaufgabe bedingt ist.

Bei der Auswertung einzelner dynamischer Datensätze mittels der PMOD Software (siehe Kapitel 3.3.2.2) zeigte sich, dass eine leichte Verschiebung des Zylinders, sowohl in der *A. Carotis* als auch des Referenzzylinders in den benachbarten Halsweichteilen, extreme Unterschiede in den berechneten rCBF-Werten verursachen können. Dies führt zu einer tendenziell etwas höheren Standardabweichung für alle Probanden in den mit korrigierter Inputfunktion berechneten Werten, im Vergleich zu denen ohne Korrektur (siehe Tabelle 4.8). Insgesamt liegt die Größenordnung der Standardabweichung mit etwa 20 % des Mittelwertes aber noch in einem akzeptablen Bereich. Bei der zur Berechnung der unkorrigierten Werte verwandten Inputfunktionen besteht jedoch das Problem einer deutlichen Unterschätzung der wahren Tracerkonzentration in der *A. carotis* durch Partialvolumeneffekte. Die Folge ist, dass das Modell ein unterschätztes Tracerangebot mit einer dafür zu hohen / nicht unterschätzten gemessenen Gewebeantwort in Beziehung setzt und infolgedessen die Gehirnperfusionswerte deutlich überschätzt. Erst nach der Korrektur des Partialvolumeneffekts mit dem im Kapitel 3.3.2.1 beschriebenen Verfahren, nähern sich die berechneten rCBF-Werte in Ruhe mit 40,9 ml/100g/min den Normwerten aus der Literatur an. Insofern wären für Fragestellungen, bei denen es auf eine absolut richtige Messung des rCBF-Wertes ankommt, die korrigierten Werte gegenüber den unkorrigierten Werten zu bevorzugen. Hinsichtlich der gemessenen, korrigierten rCBF-Werte bei Sprachstimulation von 47,5 ml/100g/min und bei Sprachstimulation im Störgeräusch von 45,5 ml/100g/min ist aufgrund von deren Lage im unteren Normalbereich der Ruheperfusion eine Unterschätzung wahrscheinlich. Für den Vergleich von Ruhe und Sprachkondition war der Anstieg des Blutflusses im auditorischen Cortex dennoch signifikant und lag in einer Größenordnung von knapp 20 %, was gut zu in der Literatur berichteten Ergebnissen bei Nutzern von auditorischen Hirnstammimplantaten passt [1].

Bei der Betrachtung der Blutflussquantifizierung konnten lediglich $N = 5$ Probanden getestet werden. Für die Auswertung wurde ein Zylinder der Größe $3 \times 3 \times 10$ mm verwendet, um den rCBF möglichst genau abschätzen bzw. berechnen zu können. Der Gefäßdurchmesser liegt laut Kaps et al. [58] für die *A. carotis interna* von über 60 Jährigen bei $4,7 \pm 0,7$ mm. Trotzdem konnten bei dem Probanden IS05ST02 selbst kleinere Zylinder auf keiner Seite platziert werden. Bei Betrachtung der Anamnese des Probanden fiel auf, dass dieser durch einen vorangegangenen Moped-Unfall und Treppensturz mehrere Schädelhirntraumata und Schädelfrakturen erlitten hatte. Vor allem nach einem schweren Schädelhirntrauma ist eine kritische

Reduktion des zerebralen Blutflusses bekannt [59]. Hinzu kommen bei diesem Patienten in höherem Lebensalter höchstwahrscheinlich arteriosklerotische Veränderungen. Dies zeigt eine Einschränkung des in dieser Masterarbeit getesteten Verfahrens der Auswertung mittels einer aus der *A. carotis* generierten Inputfunktion für die kinetische Modellierung des Blutflusses bei Menschen nach Schädelhirntraumata oder mit anderen Gefäßpathologien.

Nach den durchgeführten Auswertungen zur quantitativen Bestimmung des rCBF lässt sich sagen, dass das in dieser Masterarbeit verwendete nicht invasive Verfahren der kinetischen Modellierung mit einer bildbasierten Inputfunktion durchaus Einschränkungen aufweist. Zum einen überschätzt das Verfahren ohne Korrektur des Partialvolumeneffekts die rCBF-Werte, zum anderen liefert es nach dem vorgeschlagenen Korrekturverfahren zwar realistischere, aber evtl. etwas unterschätzte Werte. Zudem ist das Verfahren bei Menschen mit Gefäßpathologien und Schädelhirntraumata und infolgedessen nicht bestimmbarer Inputfunktion nicht anwendbar. Ein weiterer zu beachtender Punkt ist die unterschiedliche individuelle Gefäßanatomie der Probanden. Hierdurch kann sich die Platzierung des Zylinders in der *A. carotis* als schwierig erweisen, wodurch letztendlich eine höhere Variabilität der Inputfunktion und daraus die auch beobachtete etwas höheren Variabilität der Blutflusswerte nach der Partialvolumenkorrektur resultieren kann.

Absolute quantitative Analysen des rCBF werden bislang im Rahmen von Aktivierungsstudien des auditorischen Systems in aller Regel nicht durchgeführt. Dies hängt jedoch auch mit dem beschränkten axialen Gesichtsfeld der bislang verfügbaren PET-Scanner und den daraus resultierenden oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der quantitativen Analyse zusammen. Die neueste Generation an PET-Scannern verfügt jedoch über ein größeres axiales Gesichtsfeld, sodass eine gleichzeitige Erfassung von Gehirn und Herz mit der Möglichkeit zur Bestimmung einer Inputfunktion ohne Partialvolumenverluste aus dem Hohlraum des linken Herzventrikels besteht [17]. Dies könnte eine robuste Blutflussquantifizierung ermöglichen, mit der Option einer voxelweisen Anwendung für Analysen mittels SPM.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Masterarbeit wurden zwei methodische Fragestellungen bzgl. PET Aktivierungsstudien mit ^{15}O -Wasser der Sprachverarbeitung bei Patienten mit auditorischem Implantat näher untersucht. Zum einen stellte sich die Frage nach möglichen Vorteilen für die Ergebnisse der statistischen (SPM) Analyse durch eine Verkürzung des Aufnahmezeitintervalls bei Untersuchungen während der Konditionen Ruhe-, Sprach- und Sprache im Störgeräusch, zum anderen wurde untersucht inwieweit eine absolute Quantifizierung des rCBF nicht invasiv über eine aus den Bilddaten generierte Inputfunktion und kinetische Modellierung möglich ist.

Zur Untersuchung dieser Fragestellungen wurden PET-Daten von sechs Probanden mit CI analysiert. In der Regel lagen 18 Scans vor, die in zwei Untersuchungsintervalle von jeweils 90 Minuten aufgeteilt wurden. Ein Proband brach die Studie beim zweiten Untersuchungsintervall ab, weshalb Teilauswertungen nur Daten von fünf Probanden enthalten. Für die Auswertung bzgl. unterschiedlicher Aufnahmezeitintervalle wurden aus den PET-Daten statische Scans von jeweils 30 s, 45 s, 60 s, 75 s und 90 s rekonstruiert. Um eine Auswertung der Blutflussquantifizierung durchführen zu können wurden aus den PET-Daten dynamische Scans (jeweils 20 Frames über 300 s) rekonstruiert.

Hinsichtlich der Fragestellung nach einer möglicherweise vorteilhaften Verkürzung des Aufnahmezeitintervalls wurden alle kürzeren Intervalle mit der bisherigen Standard-Messdauer von 90 s verglichen. Eine Verkürzung des Aufnahmezeitintervalls auf 30 s oder 45 s ergab für den Konditionsvergleich von Ruhe vs. Sprache im Störgeräusch eine signifikant geringere Anzahl von als aktiviert erfassten Voxeln. Auch im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache zeigte sich mit dem Aufnahmezeitintervall von 30 s im Mittel die niedrigste Anzahl aktivierter Voxel. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen also gegen einen Vorteil durch kürzere Aufnahmeintervalle und für eine Beibehaltung des bisherigen Standardintervalls. Zukünftige Arbeiten könnten anhand einer größeren Stichprobe diese vorläufigen Ergebnisse weiter absichern oder auch untersuchen, ob sich bei anderen Typen auditorischer Implantate (z. B. ABI oder AMI) mit üblicherweise differenten Aktivierungsmustern im Vergleich zum CI vergleichbare Ergebnisse finden. Auch die Analyse weiterer Parameter aus der SPM-Auswertung, neben der in der vorliegenden Masterarbeit betrachteten Zahl der aktivierten Voxel, wie etwa des Levels der statistischen Parameter (T- oder Z-Werte) könnten von Interesse sein.

Zur Beurteilung des rCBF wurde ein Quantifizierungsverfahren über kinetische Modellierung unter Verwendung einer nicht invasiv aus den Bilddaten bestimmten Inputfunktion einschließlich Partialvolumenkorrektur mittels PMOD-Software getestet. Dabei wurde vorausgesetzt, dass die in den Bilddaten abgebildete *A. carotis interna* annähernd einem aktivitätsgefüllten Zylinder mit einer Größe von $3 \times 3 \times 10$ mm gleicht und eine dementsprechende VOI für die Generierung der Inputfunktion erstellt. Zusätzlich wurde ein in gleicher Größe gewählter Zylinder als

Hintergrund-VOI gewählt, um für Partialvolumeneffekte (Unterschätzung der Aktivität in kleinen Volumina) zu korrigieren, die eine Überschätzung des Blutflusses bewirken könnten. Tatsächlich zeigten sich erst nach der durchgeführten Korrektur rCBF-Werte im Ruhezustand ähnlich im Vergleich zu publizierten rCBF-Werten aus der Literatur. Die mit Partialvolumenkorrektur ermittelten rCBF-Werte zeigten unter Stimulation im Mittel eine Zunahme im auditorischen Cortex von 19 % (bei Stimulation mit Sprache) bzw. 11 % (bei Stimulation mit Sprache im Störgeräusch). Bei der Auswertung zeigte sich, dass die Platzierung des Zylinders in den Carotiden durch individuelle Unterschiede der Größe und Form des Gefäßes erschwert werden kann, bis hin zur Unmöglichkeit, diesen bei vorbestehender Gefäßpathologie (z. B. nach vorangegangenem Schädelhirntrauma), zu platzieren. Hierdurch wird der Einsatz des Verfahrens limitiert. Im Hinblick auf weitere Forschungsprojekte wäre von Interesse die Nutzung der Methodik zur Generierung einer korrigierten Inputfunktion für eine voxelweise Modellierung, d. h. nicht für den auditorischen Cortex als Ganzes, sondern alle Auflösungselemente im Gehirn zu evaluieren. Dies wäre wiederum eine Voraussetzung für eine Nutzung der quantitativen Werte im Rahmen einer SPM Analyse.

Abkürzungsverzeichnis

Im Folgenden werden die in der Masterarbeit verwendeten Abkürzungen genannt.

A.....	Arteria
aal.....	automated anatomical labeling
ABI.....	Auditorisches Hirnstammimplantat (engl. Auditory Brainstem Implant)
ABK.....	Aufblähkurve
AMI.....	Auditorisches Mittelhirnimplantat (engl. Auditory Midbrain Implant)
CBF.....	Zerebraler Blutfluss (engl. cerebral blood flow)
CERAD.....	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CI.....	Cochlea Implantat
CT.....	Computertomographie
CVR.....	Zerebraler Gefäßwiderstand (engl. cerebrovascular resistance)
DHZ.....	Deutsches Hörzentrum Hannover
EEG.....	Elektroenzephalographie
FDG.....	Flurodeoxyglukose
FWHM.....	Halbwertsbreite (engl. Full width at half maximum)
HG.....	Hörgerät
ICP.....	Intrakranialer Druck (engl. intracranial pressure)
IDIF.....	Image-derived input function
keV.....	Kiloelektronenvolt
LOR.....	Line of Response
MAP.....	Mittlerer arterieller Druck (engl. Mean arterial pressure)
MHH.....	Medizinische Hochschule Hannover
MoCA HI.....	Montreal Cognitive Assessment for Hearing Impaired
MRT.....	Magnetresonanztomographie
N.....	Nervus
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF.....	regionaler zerebraler Blutfluss (engl. regional cerebral blood flow)
ROI.....	Region of Interest
SICSPAN.....	Size-comparison span test
SPECT.....	Single-Photon Emission Computed Tomography
SPM.....	Statistical Parametric Mapping
Stdabw.....	Standardabweichung
TAC.....	Zeit-Aktivitäts-Kurve (engl. Time-Activity Curve)
TOF.....	Time-of-Flight
VOI.....	Volume of Interest

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 2.1 Vernichtungsstrahlung eines Positrons mit einem Elektron. 5
- Abb. 2.2 Die durch die Vernichtungsstrahlung entstehenden Photonen werden in einem Winkel von 180° emittiert und von zwei gegenüberliegenden Detektoren detektiert. 6
- Abb. 2.3 Die linke Abbildung zeigt ein reines PET Bild, die rechte Abbildung das CT Bild und die mittlere Abbildung das fusionierte PET CT Bild [18]. 7
- Abb. 2.4 Übersicht von Außenohr, Mittelohr und Innenohr [20]. 9
- Abb. 2.5 Schematischer Aufbau einer Cochlea inklusive Frequenzabbildung [23]. 10
- Abb. 2.6 Schematischer Aufbau der Basilarmembran in einer entrollten Hörschnecke. Die Breite der Hörschnecke wird von der Basis bis zur Spitze schmaler, während die Basilarmembran sich zur Spitze in verbreitert [25]. 10
- Abb. 2.7 Schematischer Aufbau des Corti-Organs, mit den äußeren und inneren Haarzellen, sowie der Verbindung zum Hörnerv [25]. 11
- Abb. 2.8 Verlauf der zentralen Reizweiterleitung von der Haarzelle bis zur primären Hörrinde [26]. 12
- Abb. 2.9 Abbildung eines menschlichen Gehirns mit der Position des Broca-Areals, zuständig für die Sprachproduktion, des Wernicke-Zentrums, welches für das Sprachverständnis wichtig ist, sowie den Heschl'schen Querwindungen. Ebenfalls zu sehen sind Einteilungen dieses Bereichs in Form von Nummerierungen in Brodmann-Areale [32]. 13
- Abb. 2.10 Funktion eines Cochlea Implantats mit Implantat und Elektrodenträger, sowie Sprachprozessor hinter dem Ohr [39]. 15
- Abb. 2.11 Zuführende Arterien zum Gehirn [41]. 16
- Abb. 2.12 Funktionsanalyse des nicht-invasiven Messverfahrens zur lokalen Durchblutung. Die obere Abbildung zeigt die Durchblutung in Ruhe und die untere die lokale Durchblutung bei Handbewegung [45]. 18
- Abb. 2.13 Ein-Gewebe-Kompartiment-Modell (Bild in Anlehnung an Grafik aus [47]). 20

- Abb. 3.1 PET-CT Scanner Siemens Biograph mCT Flow128 der Klinik für Nuklearmedizin der MHH. Foto: (c) Klinik für Nuklearmedizin Medizinische Hochschule Hannover. 23
- Abb. 3.2 Geräteaufbau für die Audiostimulation während der PET/CT Untersuchung. 24
- Abb. 3.3 In die PET-Gantry projizierter Bildschirm, welcher anzeigt, dass aktuell eine Ruhemessung (a) oder eine Sprachmessung (b) stattfindet. 25
- Abb. 3.4 In die PET-Gantry projizierter Bildschirm, welcher den Probanden anweist zu entscheiden, ob der Satz semantisch sinnvoll war (Haken) oder nicht (X). 25
- Abb. 3.5 Operatorraum des PET-Zentrums der Klinik für Nuklearmedizin der MHH. Foto: (c) Klinik für Nuklearmedizin Medizinische Hochschule Hannover 26
- Abb. 3.6 Simulation des Partialvolumeneffekts am Beispiel eines 10:1 Carotis-zu-Hintergrundverhältnisses [55]. 30
- Abb. 3.7 Vorverarbeitungsschritte im PFUS Tool. Bild a zeigt das eingelesene PET Bild. Bild b zeigt die Fusionierung von PET und CT Bild. Bild c zeigt die Fusionierung von CT und genormten MRT Bild. Bild d zeigt die PET/CT fusioniert im anatomischen Standardraum. 31
- Abb. 3.8 Bild a zeigt das fusionierte PET/CT im anatomischen Standardraum mit Überlagerung der VOIs für die auditorischen Cortices (rote und gelbe Markierung), sowie Anschnitte der 3x3x10mm VOI in der rechten A. carotis in blau und einer gleichgroßen Referenz-VOI in türkis daneben. Bild b zeigt eine vergrößerte Darstellung der 3x3x10mm VOI in Form eines Zylinders als Grundlage zur Bestimmung der Inputfunktion für die Berechnung des regionalen zerebralen Blutflusses. 32
- Abb. 3.9 Darstellung der Zeit-Aktivitäts-Kurven aus der in die Carotis gesetzten VOI in blau, der Referenz-VOI in türkis und dem linken und rechten auditorischen Cortex (gelb und rot). 32
- Abb. 3.10 Benutzeroberfläche des PKIN Tools mit eingelesener TAC. 33
- Abb. 4.1 Ergebnisse des HSM-Tests in Ruhe (links) und im Störgeräusch (rechts) aufgeteilt nach Good Performer und Poor Performer jeweils ipsilateral und kontralateral zur getesteten Seite. 35
- Abb. 4.2 Beispielhaftes Ergebnis der SPM-Analyse (Glasbrain Darstellung mit Liste signifikanter Cluster) exemplarisch bei einem Probanden

für den Vergleich der Konditionen Ruhe vs. Sprache bei 75 s Aufnahmeintervall (links abgebildet), sowie die zugehörige Liste der Brodmann-Areale mit signifikant aktivierten Voxeln (rechts abgebildet).

37

Abb. 4.3 Anzahl der aktivierten Voxel bei allen verfügbaren Probanden für die Aufnahmezeitintervalle 30 s, 45 s, 60 s, 75 s und 90 s im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache (oben) und Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch (unten).

39

Abb. 4.4 Blutflusswerte K1 im auditorischen Cortex unkorrigiert und korrigiert für Partialvolumeneffekte während der Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache + Störgeräusch.

43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Zeitlicher Ablauf, angezeigte Aktivität am Dosimeter und Aktionen vor der Injektion.	26
Tabelle 4.1	Demografische Daten der Probanden.	34
Tabelle 4.2	Statistische Analyse der Ergebnisse des HSM-Test in Ruhe für GP und PP.	36
Tabelle 4.3	Statistische Analyse der Ergebnisse des HSM-Test im Störgeräusch für GP und PP.	36
Tabelle 4.4	Summe aktivierter Voxel für jeden Probanden (Angabe als Pseudonym) und jedes Aufnahmezeitintervall für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache. Die in fetter Schrift markierten Werte zeigen für jeden Probanden das Aufnahmezeitintervall mit der höchsten Zahl an aktivierten Voxel.	38
Tabelle 4.5	Summe aktivierter Voxel für jeden Probanden (Angabe als Pseudonym) und jedes Aufnahmezeitintervall für den Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch. Die in fetter Schrift markierten Werte zeigen für jeden Probanden das Aufnahmezeitintervall mit der höchsten Zahl an aktivierten Voxel.	38
Tabelle 4.6	Statistischer Vergleich der Anzahl der im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache aktivierten Voxel zwischen den Aufnahmezeitintervallen.	40
Tabelle 4.7	Statistischer Vergleich der Anzahl der im Konditionsvergleich Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch aktivierten Voxel zwischen den Aufnahmezeitintervallen.	40
Tabelle 4.8	Hinsichtlich des Partialvolumeneffekts unkorrigierte und korrigierte Blutflusswerte K1 für jeweils 3 Scans je Proband für die Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache + Störgeräusch. Zusätzlich angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung über alle Probanden.	42
Tabelle 4.9	Statistischer Vergleich zwischen für Partialvolumeneffekte unkorrigierten vs. korrigierten Blutflusswerten K1 innerhalb der Konditionen Ruhe, Sprache und Sprache + Störgeräusch.	44
Tabelle 4.10	Statistische Analyse der partialvolumenkorrigierten Blutflusswerte K1 hinsichtlich signifikanter Unterschiede in den Kontitionvergleichen Ruhe vs. Sprache, Ruhe vs. Sprache + Störgeräusch und Sprache vs. Sprache + Störgeräusch.	44

-
- Tabelle 4.11 Prozentuale Blutflussänderungen (basierend auf partialvolumenkorrigierten Flusswerten) für jeweils drei Scans pro Proband für die Konditionen Sprache und Sprache + Störgeräusch im Vergleich zur Mittelung der Ruhemessung, sowie Mittelwert und Standardabweichung der Blutflussänderungen über alle Probanden. 45
- Tabelle 4.12 Statistische Auswertung der Ergebnisse der Blutflussquantifizierung für K1 für die Kondition Sprache und Sprache + Störgeräusch unter der Annahme, dass der Mittelwert der relativen Blutflussänderung Null beträgt. 46

Literaturverzeichnis

- [1] G. Berding und T. Lenarz, „Imaging in hearing using radiotracers“, *Current Directions in Biomedical Engineering*, Bd. 3, Nr. 2, S. 187–190, Sep. 2017, doi: 10.1515/cdbme-2017-0039.
- [2] I. S. Johnsrude, A. L. Giraud, und R. S. J. Frackowiak, „Functional Imaging of the Auditory System: The Use of Positron Emission Tomography“, *Audiology and Neurotology*, Bd. 7, Nr. 5, S. 251–276, Sep. 2002, doi: 10.1159/000064446.
- [3] K. Wienhard, L. Eriksson, S. Grootenck, M. Casey, U. Pietrzyk, und W. D. Heiss, „Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT“, *J Comput Assist Tomogr*, Bd. 16, Nr. 5, S. 804–813, Sep. 1992, doi: 10.1097/00004728-199209000-00024.
- [4] M. Brambilla, C. Secco, M. Dominietto, R. Matheoud, G. Sacchetti, und E. Inglese, „Performance Characteristics Obtained for a New 3-Dimensional Lutetium Oxyorthosilicate–Based Whole-Body PET/CT Scanner with the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 Standard“, *Journal of Nuclear Medicine*, Bd. 46, Nr. 12, S. 2083–2091, Dez. 2005.
- [5] J. van Sluis *u. a.*, „Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System“, *Journal of Nuclear Medicine*, Bd. 60, Nr. 7, S. 1031–1036, Juli 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.215418.
- [6] H. Herzog, „Methodik der Aktivierungsstudien mit PET“, in *Bildgebung des Gehirns und Kognition*, 2003, S. 29–38.
- [7] M. V. Mortensen, S. Madsen, und A. Gjedde, „Cortical responses to promontorial stimulation in postlingual deafness“, *Hearing Research*, Bd. 209, Nr. 1, S. 32–41, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.heares.2005.05.011.
- [8] N. Sadato *u. a.*, „Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: a PET study“, *NeuroReport*, Bd. 9, Nr. 5, S. 893, März 1998.
- [9] H. Okazawa *u. a.*, „Cochlear implant efficiency in pre- and postlingually deaf subjects: A study with H215O and PET“, *Brain*, Bd. 119, Nr. 4, S. 1297–1306, Aug. 1996, doi: 10.1093/brain/119.4.1297.
- [10] J. Van Den Hoff, W. Burchert, W. Müller-Schauenburg, G.-J. Meyer, und H. Hundeshagen, „Accurate local blood flow measurements with dynamic PET : fast determination of input function delay and dispersion by multilinear minimization“, *JNM, J. nucl. med (1990)*, Bd. 34, Nr. 10, S. 1770–1777, 1993.
- [11] B. O. Knoop, L. Geworski, M. Hofmann, D. L. Munz, und W. H. Knapp, „Use of recovery coefficients as a test of system linearity of response in positron emission tomography (PET)“, *Phys. Med. Biol.*, Bd. 47, Nr. 8, S. 1237, Apr. 2002, doi: 10.1088/0031-9155/47/8/302.
- [12] P. Young *u. a.*, „Image-derived input functions from dynamic 15O–water PET scans using penalised reconstruction“, *EJNMMI Phys*, Bd. 10, Nr. 1, S. 15, März 2023, doi: 10.1186/s40658-023-00535-w.
- [13] I. Hochmair-Desoyer, E. Schulz, L. Moser, und M. Schmidt, „The HSM sentence test as a tool for evaluating the speech understanding in noise of cochlear implant users“, *Am J Otol*, Bd. 18, Nr. 6 Suppl, S. S83, Nov. 1997.

- [14] W. Schlegel, C. P. Karger, und O. Jäkel, Hrsg., *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018. doi: 10.1007/978-3-662-54801-1.
- [15] „Radioaktivität“. <https://www.chemie.de/lexikon/Radioaktiv%C3%A4t.html> (zugegriffen 9. August 2023).
- [16] V. Nadig, K. Herrmann, F. M. Mottaghy, und V. Schulz, „Hybrid total-body pet scanners—current status and future perspectives“, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Bd. 49, Nr. 2, S. 445–459, Jan. 2022, doi: 10.1007/s00259-021-05536-4.
- [17] W. der Physik, „PET und SPECT: Diagnose in der Nuklearmedizin“, 15. März 2012. <https://www.weltderphysik.de/gebiet/leben/radiopharmaka/pet-und-spect/> (zugegriffen 17. Juli 2023).
- [18] S. R. Cherry und M. Dahlbom, *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners*. New York, NY: Springer, 2006. doi: 10.1007/0-387-34946-4.
- [19] „PET-CT-Diagnostik“. <https://nuklearmedizin.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/pet-ct/> (zugegriffen 17. Juli 2023).
- [20] T. Kuwert, *Nuklearmedizin*. Georg Thieme Verlag, 2008.
- [21] M. F. Bear, B. W. Connors, und M. A. Paradiso, *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018. doi: 10.1007/978-3-662-57263-4.
- [22] H. Michels und C. L. Neumann, *Kurzlehrbuch Anatomie*, 1. Auflage. München: Urban & Fischer, 2007.
- [23] T. Lenarz und H.-G. Boenninghaus, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, 14., Überarbeitete Auflage. Springer-Verlag, 2012.
- [24] E. Lehnhardt und T. Janssen, „Physiologie und Pathophysiologie des Innenohrs“, in *Praxis der Audiometrie*, 9., Vollständig überarbeitete Auflage. Thieme Verlag, 2009, S. S.35-46. doi: 10.1055/b-002-44901.
- [25] M. F. Bear, B. W. Connors, und M. A. Paradiso, „Das auditorische und das vestibuläre System“, in *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*, M. F. Bear, B. W. Connors, M. A. Paradiso, und A. K. Engel, Hrsg., Berlin, Heidelberg: Springer, 2018, S. 389–435. doi: 10.1007/978-3-662-57263-4_11.
- [26] „Auditives System“, 19. April 2023. <https://www.amboss.com/de/wissen/auditives-system> (zugegriffen 25. Juli 2023).
- [27] E. Lehnhardt u. a., *Praxis der Audiometrie*, 9., Vollständig überarbeitete Auflage. Thieme Verlag, 2009. doi: 10.1055/b-002-44901.
- [28] „Auditiver Cortex“, *Biologie Seite*, 2023. https://www.biologie-seite.de/Biologie/Auditiver_Cortex (zugegriffen 25. Juli 2023).
- [29] „Auditiver Cortex - Aufbau, Funktion & Krankheiten“, *Medlexi*, 23. Januar 2022. https://medlexi.de/Auditiver_Cortex (zugegriffen 25. Juli 2023).
- [30] „Wernicke-Zentrum“, *Biologie Seite*, 2023. <https://www.biologie-seite.de/Biologie/Wernicke-Zentrum> (zugegriffen 26. Juli 2023).

- [31] „Sprachbildung im Cortex“, *Thieme via medici*. <https://viamedici.thieme.de/lernmodul/543299/532576/sprachbildung+im+cortex> (zugegriffen 26. Juli 2023).
- [32] H. Hinghofer-Szalkay, „Neokortikale Anteile des Temporallappens“, *Physiologie*. <http://physiologie.cc/XVI.3.html> (zugegriffen 26. Juli 2023).
- [33] „Heschl-Querwindung“, *dasgehirn.info*, 15. März 2017. <https://www.dasgehirn.info/suche?text=Heschl-Querwindung> (zugegriffen 30. Juli 2023).
- [34] „Heschl-Windungen“, *Spektrum*, 2000. <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/heschl-windungen/5376> (zugegriffen 30. Juli 2023).
- [35] „Korbinian Brodmann“, *Biologie Seite*, 2023. https://www.biologie-seite.de/Biologie/Korbinian_Brodmann (zugegriffen 30. Juli 2023).
- [36] C. Siedentopf, „Brodmann-Areale“, *fmri-easy*, 2005. http://www.fmri-easy.de/brodmann_ana.htm (zugegriffen 30. Juli 2023).
- [37] „Brodmann-Areal“, *Biologie Seite*, 2023. <https://www.biologie-seite.de/Biologie/Brodmann-Areal> (zugegriffen 30. Juli 2023).
- [38] J. Müller-Deile, „Anpassung von Cochlea-Implantat-Sprachprozessoren“, *Sprache Stimme Gehör*, Bd. 34, Nr. 04, S. 200–209, Dez. 2010, doi: 10.1055/s-0030-1269868.
- [39] „Funktion eines Cochlea-Implantates“, *Ihr-Hörgerät.de*. <https://www.ihr-hoergeraet.de/hoerimplantate/cochlea-implantat/funktion/> (zugegriffen 7. August 2023).
- [40] N. Gonzalez, „Blutversorgung des Gehirns“, *Kenhub*, 21. Februar 2023. <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/blutversorgung-des-gehirns> (zugegriffen 7. August 2023).
- [41] M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, K. Wesker, und M. Schünke, *Kopf, Hals und Neuroanatomie*, 6., Vollständig überarbeitete Auflage. in Prometheus / Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher ; Illustrationen von Markus Voll, Karl Wesker. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2022. doi: 10.1055/000000615.
- [42] „Zerebraler Blutfluss - Funktion, Aufgabe & Krankheiten“, *Medlexi*, 13. November 2021. https://medlexi.de/Zerebraler_Blutfluss (zugegriffen 6. August 2023).
- [43] F. Antwerped, S. Merz, und Dr. No, „Zerebraler Blutfluss“, *DocCheck Flexikon*. https://flexikon.doccheck.com/de/Zerebraler_Blutfluss (zugegriffen 6. August 2023).
- [44] H. Gänshirt, „Messungen der Hirndurchblutung mit der Methode Kety-Schmidt bei Schädelinnendrucksteigerung“, in *Kreislaufstörungen des Zentralnervensystems*, W. Tönnis und F. Marguth, Hrsg., in *Acta Neurochirurgica Supplement*. Vienna: Springer, 1961, S. 451–458. doi: 10.1007/978-3-7091-4396-4_53.
- [45] R. Klinke u. a., Hrsg., *Physiologie*, 6., Vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2010.

- [46] ArsNeurochirurgica, „Zerebraler Blutfluss (CBF)“, *Ars Neurochirurgica*, 9. Januar 2022. <https://www.ars-neurochirurgica.com/lexikon/zerebraler-blutfluss-cbf> (zugegriffen 6. August 2023).
- [47] R. N. Gunn, S. R. Gunn, und V. J. Cunningham, „Positron Emission Tomography Compartmental Models“, *J Cereb Blood Flow Metab*, Bd. 21, Nr. 6, S. 635–652, Juni 2001, doi: 10.1097/00004647-200106000-00002.
- [48] A. Winkler und I. Holube, „Was wissen wir über den Freiburger Sprachtest?“, Bd. Zeitschrift für Audiologie (Audiological Acoustics), Nr. 53 (4), S. 146–154, Nov. 2014.
- [49] „SPM - Statistical Parametric Mapping“. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (zugegriffen 12. Juli 2023).
- [50] C. Siedentopf, „SPM - Theoretischer Hintergrund“. <http://www.fmri-easy.de/spmtheorie.htm> (zugegriffen 12. Juli 2023).
- [51] „SPM12 Manual“. Zugegriffen: 12. Juli 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>
- [52] M. Signorini *u. a.*, „Rapid Assessment of Regional Cerebral Metabolic Abnormalities in Single Subjects with Quantitative and Nonquantitative [18F] FDG PET: A Clinical Validation of Statistical Parametric Mapping“, *NeuroImage*, Bd. 9, Nr. 1, S. 63–80, Jan. 1999, doi: 10.1006/nimg.1998.0381.
- [53] C. Hummel, „SPM12 - Einführung in fMRI-Datenanalyse“. https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/SPM12_Einfuehrung.pdf (zugegriffen 12. Juli 2023).
- [54] N. Tzourio-Mazoyer *u. a.*, „Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain“, *NeuroImage*, Bd. 15, Nr. 1, S. 273–289, Jan. 2002, doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
- [55] F. Büther, „Approximative Partialvolumenkorrektur für die bildbasierte Inputfunktionsbestimmung in der [15 O]H₂O PET“. PowerPoint Präsentation, Juli 2023.
- [56] G. Berding *u. a.*, „Positron Emission Tomography Imaging Reveals Auditory and Frontal Cortical Regions Involved with Speech Perception and Loudness Adaptation“, *PLOS ONE*, Bd. 10, Nr. 6, S. e0128743, Juni 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0128743.
- [57] A. Coez *u. a.*, „Cochlear Implant Benefits in Deafness Rehabilitation: PET Study of Temporal Voice Activations“, *Journal of Nuclear Medicine*, Bd. 49, Nr. 1, S. 60–67, Jan. 2008, doi: 10.2967/jnumed.107.044545.
- [58] M. Kaps *u. a.*, *Sonografie in der Neurologie*, 3., Aktualisierte und Überarbeitete Auflage. Thieme Verlag, 2017. doi: 10.1055/b-004-132213.
- [59] C.-W. Wallesch *u. a.*, *Neurotraumatologie*, 2005. Aufl. Thieme Verlag, 2005. doi: 10.1055/b-002-21525.

Anhang

A.1 Weitere Abbildungen zu Methoden und Ergebnissen

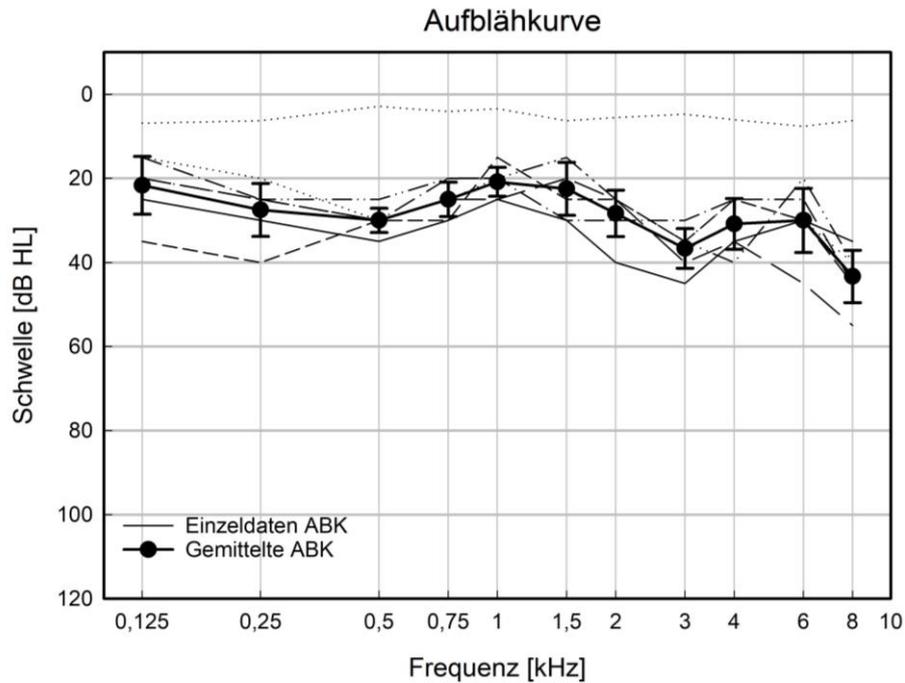


Abb. A. 1 Ergebnisse der gemessenen ABKs sowohl gemittelt (Mittelwert als dicke Kreise + Standardabweichung als Balken), sowie die Einzeldaten der Probanden (gestrichelte Linien).

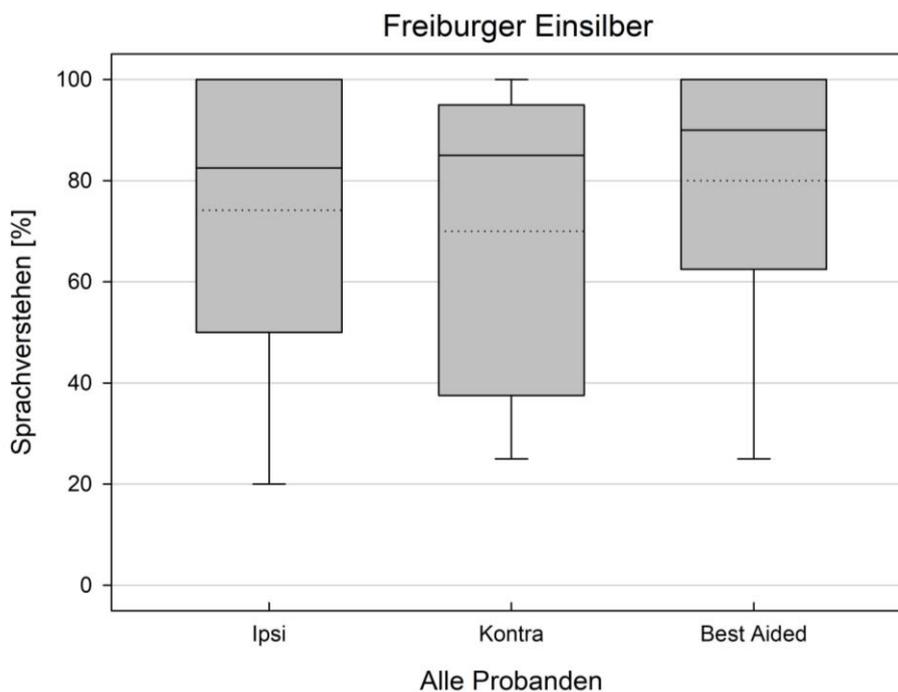


Abb. A. 2 Gemessenes Sprachverstehen [%] im Freiburger Einsilber Tests für alle Probanden ipsilateral, kontralateral und beidseits (Best Aided).

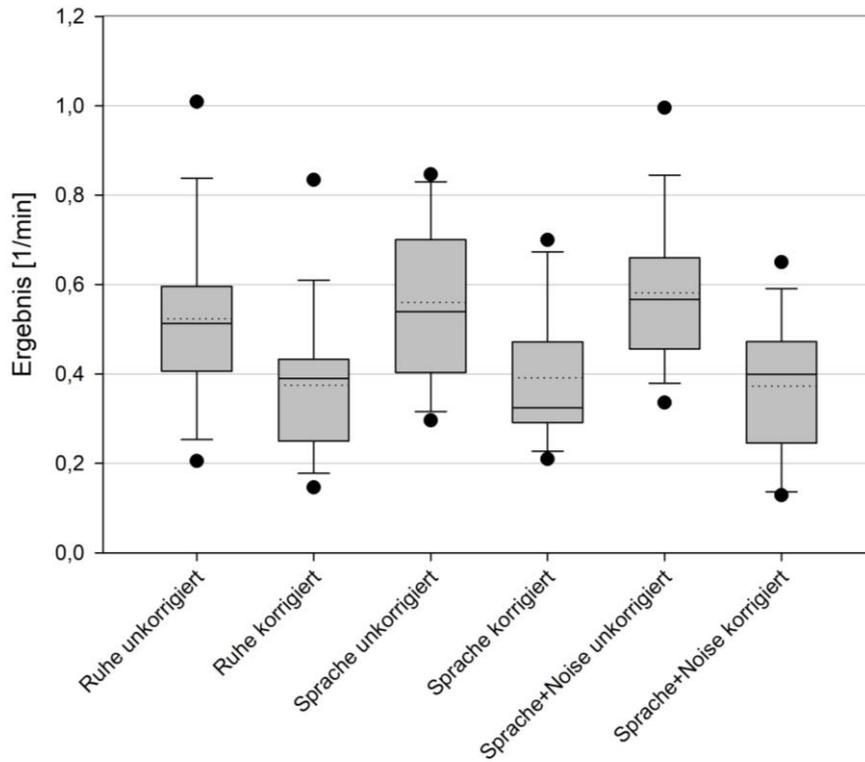


Abb. A. 3 Ergebnisse für die Transportrate k_2 (Rücktransport aus dem Gewebe in das Gefäßsystem) bei der Quantifizierung des rCBF in unterschiedlichen Konditionen (Ruhe, Sprache, Sprache + Störgeräusch), sowie mit und ohne Partialvolumenkorrektur.

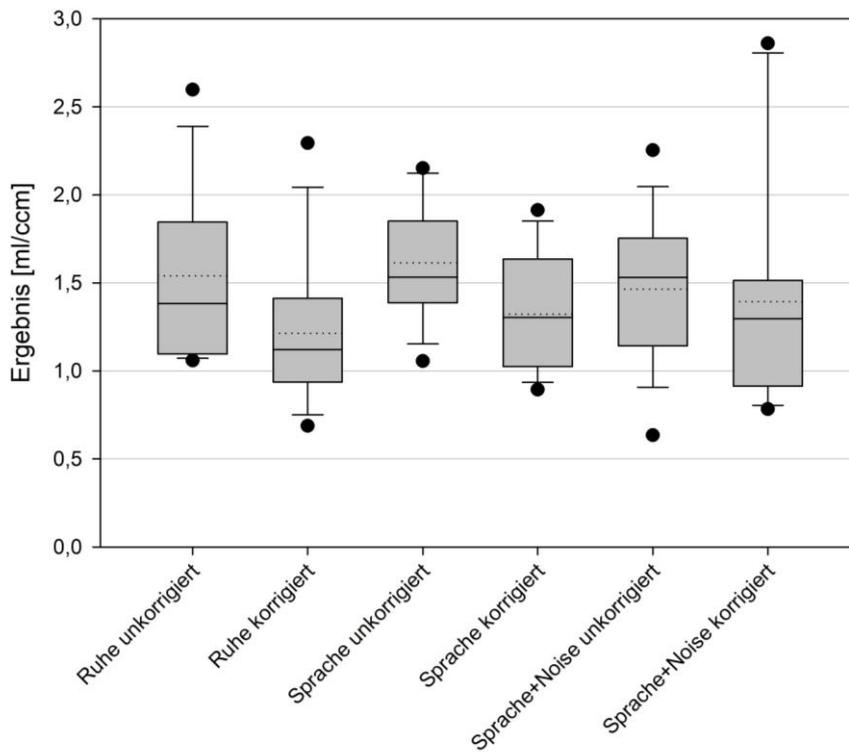


Abb. A. 4 Ergebnisse für den Partitionskoeffizienten bei der Quantifizierung des rCBF in unterschiedlichen Konditionen (Ruhe, Sprache, Sprache + Störgeräusch), sowie mit und ohne Partialvolumenkorrektur.

A.2 Tabellenanhang

Tabelle A. 1 Ergebnisse des Freiburger Einsilber Tests für die ipsi- und kontralaterale Seite, sowie Best Aided.

<i>Freiburger Einsilber</i>	Ipsi [%]	Kontra [%]	Best Aided [%]
<i>EN08RY26</i>	90	85	90
<i>ER05RT03</i>	100	90	90
<i>ME07UR06</i>	75	50	100
<i>US08NZ25</i>	100	100	100
<i>IS05ST02</i>	20	0	25
<i>NN05TO25</i>	60	25	75
Mittelwert	74	58	80
Stdabw.	28	37	26

Tabelle A. 2 Ergebnisse des HSM-Satztests in Ruhe für die ipsi- und kontralaterale Seite.

<i>HSM Ruhe</i>	Ipsi [%]	Kontra [%]
<i>EN08RY26</i>	100	99,
<i>ER05RT03</i>	100	100
<i>ME07UR06</i>	100	99
<i>US08NZ25</i>	100	99
<i>IS05ST02</i>	43	0
<i>NN05TO25</i>	86	86
Mittelwert	88	81
Stdabw.	21	36

Tabelle A. 3 Ergebnisse des HSM-Satztests im Störgeräusch für die ipsi- und kontralaterale Seite.

<i>HSM Störgeräusch</i>	Ipsi [%]	Kontra [%]
<i>EN08RY26</i>	94	88
<i>ER05RT03</i>	92	77
<i>ME07UR06</i>	86	38
<i>US08NZ25</i>	94	88
<i>IS05ST02</i>	2	0
<i>NN05TO25</i>	16	54
<i>Mittelwert</i>	64	57
<i>Stdabw.</i>	39	31

Danksagung

Das Ende dieser Arbeit möchte ich nutzen, um mich bei den Menschen zu bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Mein Dank geht zunächst an meinen Betreuer vor Ort, an Herrn Prof. Berding, für die Möglichkeit einer Masterarbeit mit einem so interessanten Thema, für die ständige freundliche Betreuung und Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an Malte Voskamp für die Unterstützung über die gesamte Zeit, bei der Durchführung der Studie, der Analyse und Auswertung der Daten und die vielen Gespräche zwischendurch.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Florian Büther für die lehrreichen und vor allem hilfreichen Gespräche und die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Blutflussquantifizierung.

Außerdem gilt ein großer Dank meiner Familie, die mich in den stressigen Phasen emotional unterstützt haben und auch immer wieder Verständnis dafür hatten, wenn ich mal wieder keine Zeit hatte, weil ich lernen musste.

Und nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann Thiemo bedanken, der mich in jederlei Hinsicht immer wieder motiviert und unterstützt hat das Studium neben der Arbeit durchzuziehen und die Masterarbeit im hochschwangeren Zustand zu Ende zu bringen.