

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Anleitung zur klinischen Sprachtraktografie / Manual for
clinical language tractography

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lucius Samo Fekonja

aus Basel-Stadt / Schweiz

Datum der Promotion: 21.06.2020

Einleitende Anmerkungen

Teilergebnisse dieser vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Lucius Fekonja, Ziqian Wang, Ina Bährend, Tizian Rosenstock, Judith Rösler, Lara Wallmeroth, Peter Vajkoczy, Thomas Picht, Manual for clinical language tractography, Acta Neurochirurgica, 2019.¹

Die Traktografie und resultierende Darstellungen wurden hauptsächlich mit dem MRtrix3 Softwarepaket durchgeführt (J-D Tournier, Brain Research Institute, Melbourne, Australia, <https://github.com/MRtrix3/mrtrix3>, Tournier et al. 2012).

1 Inhaltsverzeichnis „Manual for clinical language tractography“

Einleitende Anmerkungen	I
1 Inhaltsverzeichnis „Manual for clinical language tractography“	1
2 Abbildungsverzeichnis	3
3 Abkürzungsverzeichnis	4
4 Abstract	5
4.1 <i>Abstract auf Deutsch</i>	5
4.2 <i>Abstract in english</i>	6
5 Manteltext	7
5.1 <i>Darstellung des Forschungsstandes</i>	7
5.2 <i>Methodik</i>	12
5.3 <i>Vorausgehende methodische Aspekte</i>	12
5.4 <i>Skullstripping</i>	13
5.5 <i>Co-Registrierung der Datensätze</i>	13
5.6 <i>Vorverarbeitung der Datensätze</i>	14
5.7 <i>Voxel-level Modellierung</i>	16
5.8 <i>Deterministische und probabilistische Traktografie</i>	19
5.9 <i>Traktografie-Parameter</i>	21
5.10 <i>Analyse der Faserbündel und Definition der ROIs</i>	22
5.11 <i>Material</i>	22
5.12 <i>Wesentliche neue Ergebnisse</i>	24
5.13 <i>Weiterführende klinische Anwendungen und Fragestellungen</i>	26
5.14 <i>Detaillierte Aufstellung der selbst erbrachten Leistungen</i>	28
6 Literaturverzeichnis	29
6.1 <i>Websites</i>	29
6.2 <i>Literatur</i>	29

7	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	33
7.1	<i>Eidesstattliche Versicherung.....</i>	<i>33</i>
7.2	<i>Anteilserklärung.....</i>	<i>34</i>
8	Auszug aus der Journal Summary List	36
9	Publikation	46
10	Lebenslauf.....	59
11	Publikationsliste	62
12	Danksagung	63
13	Anhang	64

2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Vergleich von T1 MPRAGE MRT und diffusionsgewichtetem MRT. Eigene Darstellung, 2019.....	8
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der obligaten Wege des Sprachnetzwerks. Eigene Darstellung, 2019.....	9
Abbildung 3:	Traktografie der des Sprachnetzwerks. Eigene Darstellung, 2018.....	11
Abbildung 4:	Visualisierung unterschiedlicher Raumkoordinaten der MRT's. Eigene Darstellung, 2018.....	14
Abbildung 5:	Darstellung der Rausch-Artefakte bei dMRT-Daten. Eigene Darstellung, 2019.....	15
Abbildung 6:	Darstellung der Auswirkungen von Artefaktkorrekturen auf dMRT- Daten. Eigene Darstellung, 2019.	16
Abbildung 7:	Übersicht der Voxel-level-Modellierung. Eigene Darstellung, 2019.....	18
Abbildung 8:	Deterministische und probabilistische Traktografie im Vergleich. Eigene Darstellung, 2019.....	20
Abbildung 9:	Deterministische und probabilistische Traktografie-Algorithmen in Relation zum segmentierten Tumor (grün) in der Übersicht. Eigene Darstellung, 2019.....	21
Abbildung 10:	Traktografie Resultate und Tumor-Segmentation in Verwendung während der OP-Navigation. Eigene Darstellung, 2018.....	26

3 Abkürzungsverzeichnis

AF	Fasciculus arcuatus
ANTs	Advanced Normalization Tools
CSD	Constrained spherical deconvolution
dMRT (dMRI)	Diffusionsgewichtetes MRT
DTI	Diffusion tensor imaging
FA	Fraktionale Anisotropie
FAT	Frontal aslant tract
FOD	Fiber orientation distribution
fODF	Faserorientierungsverteilungsfunktion
FSL	FMRIB Software Library (FMRIB = [Oxford Centre for] Functional MRI of the Brain)
HCP	Human Connectome Project
iFOD2	Integration over fibre orientation distributions 2
IFOF	Inferior fronto-occipital Fasciculus
ILF	Inferior longitudinal Fasciculus
MdLF	Fasciculus longitudinalis medialis
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization-prepared radio-frequency pulses and rapid gradient-echo
MRT (MRI)	Magnetresonanztomografie
ROI	Region of interest
SMA	Supplementär-motorische Areale
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
UF	Fasciculus uncinatus

4 Abstract

4.1 Abstract auf Deutsch

Einleitung: Wir stellen ein benutzerfreundliches, standardisiertes Protokoll für die Traktografie der wichtigsten Sprachfaserbündel des perisylvischen Sprachnetzwerks vor.

Methode: Die Traktografie benötigt diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (dMRT) Bilder, während die *region of interest* (ROI)-Definition auf strukturellen T1 MPRAGE (*magnetization-prepared radio-frequency pulses and rapid gradient-echo*) MRT-Vorlagen basiert, ohne eine räumliche Normalisierung in den *Montreal Neurological Institute* (MNI)-Raum. ROI's für fünf sprachrelevante Faserbündel wurden in einer axialen, koronalen oder sagittalen Ansicht von T1 MPRAGE Bildern visualisiert. Die ROI's wurden auf der Grundlage der obligaten Wege der Faserbündel definiert, die sich aus der Literatur und eigenen Erfahrungen in der peritumorale Traktografie ableiten lassen.

Ergebnisse: Die resultierende Anleitung wurde für jedes Faserbündel bei 10 gesunden Probanden und 10 Patienten von einem Experten und drei Untersuchern bewertet. Insgesamt wurden 300 ROI's gesetzt und verglichen. Die angestrebten Sprachfaserbündel konnten in 88% der ROI-Paare verfolgt werden, basierend auf dem Ergebnis der Blindstudie. Die Auswertung ergab, dass die Präzision der ROI's nicht mit der unterschiedlichen Erfahrung der Untersucher zusammenhängt.

Zusammenfassung: Unser Leitfaden stellt eine standardisierte Sprach-Traktografie Methode für die routinemäßige, präoperative Aufarbeitung und für Forschungskontexte vor. Die ROI-Platzierungsanleitung, die auf leicht zu identifizierenden anatomischen Landmarken basiert, hat sich auch bei unerfahrenen Untersuchern als benutzerfreundlich und genau erwiesen.

4.2 Abstract in english

Background: We introduce a user-friendly, standardized protocol for tractography of the major language fiber bundles of the perisylvian language network.

Method: The introduced method uses dMRI (diffusion magnetic resonance imaging) images whereas the region of interest (ROI)-definition is based on structural T1 magnetization-prepared radio-frequency pulses and rapid gradient-echo (MPRAGE) MRI templates, without a spatial normalization to Montreal Neurological Institute (MNI) space. ROI's for five language relevant fiber bundles were visualized on an axial, coronal or sagittal view of T1 MPRAGE images. The ROI's were defined based upon the tracts' obligatory pathways, derived from literature and own experiences in peritumoral tractography.

Results: The resulting guideline was evaluated for each fiber bundle in 10 healthy subjects and 10 patients by one expert and three test persons.

Overall 300 ROI's were evaluated and compared. The targeted language fiber bundles could be tracked in 88% of the ROI pairs, based on the raters' result blinded ROI placements. The evaluation indicated that the precision of the ROI's didn't relate to the varying experience of the raters.

Conclusions: Our guideline introduces a standardized language tractography method for routine preoperative work up and for research contexts. The ROI placement guideline based on easy to identify anatomical landmarks proved to be user-friendly and accurate, also in inexperienced test persons.

5 Manteltext

5.1 Darstellung des Forschungsstandes

Meine Doktorarbeit führt eine benutzerfreundliche Anleitung zur Traktografie der wichtigsten Sprachfaserbündel des perisylvischen Sprachnetzwerks ein. Zur gezielten Traktografie, d.h. der virtuellen Dissektion von Faserbündeln der Weißen Substanz, werden sogenannte *region of interests* (ROI)'s verwendet. Die ROI-Definition in dieser Arbeit basiert auf strukturellen T1 *Magnetization-prepared radio-frequency pulses and rapid gradient-echo* (MPRAGE) Magnetresonanztomografie (MRT)-Bildern. Der neue Ansatz, ROI's auf hochauflösenden strukturellen T1 MRT-Daten anstelle von diffusionsgewichteten MRT (dMRT)-basierten Datensätzen zu definieren, ermöglicht eine standardisierte präoperative Traktografie der Weißen Substanz, indem die anatomisch obligaten Wege der Faserbündel beachtet werden. Dieser Ansatz war eine von mir erbrachte Konzeption für den klinischen Alltag. Bei Hirntumorpatienten können die Faserbündel entweder verschoben, unterbrochen, infiltriert oder anderweitig durch die Pathologie verändert sein. Von prägnanter Bedeutung ist, dass die dMRT ein Bilddatensatz mit geringer Auflösung bereit stellt, der eine unzureichende visuelle Vorlage liefert um ROI's für die Traktografie in Bezug auf zerebrale Strukturen zu definieren – insbesondere bei Patienten mit Hirntumoren.

Abbildung 1, S. 8, stellt den Unterschied der klaren bzw. diffusen Abbildungsmodalität zwischen einem T1 und einer diffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie (dMRT) dar: Links ist das T1 und rechts die dMRT dargestellt. Weiter ist auf dieser Abbildung ein fronto-operkulärer Tumor der linken Hemisphäre (radiologische Sicht) zu sehen, welcher das Sprachnetzwerk des Patienten infiltriert. Daher schlage ich einen Ansatz vor, bei dem die ROI-Platzierung durch anatomische Landmarken angeleitet wird. Dieser Ansatz ermöglicht eine klare Abbildung der individuellen Anatomie, insbesondere bei Tumor-induzierter Verschiebung der Weißen Substanz, deren Infiltration o. Ä. Das Hauptziel ist, einen benutzerfreundlichen Leitfaden und ROI-Standards bereitzustellen. Aufgrund hoher Risiken für neue Defizite durch Verletzung relevanter Faserbündel wurde im klinischen Kontext eine standardisierte Traktografie der wichtigsten Sprachfaserbündel benötigt. Die Traktografie der Sprachfaserbündel war bisher nicht standardisiert, da funktionelle ROIs nicht spezifisch genug sind und die anatomische oder Atlas-basierte Traktografie zurzeit beinahe

ausschließlich im Grundlagenforschungskontext praktiziert und publiziert wurde. Der vorgestellte Leitfaden erleichtert die Traktografie der wichtigsten Sprachfaserbündel und vereinfacht die klinische Anwendung.

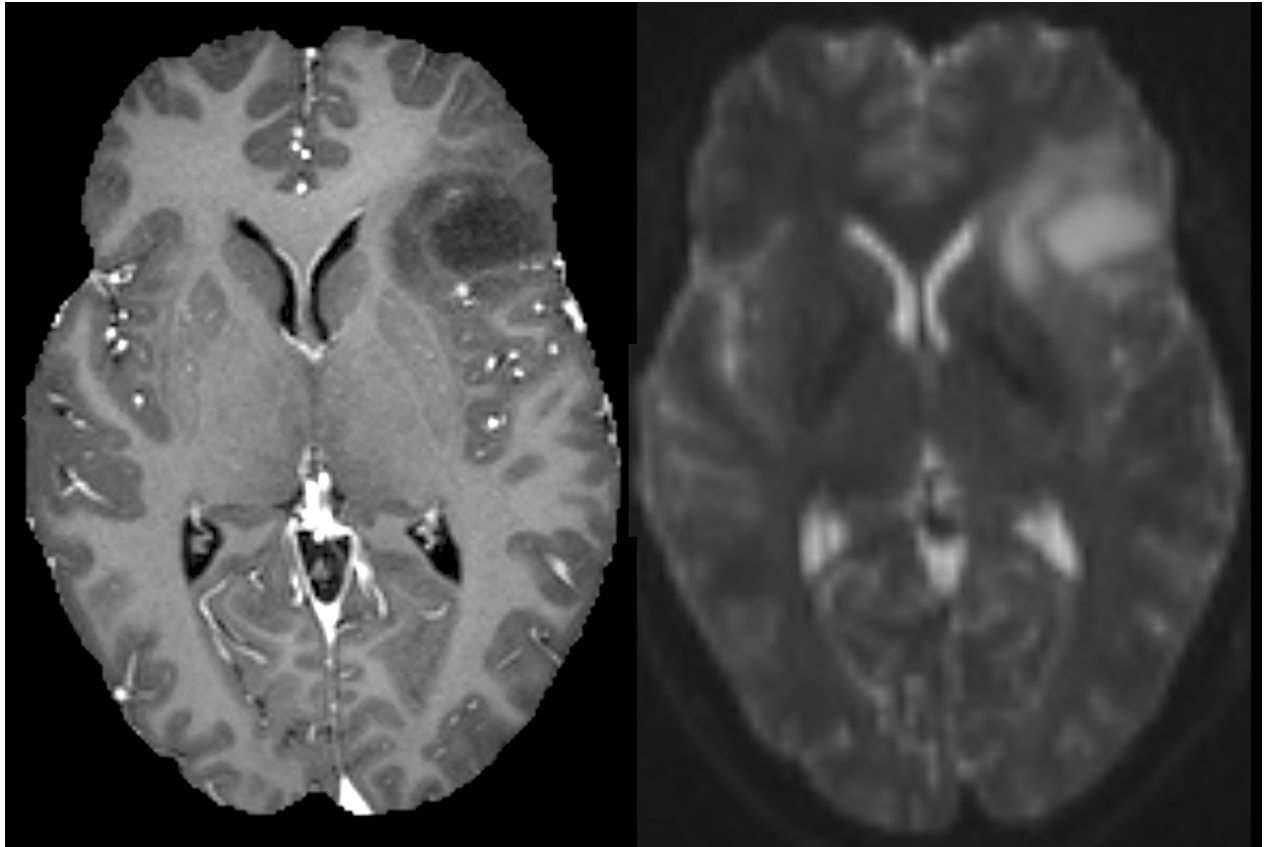


Abbildung 1: Vergleich von T1 MPRAGE MRT und diffusionsgewichtetem MRT. Eigene Darstellung, 2019.

Die Bedeutsamkeit der maximalen Tumorsektion bei gleichzeitiger Erhaltung der Hirnfunktionen wurde in zahlreichen Studien hervorgehoben. Dennoch existieren aktuell nur wenige Studien zur Traktografie der sprachrelevanten Faserbündel als Mittel zur präoperativen Planung. Zudem weisen diese Publikationen unterschiedliche Methoden für ROI-Platzierungen auf. Veröffentlichungen zur Sprachtraktografie beruhen bisher auf Konsensprotokollen im *Montreal Neurological Institute* (MNI)-Raum oder konzentrieren sich auf die Funktionalität der Faserbündel.²⁻⁴ Diese Publikationen haben jedoch keine standardisierbaren Ansätze dafür geliefert, eine klinisch zuverlässige Traktografie der Sprachfaserbündel durchführbar zu gestalten. Bisher gab es keine klare, von zerebralen Strukturen oder ohne die Notwendigkeit einer räumlichen Registrierung in den standardisierten MNI-Raum, geleitete Anleitung zur Traktografie bei Hirntumorpatienten.⁵ ⁶ Studien zur Verwendung nicht-invasiver kortikaler Kartierungsergebnisse (z. B. durch Transkranielle Magnetstimulation [TMS]) zur Platzierung der ROI's in Verbindung mit

Sprachfunktion sind begrenzt durch die unzureichende Validierung der angewandten Technologie und in sich limitiert, da nur mit einer kortikalen ROI versucht wird, beispielsweise Assoziationsfaserbahnen u. v. a. m. darzustellen.⁷ Der vorgeschlagene Leitfaden für die Traktografie der wichtigsten Sprachfaserbündel basiert auf zwei Annahmen: Erstens nehmen die für das Sprachnetzwerk zentralen Faserbündel eine wesentliche Rolle bei den Sprachfunktionen ein. Sie wurden auf der Grundlage der aktuellen Anforderungen der OP-Planung und OP-Navigation der Klinik für Neurochirurgie der Charité sowie der aktuellen Literatur definiert. Die Faserbündel von Interesse sind: Fasciculus arcuatus (AF), *frontal aslant tract* (FAT), IFOF inferior fronto-occipital Fasciculus (IFOF), ILF inferior longitudinal Fasciculus (ILF), UF Fasciculus uncinatus (UF). Abbildung 2, unten, zeigt dieses Sprachnetzwerk auf. Die Verbindungen des Sprachnetzwerks wurden zur eindeutigen Differenzierung unterschiedlich eingefärbt: AF = blau, FAT = hellblau, IFOF = gelb, ILF = grün, UF = rot.

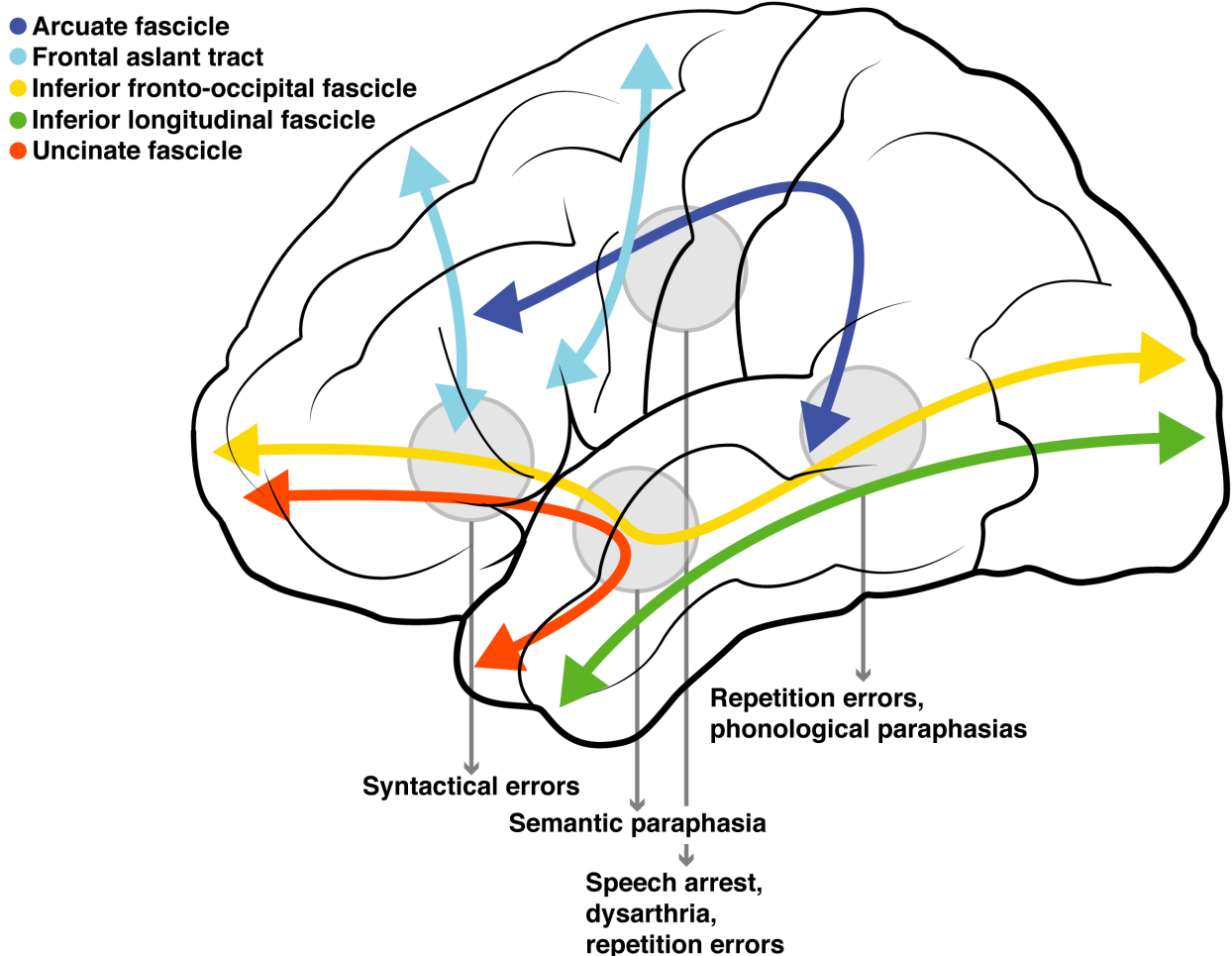


Abbildung 2: Schematische Darstellung der obligaten Wege des Sprachnetzwerks. Eigene Darstellung, 2019.

Aus der Literatur geht hervor, dass Tumore und deren Umgebungsödem am frontalen Anteil des AF's zu Defiziten der Wortwiederholung und des Redeflusses führen. Studien zeigten, dass bei Patienten mit Frontallappengliomen aphasische Symptome bei Tumoren im posterioren Gebiet des klassischen Brocaareals auftreten. Bei Patienten mit Gliomen und einer Unterbrechung des AFs wurden Leitungsaphasien beobachtet.⁸ Der FAT verbindet das hintere Brocaareal mit medialen Frontalbereichen, einschließlich der Prä-Supplementär-motorischen Areale (SMA) und dem Gyrus cinguli. Stimulationen von SMA, Prä-SMA und anteriorem Gyrus cinguli erzeugen laut der Literatur sowohl Sprachstillstand als auch Vokalisation.⁹ Patienten mit Läsionen in diesen Bereichen leiden unter unterschiedlichen Graden verminderter spontaner Sprachproduktion, Stottern, flacher und monotoner Intonation sowie Verzögerungslauten.^{10 11} Die Beteiligung des IFOF's an der Sprachfunktion ist derzeit nicht vollständig geklärt, es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass er an Funktionen wie Lesen und Schreiben sowie an weiteren semantischen Aspekten beteiligt ist. So führt die Stimulation des IFOF's zu semantischer Paraphasie.^{12 13} Der ILF überträgt visuelle Informationen aus dem Occipitallappen in den Temporallappen und gilt als relevant für die visuelle Objekterkennung, semantische Verarbeitung und lexikalisch-phonologische Abfrage.^{13 14} Der UF trägt zur lexikalischen Abfrage, semantischen Assoziationen und Verarbeitung sowie zu Aspekten der Objektbenennung bei und steht in Verbindung mit dem Einzelwortverständnis.¹⁴⁻¹⁶ Weitere Informationen über die Funktionen und Relevanz der oben genannten Faserbündel des Sprachnetzwerks, die aus der direkten kortikalen Stimulation stammen, wurden andernorts ausführlich beschrieben.²⁻⁴ Neben den fünf ausgewählten Faserbündeln (AF, FAT IFOF, ILF, UF) könnten in Zukunft beispielsweise der Fasciculus longitudinalis medialis (MdLF) und weitere Faserbündel als zusätzliche operativ relevante Bestandteile des Sprachnetzwerkes implementiert werden.

Zwei Annahmen bilden die theoretische Grundlage für die veröffentlichte Anleitung einer hochwertigen, benutzerfreundlichen und standardisierbaren Methode der Traktografie des Sprachnetzwerks: Erstens, alle genannten Faserbündel weisen anatomische Regionen auf, durch die sie immer verlaufen und die in ihrer Lokalisation konstant sind. Ich habe diese Regionen als *obligatory pathways* (obligate Wege) benannt. Diese obligaten Wege sind auch im pathologischen Gehirn in ihrem räumlichen Verhältnis zu bestimmten anatomischen Landmarken stabil. Zweitens, ermöglicht die

Weiterentwicklung der MRT-Technologie der letzten Jahren auch im klinischen Alltag eine hochauflösende strukturelle Bildgebung. Daher ist die Identifizierung anatomischer Landmarken einfacher geworden. Die Faserbündel wurden zur eindeutigen Unterscheidbarkeit unterschiedlich eingefärbt: AF = blau, FAT = hellblau, IFOF = gelb, ILF = grün, UF = rot, vgl. Abbildung 2, S. 9 und Abbildung 3, S. 11.

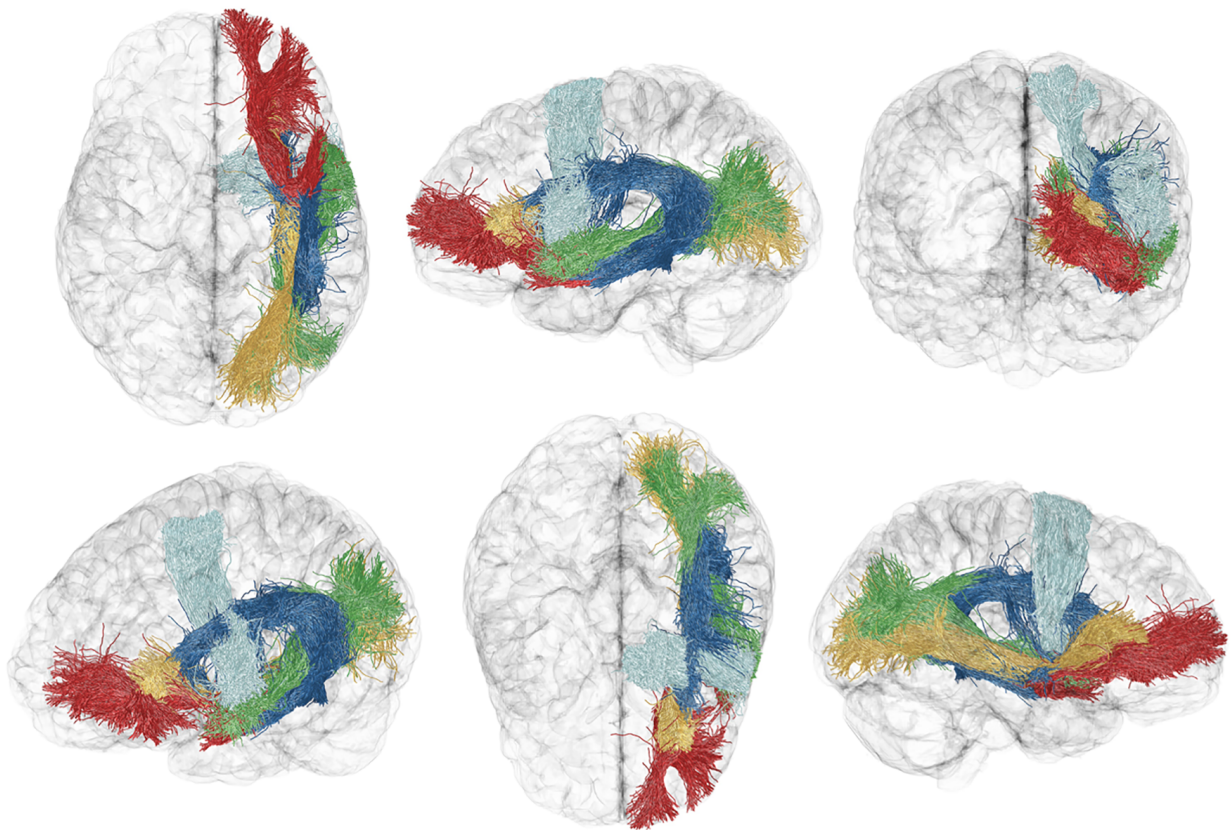


Abbildung 3: Traktografie der des Sprachnetzwerks. Eigene Darstellung, 2018.

5.2 Methodik

5.3 Vorausgehende methodische Aspekte

Nebst dem im nachfolgenden genannten methodischen Hauptteil der Publikation baut meine Arbeit auf zahlreichen, grundlegenden methodischen Anteilen auf, mit deren Erarbeitung die der Promotion zugrunde liegende Publikation erst ermöglicht wurde. Vielzählige Methoden der fortgeschrittenen Anwendungen und Technologien zur Analyse von dMRT-Daten beruhen darauf.

Diese Anwendungen finden i. d. R. per Befehlszeileneingabe statt. Dies gewährt anhand von zahlreichen Parameter-Einstellungsmöglichkeiten eine transparente und präzise Kontrolle über das Verhalten der jeweiligen Anwendung. Diese Kontrolle steht in klinisch zugelassenen Softwares nicht zur Verfügung. Am Anfang dieser Arbeit erlernte ich die auf Computersprache (C++) basierte Befehlszeileneingabe und untersuchte die Auswirkungen der Einstellungsmöglichkeiten. Die Parameter wurden so gewählt, dass sie sich an den zeitgemäßen Standards orientieren und die aktuellen, führenden Software-Pakete nutzen. Aus Praktikabilitätsgründen kann in dieser Arbeit jedoch keine umfassende Übersicht über das Verhalten und Auswirkungen der Parameter-Einstellungsmöglichkeiten etc. gegeben werden. Ein weiteres Ziel war, diese Anwendungen in die Forschung und in den Alltag der neurochirurgischen Klinik der Charité zu integrieren und deren Einsatz zu etablieren. Die einzelnen Vorverarbeitungsschritte (nähere Angaben dazu weiter unten im Text, vgl. Kapitel 5.4-5.7, S. 13ff.) wurden zusammengefasst und als *Pipeline* ausgestaltet. Diese Vorverarbeitungs-Pipeline wurde skriptbasiert angelegt und wird stets aktualisiert. Die Pipeline ermöglicht eine automatisierte Bearbeitung der MRT Daten und wird bereits für zahlreiche weitere Studien im Bereich der dMRT-Analyse innerhalb der Klinik eingesetzt.

Im Folgenden werden die während dieser Arbeit erlernten, relevantesten methodischen Grundbausteine gegliedert aufgeführt und erläutert:

5.4 Skullstripping

Die Segmentierung des Gehirns auf MRT-Datensätzen wird üblicherweise als *skull stripping* bezeichnet. Diese Methode entfernt den Schädel und Gewebestrukturen, wie beispielsweise Dura und Augen von MRT Datensätzen des Gehirns (vgl. Abbildung 1, S. 8). Diese Strukturen könnten die co-Registrierung des Gehirns, Gewebeklassifizierungen wie Zuweisung zur Cerebrospinalflüssigkeit, der Grauen bzw. Weißen Substanz oder Biasfeld-Korrekturen erschweren (Das Bias-Feldsignal ist ein niederfrequentes und sehr glattes Signal, das die MRT stört).^{17 18} Das *skull stripping* ist damit ein zentraler, einleitender Schritt der Vorverarbeitung der Daten. Ein Beispiel-Befehl dazu befindet sich im Anhang, S. 64, Zeilen 19-20.

5.5 Co-Registrierung der Datensätze

Die T1 MRTs und die dMRTs sind unterschiedliche Datensätze. Diese Datensätze werden zeitlich nacheinander erstellt, so dass zwischen dem Scan des T1's und dem Scan des dMRT's eine bestimmte Zeitspanne entstanden ist. In manchen Fällen ist es sogar möglich, dass beispielsweise die T1 und die dMRT an unterschiedlichen Tagen und zusätzlich an einem anderen Scanner erhoben wurde. Dies kann dazu führen, dass sich die zwei Datensätze in einem unterschiedlichem Raum mit unterschiedlichen Orientierungen (z. B. bei Inklination etc.) und unterschiedlichen Koordinaten befinden, vgl. Abbildung 4, S. 14: Datensatz 1 im Farbmodus *hot* überlagert Datensatz 2 im Farbmodus grau. Der Datensatz 1 befindet sich räumlich höher auf der Z-Achse (MRT-Kopfkoordinaten).

Damit sich die Datensätze im selben Raum befinden, werden diese räumlich aufeinander registriert. Zur Registrierung gibt es unterschiedliche Softwares. Die *FMRIB Software Library* (FMRIB = [Oxford Centre for] Functional MRI of the Brain, FSL) und die *Advanced Normalization Tools* (ANTs) bieten u. a. diese Anwendungen mittels Eingabe via Kommandobefehlszeile an, vgl. Anhang, S. 64, Zeilen 10-14.^{19 20}

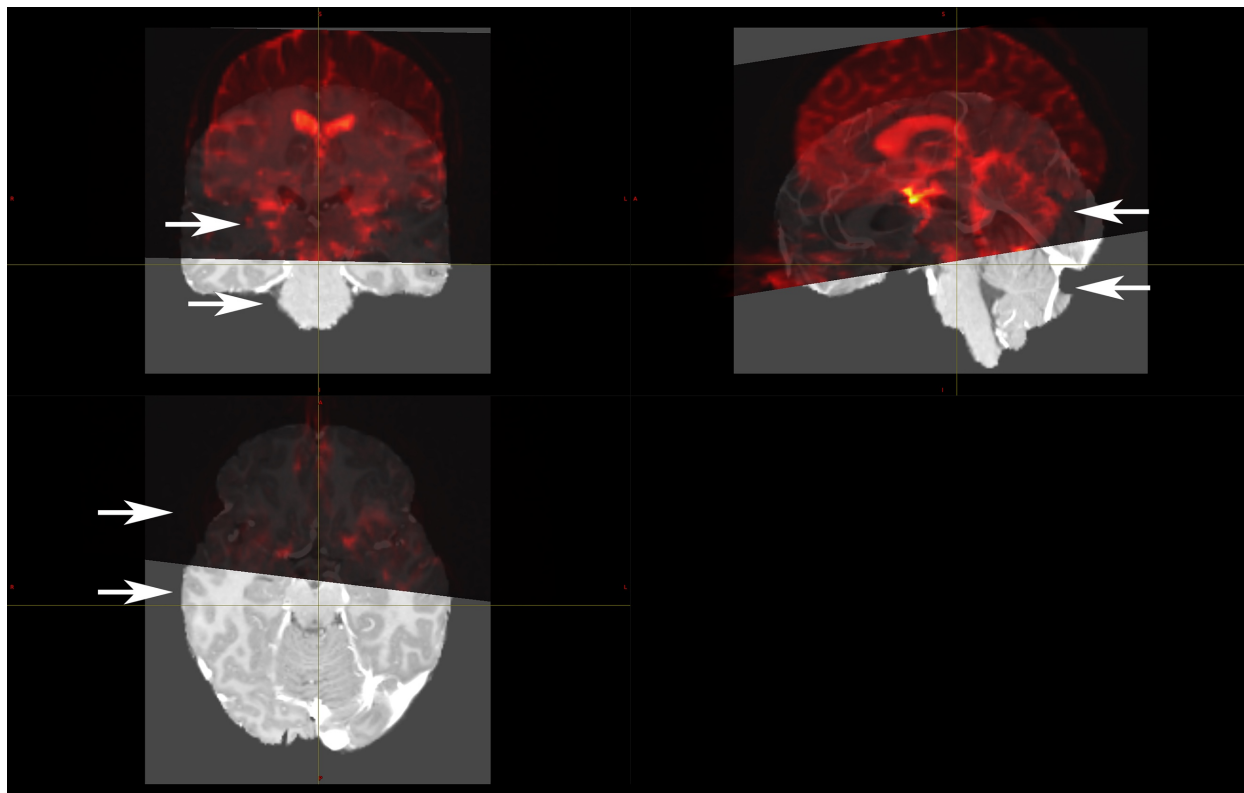


Abbildung 4: Visualisierung unterschiedlicher Raumkoordinaten der MRT's. Eigene Darstellung, 2018.

5.6 Vorverarbeitung der Datensätze

DMRT-Daten sind äußerst empfindlich gegenüber Bewegung und weiteren Störfaktoren. Artefakte der dMRT Daten führen zu Fehlern bei der Tensor oder der *Fiber orientation distribution* (FOD)-Berechnung und führen daher zu fehlerhaften Faserbahnrekonstruktionen mit beispielsweise falschen Ausrichtungen oder Längen der berechneten Diffusionsrichtungen. Qualitätskontrollen und Vorverarbeitung der dMRT-Daten bedeuten einen grundlegenden und zeitaufwändigen Arbeitsschritt, um Artefakte zu korrigieren. Es gibt keinen Konsens bezüglich dieses Arbeitsablaufs.

In diesem Abschnitt gebe ich eine Übersicht über die Abfolge und Auswahl der einzelnen Vorverarbeitungsmaßnahmen. Die dMRT-Daten wurden über MRtrix3 und mit der Einbindung der Programme FSL und ANTs auf Artefakte korrigiert und einer Bias-Feldkorrektur unterzogen. Ein Code-Beispiel hierfür befindet sich im Anhang, S. 64, Zeilen 25-58: Zuerst werden die dMRT-Daten entrauscht. Die Abbildung 5, S. 15 demonstriert dMRT-Rohdaten mit einer *JET*-Farbkodierung um die Rausch-Artefakte zu verdeutlichen.²¹

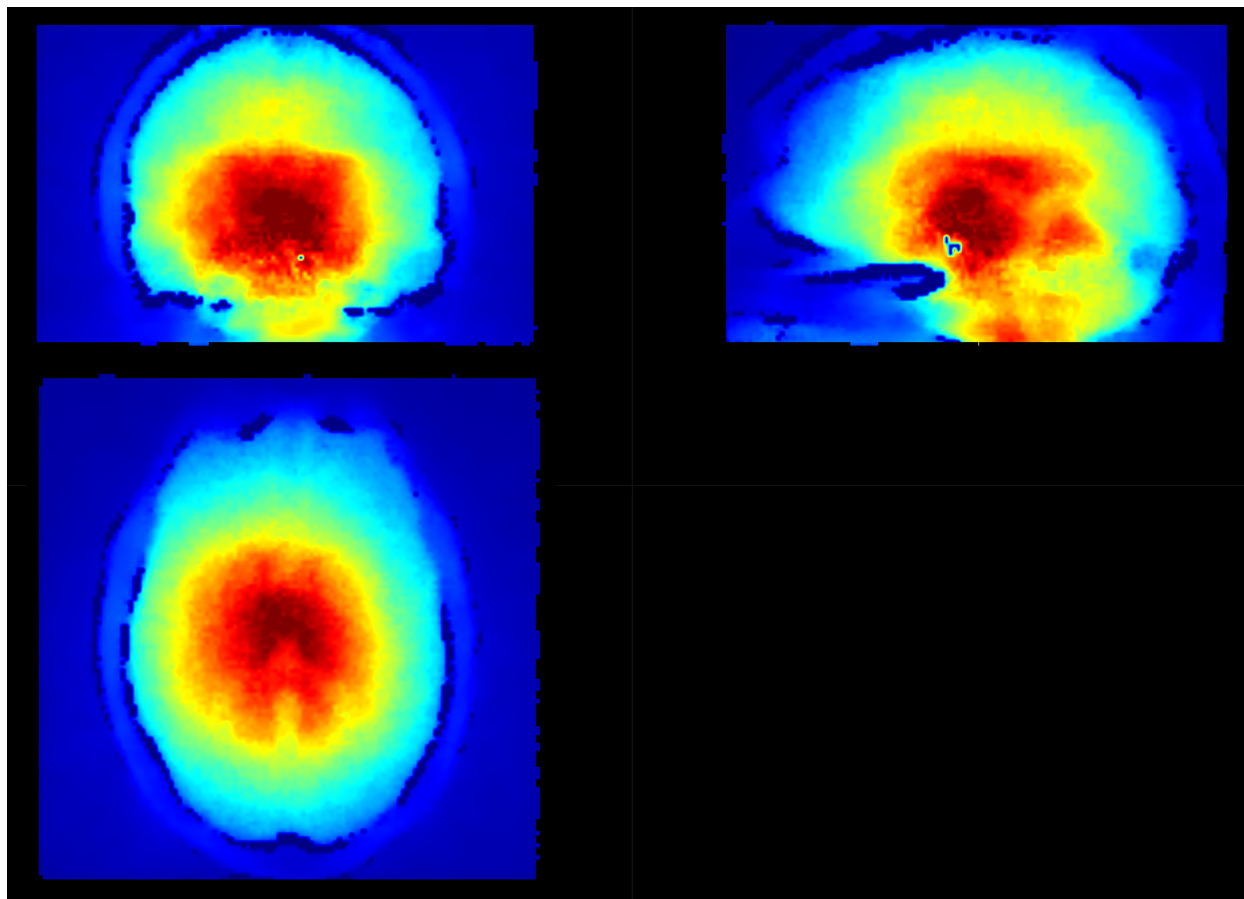


Abbildung 5: Darstellung der Rausch-Artefakte bei dMRT-Daten. Eigene Darstellung, 2019.

Nachfolgend werden die dMRT-Daten von Gibbs'schen Ring-Artefakten befreit.²² Als weiterer Schritt der Vorverarbeitung werden die Datensätze auf Bewegungs- und Wirbelstrom-Artefakte sowie Verzerrungen korrigiert, vgl. Abbildung 6, S. 16.²³ Zuletzt wird eine *Biasfeld*-Korrektur durchgeführt, um Niederfrequenz-Intensitätsinhomogenitäten auszugleichen. Eine Karte der Niederfrequenz-Intensitätsinhomogenitäten kann ebenfalls erstellt werden und ermöglicht deren Visualisierung, vgl. Anhang, S. 64f., Zeilen 56-58.²⁴ Durch diese Vorverarbeitungsmaßnahmen wird die Bildqualität gesteigert und die visuelle, quantitative wie auch die statistische Auswertungsmöglichkeit der dMRT-Daten verbessert.

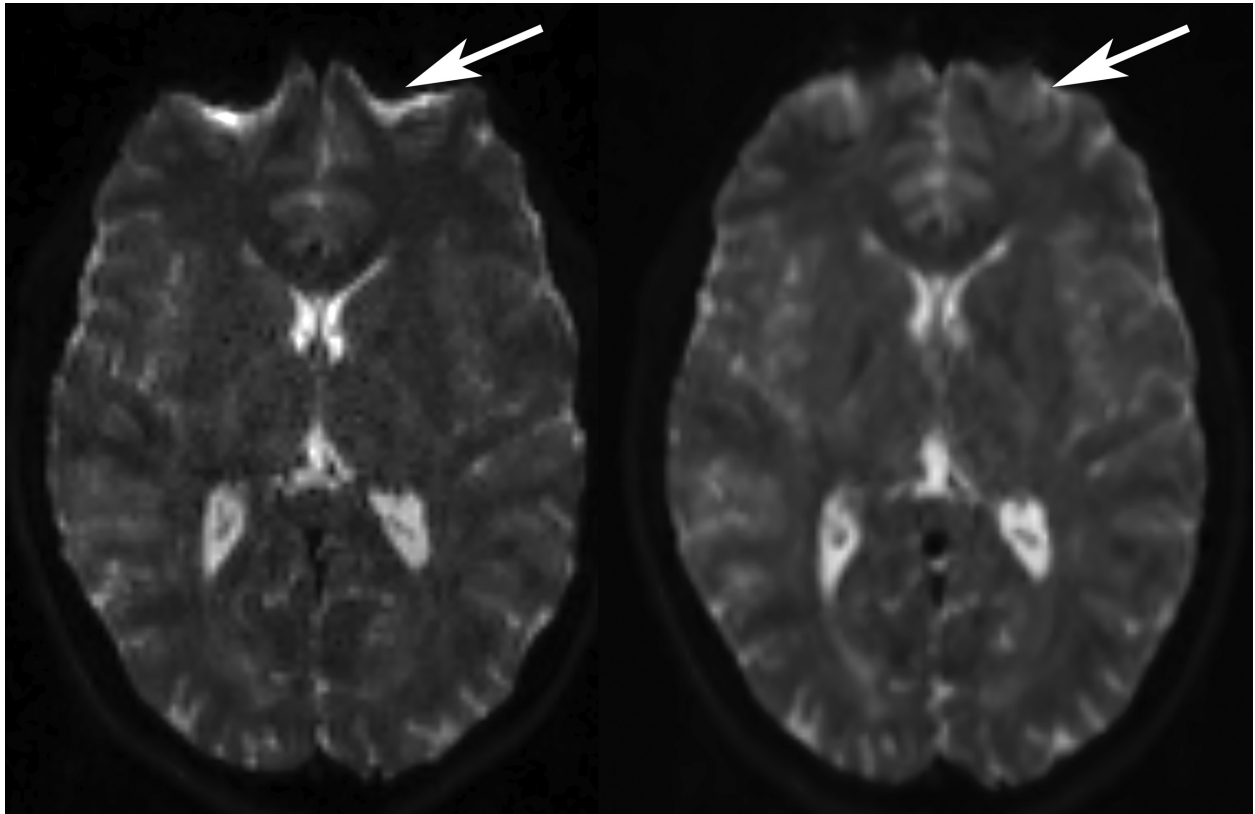


Abbildung 6: Darstellung der Auswirkungen von Artefaktkorrekturen auf dMRT-Daten. Eigene Darstellung, 2019.

5.7 Voxel-level Modellierung

Nach der Vorverarbeitung des Datensatzes können die Richtungsinformationen der dMRT-Daten auf der Voxel-Ebene modelliert werden. Grundsätzlich kann die Modellierung in Tensor- oder FOD-Modelle unterschieden werden. Die Tensor-Modelle verkörpern die herkömmliche Methode *Diffusion tensor imaging* (DTI), während die FOD-Modelle eine aktuellere Methode darstellen und die multiplen Richtungen der dMRT-Akquisition berechnen. Die Abbildung 7, S. 18 illustriert die Unterschiede der Tensor- und FOD-Modelle. Das Modell der Modellierung der Diffusionsrichtungen beeinflusst die nachfolgende Selektion des Traktografie-Algorithmus und Möglichkeiten der Analysen der Weißen Substanz. In der an der Charité verwendeten klinischen Planungssoftware *Brainlab Elements* stehen bisher nur Tensor-Modelle zur Verfügung.

Aktuell wird im klinischen Alltag beinahe ausschließlich das veraltete Tensor-Modell zur Berechnung der Faserorientierung verwendet.²⁵ DTI benötigt nur eine niedrige Anzahl an akquirierten dMRT-Bilder und die Berechnung der Diffusionstensoren lediglich eine moderate Computerkapazität.²⁶ Der Diffusionstensor kann jedoch nur eine einzelne

Faserpopulation pro Voxel berechnen. Weist ein Voxel eine komplexe Faserarchitektur auf, wie beispielsweise kreuzende Fasern im Centrum semiovale, genügt das Tensor-Modell nicht und unterschätzt die zugrunde liegende Faserpopulation, was zu falsch-negativen Faserrepräsentationen führt und die Traktografie zu früh beendet, oder zu falsch-positiven Faserrepräsentationen, welche anliegende Fasern fälschlicherweise mit einbeziehen, vgl. Abbildung 8, S. 20.²⁶ Die Entwicklung tendiert jedoch seit über zehn Jahren in Richtung Funktionen höherer Ordnung bezüglich Methoden der Fasermodellierung, um die Orientierungen und relativen Zugehörigkeiten mehrerer Faserpopulationen innerhalb der einzelnen Voxel berechnen zu können. Diese Methoden repräsentieren i. d. R. Faserorientierungen als stetige Funktion der Kugel, bekannt als Faserorientierungsverteilungsfunktion (fODF), vgl. Abbildung 7, S. 18, unten rechts. Durch die Verwendung der fODF als Propagator kann die Traktografie auch in der Weißen Substanz mit komplexer Faserarchitektur durchgeführt werden.^{27 28} Diese Diffusionsrichtungsmodelle sind farbcodiert (blau für inferior-superior, grün für anterior-posterior und rot für links-rechts Verbindungen. Die Signalstärke wird über deren Größe wiedergegeben.

Obwohl es in der dMRT-Gemeinschaft einen zunehmenden Konsens darüber gibt, dass die Tensor-basierte Traktografie veraltet ist, scheint diese Erkenntnis nicht vollständig in die klinische Praxis umgesetzt zu werden.²⁹⁻³¹ Aktuelle Studien demonstrieren, dass die Tensor-basierte Traktografie zu systematisch unzuverlässigen und klinisch irreführenden Informationen führt, während Traktografie-Ansätze mit Funktionen höherer Ordnung unter Verwendung der gleichen dMRT-Daten eindeutig Fasertrajektorien zeigen, die biologisch deutlich plausibler sind.^{27 28} Selbst die fortgeschrittensten Modelle höherer Ordnung sind jedoch nur eine vereinfachte Annäherung an die physikalische Realität.^{27 28} Einige der Annahmen beruhend auf diesen Modellen könnten daher nicht immer zutreffend sein. Somit werden auch fortgeschrittene Traktografie-Ansätze noch mit Modellierungsfehlern behaftet sein, da das Modell die Wasserdiffusion innerhalb eines Voxels misst und nicht direkt die Axone widerspiegelt.³²

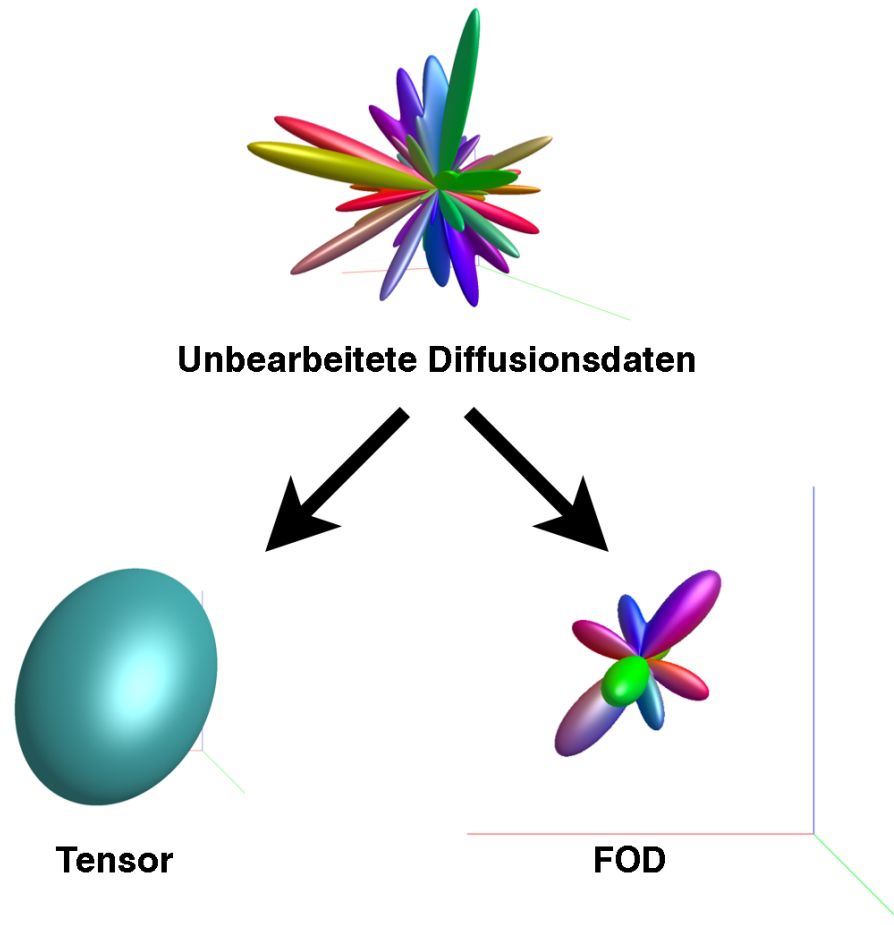


Abbildung 7: Übersicht der Voxel-level-Modellierung. Eigene Darstellung, 2019.

5.8 Deterministische und probabilistische Traktografie

Traktografie-Algorithmen lassen sich in zwei Gruppen unterscheiden: Die erste Gruppe bildet deterministische Algorithmen ab, die zweite besteht aus probabilistischen Algorithmen. Diese zwei unterschiedlichen Algorithmus-Gruppen weisen starke visuelle Unterschiede und Verhaltensweisen auf. Zum einen verwenden aktuelle, probabilistische Traktografie-Algorithmen die *constrained spherical deconvolution* (CSD)-basierten FODs als Eingabe-Modelle, während deterministische Algorithmen vornehmlich Tensor-Modelle als Eingabe benötigen (vgl. Abbildung 7, S. 8 und Kapitel 5.7, S. 16). Das visuelle Erscheinungsbild sowie das Verhalten dieser auf verschiedenen Algorithmen basierenden Traktogramme unterscheidet sich deutlich. So stellen die *streamlines* der deterministischen Traktografie mit einer seeding ROI z. B. im Centrum semiovale keine kreuzenden Fasern (*crossing fibers*) dar, da diese auf dem einfachen und restriktiven Tensor-Modell basieren, vgl. Abbildung 8, S. 20, links.

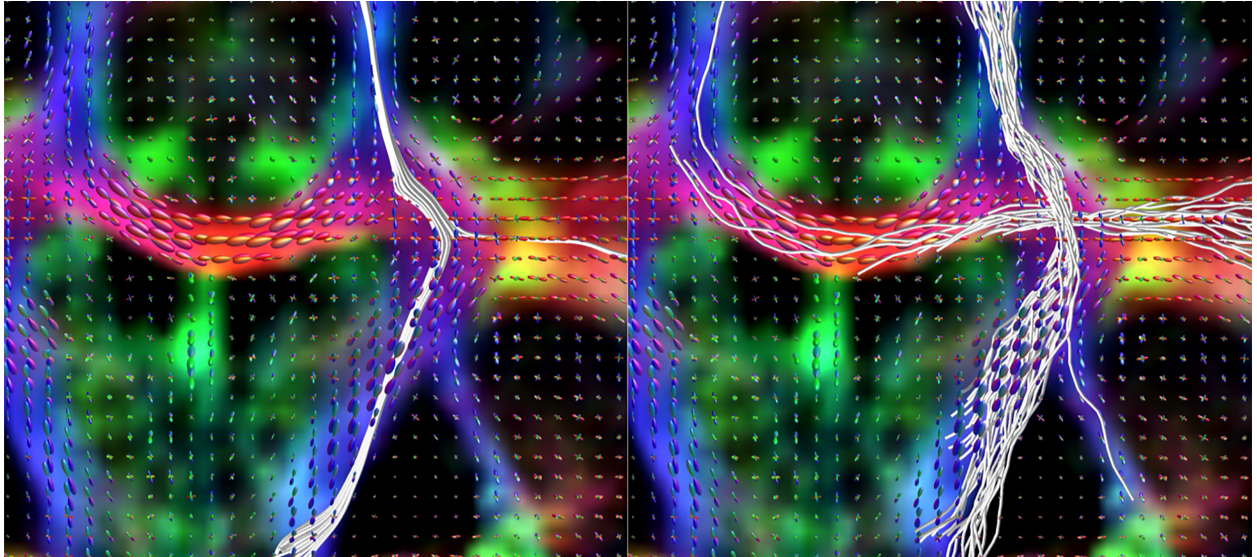


Abbildung 8: Deterministische und probabilistische Traktografie im Vergleich. Eigene Darstellung, 2019.

Das Vorkommen von *crossing fibers* im Centrum semiovale kann mit probabilistischen Traktografie-Algorithmen besser dargestellt werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die deterministische Variante die Fehlerquellen, bzw. Unsicherheiten der dMRTs nicht beachtet, vgl. Kapitel 5.7, S. 16. Des Weiteren bilden sie nur eine einzelne Vermutung (als *streamline*) über die Verbindung ab mit der Gefahr, potenzielle weitere Verbindungen nicht darzustellen. Die probabilistischen CSD-basierten Algorithmen bilden diese potenziellen Verbindungen ab, indem die Verbindungen mehrere Male mit leicht unterschiedlichen Richtungen berechnet werden und so eine umfassendere Verteilung der möglichen Leitungsbahnen visualisieren.^{26 28 33 34} Somit kann im Umkehrschluss die deterministische Traktografie nicht Unsicherheiten wie Ungewissheit oder verteilte Konnektivität nachweisen. Die dMRT-Technologie beinhaltet zahlreich Quellen bezüglich Unsicherheiten, wie Rauschen, Faserdispersion u. v. a. m., welche nur von der probabilistischen Traktografie erfasst werden können.

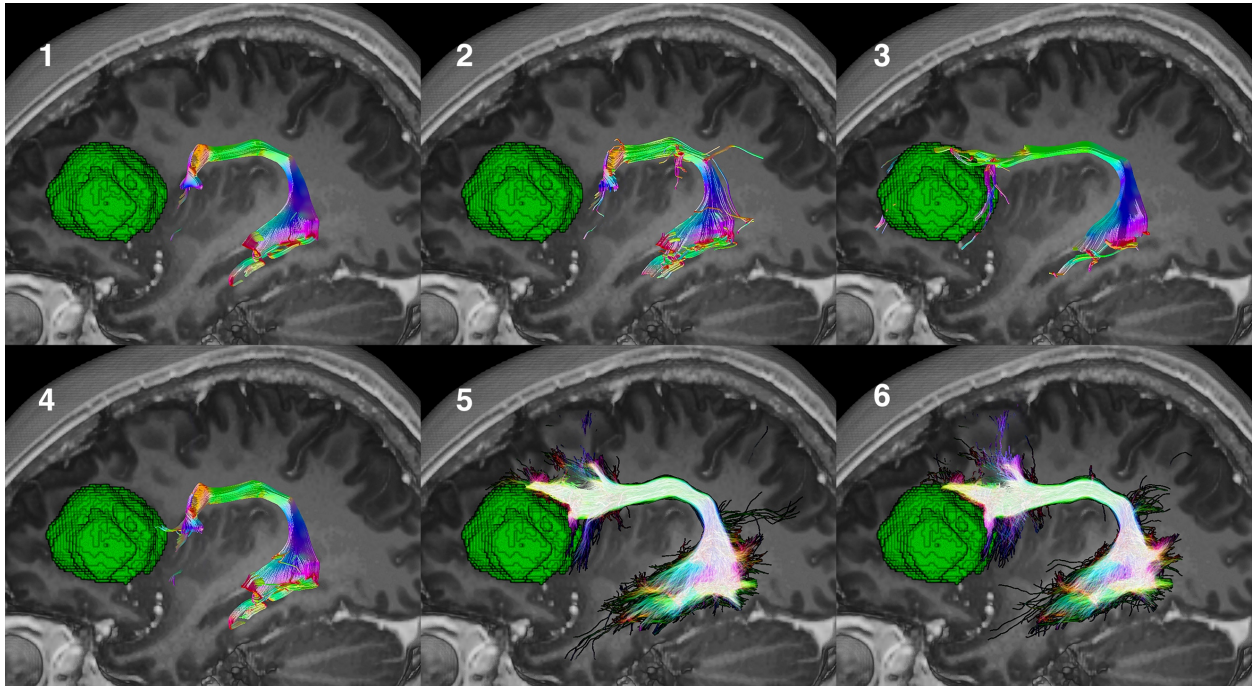


Abbildung 9: Deterministische und probabilistische Traktografie-Algorithmen in Relation zum segmentierten Tumor (grün) in der Übersicht. Eigene Darstellung, 2019.

Die Abbildung 9, oben, demonstriert sechs unterschiedliche Traktografie-Algorithmen. Diese unterschiedlichen Traktografie-Algorithmen basieren zum einen auf Tensor-Modellen (Abbildung 9, 1-3) und zum anderen auf FOD-Modellen (Abbildung 9, 4-6), vgl. Abbildung 7, S. 18. Die Traktografie-Algorithmen 1-3 sind deterministisch, während die Traktografie-Algorithmen 4-6 probabilistisch sind: 1=Tensor_Det, 2=FACT (Fiber Assigned by Continuous Tracking), 3=SD_Stream, 4=Tensor_Prob, 5=iFOD1, 6=iFOD2.

5.9 Traktografie-Parameter

Die Parameter für die Traktografie wurden mit dem Ziel bestimmt, die kortikalen Enden der Faserbündel präzise darstellen und gleichzeitig sehr kurze Verbindungen unter 50 mm ausschließen zu können. Die maximale Faserlänge orientiert sich an dem Standardmaß, um selbst die längsten subkortikalen Verbindungen darstellen zu können. Die Selektion von 5000 *streamlines* pro Faserbündel orientiert sich ebenfalls an dem Standardwert der MRtrix3 Toolbox. Der FOD-Cut-off-Wert von 0.1 ist höher als der vorgeschlagene Standardwert der Software und rechtfertigt sich dadurch, dass bei klinischen dMRT Datensätzen unter einem FOD-Cut-off-Wert von 0.1 viele falsch-positive Fasern dargestellt werden. Dieselbe Argumentation gilt für den fraktionale Anisotropie (FA)-Cut-off-Wert von 0.15 bezüglich der Software Brainlab Elements, welche anstelle

von FOD's Tensor-Modelle als Eingabe für die Traktografie verwendet (die fraktionale Anisotropie (FA) ist ein Skalar-Wert zwischen 0 und 1, der den Grad der Anisotropie eines Diffusionsprozesses, bzw. der Gerichtetheit beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet, dass die Diffusion isotrop ist und in alle Richtungen uneingeschränkt oder gleich eingeschränkt gerichtet ist, ein Wert von 1 bedeutet die gänzliche Gerichtetheit der Diffusion in eine Richtung), vgl. Abbildung 7, S. 18.

5.10 Analyse der Faserbündel und Definition der ROIs

Das Hauptziel der Publikation „Manual for clinical language tractography“ war, eine klare Anleitung zu entwickeln, um die Hauptfaserbündel des Sprachnetzwerks darstellen zu können. Die Anleitung sollte im klinischen Alltag angewendet und von Anwendern aller Erfahrungslevel verwendet werden können. Zuerst wurden basierend auf aktuellen Forschungsergebnissen fünf Faserbündel definiert, welche das Sprachnetzwerk zum heutigen Stand ausweisen, vgl. Kapitel 5.1, S. 7. Nachfolgend wurden die Hauptwege dieser Faserbündel analysiert. Dies ermöglichte die weiterführende Definition anatomischer Landmarken. Pro Faszikel wurden jeweils zwei ROIs definiert, um den Traktografie-Algorithmus anzuleiten, vgl. Kapitel 5.1, S. 7.

Zur Machbarkeitsanalyse der ausgewählten ROIs und Traktografie der selektierten Faserbündel wurden drei Neurochirurgen mit unterschiedlichem Maß an Expertise als Untersucher in die Studie involviert. Die Resultate wurden einer inter-rater Analyse unterzogen, weiter wurde die Standardabweichung innerhalb der Untersucher ausgewertet, vgl. Kapitel 5.12, S. 24.

5.11 Material

Die T1 MPRAGE Datensätze wurden zur räumlichen Übereinstimmung mit den dMRTs registriert. Die ROI's wurden auf der Grundlage der obligaten Wege der Faserbündel definiert, die sich aus der Literatur und der persönlichen Erfahrungen der peritumoralen Traktografie ergaben. Die daraus resultierende Leitlinie wurde mittels *Human Connectome Project* (HCP; das HCP ist ein Förderprogram zur Erforschung des menschlichen Gehirns mit Unterstützung des *National Institutes of Health*) Datensätzen sowie klinischen Datensätzen von unterschiedlicher Qualität ausgewertet: Das ROI-Protokoll wurde anhand einer Kohorte von 10 gesunden HCP-Probanden etabliert und

an klinisch akquirierten Datensätzen getestet. Die klinischen Datensätze umfassten fünf Myelopathiepatienten ohne supratentoriale Tumore sowie fünf Patienten mit Tumoren in der linkshemisphärischen, perisylvischen Sprachregion.

Für gesunde Probanden wurden HCP-Datensätze aus der Version S1200 verwendet.

Die Datenerhebung für das HCP wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben.³⁵

Aktuelle Listen der HCP-Publikationen und weitere Informationen sind online unter <http://humanconnectome.org/about/consortium-publications.php> und

<http://www.humanconnectome.org/documentation/citations.html> auffindbar.

Sowohl für Patienten ohne Hirntumore als auch für Patienten mit Tumoren in spracheloquenten Hirnarealen wurden Daten an der Charité, Universitätsklinikum Berlin, Institut für Neuroradiologie auf einem 3T Siemens Skyra Scanner erfasst.

Die Diffusionsdaten enthielten eine 2 mm isotrope Auflösung des gesamten Gehirns; TR/TE 7500/95ms; Single-Shell b-Wert = 1300 s/mm² mit 60 Richtungen pro Shell. Die Scans wurden mit einer Standard ep2d-Sequenz und einer Scann-Zeit von 5:47 Minuten durchgeführt. Die strukturellen Scans umfassten eine anatomische Sequenz T1 MPRAGE mit 1mm isotrope Auflösung; TR/TE 2300/2.32ms; TI 900ms, Anregungswinkel 8 Grad, Aufnahmezeit von 5:18 Minuten.

Für die Definition und Bewertung der ROI's haben wir Traktografie-Computerprogramme von unterschiedlicher Komplexität (MRtrix3 und Brainlab Elements) verwendet, um eine softwareübergreifende Validität sicherzustellen und unterschiedliche Traktografie-Methoden abzudecken, vgl. Kapitel 5.7, S. 16 und Kapitel 5.8, S. 19.

Für die Verwendung mit MRtrix3 wurden die dMRT-Daten entauscht, auf Wirbelströme und Bewegungen korrigiert und einer Bias-Feldkorrektur unterzogen, vgl. Kapitel 5.6, S. 14. Die probabilistische Traktografie wurde mit dem *integration over fibre orientation distributions 2* (iFOD2)-Algorithmus mit einer *seeding* und einer *target* kugelförmigen ROI durchgeführt.³⁴ Der iFOD2 ist ein probabilistischer Algorithmus, der CSD-geschätzte FOD-Felder als Eingabe verwendet. Die Tracking-Parameter wurden standardmäßig mit einem FOD-Cut-off-Wert von 0.1, einer Faser-Mindestlänge von 5×Voxelgröße und einer maximalen *streamline*-Länge von 100×Voxelgröße eingestellt. Jedes Faserbündel besteht aus 5000 *streamlines*.

Für die Registrierung der strukturellen T1 MPRAGE Datensätzen mit den dMRT Datensätzen wurde für die Publikation *Flirt* von FSL verwendet. Überdies wurde zu

Forschungszwecken die ANTs Software verwendet, welche aufgrund der Programmiersprache-basierten Eingabe der Parameter eine höhere Kontrolle bietet (vgl. Kapitel 5.5, S. 13). Für die Vorverarbeitung und Registrierung in Brainlab Elements haben wir das proprietäre kraniale Verzerrungskorrekturmodul eingesetzt. Brainlab Elements bietet einen deterministischen FACT- und TEND-Algorithmus an.^{36 37} Für präzisere Traktogramme empfehlen wir, Ausschluss-ROI's zu verwenden, um den Traktografie-Algorithmus zusätzlich zu leiten. Diese Ausschluss-ROI's sind stark abhängig vom darunterliegenden Modell wie Tensor oder FOD, vom gewählten Traktografie-Algorithmus, von der individuellen Anatomie- sowie den Traktografie-Resultaten und sind deshalb nicht Teil dieser Arbeit.

5.12 Wesentliche neue Ergebnisse

Diese Arbeit bietet nebst den Ergebnissen der Publikation selbst einen klinisch anwendbaren Standard zur Durchführung der Sprach-Traktografie, welcher mittlerweile in der Klinik für Neurochirurgie der Charité Berlin und durch unser Traktografie-Kursangebot von weiteren neurochirurgischen Kliniken angewendet wird. Die Hauptresultate der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden zur Übersicht dargestellt:

Insgesamt wurden 300 ROI's bewertet und verglichen. Die angestrebten Faserbündel konnten mit 132 der 150 ROI-Paare dargestellt werden, basierend auf der Blindstudie der ROI-Platzierungen (88% Gesamterfolg). ROI's für 76 Faserbündel wurden präzise platziert (50,7%). In 58 Fällen konnten die Faserbündel mit den ROI's dargestellt werden, obwohl die ROI's nicht genau im Zielbereich platziert waren, jedoch immer noch die obligaten Wege der Faserbündel berührten (38,7%). Die Traktografie-Parameter in Brainlab Elements waren ROI's mit 12 mm Durchmesser, einer minimalen Faserlänge von 50 mm, einem FA-Cut-off-Wert von 0.15 und einem maximalen Angulationswert von 90°. Die Traktografie war immer dann durchführbar, wenn beide ROI's in einem Radius von 6 mm um das Zentrum des vorgeschlagenen ROI's oder entlang der obligaten Wege der Faserbündel platziert wurden. Die Auswertung ergab, dass die Genauigkeit der ROI's nicht mit der Erfahrung der Beurteiler korrelierte. Die drei Untersucher platzierten ROI's für 4, 6 und 6 Faserbündel fehl, so dass diese Faserbündel nicht verfolgt werden konnten (92,0%, 88,0% und 88,0% individuelle Untersucher-Erfolgsrate). Fehlplatzierungen traten häufiger bei Tumorpatienten auf. Die Traktografie

von 16 Faserbündeln war in der Tumorpatientengruppe nicht möglich, bzw. von zwei Faserbündeln in der Myelopathiepatientengruppe (78,7% und 97,3% Gesamterfolg). In der Gruppe der Tumorpatienten war die Traktografie der folgenden Faserbündel nicht möglich: AF bei 4 verschiedenen Patienten (5x in der Tumorgruppe, 66,7% Erfolgsrate in der Tumorgruppe und 83,3% Erfolgsrate insgesamt), FAT bei einem Patienten (1x in der Tumorgruppe, 93,3% Erfolgsrate in der Tumorgruppe und 96,7% Erfolgsrate insgesamt), IFOF bei drei verschiedenen Patienten (4x in der Tumorgruppe, 1x in der Myelopathiegruppe, 73,3% Erfolgsrate in der Tumorgruppe, 93,3% Erfolgsrate in der Myelopathiegruppe und 83,3% Erfolgsrate insgesamt), ILF bei einem Patienten (1x in der Tumorgruppe, 93,3% Erfolgsrate in der Tumorgruppe und 96,7% Erfolgsrate insgesamt) und UF bei 4 verschiedenen Patienten (5x in der Tumorgruppe, 1x in der Myelopathiegruppe, 66,7% Erfolgsrate in der Tumorgruppe, 93,3% Erfolgsrate in der Myelopathiegruppe und 80,0% Erfolgsrate insgesamt). Bei einem Tumorpatienten war die Traktografie des UFs durch die ROI's der Untersucher nicht möglich. In diesem Fall hat der Tumor den Weg des UF's direkt infiltriert. Die Standardabweichung und der Variationskoeffizient sind in Tabelle 1 dargestellt (vgl. Tabelle 1 der Publikation, unter Kapitel 9, S. 46ff. Fleiss' Kappa wurde verwendet, um Unterschiede der Leistung der ROI-Platzierungen zwischen den drei Untersuchern zu bewerten, was zu einer Interrater-Reliabilität von 0.300 bei unterschiedlicher Expertise führte).

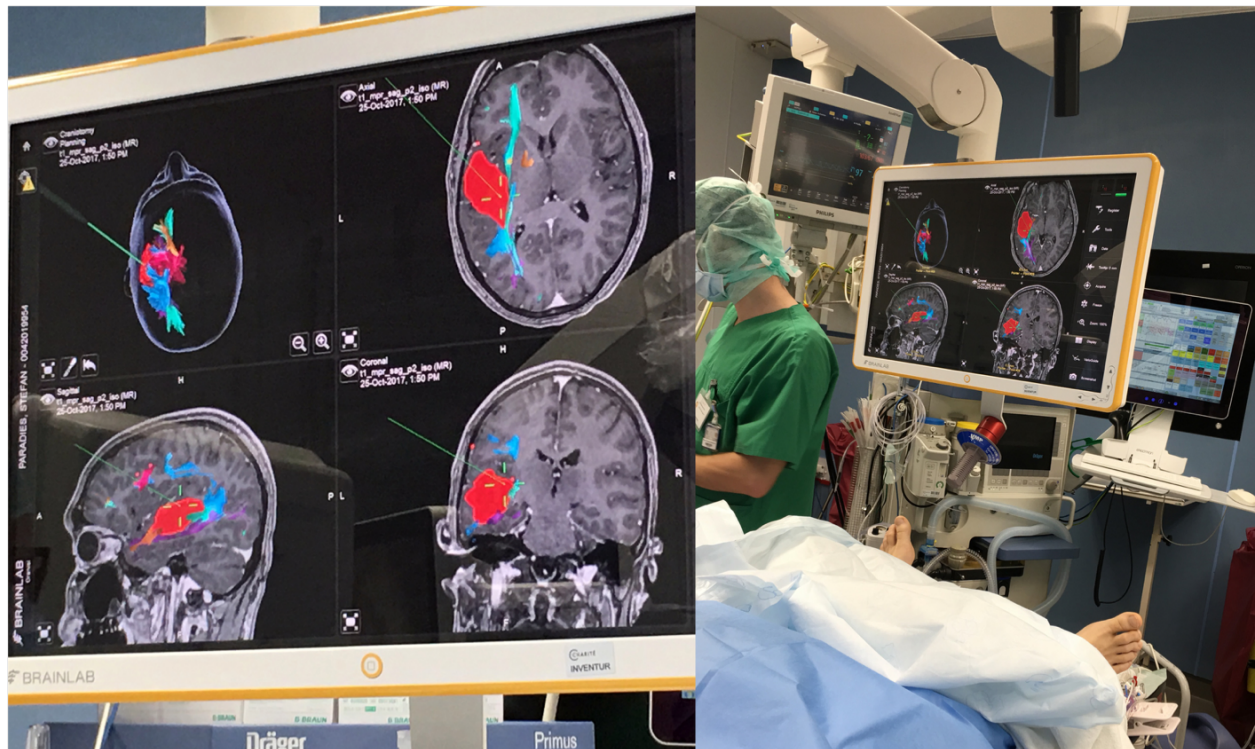


Abbildung 10: Traktografie Resultate und Tumor-Segmentation in Verwendung während der OP-Navigation.
Eigene Darstellung, 2018.

Diese standardisierte Traktografie wird zur Planung und Navigation von chirurgischen Eingriffen in eloquenten Spracharealen regelmäßig im klinischen Alltag von zahlreichen Benutzern angewendet. Das Bildbeispiel oben (Abbildung 10) demonstriert die Anwendung der standardisierten Traktografie des Sprachnetzwerks während einer OP: Der Tumor wurde segmentiert und rot eingefärbt, die grüne Linie spiegelt die Richtung des Navigationspointers wieder, das Fadenkreuz stellt die Position des Pointers dar und demonstriert aufgrund dessen Tiefe im Gehirn die bereits erfolgte Tumorresektion sowie die Nähe zu den Faserbahnen. Hierbei weisen insbesondere ILF (grün) und AF (blau) eine enge räumliche Beziehung zum Tumor auf.

5.13 Weiterführende klinische Anwendungen und Fragestellungen

Das vorgestellte Verfahren mit hochauflösenden strukturellen T1 MPRAGE-Bildern ermöglicht eine genaue Definition von ROI's und ermöglicht durch die Verwendung von T1 MPRAGE-Datensätzen eine bessere Orientierung aufgrund der detaillierten Informationen über individuelle anatomische Strukturen und Landmarken. Mit der Weiterentwicklung der MRT-Technologie zu immer hochauflösenderen Bildern werden

individuelle, anatomisch definierte ROI's für die Traktografie in absehbarer Zeit zu einer noch anwenderfreundlicheren Methode werden mit dem Potenzial zur Automatisierung in klinischen Computerprogrammen. Die Pipeline in Skriptform zur Vorverarbeitung und Verarbeitung der dMRT Daten bildet die Grundlage zahlreicher Analysen und Studien von dMRT Daten. Die Auseinandersetzung mit den fortgeschrittenen Methoden der Traktografie in Bezug auf Vorverarbeitung der Datensätze, skript-basierte Automatisierung der Prozesse, Integration aktueller probabilistischer Algorithmen und statistischer Analysen, führte bereits zu zahlreichen Studien. So wurden beispielsweise Effekte von Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit auf den Sehnerv, Einflüsse verschiedener Traktografie-Algorithmen auf die Faserbahndarstellung oder inwiefern statistische Analysen der Faserbündel frühzeitige Schädigungen der Pyramidenbahn bei Gehirntumorpatienten ermöglichen, untersucht.³⁸⁻⁴⁰

Zukünftige von mir geplante, weiterführende Studien im Rahmen der fortgeschrittenen Traktografie werden die automatisierte Traktografie mittels künstlicher Intelligenz und deren Anwendung bei Tumor-Patienten untersuchen. Weiter adressieren zukünftige Studien das klinische Potenzial probabilistischer Traktografie-Algorithmen bei ihrer Anwendung im OP zur Unterstützung einer schärferen Festlegung von Tumor-Resektionsgrenzen und Qualitätssteigerung der präoperativen Planung sowie intraoperativen Navigation. Im Rahmen des Berliner Simulations- & Trainingszentrum BeST bieten wir als Klinik für Neurochirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Kurse zur Traktografie des Sprachnetzwerks und der Pyramidenbahn an, u. a. basierend auf den erbrachten Leistungen im Rahmen dieser Doktorarbeit. Zusätzlich wird von mir im Rahmen des Exzellenzclusters *Matters of Activity. Image Space Material* der Humboldt Universität zu Berlin, die Traktografie als zentrales Element des Projekts *Adaptive Digital Twin* behandelt.

Des Weiteren untersuchen wir auf der Traktografie beruhende statistische Analyse- und Visualisierungsmöglichkeiten der strukturellen Konnektivität des Gehirns. Dies erlaubt uns, den Einfluss der Pathologie auf das Netzwerk zu untersuchen und neue Vorhersagemodelle in Bezug zur Pathologie etablieren zu können.

5.14 Detaillierte Aufstellung der selbst erbrachten Leistungen

In Bezug auf Kapitel 5.1, S. 7 – Kapitel 5.13, S. 26 werden an dieser Stelle die selbst erbrachten Leistungen im Rahmen dieser Arbeit zur Übersicht nochmals aufgestellt:

Die selbst erbrachten Leistungen umfassen das Erlernen von Basiswissen der Computersprache C++ und Python sowie deren Anwendung, um Computer-Skripte zu analysieren, nach Bedarf zu verändern und dem selbstständigen Erstellen spezifischer Skripts für die Analyse von MRT-Daten. In Bezug auf die dMRT-orientierte Arbeit wurde MRT und dMRT-Basiswissen erlernt um nachfolgend MRT-Scanprotokolle analysieren zu können und in Zusammenarbeit mit der Neuroradiologie zu optimieren. Der Umgang mit zahlreichen GUI- und Programmiersprache-basierten Softwares wurde ausführlich erlernt. Dies umfasst die Softwares ANTs, Brainlab Elements, Freesurfer, FSL, ITK-Snap, MRtrix3 und TractSeg. Weiterführend umfasste das Erlernen oben genannter Softwares ein vertieftes Studium der Vorverarbeitungs- und Verarbeitungsmöglichkeiten von dMRT-Daten. Zur Befähigung der Darstellung des humanen Sprachnetzwerks wurde dieses vertieft analysiert und die Traktografie der sprachrelevanten Faserbündel erlernt. Zur Analyse dieses Netzwerks und zur Auswertung der Resultate wurde SPSS erlernt und angewendet. Die auf der vorliegenden Arbeit basierten Kenntnisse bezüglich der Traktografie wird u. a. von mir im Rahmen von Kursen des Berliner Simulations- und Trainingszentrum der Charité (BeST) und in Lehrmodulen der Charité (Iconic Turn, M24/CC15) vermittelt. Die vertiefte Auseinandersetzung mit der MRT-basierten Analyse- und Darstellungsmöglichkeiten der Weißen Substanz führte zu zahlreichen Vorträgen, weiterführenden Studien und Anwendungen im klinischen Alltag (standardisierte Darstellung des Sprachnetzwerks zur präoperativen Planung und operativen Navigation).

6 Literaturverzeichnis

6.1 Websites

Human Connectome Project. (2019). *HCP Young Adult - Connectome - Publications*. [online] Verfügbar unter: <http://humanconnectome.org/about/consortium-publications.php> [zitiert 10.04.2019].

Human Connectome Project. (2019). *Connectome HCP Young Adult - Contact*. [online] Verfügbar unter: <http://www.humanconnectome.org/documentation/citations.html> [zitiert 10.04.2019].

MRtrix3/GitHub. (2019). *MRtrix3/mrtrix3*. [online] Verfügbar unter: <https://github.com/MRtrix3/mrtrix3> [zitiert 10.07.2019].

PubMed/LuciusFekonja. (2019). *Lucius Fekonja - PubMed - NCBI*. [online] Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lucius+Fekonja> [zitiert 10.07.2019].

6.2 Literatur

1. Fekonja L, Wang Z, Bahrend I, Rosenstock T, Rosler J, Wallmeroth L, Vajkoczy P, Picht T. Manual for clinical language tractography. *Acta Neurochir (Wien)* 2019 doi: 10.1007/s00701-019-03899-0 [published Online First: 2019/04/21]
2. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008;44(8):1105-32. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.004 [published Online First: 2008/07/16]
3. Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nat Rev Neurol* 2015;11(5):255-65. doi: 10.1038/nrneurol.2015.51 [published Online First: 2015/04/08]
4. Sarubbo S, De Benedictis A, Merler S, Mandonnet E, Balbi S, Granieri E, Duffau H. Towards a functional atlas of human white matter. *Hum Brain Mapp* 2015;36(8):3117-36. doi: 10.1002/hbm.22832 [published Online First: 2015/05/12]
5. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002;17(1):77-94. [published Online First: 2002/12/17]
6. Vassal F, Schneider F, Boutet C, Jean B, Sontheimer A, Lemaire JJ. Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations. *PLoS One* 2016;11(3):e0152614. doi: 10.1371/journal.pone.0152614 [published Online First: 2016/03/31]
7. Cochereau J, Deverdun J, Herbet G, Charroud C, Boyer A, Moritz-Gasser S, Le Bars E, Molino F, Bonafe A, Menjot de Champfleury N, Duffau H. Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma

- patients. *Hum Brain Mapp* 2016;37(11):3721-32. doi: 10.1002/hbm.23270 [published Online First: 2016/06/02]
8. Catani M, Dell'acqua F, Bizzi A, Forkel SJ, Williams SC, Simmons A, Murphy DG, Thiebaut de Schotten M. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex* 2012;48(10):1262-87. doi: 10.1016/j.cortex.2012.07.001 [published Online First: 2012/09/22]
 9. Catani M, Dell'acqua F, Vergani F, Malik F, Hodge H, Roy P, Valabregue R, Thiebaut de Schotten M. Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex* 2012;48(2):273-91. doi: 10.1016/j.cortex.2011.12.001 [published Online First: 2012/01/03]
 10. Jurgens U, von Cramon D. On the role of the anterior cingulate cortex in phonation: a case report. *Brain Lang* 1982;15(2):234-48. [published Online First: 1982/03/01]
 11. Rubens AB. Aphasia with infarction in the territory of the anterior cerebral artery. *Cortex* 1975;11(3):239-50. [published Online First: 1975/09/01]
 12. Duffau H. The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 2008;46(4):927-34. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.025 [published Online First: 2007/12/21]
 13. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 2010;46(5):691-9. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.015 [published Online First: 2009/09/25]
 14. Mummery CJ, Patterson K, Wise RJ, Vandenberghe R, Price CJ, Hodges JR. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain* 1999;122 (Pt 1):61-73. [published Online First: 1999/03/02]
 15. Grossman M, McMillan C, Moore P, Ding L, Glosser G, Work M, Gee J. What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 2004;127(Pt 3):628-49. doi: 10.1093/brain/awh075 [published Online First: 2004/02/06]
 16. Lu LH, Crosson B, Nadeau SE, Heilman KM, Gonzalez-Rothi LJ, Raymer A, Gilmore RL, Bauer RM, Roper SN. Category-specific naming deficits for objects and actions: semantic attribute and grammatical role hypotheses. *Neuropsychologia* 2002;40(9):1608-21. [published Online First: 2002/05/03]
 17. Boesen K, Rehm K, Schaper K, Stoltzner S, Woods R, Luders E, Rottenberg D. Quantitative comparison of four brain extraction algorithms. *Neuroimage* 2004;22(3):1255-61. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.010 [published Online First: 2004/06/29]
 18. Zhuang AH, Valentino DJ, Toga AW. Skull-stripping magnetic resonance brain images using a model-based level set. *Neuroimage* 2006;32(1):79-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.03.019 [published Online First: 2006/05/16]
 19. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. Fsl. *Neuroimage* 2012;62(2):782-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015 [published Online First: 2011/10/08]
 20. Avants BB, Tustison NJ, Stauffer M, Song G, Wu B, Gee JC. The Insight ToolKit image registration framework. *Front Neuroinform* 2014;8:44. doi: 10.3389/fninf.2014.00044 [published Online First: 2014/05/13]

21. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-Aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage* 2016;142:394-406. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.016 [published Online First: 2016/08/16]
22. Kellner E, Dhital B, Kiselev VG, Reisert M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med* 2016;76(5):1574-81. doi: 10.1002/mrm.26054 [published Online First: 2016/01/09]
23. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-19. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051 [published Online First: 2004/10/27]
24. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29(6):1310-20. doi: 10.1109/TMI.2010.2046908 [published Online First: 2010/04/10]
25. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103(3):247-54. [published Online First: 1994/03/01]
26. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed* 2019;32(4):e3785. doi: 10.1002/nbm.3785 [published Online First: 2017/09/26]
27. Jeurissen B, Leemans A, Jones DK, Tournier JD, Sijbers J. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Hum Brain Mapp* 2011;32(3):461-79. doi: 10.1002/hbm.21032 [published Online First: 2011/02/15]
28. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology* 2012;22(1):53-66. doi: 10.1002/ima.22005
29. Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, Fabinyi G, Schneider-Kolsky M, Jackson GD, Connelly A. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg* 2013;118(6):1367-77. doi: 10.3171/2013.2.JNS121294 [published Online First: 2013/04/02]
30. Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, Jones DK, Sijbers J. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2013;34(11):2747-66. doi: 10.1002/hbm.22099 [published Online First: 2012/05/23]
31. Nimsy C. Fiber tracking--we should move beyond diffusion tensor imaging. *World Neurosurg* 2014;82(1-2):35-6. doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.035 [published Online First: 2013/09/07]
32. Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7-8):468-80. doi: 10.1002/nbm.781 [published Online First: 2002/12/19]
33. Maier-Hein KH, Neher PF, Houde JC, Cote MA, Garyfallidis E, Zhong J, Chamberland M, Yeh FC, Lin YC, Ji Q, Reddick WE, Glass JO, Chen DQ, Feng Y, Gao C, Wu Y, Ma J, Renjie H, Li Q, Westin CF, Deslauriers-Gauthier S, Gonzalez JOO, Paquette M, St-Jean S, Girard G, Rheault F, Sidhu J, Tax CMW, Guo F, Mesri HY, David S, Froeling M, Heemskerk AM, Leemans A, Bore A,

- Pinsard B, Bedetti C, Desrosiers M, Brambati S, Doyon J, Sarica A, Vasta R, Cerasa A, Quattrone A, Yeatman J, Khan AR, Hodges W, Alexander S, Romascano D, Barakovic M, Auria A, Esteban O, Lemkaddem A, Thiran JP, Cetingul HE, Odry BL, Mailhe B, Nadar MS, Pizzagalli F, Prasad G, Villalon-Reina JE, Galvis J, Thompson PM, Requejo FS, Laguna PL, Lacerda LM, Barrett R, Dell'Acqua F, Catani M, Petit L, Caruyer E, Daducci A, Dyrby TB, Holland-Letz T, Hilgetag CC, Stieltjes B, Descoteaux M. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun* 2017;8(1):1349. doi: 10.1038/s41467-017-01285-x [published Online First: 2017/11/09]
34. Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010, 1670. International Society for Magnetic Resonance in Medicine; 2010.
35. Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens TE, Bucholz R, Chang A, Chen L, Corbetta M, Curtiss SW, Della Penna S, Feinberg D, Glasser MF, Harel N, Heath AC, Larson-Prior L, Marcus D, Michalareas G, Moeller S, Oostenveld R, Petersen SE, Prior F, Schlaggar BL, Smith SM, Snyder AZ, Xu J, Yacoub E, Consortium WU-MH. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *Neuroimage* 2012;62(4):2222-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.018 [published Online First: 2012/03/01]
36. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45(2):265-9. [published Online First: 1999/02/16]
37. Tensorlines: Advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields. Proceedings of the conference on Visualization'99: celebrating ten years; 1999. IEEE Computer Society Press.
38. Hoffmann J, Kreutz KM, Csapo-Schmidt C, Becker N, Kunte H, Fekonja LS, Jadan A, Wiener E. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 2019;20(1):59. doi: 10.1186/s10194-019-1004-1 [published Online First: 2019/05/28]
39. Fekonja L, Wang Z, Vajkoczy P, Picht T. Along-tract statistical analysis to detect early corticospinal tract impairment in brain tumour patients. *70 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 2019:Joint Meeting mit der Skandinavischen Gesellschaft für Neurochirurgie*. doi: 10.3205/19dgnc496
40. Fekonja L, Bährend I, Schneider H, Vajkoczy P, Picht T. The Impact of different tractography algorithms on fiber tract visualization. *69 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 2018:Joint Meeting mit der Mexikanischen und Kolumbianischen Gesellschaft für Neurochirurgie*. doi: 10.3205/18dgnc073

7 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lucius Fekonja, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Anleitung zur klinischen Sprachtraktografie / Manual for clinical language tractography*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 05. September 2019

7.2 Anteilserklärung

Lucius Fekonja hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Lucius Fekonja, Ziqian Wang, Ina Bährend, Tizian Rosenstock, Judith Rösler, Lara Wallmeroth, Peter Vajkoczy, Thomas Picht, Manual for clinical language tractography, Acta Neurochirurgica, 2019.

Lucius Fekonja trug zentral zur Themenfindung und Konzeption der Fragestellung dieser Dissertation im Rahmen seiner Arbeitstätigkeit als Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Neurochirurgie bei. Er erlernte die herkömmlichen und fortgeschrittenen Methoden der nicht-invasiven Darstellung der Weißen Substanz (deterministische und probabilistische Traktografie) mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie anhand unterschiedlicher Computerprogrammen. Dies involvierte eine vertiefte Einarbeitung in die Registrierung von Datensätzen zur räumlichen Übereinstimmung und der ausführlichen, mehrstufigen Vorverarbeitung der diffusionsgewichteten Datensätze. Die Traktografie wird u. a. bei Patienten mit Hirntumoren in motor- oder spracheloquenten Gehirnarealen zur präoperativen Analyse, für die OP-Planung und zur OP-Navigation täglich im klinischen Alltag eingesetzt. Weiter erlangte und vertiefte er sein Wissen über das humane Sprachnetzwerk in Verbindung zur Neuroanatomie, um die obligaten Wege der Sprachfaserbündel zu lokalisieren und für die Traktografie zielführende Areale zu definieren. Eigenständig baute er eine Anleitung zur standardisierten Sprachtraktografie auf, die seitdem im klinischen Alltag eingesetzt und zudem über Kurse des Berliner Simulations- und Trainingszentrum der Charité (BeST) von ihm gelehrt wird. Zur Etablierung einer weit anwendbaren Anleitung erlernte er eigenständig unterschiedliche Computerprogramme zur Durchführung von diffusionsgewichteten MRT-Analysen mitsamt der Aneignung von Computersprachen. Zu seinen weiteren Aufgaben gehörten zudem die statistische Auswertung der Rohdaten mittels des Statistikprogramms SPSS. Statistische deskriptive Beschreibungen und inter-rater reliability Analysen sowie die Erstellung aller Abbildungen führte er selbstständig durch. Die Erstellung der Tabelle koordinierte und beaufsichtigte er. Des Weiteren koordinierte und beaufsichtigte er die Tests bezüglich der Durchführbarkeit der Anleitung. Alle Abbildungen des Journal-Beitrags erstellte er selbst. Herr Fekonja verfasste das

Manuskript in englischer Sprache. In Zusammenarbeit mit den Co-Autoren fertigte er das publizierte Manuskript dieser Arbeit an. Als korrespondierender Autor betreute er den Publikationsprozess und organisierte die Finanzierung für den Open Access Zugang.

Unterschrift des Doktoranden

8 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 200 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF SURGERY	48,932	9.203	0.066340
2	JAMA Surgery	4,515	8.498	0.024940
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
5	ENDOSCOPY	10,185	6.629	0.017400
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	23,460	6.493	0.051290
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	20,873	5.878	0.023060
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	22,899	5.433	0.031220
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
10	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,326	4.767	0.031690
11	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,966	4.583	0.044930
12	NEUROSURGERY	28,592	4.475	0.025930
13	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	15,568	4.330	0.020760
14	JOURNAL OF NEUROSURGERY	34,561	4.318	0.030750
15	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	40,313	4.091	0.037880
16	TRANSPLANTATION	24,731	3.960	0.030960
17	Surgery for Obesity and Related Diseases	5,351	3.900	0.011660
18	OBESITY SURGERY	12,135	3.895	0.018350
19	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	8,352	3.877	0.012910
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440
21	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
22	LIVER TRANSPLANTATION	9,930	3.752	0.013900
23	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	7,701	3.695	0.030340
24	EJSO	7,996	3.688	0.014750
25	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	14,063	3.616	0.013470
26	Bone & Joint Journal	4,676	3.581	0.019010
27	SURGERY	19,394	3.574	0.026770
28	Journal of NeuroInterventional Surgery	3,454	3.524	0.010930
29	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110
30	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	34,285	3.475	0.032050
31	HEPATOBIILIARY SURGERY AND NUTRITION	605	3.451	0.001980
32	Digestive Endoscopy	2,241	3.375	0.005690
33	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,235	3.295	0.010200
34	JOURNAL OF VASCULAR SURGERY	24,792	3.294	0.030300
35	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,607	3.238	0.002370
36	KNEE SURGERY SPORTS TRAUMATOLOGY ARTHROSCOPY	14,017	3.210	0.026090
37	World Journal of Emergency Surgery	997	3.198	0.002760
38	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,709	3.196	0.009890
39	Surgical Oncology Clinics of North America	1,139	3.178	0.002150
40	HPB	3,936	3.131	0.009110
41	SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES	20,301	3.117	0.034000

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	SHOCK	7,437	3.005	0.011650
43	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,625	2.952	0.006310
44	JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY	9,904	2.886	0.015910
45	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	3,600	2.877	0.007130
46	JOURNAL OF SHOULDER AND ELBOW SURGERY	12,263	2.849	0.017730
47	Aesthetic Surgery Journal	2,734	2.824	0.005380
48	JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY	10,087	2.813	0.018600
49	Colorectal Disease	6,282	2.778	0.013190
50	WORLD JOURNAL OF SURGERY	16,389	2.766	0.024020
51	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	7,059	2.761	0.014050
52	JOURNAL OF ENDOVASCULAR THERAPY	3,458	2.732	0.006300
53	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,052	2.726	0.003950
54	International Journal of Surgery	5,815	2.693	0.013060
55	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	13,221	2.680	0.016490
56	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	4,242	2.649	0.007450
57	Journal of Hand Surgery-European Volume	4,234	2.648	0.004220
58	Neurosurgical Focus	6,369	2.647	0.010320
59	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS	5,082	2.638	0.007810
60	SURGICAL ONCOLOGY-OXFORD	1,675	2.558	0.002780
61	INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE	5,592	2.533	0.009430
62	SURGERY TODAY	4,809	2.501	0.007120

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
63	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,542	2.486	0.002380
64	DERMATOLOGIC SURGERY	7,308	2.471	0.008080
64	HEAD AND NECK- JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	10,852	2.471	0.017900
66	OTOLARYNGOLOGY- HEAD AND NECK SURGERY	13,273	2.444	0.018040
67	Hernia	3,146	2.417	0.005270
68	JAMA Facial Plastic Surgery	597	2.388	0.002030
69	International Wound Journal	2,644	2.380	0.004900
70	Techniques in Coloproctology	1,787	2.378	0.003780
71	Journal of Surgical Education	2,201	2.302	0.007530
72	LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY	3,584	2.296	0.005820
73	Journal of Visceral Surgery	646	2.290	0.001850
74	NEUROSURGICAL REVIEW	2,264	2.255	0.003360
75	CANADIAN JOURNAL OF SURGERY	2,441	2.239	0.002910
76	INJURY- INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED	13,720	2.199	0.019980
77	INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY	7,796	2.164	0.009660
78	Journal of Neurosurgery- Pediatrics	3,600	2.162	0.009170
79	Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery	5,615	2.158	0.011950
80	AMERICAN JOURNAL OF SURGERY	17,104	2.141	0.018040
81	BURNS	7,959	2.134	0.007670

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	16,748	2.128	0.018490
83	SURGEON-JOURNAL OF THE ROYAL COLLEGES OF SURGEONS OF EDINBURGH AND IRELAND	1,112	2.096	0.002530
84	MICROSURGERY	2,925	2.071	0.003790
85	JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH	13,077	2.051	0.023570
86	DIGESTIVE SURGERY	1,823	2.031	0.002590
87	CLINICS IN PLASTIC SURGERY	2,256	2.016	0.002310
88	ARCHIVES OF ORTHOPAEDIC AND TRAUMA SURGERY	6,108	1.967	0.009570
89	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	2,099	1.961	0.004320
90	JOURNAL OF CRANIO-MAXILLOFACIAL SURGERY	5,229	1.960	0.010100
91	LASERS IN MEDICAL SCIENCE	4,046	1.949	0.006220
92	SURGICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	3,297	1.947	0.003960
93	ACTA NEUROCHIRURGICA Scandinavian Journal of Surgery	9,022	1.929	0.010240
94	World Neurosurgery	6,696	1.924	0.018200
95	Journal of Burn Care & Research	3,036	1.923	0.004510
96	KNEE	4,191	1.903	0.008430
97	Asian Journal of Surgery	719	1.895	0.001110
98	JOURNAL OF RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY	1,896	1.865	0.003080
99	Thoracic Surgery Clinics	805	1.830	0.001600
100	World Journal of Surgical Oncology	4,007	1.792	0.009360
101	JOURNAL OF HAND SURGERY-AMERICAN VOLUME	10,191	1.776	0.011220
102	Journal of Neurosurgical Sciences	764	1.767	0.001140



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
104	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	5,138	1.756	0.011530
105	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY	5,470	1.736	0.010960
106	CURRENT PROBLEMS IN SURGERY	490	1.731	0.000630
107	BMC Surgery	1,395	1.692	0.003570
108	Surgical Infections	1,913	1.689	0.004200
109	Operative Neurosurgery	319	1.670	0.000980
110	STEREOTACTIC AND FUNCTIONAL NEUROSURGERY	1,703	1.648	0.002360
111	Seminars in Pediatric Surgery	1,509	1.645	0.003100
112	PHOTOMEDICINE AND LASER SURGERY	2,282	1.620	0.002170
113	Journal of Vascular Surgery-Venous and Lymphatic Disorders	516	1.619	0.001530
114	WOUNDS-A COMPENDIUM OF CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE	880	1.593	0.001260
115	ANZ JOURNAL OF SURGERY	3,716	1.586	0.005160
116	Surgical Innovation	970	1.549	0.002210
117	ANNALS OF PLASTIC SURGERY	8,452	1.536	0.010980
117	THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGEON	1,731	1.536	0.002670
119	CLINICAL TRANSPLANTATION	4,205	1.518	0.007900
120	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina	2,621	1.511	0.004460
121	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	1,605	1.494	0.002940
122	AESTHETIC PLASTIC SURGERY	3,405	1.484	0.004310
123	PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL	3,932	1.476	0.005450
124	International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery	1,338	1.472	0.002260

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
125	ANNALS OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND	3,406	1.470	0.003690
126	Orthopaedics & Traumatology-Surgery & Research	3,023	1.413	0.007720
127	NEUROLOGIA MEDICO-CHIRURGICA	2,839	1.403	0.003080
128	Advances in Skin & Wound Care	1,242	1.377	0.001520
129	ANNALS OF VASCULAR SURGERY	4,402	1.363	0.008750
130	EUROPEAN SURGICAL RESEARCH	1,042	1.343	0.001260
131	MINIMALLY INVASIVE THERAPY & ALLIED TECHNOLOGIES	788	1.333	0.001130
132	Clinics in Colon and Rectal Surgery	909	1.316	0.001200
133	JSLs-Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons	1,797	1.298	0.002590
134	Eklemler Hastalıkları ve Cerrahisi-Joint Diseases and Related Surgery	213	1.292	0.000310
135	Seminars in Vascular Surgery	715	1.291	0.001040
136	OPHTHALMIC PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	2,760	1.283	0.002980
137	CLEFT PALATE-CRANIOFACIAL JOURNAL	4,052	1.262	0.003060
138	BRITISH JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL SURGERY	4,548	1.260	0.005810
139	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques	2,582	1.257	0.005000
140	BRITISH JOURNAL OF NEUROSURGERY	3,001	1.238	0.003810
141	CHILD'S NERVOUS SYSTEM	5,395	1.235	0.007310
142	Annals of Surgical Treatment and Research	469	1.233	0.001430

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
143	International Journal of Lower Extremity Wounds	730	1.212	0.001170
144	Computer Aided Surgery	608	1.200	0.000350
145	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY	1,871	1.195	0.002730
146	INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	1,355	1.188	0.002010
147	JOURNAL OF CARDIAC SURGERY	1,949	1.179	0.003590
148	Chirurgie de la Main	502	1.140	0.000690
149	Journal of Cosmetic and Laser Therapy	865	1.138	0.001490
149	Journal of Foot & Ankle Surgery	2,832	1.138	0.003580
151	Journal of Minimal Access Surgery	495	1.137	0.000850
152	Facial Plastic Surgery Clinics of North America	618	1.133	0.000920
153	JOURNAL OF INVESTIGATIVE SURGERY	766	1.122	0.001110
154	Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery	549	1.100	0.002090
155	Journal of Neurological Surgery Part B-Skull Base	478	1.068	0.001630
156	Annals of Transplantation	875	1.054	0.002010
157	Journal of Hand Therapy	1,354	1.040	0.001190
158	SURGICAL AND RADIOLOGIC ANATOMY	2,940	1.003	0.003150
159	Progress in Transplantation	675	1.000	0.001330
160	Journal of Orthopaedic Surgery	1,069	0.994	0.001820
161	Ostomy Wound Management	1,223	0.987	0.000890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
162	SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES	2,482	0.986	0.003460
163	SEMINARS IN CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY	956	0.973	0.001260
164	Journal of Neurological Surgery Part A-Central European Neurosurgery	439	0.947	0.001270
165	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,040	0.940	0.001450
166	Acta Cirurgica Brasileira	1,202	0.933	0.001900
167	Vascular and Endovascular Surgery	1,119	0.872	0.002170
168	Journal of Korean Neurosurgical Society	1,713	0.860	0.002800
169	Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques	343	0.852	0.000830
170	CIRUGIA ESPANOLA	653	0.841	0.001030
171	PEDIATRIC NEUROSURGERY	1,905	0.819	0.000870
172	FACIAL PLASTIC SURGERY	950	0.813	0.001010
173	TRANSPLANTATION PROCEEDINGS	12,190	0.806	0.012900
174	BRAZILIAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY	626	0.805	0.000840
175	Seminars in Plastic Surgery	623	0.800	0.001070
176	Turkish Neurosurgery	1,109	0.775	0.002050
177	JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY	6,759	0.772	0.011190
178	Annali Italiani di Chirurgia	632	0.708	0.000760
179	NEUROCHIRURGIE	662	0.702	0.000780
180	UNFALLCHIRURG	1,508	0.671	0.001020
181	CHIRURG	1,294	0.669	0.000990
182	AMERICAN SURGEON	6,167	0.607	0.007140
183	Plastic Surgery	71	0.606	0.000320
184	Annales de Chirurgie Plastique Esthetique	653	0.585	0.000900

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
185	INTERNATIONAL SURGERY	1,148	0.576	0.001520
186	MINERVA CHIRURGICA	491	0.554	0.000640
187	Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie	585	0.513	0.000490
188	Indian Journal of Surgery	913	0.509	0.001490
189	CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE	225	0.508	0.000280
190	Computer Assisted Surgery	26	0.489	0.000050
191	Cirugia y Cirujanos	313	0.427	0.000380
192	ACTA CHIRURGICA BELGICA	909	0.420	0.000750
192	ZENTRALBLATT FUR CHIRURGIE	756	0.420	0.000480
194	HEART SURGERY FORUM	537	0.364	0.000600
195	European Surgery-Acta Chirurgica Austriaca	186	0.349	0.000320
196	OPERATIVE TECHNIQUES IN SPORTS MEDICINE	268	0.337	0.000280
197	NEUROCIRUGIA	265	0.310	0.000230
198	Hand Surgery & Rehabilitation	29	0.308	0.000100
199	SOUTH AFRICAN JOURNAL OF SURGERY	284	0.288	0.000290
200	Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Dergisi-Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	242	0.202	0.000230

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

9 Publikation

Acta Neurochirurgica
<https://doi.org/10.1007/s00701-019-03899-0>

TECHNICAL NOTE - NEUROSURGICAL ANATOMY



Manual for clinical language tractography

Lucius Fekonja^{1,2} · Ziqian Wang¹ · Ina Bährend¹ · Tizian Rosenstock¹ · Judith Rösler¹ · Lara Wallmeroth¹ · Peter Vajkoczy¹ · Thomas Picht^{1,2}

Received: 18 January 2019 / Accepted: 28 March 2019
 © The Author(s) 2019

Abstract

Background We introduce a user-friendly, standardized protocol for tractography of the major language fiber bundles.
Method The introduced method uses dMRI images for tractography whereas the ROI definition is based on structural T1 MPRAGE MRI templates, without normalization to MNI space. ROIs for five language-relevant fiber bundles were visualized on an axial, coronal, or sagittal view of T1 MPRAGE images. The ROIs were defined based upon the tracts' obligatory pathways, derived from literature and own experiences in peritumoral tractography.

Results The resulting guideline was evaluated for each fiber bundle in ten healthy subjects and ten patients by one expert and three raters.

Overall, 300 ROIs were evaluated and compared. The targeted language fiber bundles could be tracked in 88% of the ROI pairs, based on the raters' result blinded ROI placements. The evaluation indicated that the precision of the ROIs did not relate to the varying experience of the raters.

Conclusions Our guideline introduces a standardized language tractography method for routine preoperative workup and for research contexts. The ROI placement guideline based on easy-to-identify anatomical landmarks proved to be user-friendly and accurate, also in inexperienced test persons.

Keywords Brain tumor surgery · Diffusion tensor imaging · Language · Tractography · Neuroanatomy

Abbreviations

AF	Arcuate fasciculus	CIS	Cingulate sulcus
AMB	Amygdaloid body	CNH	Head of caudate nucleus
ANG	Angular gyrus	CP	Cerebral peduncle
AOS	Anterior occipital sulcus	CR	Corona radiata
AP	Anterior-posterior	CSD	Constrained spherical deconvolution
CALS	Calcarine sulcus	dMRI	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging
CCG	Genu of corpus callosum	FA	Fractional anisotropy
CCMF	Minor forceps of corpus callosum	FAT	Frontal aslant tract
CCR	Radiation of corpus callosum	FOD	Fiber orientation distributions
CCS	Splenium of corpus callosum	FRL	Frontal lobe
CES	Central sulcus	FSL	FMRIB Software Library (FMRIB = [Oxford Centre for] Functional MRI of the Brain)
		IC	Inferior colliculus
		IFG	Inferior frontal gyrus
		IFOF	Inferior fronto-occipital fasciculus
		ILF	Inferior longitudinal fasciculus
		IN	Insula
		INCS	Circular sulcus of insula
		INF	Infundibulum
		HCP	Human connectome project
		LS	Lateral sulcus

This article is part of the Topical Collection on *Neurosurgical Anatomy*

✉ Lucius Fekonja
lucius.fekonja@charite.de

¹ Department of Neurosurgery, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

² Cluster of Excellence: "Matters of Activity. Image Space Material", Humboldt University, Berlin, Germany

Published online: 19 April 2019

Springer

MB	Multiband
MdLF	Middle longitudinal fasciculus
MNI	Montreal Neurological Institute (standard brain)
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRI	Magnetic resonance imaging
MTG	Middle temporal gyrus
OG	Occipital gyri
OR	Optic radiation
OT	Optic tract
PA	Posterior-anterior
POCS	Posterior central sulcus
POG	Postcentral gyrus
POS	Parieto-occipital sulcus
PRG	Precentral gyrus
PRS	Precentral sulcus
PUT	Putamen
ROI	Region of interest
SA	Striate area
SC	Superior colliculus
SFG	Superior frontal gyrus
SMA	Supplementary motor area
SMG	Supramarginal gyrus
STG	Superior temporal gyrus
STS	Superior temporal sulcus
TI	Inversion time
TR	Repetition time
TE	Echo time
UF	Uncinate fasciculus
WU-Minn	Washington University - University of Minnesota

Introduction

We propose a user-friendly protocol for tractography of the major language fiber bundles. The ROI definition is based on structural T1 MPRAGE MRI images. The approach to define ROIs on high-resolution structural images instead of dMRI-based FA images allows standardized presurgical tractography of white matter tracts by delineating their obligatory pathways. In brain tumor patients, the white matter tracts can either be displaced, disrupted, infiltrated, or changed otherwise by pathology. A dMRI is a visually diffuse image dataset which provides an insufficient template to set ROIs for fiber tractography in relation to cerebral structures, especially in patients with brain tumors. Therefore, we propose an approach in which the ROI placement is guided by anatomical landmarks. This approach allows specific delineation of the individual white matter anatomy, even in the case of tumorous soft tissue displacement and infiltration. Our principal intention is to provide a user-friendly guideline and ROI standard that facilitates tractography of the major language fiber bundles, which can be used in a clinical setting.

The importance of achieving maximal tumor resection while preserving essential brain functions has been stressed in recent studies. Yet, studies on tractography of language-related fiber bundles as a tool for preoperative planning have been sparse and provide variable methodologies for ROI placements. Publications on language tractography have focused on consensus protocols in normalized space or on the functionality of the white matter tracts [7, 11, 15, 25, 34, 38]. However, those publications have not provided standard approaches on how to obtain reliable clinical language tractography results, i.e., in pathological brains, guided by cerebral structures or without the need for normalization [4, 36, 43]. Studies proposing the use of noninvasive cortical mapping results to place ROIs, which are linked with language function, suffer from the limited validation of the applied technology [9, 32, 33].

Materials and methods

T1 MPRAGE MRIs were registered with dMRIs. The ROIs for the language-relevant fiber bundles are visualized on an axial, coronal, or sagittal view of T1 MPRAGE images. We defined the ROIs based upon the tracts' obligatory pathways, derived from literature and own experiences in peritumoral tractography. The resulting guideline was evaluated in HCP and clinical datasets with different qualities. We established the ROI protocol on a cohort of ten healthy HCP subjects and tested it in clinically derived datasets. The clinically derived datasets included five myelopathy patients without supratentorial tumors and five patients with left perisylvian tumors.

Data acquisition

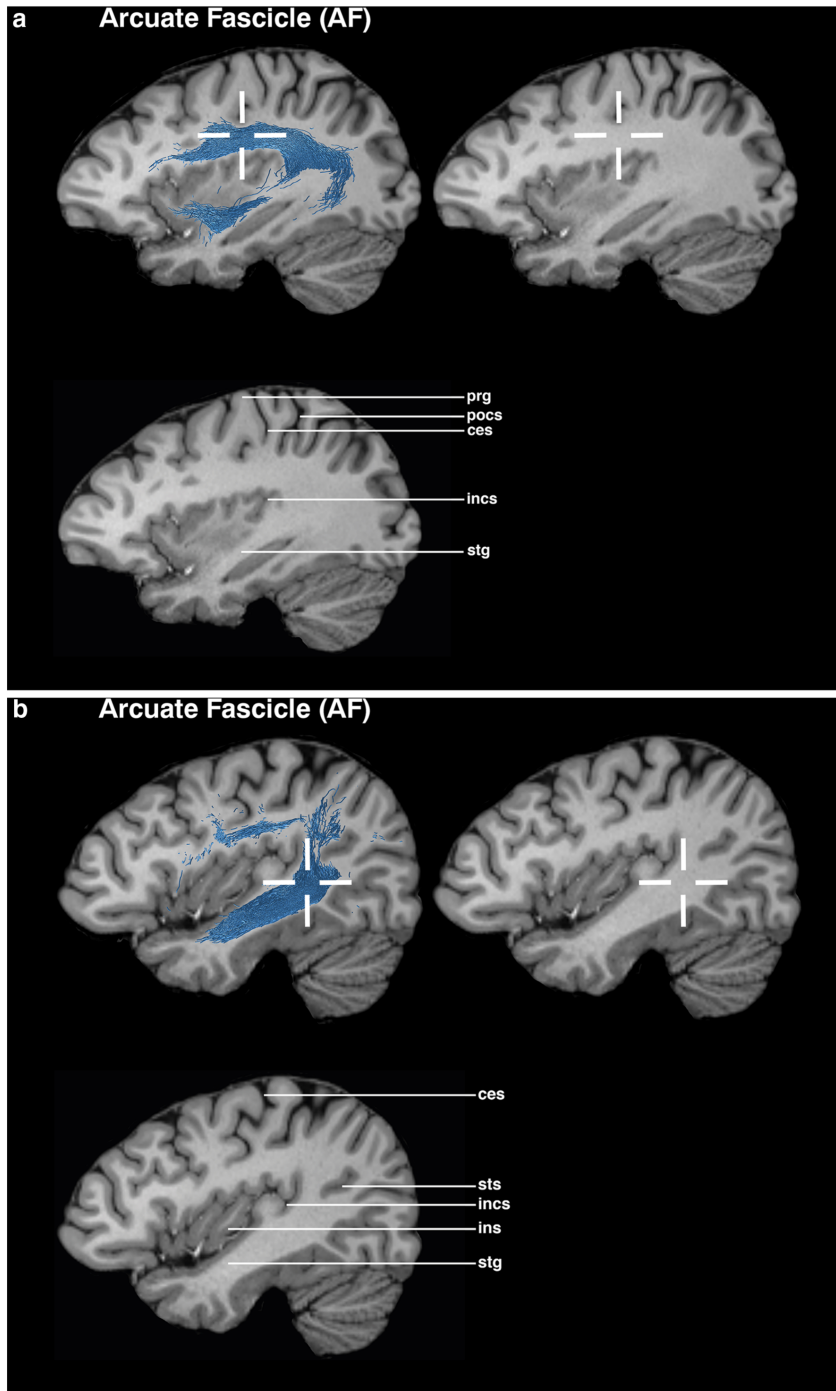
For healthy average subjects, HCP data was acquired from the S1200 release.

Data acquisition for the HCP has been described in detail elsewhere [42].

See also <http://humanconnectome.org/about/consortium-publications.php> and <http://www.humanconnectome.org/documentation/citations.html> for updated lists of HCP publications and further information.

Both, for patients without cerebral tumors and patients with tumors in language-eloquent areas, data was acquired at Charité University Hospital, Berlin, Department of Neuroradiology, on a 3-T Skyra scanner. Diffusion data

Fig. 1 Visualizations for ROI placements for AF. Coronal, sagittal, or axial views of ROI placements with tractogram result. Top left shows target region with fiber tractography, top right shows target region without fiber tractography, and bottom left shows anatomical key structures for guidance



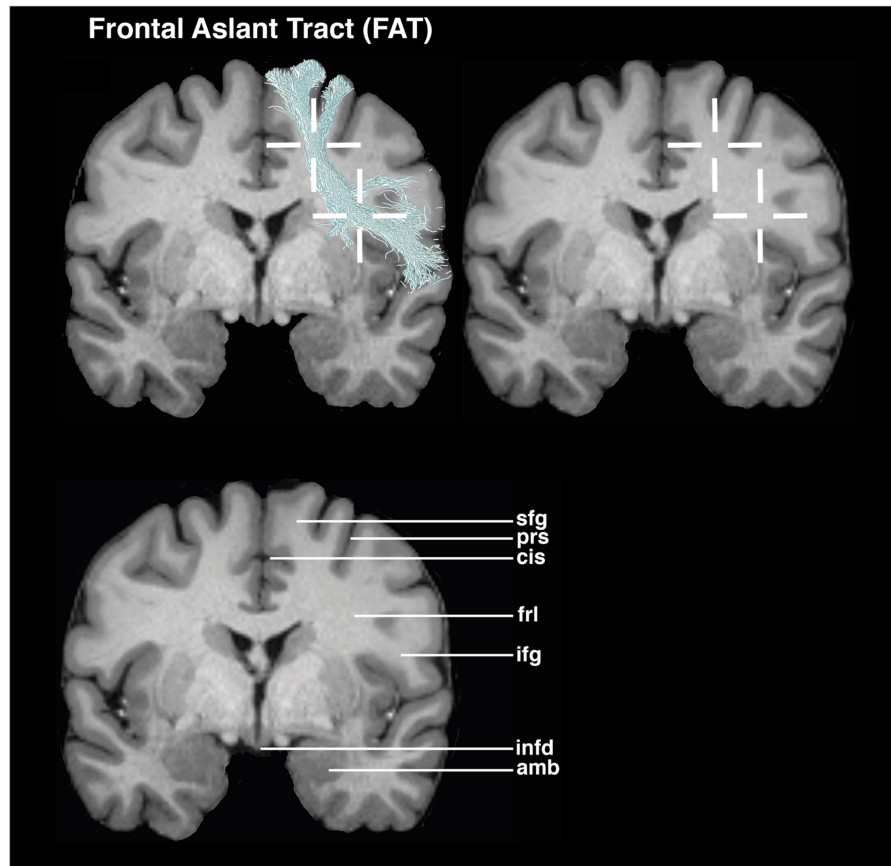


Fig. 2 Visualizations for ROI placements for FAT. Coronal, sagittal, or axial views of ROI placements with tractogram result. Top left shows target region with fiber tractography, top right shows target region

without fiber tractography, and bottom left shows anatomical key structures for guidance

included 2-mm isotropic resolution whole-brain acquisitions; TR/TE 7500/95 ms; 1 shell b-value = 1300 s/mm² with 60 directions per shell. The scans were performed with a standard ep2d sequence, for an acquisition time of 5:47 min. The structural acquisitions included a T1 MPRAGE anatomical sequence 1 mm isotropic resolution; TR/TE 2300/2.32 ms; TI 900 ms, flip angle 8°, for an acquisition time of 5:18 min.

Preprocessing and processing

For definition and evaluation of ROI feasibility, we used tractography applications of different complexity (MRtrix3 and Brainlab Elements) to ensure cross-software validity. For usage within MRtrix3, the dMRI data has been denoised, corrected for eddy currents and motion and underwent a bias field correction

for tractography purposes [39, 41, 44]. Probabilistic tractography has been performed with the iFOD2 algorithm by using a seeding and an inclusion spherical ROI [40]. The iFOD2 is a probabilistic algorithm that takes CSD-estimated FOD fields as input. Tracking parameters were set to default with a FOD amplitude cutoff value of 0.1, a streamline minimum length of 5 × voxel size and a maximum streamline length of 100 × voxel size. Each fiber bundle consists of 5000 streamlines.

FSL's FLIRT has been used for registration of structural T1 MPRAGE images with dMRI images [16, 20, 21]. For preprocessing and registration in Brainlab Elements, we applied the proprietary cranial distortion correction module. Brainlab Elements offers a deterministic FACT and TEND algorithm [30, 45]. For a refinement of specific delineations of the fiber bundles, we suggest to use exclusion ROIs to additionally guide the fiber tracking algorithm. Those exclusion ROIs are

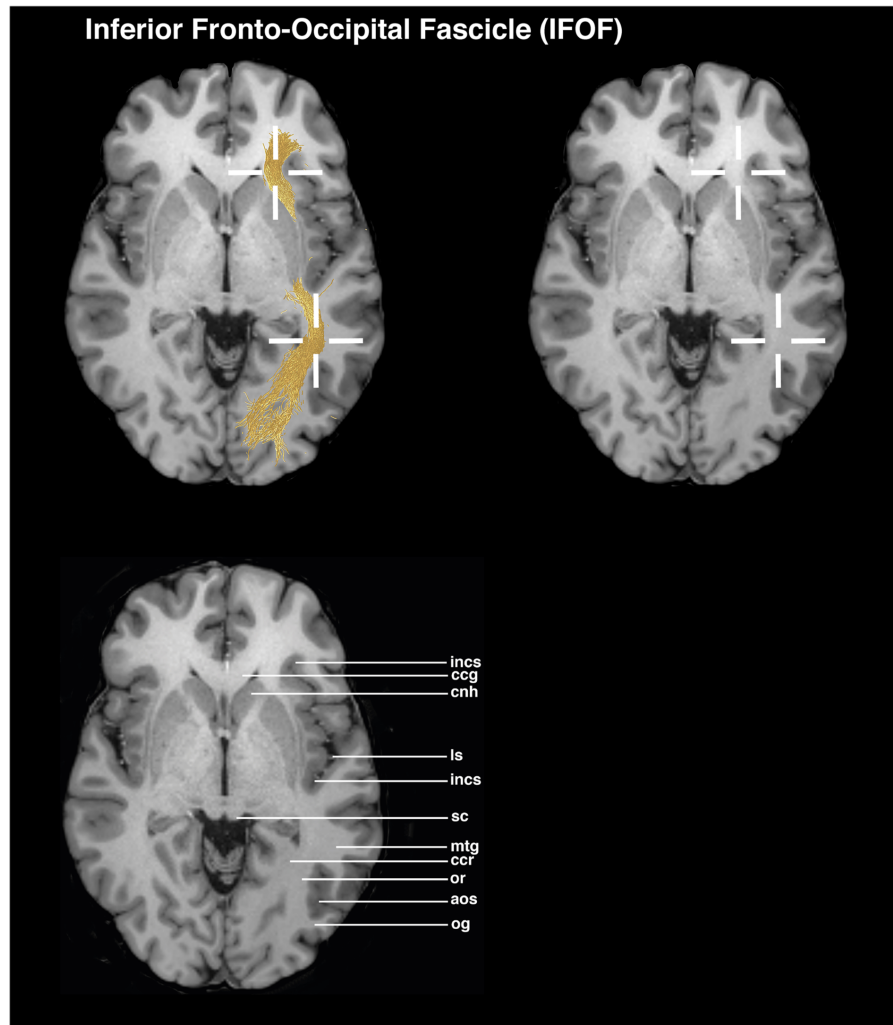


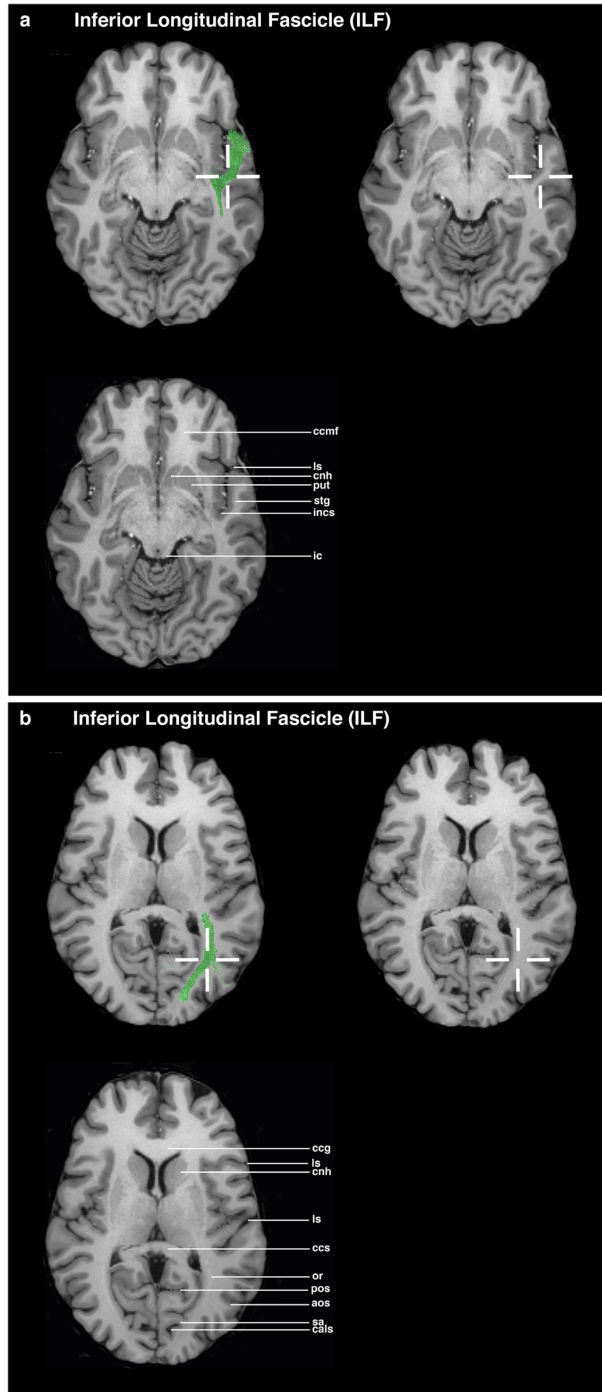
Fig. 3 Visualizations for ROI placements for IFOF. Coronal, sagittal, or axial views of ROI placements with tractogram result. Top left shows target region with fiber tractography, top right shows target region without fiber tractography, and bottom left shows anatomical key structures for guidance

highly dependent on the individual anatomy and tractography results; we therefore do not provide specific exclusion regions.

Theory for ROI placement guidelines

The proposed guideline for tractography of the major language fiber bundles is based on two assumptions: first, the so-called major language fiber bundles play an essential role

in language function. They are defined based on the current literature. The fiber bundles of interest are AF, FAT, IFOF, ILF, and UF. Literature suggests that tumors and surrounding edema involving the frontal portion of the AF results in deficits in repetition and fluency. Combined functional MRI and tractography showed in patients with frontal lobe gliomas that aphasic symptoms are more frequent in posteriorly to classical Broca's area located tumors. Conduction aphasia was observed in all patients with gliomas and interruption of the



◀ **Fig. 4** Visualizations for ROI placements for ILF. Coronal, sagittal, or axial views of ROI placements with tractogram result. Top left shows target region with fiber tractography, top right shows target region without fiber tractography, and bottom left shows anatomical key structures for guidance

AF's direct segment and relative exemption of the anterior part [1, 2]. The FAT connects the posterior Broca area with medial frontal areas including pre-SMA and cingulate cortex. Stimulations of SMA, pre-SMA, and anterior cingulate cortex have been described to produce both speech arrest and vocalization [3]. Patients with lesions in these areas suffer from reduced spontaneous speech production, stuttering, different degrees of speech impairment, flat and monotonous intonation, as well as dysfluency [22, 37]. The involvement of IFOF in language function is currently not thoroughly understood but has been demonstrated to include functions like reading and writing as well as other semantic aspects. Stimulation of IFOF is recognized to result in semantic paraphasia [10, 12, 27–29]. The ILF transfers visual information from occipital areas to the temporal lobe and is considered to matter in visual object recognition, semantic processing, and lexical-phonological retrieval [5, 31]. The UF contributes to lexical retrieval, semantic associations, and processing as well as aspects of object naming and is related to single-word comprehension [6, 17, 26]. Further information regarding functions and relevance of the abovementioned fiber bundles in the language network, derived from direct cortical stimulation, has been described in detail elsewhere [7, 10, 11, 13, 25, 38]. In addition to the five chosen fiber bundles (AF, FAT, IFOF, ILF, UF), the MdLF or even more tracts might be implemented in the future as another distinct part of the language network. Moreover, all fiber bundles have obligatory pathways, which are as well in pathological brains stable in their spatial relation to certain anatomical landmarks. Second, the refinement of MRI technology over the recent years provides high-resolution structural imaging also in the clinical routine. Therefore, identification of anatomical landmarks has become more straightforward and easier. These two assumptions lay the theoretical foundation for the proposed guideline of a high-quality, yet user-friendly and robust language fiber bundle tracking method. Our protocol intends to provide visual material as an easy-to-use guideline.

ROI placement guidelines

For each fiber bundle, we suggest a two-ROI method, one seed and one target region for the tractography algorithm, delineated in an axial, coronal, or sagittal view. Additionally, if the fiber bundle of interest is difficult to delineate on the pathological hemisphere, it is advisable to delineate the fiber bundle first on the healthy hemisphere for introductory information.

AF (Figs. 1a, b and 6)

The sagittal view is used as the main guiding view.

1. Find the section through the insula, where the temporal lobe is divided into the superior and inferior gyrus; the middle temporal gyrus might be not visible.
2. Set a seed ROI in the white matter region underneath the deepest point of the central sulcus, superior to the circular sulcus of insula.
3. Go to a slightly more lateral section through the insula towards the stem of the temporal lobe. Place a target ROI in the white matter at the level of the parieto-occipital sulcus, where the white matter changes its direction and forms the stem of the temporal lobe.
4. The posterior circular sulcus of insula may also be used as a landmark for the anterior region of the target ROI.

FAT (SMA-subsegment) (Figs. 2 and 6)

The coronal view is used as the main guiding view.

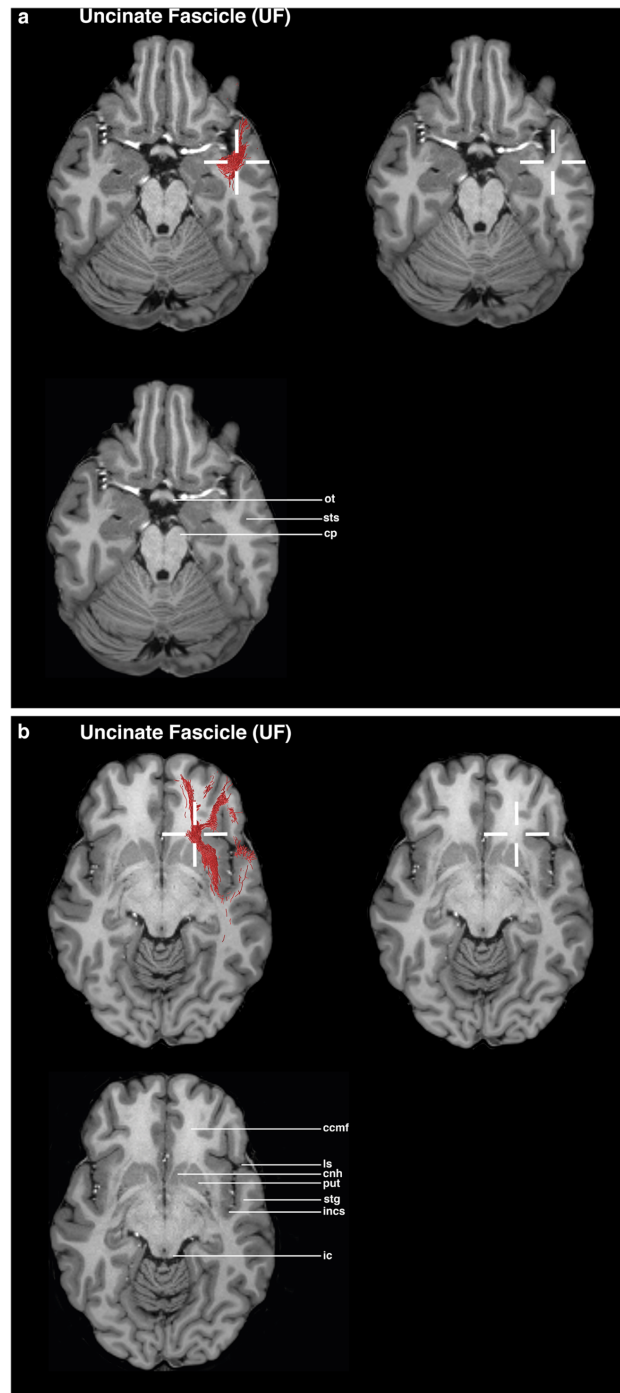
1. Go to the section through the infundibulum and the amygdaloid body.
2. Set a seed ROI in the inferior-medial region of the superior frontal gyrus at the level of the deepest points of the cingulate sulcus and precentral sulcus.
3. The target ROI is placed in the white matter region, at the beginning of the inferior frontal gyrus region, at the deepest point of the circular sulcus of insula.

IFOF (Figs. 3 and 6)

The axial view is used as the main guiding view.

1. Go to the section through the head of caudate nucleus, circular sulcus of insula and superior colliculus. Place a seed ROI in the white matter region between the genu of corpus callosum and the anterior part of the head of caudate nucleus.
2. Place a target ROI in the white matter region of the middle temporal gyrus, anterior to the radiation of corpus callosum.

To exclude the corpus callosum tracts, the ROIs should be placed in between the area of the genu of corpus callosum and the splenium of corpus callosum.



◀ **Fig. 5** Visualizations for ROI placements for UF. Coronal, sagittal or axial views of ROI placements with tractogram result. Top left shows target region with fiber tractography, top right shows target region without fiber tractography, and bottom left shows anatomical key structures for guidance

In addition, the ROIs should be set anterior to the calcarine sulcus and striate area.

The location of the target ROI for the IFOF neglects putative projection of these bundles in the parietal cortex [8, 18].

ILF (Figs. 4a, b and 6)

The axial view is used as the main guiding view.

1. Go to the section through the minor forceps and the inferior colliculus.
2. Set a seed ROI in the temporal lobe in the white matter region of the superior temporal gyrus, between the deepest point of the lateral sulcus and the deepest point of the circular sulcus of insula.

3. Go to the section through the head of caudate nucleus and the genu and splenium of corpus callosum.
4. Place a target ROI in the white matter part of the occipital gyri, in the region of the deepest point of the anterior occipital sulcus, lateral to the parieto-occipital sulcus.

UF (Figs. 5a, b and 6)

The axial view is used as the main guiding view.

1. Go to the section through the temporal lobe, cerebral peduncle, and optic chiasm.
2. Set a seed ROI in the anterior part of the temporal lobe's white matter, in the region of the deepest point of the superior temporal sulcus.
3. Go to the section through the minor forceps and the inferior colliculus.
4. Set a target ROI between the circular sulcus of insula and the anterior parts of the putamen and the head of caudate nucleus.

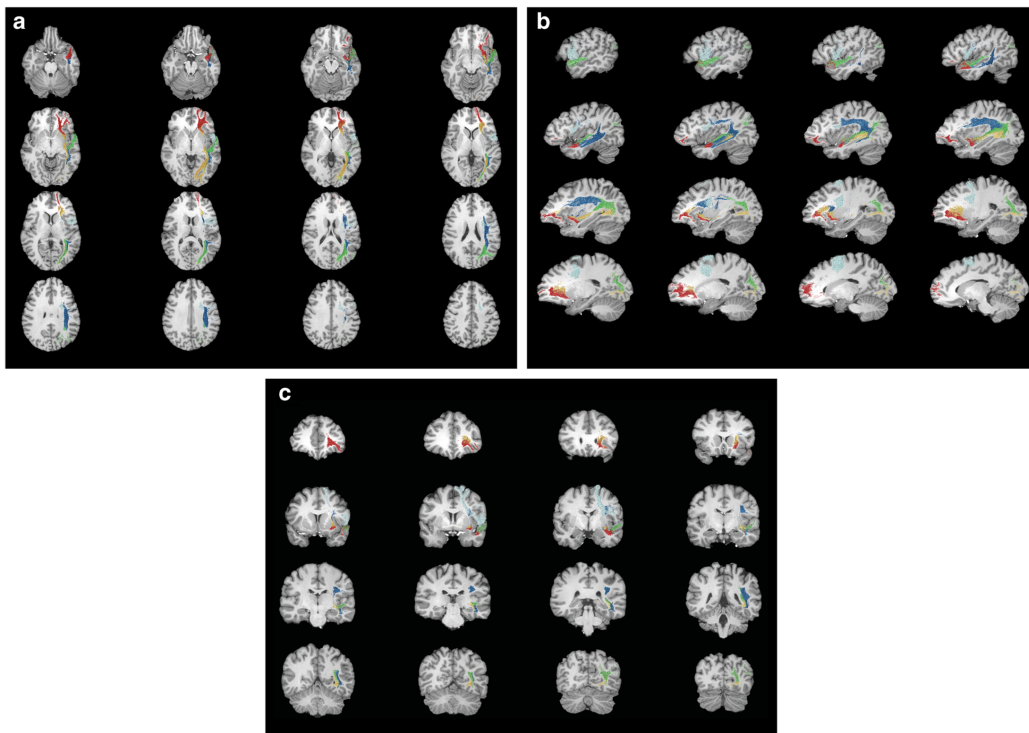


Fig. 6 MRI-based lightbox overview with probabilistic fiber tractography results of the five major language fiber bundles. **a** Axial view. **b** Sagittal view. **c** Coronal view

Evaluation

The proposed ROI placement protocol was established in ten HCP subjects and tested in five myelopathy patients without supratentorial tumors and in five patients with left perisylvian tumors. The testing examined the feasibility of the ROIs. After establishing the ROI placement guideline, an evaluation by three neurosurgeons with different expertise levels (1, 2, and 4 years) concerning neuroanatomical and tractography knowledge was conducted. The raters were instructed to mark the ROIs on T1 MPRAGE MRI images in the Brainlab application, based on the proposed ROI guidelines. The raters were not allowed to perform tractography; thereby, the raters had no possibility to check the feasibility of their ROIs. All raters placed two ROIs per fiber bundle in the left hemisphere, resulting in 300 ROI placements. The evaluation of the ROI placement was performed by analyzing the ROI positioning of three raters. The evaluation focused on the precision of the ROIs being either inside or outside the target ROI, defined as a 6-mm radius. The center is located within the crosshairs in Figs. 1, 2, 3, 4, and 5. The precision of the ROIs, based on the abovementioned delineation and figures, was measured with the Brainlab Elements program by measuring the distances to the author's suggested ROI circumference (Figs. 1, 2, 3, 4, and 5). ROIs which had been placed more outside the circumference of the target ROI were defined as misplacements. If the ROI was misplaced, but touched the fiber bundle's obligatory pathway, tractography could still be performed. The tractography outcome was evaluated on basis of the visual results by using the ROIs as seeding and inclusion areas. Tract feasibility and potential white matter tract displacement by pathology were assessed and compared to tractography results from literature [7, 14, 19, 46].

Results

Overall, 300 ROIs were evaluated and compared. The targeted fiber bundles could be tracked via 132 out of the 150 ROI pairs, based on the blinded ROI placements (88% overall success). Tractography of 16 (16/150) fiber bundles was not possible, caused by at least one ROI being placed outside the target area (10.7%). ROIs for 76 fiber bundles were placed precisely (50.7%). In 58 cases, the fiber bundles could be tracked although the ROIs were not placed in the target area, but still touched the fiber bundles' pathways (38.7%). The fiber tracking parameters in Brainlab Elements were 12-mm-diameter ROIs, minimum track length of 50 mm, FA cutoff value of 0.15, and maximum angulation value of 90°. Tractography was always successful in case both ROIs were placed in a 6-mm radius of the suggested ROI's center or placed along the fiber bundles' obligatory pathways. The evaluation indicated that the precision of the ROIs did not relate to

the experience of the raters. The three raters misplaced ROIs for 4, 6, and 6 fiber bundles, so that those fiber bundles could not be tracked (92.0%, 88.0%, and 88.0% individual rater success rate). Misplacements occurred more often in tumor patients. Tractography of 16 fiber bundles was not possible in the tumor patient group, respectively, of two fiber bundles in the myelopathy patient group (78.7% and 97.3% overall success). In the tumor patient group, tractography of following fiber bundles was not possible: AF in four different patients (5× in the tumor group, 66.7% success rate in the tumor group and 83.3% success rate overall), FAT in one patient (1× in the tumor group, 93.3% success rate in the tumor group and 96.7% success rate overall), IFOF in three different patients (4× in the tumor group, 1× in the myelopathy group, 73.3% success rate in the tumor group, 93.3% success rate in the myelopathy group, and 83.3% success rate overall), ILF in one patient (1× in the tumor group, 93.3% success rate in the tumor group and 96.7% success rate overall), and UF in four different patients (5× in the tumor group, 1× in the myelopathy group, 66.7% success rate in the tumor group, 93.3% success rate in the myelopathy group, and 80.0% success rate overall). In one tumor patient, tracking of the UF was not possible by the raters' ROIs. In this case, the tumor specifically infiltrated the UF pathway (Table 1). The standard deviation and coefficient of variation values are shown in Table 1. Fleiss' kappa was used to assess differences in performances of ROI placements among the three raters which resulted in an inter-rater reliability of $\kappa = 0.300$.

Discussion

Our guideline introduces a standardized language tractography method for routine preoperative workup as well as for research contexts. The main purpose was to develop a user-friendly guideline and ROI standard that eases tractography of the major language fiber bundles. Knowledge from basic science was subsumed, tested in tumor patients and made available for routine use by describing easy-to-identify anatomical landmarks for ROI placements. The raters' amount of misplaced ROIs (4, 6, and 6) show that a correct placement of suggested ROIs is feasible by different expertise level and does not give advantage to more experienced users. The proposed ROI placement guideline led to successful delineation of the five major language fiber bundles in 78.7% in brain tumor patients and in 97.3% in myelopathy patients, even when performed by nonexperts and a beginner. If the ROIs were placed correctly, they always resulted in successful tractography in myelopathy patients (100%) and in tumor patients in nearly every case (94.7%). Inter-rater reliability for ROI placements ($\kappa = 0.300$) showed fair agreement according to Landis and Koch [23]. However, it should be noted that the value represents a comparison of three

Table 1 Table showing the raters' ROI placements

Case no.	Sex, age	Tumor Location (side, lobe)	Rater	AF		FAT		IFOF		ILF		UF	
				ROI1 (mm)	ROI2 (mm)	ROI1 (mm)	ROI2 (mm)	ROI1 (mm)	ROI2 (mm)	ROI1 (mm)	ROI2 (mm)	ROI1 (mm)	ROI2 (mm)
1	F, 36	-	I	-	2.0s	-	-	-	22.6a	-	-	-	14.6p
			II	-	-	-	-	-	19.8a	-	-	-	-
			III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	M, 47	-	I	-	2.0s	-	-	-	-	-	17.2a	-	-
			II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.2p
			III	7.9il	-	-	11.1l	-	-	10.4ip	-	-	-
3	M, 47	-	I	6.3l	9.6s	6.4sl	18.6il	-	-	-	-	-	-
			II	-	8.8i	9.8il	-	-	7.2i	17.0p	6.2si	-	3.6a
			III	-	-	3.2p	3.2p	-	-	22.4p	-	-	-
4	M, 52	-	I	-	6.9m	13.1l	-	-	-	8.1sa	-	10.3ai*	11.4pi*
			II	3.5l	7.5a	-	-	5.6l*	-*	23.2a	-	7.3p	-
			III	9.1l	-	-	-	-	-	-	5.8s	6.0l	-
5	F, 55	-	I	-	10.4s	-	-	-	-	-	-	-	-
			II	-	21.6s	-	-	-	13.3a	22.0pm	6.6s	3.8p	-
			III	-	8.9p	-	-	-	-	-	-	-	-
6	F, 33	L, frontal	I	10.5a	7.2s	-	-	-	13.7a	-	13.1a	-	-
			II	5.9p	12.4i	-	-	-	-	10.2p	-	-	-
			III	13.9p*	26.0p*	-	-	-	5.67s	-	-	-	-
7	F, 34	L, temporal	I	-	-	-	-	14.1s	18.9a	-	-	-*	18.1a*
			II	6.7a*	20.8i*	-	-	-*	28.1a*	6.7p	6.9l	-	-
			III	13.0p	12.0p	-	-	-*	28.5a*	-	-	-	-
8	F, 31	L, frontal	I	-*	-*	-	-	7.3*	-*	-	-	-	-
			II	-	23.2i	-	-	-*	10.2s*	-	-	-*	10.7ip*
			III	3.6l	2.0a	-*	-*	-	-	-	-	-	-
9	F, 53	L, frontal	I	-	-	-	-	-	-	-	-	21.3a	14.3p
			II	-	-	-	-	-	-	15.3pm	-	5.6p	-
			III	-	7.9ip	-	6.7l	-	11.8a	11.1p	-	-	-
10	F, 65	R, temporal	I	10.3il*	-*	-	-	5.1s	9.0p	26.4a*	-*	24.6a*	15.5im*
			II	-	3.4l	-	-	-	18.6p	-	-	3.6s*	7.0sm*
			III	10.0a*	10.0i*	16.1lp	6.4p	9.0i	12.9ai	-	-	10.5i*	8.1ip*
Mean				3.4	6.8	1.6	1.5	1.4	8.1	5.0	1.9	3.1	3.9
Standard deviation				4.7	7.7	4.1	4.1	3.4	9.6	8.2	4.3	6.3	6.0
Coefficient of variation				1.4	1.1	2.6	2.7	2.5	1.2	1.6	2.3	2.0	1.5

l lateral, *i* inferior, *m* medial, *a* anterior, *s* superior

*Fiber bundles which were not traceable

different competence levels. The increased difficulty of fiber tractography near brain tumors is mirrored in these results. This difficulty is mainly caused by impaired structural white matter integrity and less by the difficulty to identify the proposed anatomical landmarks [19].

The ROI placement was purely anatomically, i.e., the subjects were not allowed to test their ROI feasibilities by performing fiber tractography. Additional adjustments of the ROIs allows for an even higher success rate. Initially, the research software MRtrix3 had been used to define and test

the ROIs before evaluating them with the clinical software Brainlab Elements. In the more complex tractography software MRtrix3, the program's standard settings of the iFOD2, with the same spherical ROI sizes provided good fiber tractography results. Furthermore, deterministic tractography can never account for uncertainty or distributed connectivity in white matter tracts (<https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/project-protocol/diffusion-tractography>). From a methodological point of view, it has to be stressed that tractography suffers from a number of

limitations such as tracking is terminated by FA or FOD thresholds, which does not mean that there are no fibers. This needs to be taken into account for surgical planning. The FA values provide a measure which may be the sum of multiple structures and factors within a voxel. Due to this fact, the FA values have to be interpreted in relation to anatomy, pathology, increase in extracellular or intracellular water, etc. Furthermore, the FA values have to be interpreted in a critical fashion, especially with clinical data, where voxel sizes are usually bigger than in experimental research settings due to scan time considerations [24, 35].

Limitations

The proposed guideline is based on the existing state-of-the-art literature and has been applied and tested by members of our institution. To evaluate the proposed ROIs and implement them in a clinical setting, multiple computer programs with different fiber tractography algorithms were used. In this study, we had no intention to compare different tractography algorithms. The different algorithms were only used for feasibility testing of our proposed ROIs to enable tractography of the tracts' obligatory pathways. Conclusions about the feasibility of the guideline need to be confirmed in further studies.

Conclusion

The introduced method with high-resolution structural T1 MPRAGE images provides a precise definition of ROIs and provides orientation on detailed information concerning individual-specific anatomical structures and landmarks by usage of T1 MPRAGE images. With the ongoing evolvement of MRI technology resulting in high-resolution images, individual-specific anatomically defined ROIs for fiber tractography will become an even more user-friendly method in the foreseeable future with the potential for automation in clinical computer programs.

Acknowledgements Data were provided in part by the Human Connectome Project, WU-Minn Consortium (Principal Investigators: David Van Essen and Kamil Ugurbil; 1U54MH091657) funded by the 16 NIH Institutes and Centers that support the NIH Blueprint for Neuroscience Research; and by the McDonnell Center for Systems Neuroscience at Washington University.

Funding Matters of Activity. Image Space Material. An Interdisciplinary Laboratory Cluster of Excellence at the Humboldt-Universität zu Berlin (sponsor number EXC 2025/1) with financial support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) supported the research in form of a salary.

The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (Ethics Commission of the Charité University Hospital Berlin/Germany) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Bizzi A, Nava S, Ferre F et al (2012) Aphasia induced by gliomas growing in the ventrolateral frontal region: assessment with diffusion MR tractography, functional MR imaging and neuropsychology. *Cortex* 48:255–272. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.015>
2. Catani M, Dell'acqua F, Bizzi A et al (2012) Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex* 48:1262–1287. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.001>
3. Catani M, Dell'acqua F, Vergani F et al (2012) Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex* 48:273–291. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.001>
4. Catani M, Howard RJ, Pajevic S et al (2002) Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17:77–94
5. Catani M, Jones DK, Donato R et al (2003) Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* 126:2093–2107. <https://doi.org/10.1093/brain/awg203>
6. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E et al (2013) A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain* 136:2619–2628. <https://doi.org/10.1093/brain/awt163>
7. Catani M, Thiebaut de Schotten M (2008) A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44:1105–1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
8. Caverzasi E, Papinutto N, Amirbekian B et al (2014) Q-ball of inferior fronto-occipital fasciculus and beyond. *PLoS One* 9:e100274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100274>
9. Cochereau J, Deverdun J, Herbet G et al (2016) Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma patients. *Hum Brain Mapp* 37:3721–3732. <https://doi.org/10.1002/hbm.23270>
10. Duffau H (2008) The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 46:927–934. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.025>
11. Duffau H (2015) Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nat Rev Neurol* 11:255–265. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.51>
12. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E et al (2005) New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study

- using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 128:797–810. <https://doi.org/10.1093/brain/awh423>
13. Duffau H, Lopes M, Arthuis F et al (2005) Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:845–851. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.048520>
 14. Field AS, Alexander AL, Wu YC et al (2004) Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *J Magn Reson Imaging* 20:555–562. <https://doi.org/10.1002/jmri.20169>
 15. Friederici AD (2011) The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev* 91:1357–1392. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2011>
 16. Greve DN, Fischl B (2009) Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage* 48:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.060>
 17. Grossman M, McMillan C, Moore P et al (2004) What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 127:628–649. <https://doi.org/10.1093/brain/awh075>
 18. Hau J, Sarubbo S, Perchey G et al (2016) Cortical terminations of the inferior fronto-occipital and uncinate fasciculi: anatomical stem-based virtual dissection. *Front Neuroanat* 10:58. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00058>
 19. Jellison BJ, Field AS, Medow J et al (2004) Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:356–369
 20. Jenkinson M, Bannister P, Brady M et al (2002) Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17:825–841
 21. Jenkinson M, Smith S (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 5:143–156
 22. Jurgens U, von Cramon D (1982) On the role of the anterior cingulate cortex in phonation: a case report. *Brain Lang* 15:234–248
 23. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159–174
 24. Lanfermann H, Schindler C, Jordan J et al (2015) Pharmacological MRI (phMRI) of the human central nervous system. *Clin Neuroradiol* 25(Suppl 2):259–266. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0457-0>
 25. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C et al (2010) Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg* 112:503–511. <https://doi.org/10.3171/2009.8.JNS09558>
 26. Lu LH, Crosson B, Nadeau SE et al (2002) Category-specific naming deficits for objects and actions: semantic attribute and grammatical role hypotheses. *Neuropsychologia* 40:1608–1621
 27. Makris N, Kennedy DN, McInerney S et al (2005) Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 15:854–869. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh186>
 28. Mandomet E, Nouet A, Gatignol P et al (2007) Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain* 130:623–629. <https://doi.org/10.1093/brain/awl361>
 29. Martino J, Brogna C, Robles SG et al (2010) Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 46:691–699. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.015>
 30. Mori S, Crain BJ, Chacko VP et al (1999) Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 45:265–269
 31. Mummery CJ, Patterson K, Wise RJ et al (1999) Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain* 122 (Pt 1):61–73
 32. Negwer C, Ille S, Hauck T et al (2017) Visualization of subcortical language pathways by diffusion tensor imaging fiber tracking based on rTMS language mapping. *Brain Imaging Behav* 11:899–914. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9563-0>
 33. Negwer C, Sollmann N, Ille S et al (2017) Language pathway tracking: comparing nTMS-based DTI fiber tracking with a cubic ROIs-based protocol. *J Neurosurg* 126:1006–1014. <https://doi.org/10.3171/2016.2.JNS152382>
 34. Picht T (2015) Navigated transcranial magnetic stimulation for pre-operative mapping of the eloquent cortex. *Nervenarzt* 86:1508–1515. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4316-7>
 35. Qin YY, Li MW, Zhang S et al (2013) In vivo quantitative whole-brain diffusion tensor imaging analysis of APP/PS1 transgenic mice using voxel-based and atlas-based methods. *Neuroradiology* 55:1027–1038. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1195-0>
 36. Raffa G, Bahrend I, Schneider H et al (2016) A novel technique for region and linguistic specific nTMS-based DTI fiber tracking of language pathways in brain tumor patients. *Front Neurosci* 10:552. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00552>
 37. Rubens AB (1975) Aphasia with infarction in the territory of the anterior cerebral artery. *Cortex* 11:239–250
 38. Sarubbo S, De Benedictis A, Merler S et al (2015) Towards a functional atlas of human white matter. *Hum Brain Mapp* 36:3117–3136. <https://doi.org/10.1002/hbm.22832>
 39. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW et al (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23(Suppl 1):S208–S219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
 40. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2010) Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 1670. In: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010
 41. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA et al (2010) N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 29:1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
 42. Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E et al (2012) The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *Neuroimage* 62:2222–2231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.018>
 43. Vassal F, Schneider F, Boutet C et al (2016) Combined DTI tractography and functional MRI study of the language connectome in healthy volunteers: extensive mapping of white matter fascicles and cortical activations. *PLoS One* 11:e0152614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152614>
 44. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D et al (2016) Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage* 142:394–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>
 45. Weinstein D, Kindlmann G, Tensorlines LE (1999) Advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields. In: Proceedings of the conference on Visualization'99: celebrating ten years. IEEE Computer Society Press, Washington, D.C., pp 249–253
 46. Witwer BP, Mofakhar R, Hasan KM et al (2002) Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg* 97:568–575. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.3.0568>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Fiber tracking was mainly performed using the MRtrix3 package (J-D Tournier, Brain Research Institute, Melbourne, Australia, <https://github.com/MRtrix3/mrtrix3>) (Tournier et al. 2012).

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

Auszug aus <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lucius+Fekonja>, aufgerufen am 12. August 2019 (zitiert 28.08.2019):

1. Wessels L, **Fekonja LS**, Vajkoczy P. **Bypass surgery of complex middle cerebral artery aneurysms-technical aspects and outcomes.** Acta Neurochir (Wien). 2019 Aug 22. doi: 10.1007/s00701-019-04042-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31441016.
2. Onken JS, **Fekonja LS**, Wehowsky R, Hubertus V, Vajkoczy P. **Metastatic dissemination patterns of different primary tumors to the spine and other bones.** Clin Exp Metastasis. 2019 Aug 16. doi: 10.1007/s10585-019-09987-w. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31420767.
3. Hecht N, Wessels L, **Fekonja L**, von Weitzel-Mudersbach P, Vajkoczy P. **Bypass strategies for common carotid artery occlusion.** Acta Neurochir (Wien). 2019 Aug 3. doi: 10.1007/s00701-019-04001-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31377956.
4. Hoffmann J, Kreutz KM, Csapó-Schmidt C, Becker N, Kunte H, **Fekonja LS**, Jadan A, Wiener E. **The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension.** J Headache Pain. 2019 May 23;20(1):59. doi: 10.1186/s10194-019-1004-1. PubMed PMID: 31122204.
5. **Fekonja L**, Wang Z, Bährend I, Rosenstock T, Rösler J, Wallmeroth L, Vajkoczy P, Picht T. **Manual for clinical language tractography.** Acta Neurochir (Wien). 2019 Apr 19. doi: 10.1007/s00701-019-03899-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31004240.
6. Acker G, Schlinkmann N, **Fekonja L**, Grünwald L, Hardt J, Czabanka M, Vajkoczy P. **Wound healing complications after revascularization for moyamoya vasculopathy with reference to different skin incisions.** Neurosurg Focus. 2019 Feb 1;46(2):E12. doi: 10.3171/2018.11.FOCUS18512. PubMed PMID: 30717062.
7. Loebel F, **Fekonja L**, Vajkoczy P, Hecht N. **Hangman's Fracture Caused by Parachute Opening Deceleration Captured on Video.** World Neurosurg. 2018 Nov;119:389-393. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.089. Epub 2018 Aug 24. PubMed PMID: 30145385.
8. Acker G, **Fekonja L**, Vajkoczy P. **Surgical Management of Moyamoya Disease.** Stroke. 2018 Feb;49(2):476-482. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018563. Epub 2018 Jan 17. Review. Erratum in: Stroke. 2018 Mar;49(3):e143. PubMed PMID: 29343587.

12 Danksagung

Mein Dank richtet sich zunächst an meine Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy und Herrn PD Dr. med. Thomas Picht, die mich zudem fern der Dissertation auf eine freundschaftliche wie auch persönliche Art und Weise stets betreuen, fördern, unterrichten und unterstützen. Diese Integration ermöglicht es mir, nebst der Berufsausübung als wissenschaftlicher Mitarbeiter an den vielfältigen Themen der Klinik für Neurochirurgie und am Exzellenzcluster Matters of Activity mitwirken zu können.

Mit Nachdruck bedanke ich mich bei den Mitgliedern des *Image Guidance Labs* für die unermüdliche und engagierte Hilfsbereitschaft sowie deren Unterstützung. Ohne deren Mithilfe hätte diese Dissertation nicht entstehen können. Zudem bedanke ich mich bei den Kollegen der Klinik für Neurochirurgie für die belebende und vertraute Verbundenheit.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen ehemaligen Dozenten der Kunsthochschulen in Luzern und Zürich: Ohne das höchst qualitative Studium der Wissenschaftlichen Visualisierung und den befreundeten Verhältnissen wäre meine Position hier in Berlin nicht möglich geworden. Überaus dankbar bin ich Peter Roth, der ursprünglich die Kontakte nach Berlin geknüpft hat und immer wieder viel Zeit für zahlreiche Gespräche aufbringt.

Meiner Freundin bin ich für die kontinuierliche, wohltuende und erfrischende Unterstützung zutiefst verbunden und dankbar.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinen Eltern für ihre unendliche Unterstützung und ihrer bedingungslosen Liebe – mit Grüßen in die Heimat.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich der DFG sowie dem Exzellenzcluster der Humboldt-Universität zu Berlin „*Matters of Activity. Image Space Material*“.

13 Anhang

```

1 #!/bin/bash
2
3 # the last character of path is not "/"
4 echo -n "enter the path of your dwi file"
5 read dwi_path
6 echo -n "enter the dwi file name"
7 read dwi_name
8 current_path=`pwd`
9
10 # align T1w to DWI
11 #dwiextract dwi.mif -bzero - | mrmath -axis 3 - mean b0.nii
12 #flirt -dof 6 -cost normmi -in raw/T1w -ref b0 -omat T_fsl.txt
13 #transformconvert T_fsl.txt raw/T1w.nii.gz b0.nii flirt_import
... T_T1toDWI.txt && rm T_fsl.txt
14 #mrtransform -linear T_T1toDWI.txt raw/T1w.nii.gz T1w.nii.gz
15
16 # 5tt segmentation
17 #5ttgen fsl T1w.nii.gz 5ttseg.mif
18
19 # ANTs brain extraction (with brain probability masks - google them)
20 #antsBrainExtraction.sh -d 3 -a t1.nii -e
... T_template0_BrainCerebellum.nii.gz -m
... T_template0_BrainCerebellumProbabilityMask.nii.gz -f
... T_template0_BrainCerebellumRegistrationMask.nii.gz -o t1_brain.nii
21
22 # mask
23 #dwi2mask $dwi_path/$dwi_name $dwi_path/mask.mif
24
25 # preprocess DWI
26 # if you have multishell data:
27 #mrcat b1000_AP/ b2000_AP/ b3000_AP/ dwi.mif
28 dwidenoise $dwi_path/$dwi_name $dwi_path/dwi_denoised.mif -noise
... $dwi_path/noise.mif
29 # Check the noise.mif.
30
31 # Unringing
32 # The "-axes" option flag should be adjusted to your dataset: With this
... option, you inform the algorithm of the plane in which you acquired your
... data: -axes 0,1 means you acquired axial slices; -axes 0,2 refers to
... coronal slices and -axes 1,2 to sagittal slices.
33 mrdegibbs $dwi_path/dwi_denoised.mif $dwi_path/dwi_denoised_unringed.mif
... -axes 0,1
34
35 # Motion and distortion correction with AP-PA b=0s
36 #dwiextract dwi_den_unr.mif - -bzero | mrmath - mean mean_b0_AP.mif -axis
... 3
37 # "-axis 3" denotes that the mean image will be calculated along the thir
... daxis
38 #mrconvert b0_PA/ - | mrmath - mean mean_b0_PA.mif -axis 3
39 #mrcat mean_b0_AP.mif mean_b0_PA.mif -axis 3 b0_pair.mif
40 # if no b0_PA/: No need to perform these steps
41
42 # motion and distortion correction without AP-PA acquisition

```



```

43 dwipreproc -rpe_none -pe_dir AP $dwi_path/dwi_denoised_unringed.mif
... $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc.mif -nocleanup
44
45 # If performing AP-PA b=0s step, then use the following command:
46 #dwipreproc dwi_den_unr.mif dwi_den_unr_preproc.mif -pe_dir AP -rpe_pair
... -se_epi b0_pair.mif -eddy_options "--slm=linear"
47
48 # Calculate the number of outlier slices
49 cd $dwi_path/dwipreproc-tmp-*
50 totalSlices=`mrinfo dwi.mif | grep Dimensions | awk '{print $6 * $8}'`
51 totalOutliers=`awk '{ for(i=1;i<=NF;i++)sum+=i } END { print sum }'
... dwi_post_eddy.eddy_outlier_map`
52 echo "If the following number is greater than 10, you may have to discard
... this subject because of too much motion or corrupted slices"
53 echo "scale=5; ($totalOutliers / $totalSlices * 100)/1" |bc | tee
... percentageOutliers.txt
54 cd $current_path
55
56 # Bias field correction
57 dwibiascorrect -ants $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc.mif
... $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc_unbiased.mif -bias
... $dwi_path/bias.mif
58 # Check bias.mif
59
60 # resize dwi data set:
61 mrresize $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc_unbiased.mif -vox 1.3
... $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc_unbiased_up.mif
62
63 # Resized mask
64 dwi2mask $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc_unbiased_up.mif
... $dwi_path/mask_up.mif
65
66 # Fibre orientation distribution modelling
67 # 1. ODF Response
68 dwi2response dhollander
... $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc_unbiased_up.mif $dwi_path/wm.txt
... $dwi_path/gm.txt $dwi_path/csf.txt
69
70 # 2. Single-shell multi-tissue FODs (two-shell [b=0, b=2800], for
... multi-shell acquisitions add "$dwi_path/gm.txt" and "$dwi_path/gm.mif"
71 dwi2fod msmt_csd $dwi_path/dwi_denoised_unringed_preproc_unbiased_up.mif
... $dwi_path/csf.txt $dwi_path/csf.mif $dwi_path/wm.txt $dwi_path/wm.mif
... $dwi_path/gm.txt $dwi_path/gm.mif -mask $dwi_path/mask_up.mif
72
73 # generate RGB map of tissue densities (two-shells, two-tissues [CSF &
... WM])
74 mrconvert -coord 3 0 2s_wm.mif - | mrcat 2s_csf.mif zeros.mif -
... 2s_rgb.mif
75

```