

**Untersuchung der weißen Substanz nach
hemisphärischer Läsion: Demaskiert die
Hemisphärotomie das kontraläsionelle
neuroplastische Potenzial?**

Eine Studie mit Diffusions-Tensor-Bildgebung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jennifer Gaubatz

aus Mülheim an der Ruhr

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. em. Christian E. Elger, FRCP
2. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.03.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie
Direktor: Prof. Dr. Rainer Surges, MHBA

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	10
1.3	Ergebnisse	14
1.4	Diskussion	15
1.5	Zusammenfassung	22
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2.	Veröffentlichung	31
	Abstract	31
	Introduction	32
	Material and Methods	32
	Results	36
	Discussion	37
	References	40
3.	Danksagung	42

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of covariance, Kovarianzanalyse
BBR	Boundary based registration
DTI	Diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung
FA	Fraktionale Anisotropie
FSL	FMRIB Software Library
FWER	Family-wise error rate
MD	Mittlerer Diffusionskoeffizient
MNI	Montreal Neurological Institute
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
tDCS	Transcranial direct current stimulation, Transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TORTOISE	Tolerable Obsessive Registration and Tensor Optimization Indolent Software Ensemble

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das Gehirn ist in der Lage, den Aufbau und die Funktion seiner Strukturen unter besonderen Einflüssen zu verändern. Diese Fähigkeit wird als neuronale Plastizität bezeichnet. Sie ermöglicht eine Reorganisation neuronaler Strukturen, um das Gehirn an die durch einen Reiz neu auftretenden Anforderungen anzupassen und die fortlaufende Funktionalität des neuronalen Netzwerks zu gewährleisten (von Bernhardt et al., 2017; Jäncke, 2009). Eine solche Reorganisation ist sowohl im physiologischen Kontext, beispielsweise bei Lern- oder Adaptionsprozessen, als auch im Rahmen posttraumatischer Regeneration zu finden. Abhängig von dem individuellen neuroplastischen Potenzial und dem Ausmaß der Reizeinwirkung können einzelne Synapsen bis größere Hirnareale von dem strukturellen Umbau betroffen sein (Bengtsson et al., 2005; Engvig et al., 2012; Landi et al., 2011; Murphy und Corbett, 2009; Schlaug, 2015). Nach zerebraler Schädigung durch ein Trauma oder eine Operation ist das neuroplastische Potenzial entscheidend für den Genesungsprozess. So kann es nach einer hemisphärischen Läsion, die zum Beispiel im Rahmen von Schlaganfällen oder Entwicklungsstörungen auftritt, bei erfolgreicher Reorganisation zu einem vollständigen oder teilweisen Wiedererwerb verlorener Funktionen kommen. In den frühen Lebensjahren besteht ein allgemein hohes neuroplastisches Potenzial; insbesondere nach frühkindlichen Hirnschädigungen, die unilateral auftreten, zeigen sich auch bei ausgeprägter Schädigung erstaunliche Reorganisationsprozesse (Kennard, 1936; Krägeloh-Mann et al., 2017; Staudt, 2010). Im Gegenzug zur neuronalen Reorganisation steht der Prozess der Degeneration, bei dem es zu einer strukturellen Veränderung kommt, die mit Gewebsuntergang und Funktionsverlust einhergeht. Die Degeneration kann ebenfalls als Folge hemisphärischer Läsionen auftreten, und wirkt bei mangelnder Kompensation dem Wiedererwerb physiologischer Funktionalität entgegen (Radak et al., 2017; Thomalla et al., 2005; Werring et al., 2000).

Neuronale Reorganisation und Degeneration treten in Folge hemisphärischer Läsionen parallel auf und bestimmen gemeinsam das Ausmaß der funktionalen Regeneration. Beide Vorgänge betreffen meist nicht nur den Läsionsherd, sondern können sich auch auf

extrafokale Gebiete ausweiten und selbst kontraläsionelle Strukturveränderungen hervorrufen (Crofts et al., 2011; Dodd et al., 2017; Gerloff et al., 2006). Degenerationen in einem vom Läsionsherd entfernten Gebiet werden häufig mit dem Begriff Diaschisis beschrieben, welcher erstmals 1914 von von Monakow verwendet wurde, um das Phänomen extrafokaler Schädigung zu beschreiben (von Monakow, 1914). Während das Geschehen eingangs von von Monakow damit begründet wurde, dass sich die Folgen eines Schocks durch die Unterbrechung neuronaler Verbindungen entlang der Faserbahnen verbreiten würden, wird heutzutage eher davon ausgegangen, dass der extrafokale Gewebsuntergang mit einer Reduktion des zerebralen Blutflusses und einer Beeinträchtigung des neuronalen Metabolismus in Zusammenhang steht. (Engelhardt und da Mota Gomes, 2013; Finger et al., 2004; Garbuzova-Davis et al., 2013; Nagasawa et al., 1994). Von besonderem Interesse und im Fokus reger wissenschaftlicher Diskussionen bei extrafokalen Reorganisationsprozessen ist die kontraläsionelle Reorganisation: die Übernahme von Funktionen der einen durch die andere Hemisphäre. Wann eine kontraläsionelle Kompensation zum Tragen kommen kann, ist nicht abschließend geklärt: Während in einigen Studien Anzeichen eines kontraläsionellen Strukturumbaus identifiziert und mit einem Progress der motorischen Regeneration in Verbindung gebracht werden konnten, fanden andere Studien ausschließlich Hinweise auf eine ipsiläsionelle Reorganisation ohne kontraläsionelle Beteiligung (Chieffo et al., 2013; Lindenberg et al., 2012; Manganotti et al., 2008; Rüber et al., 2012; Schaechter et al., 2009). Dass die intakte Hemisphäre unter besonderen Umständen durchaus zur Übernahme kontralateraler Funktionen in der Lage zu sein scheint, zeigt eine Verortung des Sprachzentrums in der rechten Hemisphäre bei linkshemisphärischen Läsionen, die bei einigen Patienten*innen beobachtet wurde (Staudt et al., 2002b). Es stellt sich die Frage: Wann kann eine Reorganisation der kontraläsionellen Hemisphäre nach einseitiger hemisphärischer Läsion stattfinden?

Eine Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre impliziert, dass durch die Läsion der einen Hemisphäre ein Impuls zur Reorganisation der anderen entstanden ist. Eine solche Anregung wäre dem physiologischen Zustand, in dem die Hemisphären mit primär inhibitorischen Einflüssen aufeinander einwirken, entgegengesetzt. Im physiologischen Zustand sorgen interhemisphärische inhibierende Signale für ein funktionales Gleichgewicht zwischen den Hemisphären (Daskalakis et al., 2002; Ferbert et al., 1992; Hanajima et al., 2001; Murase et al., 2004). Das bedeutet, dass bei der Aktivierung einer

Hemisphäre, die jeweils andere gehemmt wird. So wird sichergestellt, dass die funktionale Übersetzung, beispielsweise die Ausführung einer Bewegung, einer dedizierten Hemisphäre entspringt. Durch eine hemisphärische Läsion ist das Gleichgewicht der Hemisphären gestört und es kommt zu einer Verschiebung der inhibierenden Einflüsse (s. *Figure 4* der Originalpublikation; Boddington und Reynolds, 2017; Casula et al., 2021). Die Aktivität der geschädigten Hemisphäre und die Stärke ihrer inhibierenden Signale nehmen ab, so dass eine Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre denkbar wäre. Da eine tatsächliche kontraläsionelle Reorganisation jedoch nur in einigen Studien beobachtet wurde (s.o.), scheint das Kompensationspotenzial der kontraläsionellen Hemisphäre auch durch ein reduziertes Fortbestehen inhibierender Einflüsse (in Teilen) maskiert oder unzugänglich zu bleiben. Dies lässt vermuten, dass erst durch eine stärkere Reduktion oder ein Ausbleiben der interhemisphärischen Inhibition das neuroplastische Potenzial der kontraläsionellen Hemisphäre wirksam gemacht werden kann. Eine Betrachtung der einzelnen Hemisphäre ohne sämtliche kontralaterale inhibitorische Einflüsse ist bei Patienten*innen möglich, die einer Hemisphärotomie unterzogen wurden.

Die Hemisphärotomie ist ein neurochirurgischer Eingriff in der Epilepsitherapie, bei dem eine Hemisphäre operativ diskonnektiert wird. Sie findet Anwendung bei Patienten*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie einseitiger Genese und gilt mit einer strengen Indikationsstellung lediglich als Ultima Ratio für selektive Patienten*innen (Basheer et al., 2007; Kim et al., 2018; Schramm, 2002). Während früher die geschädigte Hemisphäre oder ihre Anteile komplett entfernt wurden (und der Eingriff zunächst als *Hemispher-ektomie* bezeichnet wurde), beschränken sich heutige Techniken auf minimale Geweberesektion mit einem Fokus auf die Dissektion konnektierender Faserbahnen (Alotaibi et al., 2021). Die zugrundeliegende Ätiologie und die gewählte Operationstechnik haben einen maßgeblichen Einfluss auf das Therapieergebnis der Patienten*innen, wobei mit heute üblichen Methoden und sorgfältiger Indikationsstellung eine hohe Erfolgsrate hinsichtlich der Anfallsfreiheit mit wenigen Komplikationen verzeichnet werden kann (Basheer et al., 2007; Kim et al., 2018; Schramm, 2002). Die für die Epilepsie ursächlichen Pathologien, die zu einer solchen Indikationsstellung führen können, sind vielfältig, gehören jedoch in der Regel zur Gruppe frühkindlicher Hirnschädigungen, welche prä-, peri- und postnatale zerebrale Schädigungen zwischen dem sechsten Schwangerschaftsmonat und dem Kleinkindesalter einschließen. Übliche Krankheitsbilder umfassen unter anderem die Rasmussen

Enzephalitis, die Hemimegalenzephalie, das Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom und Porenzephalien, die nach Blutungen oder Ischämien auftreten können, und gehen häufig mit funktionalen Einschränkungen einher (Marras et al., 2010). Bleibt die Epilepsie im Rahmen dieser Krankheiten bei ausgeschöpften therapeutischen Möglichkeiten bestehen, kann durch eine Diskonnektierung der Hemisphäre mit Lokalisation der epileptogenen Zone eine Remission der Anfälle in 52-80% der Fälle erreicht werden (Moosa et al., 2013). Nach erfolgreicher Diskonnektierung neuronaler Verbindungen der geschädigten Hemisphäre sind nicht nur ihre epileptischen, sondern auch ihre physiologischen Signale auf erhaltene Strukturen unterbrochen. Die inhibierenden Signale auf die kontraläsionelle Hemisphäre, die nun als einzige Option zur neuronalen Reorganisation zur Verfügung steht, entfallen ebenfalls. Zwar impliziert eine Hemisphärotomie keinesfalls eine Verbesserung bereits verlorener Funktionen (es wurden sowohl eine Verbesserung, eine Verschlechterung, als auch ein Bestehen motorischer und sensibler Funktionen beobachtet; Bulteau et al., 2017; Choi et al., 2010; Küpper et al., 2016; Vargha-Khadem et al., 1997), doch es lässt sich vermuten, dass sie durch die Unterbindung inhibitorischer Signale eine (verstärkte) kontraläsionelle Reorganisation katalysieren kann.

Das Verständnis um Mechanismen der neuronalen Reorganisation ist von enormer Relevanz für alle neurologischen und neurochirurgischen Domänen und wesentlich für therapeutische Entscheidungen sowie die Einschätzung prognostischer Verläufe. Mithilfe bildgebender Verfahren des Zentralen Nervensystems konnten in den letzten Jahren bereits zahlreiche Erkenntnisse einer möglichen funktionalen Regeneration gewonnen werden. Ein zentrales Element bei der bildgebenden Darstellung bildet die Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging*, DTI), durch die strukturelle Veränderungen *in vivo* analysiert und Rückschlüsse auf Reorganisation und Degeneration abgeleitet werden können (Alexander et al., 2007). Die DTI beruht auf der Aufnahme diffusionsgewichteter Sequenzen an einem Magnetresonanztomographen, bei der durch einen speziellen Magnetfeldgradienten das MRT-Signal sensibel für die Diffusion von Wassermolekülen wird und einen eigenen Bildkontrast erzeugt (Backens, 2015). Als eine Art Erweiterung zur reinen diffusionsgewichteten MRT, welche die ungerichtete Diffusion von Wasser aufzeichnet, erfasst die DTI die Richtungsabhängigkeit der Diffusion und kann zusätzliche Aufschlüsse geben (Sotak, 2002). Es werden mehrere Aufnahmen angefertigt, die jeweils empfindlich für eine Diffusionsrichtung sind, und verschiedene Diffusivitätsparameter mithilfe eines

Tensorenmodells für jeden Voxel berechnet. Zu den am häufigsten genutzten Diffusivitätsparametern zählen der mittlere Diffusionskoeffizient (MD), also das richtungsunabhängige Ausmaß der Diffusion, sowie die Fraktionale Anisotropie (FA), welche die Gerichtetheit der Diffusion beschreibt. Hohe MD-Werte beschreiben eine starke, hohe FA-Werte eine gerichtete Diffusion. Da sich die Diffusion von Wasser in verschiedenen Gewebearten unterscheidet und sich auch physiologisch anders als im Krankheitszustand verhält, können die MD und FA Hinweise auf zugrundeliegende mikrostrukturelle Vorgänge liefern (Beaulieu, 2002). Insbesondere von der FA wird angenommen, dass sie Hinweise auf die Integrität von Faserbahnen in der weißen Substanz liefern kann: Während die Diffusion von Wassermolekülen entlang von Faserbahnen nahezu ungehindert und somit gerichtet, stattfinden kann, ist eine Diffusion quer durch Faserbahnen erschwert – eine hohe FA lässt sich folglich in Bereichen intakter, ausgeprägter Faserbahnen der weißen Substanz finden (Backens, 2015; Beaulieu, 2002; Johansen-Berg und Behrens, 2006; Puig et al., 2017). Da im Alter sowie nach neuronalen Schädigungen die Anzahl der Axone und ihre Integrität reduziert ist, ist hier die FA entsprechend erniedrigt (Werring et al., 2000; Salat et al., 2005; Lebel et al., 2012). Eine steigende FA nach neuronaler Schädigung konnte wiederum mit einer funktionalen Regeneration in Verbindung gebracht werden, so dass eine hohe FA nach zerebraler Läsion allgemein als Marker für eine neuronale Reorganisation angesehen wird (Lindenberg et al., 2012; Song et al., 2015).

Ziel unserer Studie war es, Anzeichen einer neuronalen Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre nach frühkindlicher hemisphärischer Läsion mittels DTI aufzudecken und die Hemisphärotomie als Stimulus für eine kontraläsionelle Reorganisation zu prüfen. Dazu untersuchten wir Patienten*innen mit frühkindlichen Hirnläsionen auf FA Veränderungen in der weißen Substanz mit einer Voxel-weisen Analyse. Patienten*innen mit frühkindlichen Hirnläsionen mit und ohne Intervention durch Hemisphärotomie wurden gegen eine Kontrollgruppe verglichen und Cluster struktureller Veränderungen in der kontraläsionellen Hemisphäre vor dem Hintergrund interhemisphärischer inhibitorischer Einflüsse interpretiert. Wir stellten die Hypothese auf, dass alle Patienten*innen als Reaktion auf die hemisphärische Läsion höhere FA-Werte als Gesunde in ihrer kontraläsionellen Hemisphäre aufweisen würden. Bei Patienten*innen nach Hemisphärotomie erwarteten wir durch das Ausbleiben inhibierender ipsiläsioneller Signale eine ausgeprägtere FA-Wert-erhöhung in der kontraläsionellen Hemisphäre. Innerhalb der Hemisphärotomie-Gruppe

untersuchten wir zusätzlich den Einfluss des Alters bei Krankheitseintritt auf die FA. Basierend auf dem Kennard-Prinzip, nach dem das plastische Potenzial in der frühen Kindheit am größten ist, erwarteten wir höhere FA-Werte bei einem früherem Krankheitsbeginn (Kennard, 1936).

1.2 Material und Methoden

Zur Untersuchung unserer Hypothesen wurde (A) ein für die Studie passendes Patienten*innen- und Kontrollkollektiv ausgewählt, (B) benötigte Daten an einem MRT-Gerät erhoben und (C) die aufgenommenen Sequenzen vorverarbeitet. Die (D) Analyse und (E) Auswertung erfolgten anschließend mit Tools der *FMRIB Software Library* (FSL).

(A) Insgesamt wurden 51 Patienten*innen mit frühkindlichen Hirnläsionen in der Studie untersucht, die im Verlauf ihrer Erkrankung entweder (1) einer transsylvischen Hemisphärotomie oder (2) keiner neurochirurgischen Operation unterzogen wurden. Obligate Einschlusskriterien waren für beide Gruppen ein Eintreten der Erkrankung und die Diagnose einer Epilepsie vor dem 8. Lebensjahr, eine Schädigung des kortikospinalen Systems mit Beeinträchtigung motorischer Funktionen, eine Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 und 2014 sowie die Fähigkeit an mehrstündigen MRT-Untersuchungen teilzunehmen. Abhängig von einer erfolgten neurochirurgischen Intervention durch Hemisphärotomie wurden die Patienten*innen den obengenannten Gruppen (1) und (2) zugeteilt. Die Patienten*innengruppe mit Hemisphärotomie bestand aus 30, die Gruppe ohne chirurgische Intervention aus 21 Patienten*innen. Für den zweiten Teil unserer Analyse wurden Patienten*innen innerhalb der Hemisphärotomie-Gruppe abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung zusätzlich als *early-onset* bei einem Erkrankungsbeginn vor dem sechsten Lebensmonat, oder *late-onset* bei einem Erkrankungsbeginn nach dem sechsten Lebensmonat, klassifiziert. Detaillierte Daten der Patienten*innen können der *Table 1* der Originalpublikation entnommen werden. Eine Gruppe 43 gesunder Probanden*innen (d.h. ohne bekannte neurologische und psychiatrische Erkrankungen) wurde als Kontrollkollektiv hinzugezogen. Bei der Auswahl geeigneter Kontrollprobanden*innen orientierten wir uns hinsichtlich der Verteilung von Alter und Geschlecht an der Patienten*innengruppe (s. *Table 1* des

Originalpapers). Alle Untersuchungen sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden. Ein Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn liegt vor.

(B) Für jede*n Patienten*in und Kontrollprobanden*in wurden geeignete 3D T1-, T2-, und diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen an einem 3 Tesla Magnetom Trio® erhoben. Durch ein Update des Tomographen mit dem Einsatz einer neuen Kopfspule im Jahr 2014 sind geringfügige Unterschiede zwischen den Aufnahmedaten vor und nach Update zu verzeichnen. Alle Sequenzen vor Geräteupdate wurden mit einer 8-Kanalspule erhoben und wiesen folgende Parameter auf: T1: Voxelgröße = $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$, Relaxationszeit = 1570 ms, Echozeit = 3.42 ms, Flipwinkel = 15° ; T2: Voxelgröße = $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$, Relaxationszeit = 3200 ms, Echo-Zeit = 455 ms, Flipwinkel = 120°), DTI: Voxelgröße = $1.72 \times 1.72 \times 1.7 \text{ mm}^3$, Relaxationszeit = 12000 ms, Echo-Zeit = 100 ms, Flipwinkel = 90° . Die Erhebung der Sequenzen nach Geräteupdate erfolgten mit einer 32-Kanalspule. Diese Aufnahmen wiesen folgende Parameter auf: T1: Voxelgröße = $0,8 \times 0,8 \times 0,8 \text{ mm}^3$, Relaxationszeit 1660 = ms, Echozeit = 2,54 ms, Flipwinkel = 9° , T2 : Voxelgröße = $0,8 \times 0,8 \times 0,8 \text{ mm}^3$, Relaxationszeit = 3200 ms, Echozeit = 401 ms, Flipwinkel = 120° , DTI: Voxelgröße = $1,72 \times 1,72 \times 1,7 \text{ mm}^3$, Relaxationszeit = 9000 ms, Echozeit = 87 ms, Flipwinkel = 90° . Die DTI-Aufnahmen erfolgten in beiden Fällen als *single shot*, *spin echo*, *echo planar imaging*-Sequenz mit 60 diffusionskodierenden Richtungen und einem b-Wert von 1000 s/mm^2 sowie sechs Volumina mit einem b-Wert von 0 s/mm^2 . Bei den statistischen Analysen wurde, wenn erforderlich, für Effekte durch das Geräteupdate korrigiert.

(C) Zur Extrahierung der für unsere Analyse benötigten FA-Werte aus den erhobenen MRT-Daten erfolgte eine Vorverarbeitung der Rohdaten mit den Programmen FSL 5.036 (Jenkinson et al., 2012) und TORTOISE (*Tolerable Obsessive Registration and Tensor Optimization Indolent Software Ensemble*; Pierpaoli et al., 2010). Nicht-zerebrale Voxel wurden in allen Sequenzen entfernt und für etwaige Intensitätsunterschiede und geometrische Verzerrungen, die während der Aufnahmen beispielsweise durch Bewegung entstehen können, Korrekturen angewendet (Smith, 2002; Zhang et al., 2001). Anschließend wurden die korrigierten T1-Sequenzen normalisiert. Normalisierung bezeichnet das

Ausrichten individueller Sequenzen auf ein Standardvolumen und ist meist notwendig, wenn Diffusivitätsparameter im Gruppenvergleich Voxel-weise untersucht werden sollen (Andersson et al., 2007). Nach erfolgter Normalisierung beziehen sich ortsgleiche Voxel normalisierter Volumina auf dieselben anatomischen Regionen, so dass ein interindividueller Vergleich einzelner Voxel stattfinden kann. Die Normalisierung der T1-Sequenzen erfolgte mit linearer und non-linearer Registrierung auf das Montreal Neurological Institute Template (MNI152, 1 mm³). Um bei der Registrierung entstehenden Verzerrungen durch strukturelle Abweichungen der Gehirne vorzubeugen, wurde geschädigtes Gewebe durch manuell skizzierte Läsionsmasken markiert und von einzelnen Prozessierungsschritten ausgeschlossen. Die FA sowie die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Faserrichtungen wurden für jeden Voxel basierend auf den korrigierten DTI-Daten berechnet. Die sechs b0 *baseline* Volumina jedes*r Patienten*in wurden gemittelt und als Referenzbild für eine *boundary-based registration* (BBR) zum jeweiligen T1-gewichteten Volumen berechnet.

(D) Die Analyse der FA-Daten erfolgte mit FSLs *Tract-Based Spacial Statistics* (TBSS) (Smith et al., 2006). Bei TBSS handelt es sich um eine Voxel-weise Analyse, die es erlaubt, Sequenzen mehrerer Probanden gleichzeitig einer Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*, ANCOVA) zu untersuchen. Sie beschränkt sich auf das Zentrum der weißen Substanz, um Effekten von Ausrichtungsfehlern zwischen einzelnen Volumina entgegenzuwirken und eine möglichst große Vergleichbarkeit der Patienten*innen herzustellen. Zentrales Element der Analyse ist die Erstellung eines Gerüsts an den Stellen mit der höchsten Dichte zerebraler Trakte – das *FA skeleton* – welches spezifisch für die Untersuchungsgruppe generiert wird. Die FA-Werte werden anschließend in dem vom *FA skeleton* definierten Bereich erfasst. Durch die Dimensionalitätsreduktion gewinnt die TBSS-Analyse an zusätzlicher, statistischer Aussagekraft (Bach et al., 2014). Technisch folgten wir dabei folgenden Schritten: Zunächst wurden die FA-Karten der Patienten*innen normalisiert. Dazu kombinierten wir die bereits in der Vorverarbeitung beschriebene BBR der individuellen gemittelten b0 Volumina auf die T1 Sequenz mit dem *warp-field*, das die T1 Sequenzen auf das MNI152 Template ausrichtet. Als nächstes wurden die normalisierten FA-Karten der Patienten*innen zusammengelegt, gemittelt und mit einem Schwellenwert ausgedünnt. Hierdurch entstand das *FA skeleton*, das nur noch Strukturen mit den größten FA-Werten, also Lokalisationen der höchsten Traktdichte abbildete. Die dem *FA skeleton* nächstliegenden höchsten FA-Werte der einzelnen Patienten*innen wurden ermittelt

und auf das *FA skeleton* zurückprojiziert. Zuletzt wurden die FA-Werte ausgelesen und in die statistischen Analysen eingespeist.

Um einen Vergleich zwischen den gesunden Hemisphären aller Patienten*innen zu erlauben, wurden während des Prozesses Sequenzen von Patienten*innen mit linkshemisphärischen Läsionen an der x-Achse gespiegelt. Mit einem äquivalenten Anteil gesunder Kontrollen wurde analog verfahren, um Effekte physiologischer Asymmetrien des Gehirns auszugleichen. Ferner wurde eine kanonische Läsionsmaske der Patienten*innen erstellt, um zu verhindern, dass geschädigtes Gewebe in die Analysen eingeschlossen wird. Die kanonische Maske erstellten wir aus den individuellen Läsionsmasken, die schon für die Vorverarbeitung verwendet wurden. Das *FA skeleton* wurde im mit der kanonischen Läsionsmaske überlappenden Bereich entsprechend beschnitten und der Läsionsbereich von der Analyse ausgeschlossen.

(E) Die statistische Auswertung erfolgte mit *FSL's tool for nonparametric permutation inference* (Winkler et al., 2014). Dabei untersuchten wir den Einfluss der obengenannten Gruppen und der Läsionsgröße auf die FA mit drei Analysen. In der ersten Analyse untersuchten wir die drei Gruppen – die zwei Patienten*innengruppen mit und ohne Hemisphärotomie, sowie die gesunde Kontrollgruppe – mit einer einfaktoriellen, dreistufigen ANCOVA auf FA-Unterschiede und identifizierten die Richtung mit zwei ungepaarten Zweistichproben-t-Tests, jeweils zwischen einer Patienten*innengruppe und der Kontrollgruppe. Für Effekte des Alters zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie Abweichungen in Sequenzparametern durch das MRT-Update wurde in der ANCOVA und den t-Tests korrigiert. Mit der zweiten Analyse suchten wir innerhalb der Hemisphärotomie-Gruppe zwischen Patienten*innen mit frühem Erkrankungsbeginn (*early-onset*) und spätem Erkrankungsbeginn (*late-onset*) nach FA-Unterschieden mithilfe eines ungepaarten Zweistichproben-t-Tests. Die Verteilungen der Einflussfaktoren Geräteupdate und Alter bei Operation wiesen in beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede auf, sodass eine Anpassung des Modells an dieser Stelle nicht notwendig war. Zuletzt prüften wir mit einer Voxel-weisen Regression den Einfluss der Läsionsgröße – abgebildet durch das Volumen der individuellen Läsionsmasken – auf die FA-Werte der Patienten*innengruppen. Die Analysen wurden mit Monte-Carlo-Permutationstests mit jeweils 10.000 Permutationen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden für die *family-wise error rate* (FWER) korrigiert, um

das konventionelle Signifikanzniveau von 5 % beizubehalten. Cluster mit identifizierten FA-Unterschieden konnten mithilfe des *JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas* (Mori et al., 2008) korrespondierenden anatomischen Regionen zugeordnet werden.

1.3 Ergebnisse

In der ANCOVA zeigten sich signifikante Effekte durch den Gruppenfaktor ($p < 0,05$), die auf Unterschiede in FA-Werten zwischen den drei Gruppen (Patienten*innen mit Hemisphärotomie, Patienten*innen ohne Hemisphärotomie, und gesunde Kontrollprobanden*innen) hinwiesen. Die Effekte zeigten sich vor allem in weitreichenden Teilen der kontraläsionellen Hemisphäre, aber auch in residualen ipsiläsionellen Strukturen. Die mit zwei post-hoc t-Tests bestimmten Richtungen der FA-Unterschiede zeigten folgende Ergebnisse: Patienten*innen nach Hemisphärotomie wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte FA-Werte in der kontraläsionellen Hemisphäre und dem Hirnstamm auf. Kontraläsionell identifizierten wir als korrespondierende anatomische Regionen die Capsula interna, die Capsula externa, die superiore und posteriore Corona Radiata, posteriore Thalamustrahlung, sowie den Hirnstamm ($p < 0,05$). Ipsiläsionell ließen sich nur kleine Cluster mit erhöhter FA im Bereich des Hirnstamms finden. Niedrigere FA-Werte waren hingegen in residualen ipsiläsionellen Strukturen, vor allem periläsionell frontal und okzipital, im Hirnstamm, sowie in kallosalen Verbindungen zu finden. Patienten*innen, die keine neurochirurgische Intervention erfahren hatten, wiesen nur kleine Areale erhöhter FA im Vergleich zum Kontrollkollektiv auf, die sich allerdings nach FWER-Korrektur als nicht signifikant erwiesen. Analog zu Patienten*innen nach Hemisphärotomie zeigten auch Patienten*innen ohne chirurgische Intervention im Vergleich zu gesunden Kontrollen niedrigere FA-Werte, jedoch waren die Cluster in ihrer Ausbreitung weiter, und betrafen nicht nur ipsiläsionelle und kallosale, sondern auch kontraläsionelle Strukturen in Bereichen des Temporal- und Okzipitallappens.

Der in unserer zweiten Analyse verwendete t-Test innerhalb der Hemisphärotomie Gruppe zeigte Unterschiede zwischen *early-onset* und *late-onset* Ätiologien ($p < 0,05$), die jedoch keiner FWER-Korrektur standhielten und somit lediglich als Trend angesehen werden können. Unkorrigiert wiesen Patienten*innen mit frühem Krankheitsbeginn höhere

FA-Werte in ipsiläsionellen Bereichen des Hirnstamms auf, während Patienten*innen mit späterem Krankheitsbeginn höhere FA-Werte kontraläsionell im Bereich des Frontallappens sowie der Corona Radiata zeigten.

In der dritten Analyse um den Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und FA-Werten mittels Regressionsanalyse zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,45$).

Visualisierungen der Ergebnisse lassen sich aus der *Figure 2* und *Figure 3* des Originalpapers entnehmen.

1.4 Diskussion

Ziel unserer Studie war es, mithilfe von DTI Anzeichen einer neuronalen Reorganisation nach hemisphärischer Läsion aufzudecken und die Hemisphärotomie als Stimulus für eine Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre zu prüfen. Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten*innen mit frühkindlichen Hirnläsionen in der kontraläsionellen Hemisphäre höhere FA-Werte im Vergleich zu Gesunden aufweisen würden, wobei wir nach Intervention mit Hemisphärotomie eine breitere Ausprägung der FA-Werterhöhung erwarteten. Die Hypothese gründeten wir auf der Annahme, dass eine zerebrale Läsion einen Stimulus, und eine Hemisphärotomie einen zusätzlichen Stimulus für eine neuronale Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre liefern würde. Unsere Hypothese bestätigte sich teilweise: Patienten*innen nach Hemisphärotomie wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe weitläufige Cluster erhöhter FA in der kontraläsionellen Hemisphäre auf, Patienten*innen ohne chirurgische Intervention zeigten nur kleine – beziehungsweise nach FWER-Korrektur keine – Cluster mit erhöhter FA. In beiden Gruppen fanden sich zudem Cluster mit niedrigerer FA als bei Gesunden, wobei bei allen Patienten*innen Hirnstamm- und kallosale, bei Patienten*innen ohne Hemisphärotomie ebenfalls weite Teile hemisphärischer Strukturen betroffen waren. In bisherigen Studien wurde eine FA-Werterhöhung in Folge einer zerebralen Schädigung im Allgemeinen mit einer funktionalen Regeneration in Verbindung gebracht und als Zeichen einer neuronalen Reorganisation gewertet (Lindenberg et al., 2012; Song et al., 2015). Betrachtet man die Ergebnisse unserer Arbeit also im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Verständnisses um die Bedeutung der FA, kann angenommen werden, dass die erhöhten FA-Werte

bei Patienten*innen nach Hemisphärotomie auf eine neuronale Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre hindeuten. Dass eine frühkindliche Läsion selbst ohne chirurgische Intervention zur neuronalen Reorganisation anregen kann, ist bisher zahlreich klinisch sowie neuroradiologisch belegt worden (Guzzetta et al., 2007; Krägeloh-Mann, 2004; Staudt et al., 2002a). Die bei unserer Analyse gefundenen kleinen Cluster erhöhter FA vor FWER-Korrektur lassen dies zwar erahnen, doch kann diese Annahme durch unsere Ergebnislage nicht abschließend bestätigt werden. Vielmehr weisen die nahezu ganzhemisphärisch niedrigeren FA-Werte auf einen Vorgang degenerativer Prozesse hin. Eine weitreichende kontraläsionelle Reorganisation scheint bei hemisphärischer Läsion ohne Hemisphärotomie nicht stattzufinden.

Dass eine neuronale Reorganisation insbesondere mit Kompensation verlorener Funktionen durch die intakte Hemisphäre nach zerebraler Schädigung möglicherweise verhindert ist, ließe sich durch ein Fortbestehen transkallosaler inhibitorischer Einflüsse erklären. Im physiologischen Zustand wirken die Hemisphären mit primär inhibitorischen Einflüssen aufeinander (s. Einleitung). Nach dem Eintreten einer Läsion überwiegen zunächst die Einflüsse der gesunden Hemisphäre und damit auch die von ihr ausgehende Inhibition; die geschädigte Hemisphäre weist läsionsbedingt zunächst eine verminderte Erregbarkeit auf (Shimizu et al., 2002). Erst im Verlauf entwickelt die läsionelle Hemisphäre eine Übererregbarkeit, die den einwirkenden inhibitorischen Signalen entgegenwirkt, um das physiologische Gleichgewicht wiederherzustellen (Traversa et al., 1998). Der Anstieg der Erregbarkeit der ipsiläsionellen Hemisphäre wurde bei Schlaganfallpatienten*innen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessen und mit einem Progress der klinischen Regeneration in Verbindung gebracht (Stinear et al., 2015). Während der Anstieg der ipsiläsionellen Erregbarkeit ein Ausbleiben der kontraläsionellen Reorganisation erklärt, lässt der mit ihm korrelierende klinische Progress vermuten, dass auch die weiterhin physiologische Inhibition aus der gesunden Hemisphäre die ipsiläsionelle Reorganisation erschwert. Diese Vermutung wurde durch Anwendung nicht-invasiver Hirnstimulation mit TMS oder transkranieller Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) in einigen Studien bestätigt: Die Verminderung der Erregbarkeit der kontraläsionellen Hemisphäre (mit konsekutiver Unterdrückung inhibitorischer Impulse), Steigerung der Erregbarkeit der ipsiläsionellen Hemisphäre oder Kombination der beiden Effekte, konnte in zahlreichen Studien eine beschleunigte Regeneration bei

Schlaganfallpatienten*innen beobachtet werden (Buetefisch, 2015; Grefkes und Fink, 2016; Hummel und Cohen, 2006; Lindenberg et al., 2010). Die fortbestehende interhemisphärische Inhibition scheint somit maßgeblich an einer verlangsamten oder ausbleibenden Reorganisation beteiligt zu sein.

Diesem Prinzip folgend, kann die Hemisphärotomie als Inhibitor der interhemisphärischen Inhibition verstanden werden (s. *Figure 4* des Originalpapers). Bei dem Eingriff kommt es durch die Diskonnektierung der geschädigten Hemisphäre zu einer Unterbrechung kallosaler Verschaltungen. Dadurch bleibt die Inhibition der läsionellen Hemisphäre auf die kontraläsionelle Hemisphäre (und umgekehrt) aus. Das volle, ungehemmte Potenzial der intakten Hemisphäre, die hier als einzige Option zur neuronalen Reorganisation zur Verfügung steht, wird demaskiert und eine kontraläsionelle hemisphärische Kompensation kann stattfinden. Die in unserer Studie gefundenen erhöhten FA-Werte bei Patienten*innen nach Hemisphärotomie könnten Ausdruck dieser Kompensation sein und eine neuronale Reorganisation anzeigen. Gegensätzlich wären die niedrigeren FA-Werte bei Patienten*innen ohne Hemisphärotomie damit zu erklären, dass weiterhin inhibierende Einflüsse von beiden Hemisphären wechselseitig aufeinander einwirken und eine Reorganisation beidseits erschwert ist. Den Einschränkungen der Studie an dieser Stelle vorweggreifend, impliziert die Studie keinesfalls eine Besserung von motorischen oder sensorischen Fähigkeiten durch Hemisphärotomie, denn die diskonnektierte Hemisphäre weist prä-operativ häufig noch restliche Funktionen auf, die von dem Eingriff in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein können (s. Einleitung). Vielmehr liefert sie Hinweise darauf, dass eine kontraläsionelle Reorganisation neuronaler Strukturen erst unter dem Wegfall der transkallosalen Inhibition (erfolgreich) erfolgen kann.

Die Erkenntnisse zur kontraläsionellen Reorganisation bei Patienten*innen nach Hemisphärotomie werden durch die Ergebnisse unserer Analyse zu frühem und spätem Erkrankungsbeginn innerhalb der Gruppe ergänzt. Patienten*innen mit spätem Krankheitsbeginn wiesen hier Cluster höherer FA-Werte im ipsiläsionellen Hirnstamm auf. Bei Patienten*innen mit frühem Krankheitsbeginn zeigten sich höhere FA-Werte kontraläsionell im Bereich des Frontallappens und der Corona Radiata. Die unterschiedlichen Lokalisationen erhöhter FA der *early-onset* und *late-onset* Gruppe ließe sich damit erklären, dass das Gehirn, abhängig vom Zeitpunkt des Läsionsgeschehens, auf unterschiedliche

Strukturen zur Kompensation verlorener Funktionen zurückgreifen kann, was sich am Beispiel der Entwicklung motorischer Fasern veranschaulichen lässt. Bei Geburt werden unilaterale spinale Bahnen zunächst durch beide Motorcortices, den linkshemisphärischen sowie rechtshemisphärischen, innerviert (Eyre et al., 2001). Die beiden innervierenden Anteile, also die kreuzenden und nicht kreuzenden Fasern, entwickeln sich dann im physiologischen Verlauf unterschiedlich: Der kreuzende Anteil wächst insbesondere in den ersten 2 Jahren schneller und trägt im Erwachsenenalter den Hauptteil der Funktionen, während sich unilaterale, nicht kreuzende Fasern im Verhältnis zurückbilden und später nur noch etwa 10-25% der Fasern ausmachen (Davidoff, 1990; Eyre et al., 2001; Nathan et al., 1990; Welniarz et al., 2017). Demnach wären bei Patienten*innen, die eine frühkindliche Hirnläsion in den ersten Lebensmonaten erleiden, die normalerweise transienten unilateralen Bahnen noch teilweise erhalten und die Möglichkeit zur Kompensation durch die kontraläsionelle Hemisphäre mit einer Übernahme motorischer Funktionen durch diese Bahnen gegeben (Staudt et al., 2002b). Die Erhöhung der FA-Werte bei der *early-onset* Gruppe in unserer Analyse könnte Ausdruck der Erhaltung oder gar Verstärkung unilateraler kortikospinaler Bahnen sein. Dagegen lässt sich vermuten, dass bei einem späteren Eintreten der Läsion, eine Kompensation durch unilaterale kortikospinale Bahnen der kontraläsionellen Hemisphäre erschwert ist, da die Fasern bereits weitestgehend zurückgegangen sind (s.o.). Es liegt nahe, dass in diesem Fall vorrangig eine Kompensation durch die ipsiläsionelle Hemisphäre angestrebt wird. Die Cluster der erhöhten FA, die sich bei der *late-onset* Gruppe im Hirnstamm zeigen, könnten Ausdruck einer solchen ipsiläsionellen Kompensation sein.

Die Ergebnisse unserer Studie bilden einen wichtigen Baustein in der Entschlüsselung des Verständnisses neuronaler Plastizität. Sie komplementieren bisher bestehende wissenschaftliche Arbeiten und liefern neue Erkenntnisse aus einem eindrucksvollen Blickwinkel. Die Seltenheit der Ätiologie, der Heterogenität der Patienten*innen sowie der Gegebenheiten der für die Analyse verwendete Methodik bringen jedoch einige Limitierungen mit sich, so dass die Ergebnisse unserer Analyse und ihre Interpretation zuletzt vor dem Hintergrund der Einschränkungen der Studie berücksichtigt werden müssen. Im Folgenden sollen die konkreten Punkte beleuchtet werden: Die Fähigkeit zu einem strukturellen Umbau der weißen Substanz unterliegt grundsätzlich einer genetischen Prädisposition (Rüber et al., 2016). Zwar kann sich die weiße Substanz – und damit die Fraktionale

Anisotropie – über die Jahre durch äußere Einflüsse verändern, doch bewegt sich ihre Veränderung immer in dem genetisch möglichen Rahmen. Es besteht eine gewisse Grundvarianz zwischen einzelnen Individuen, die in unserem Studiendesign keine Berücksichtigung finden konnte. Faktoren, welche die weiße Substanz innerhalb der genetisch möglichen Grenzen beeinflussen können, sind vielfältig und ihre Effekte wirken in Kombination auf die weiße Substanz ein (Barnea-Goraly et al., 2005; Herting et al., 2012; Nagy et al., 2020). Die DTI erlaubt, mit ihren Diffusivitätsparametern als Indikatoren, Rückschlüsse auf Veränderungen der weißen Substanz als Ganzes, bildet aber kein direktes Korrelat eines mikrostrukturellen Prozesses ab. Eine präzise Aufspaltung der Einzelkomponenten der weißen Substanz ist mit der DTI ebenso wenig möglich wie eine direkte Allokation der einfließenden Faktoren auf Anteile der sich verändernden Parameter. Vielmehr kann die DTI, beispielsweise durch Korrelationen, einen Zusammenhang zwischen Diffusivitätsparametern und Einflussfaktoren herstellen und die Veränderungen der weißen Substanz in einen ursächlichen Kontext einordnen. Gleiches gilt für die funktionelle Bedeutung von Diffusivitätsparametern im klinischen Kontext: In unserer Studie stellten wir keine direkte Beziehung zwischen der weißen Substanz, bzw. DTI-Parametern, und einfließenden Faktoren oder der Funktionalität her. Interpretationen und Annahmen um diese Beziehungen (z.B. der Assoziation von FA und funktionaler Regeneration) basierten wir auf den Ergebnissen bestehender wissenschaftlicher Arbeiten. Ein Faktor, der Einfluss auf die FA hat, und in unserer Studie nicht gänzlich berücksichtigt werden konnte, ist die Seite der Hemisphären, die von der Läsion betroffen ist. In Bezug auf die weiße Substanz geht man davon aus, dass die FA mit einer links/rechts Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre einhergeht: die linke Hemisphäre weist durchschnittlich höhere FA Werte auf als die rechte (Takao et al., 2011). Anknüpfend an die obige Diskussion zur genetischen Prädisposition, wurde hierzu in einer DTI-Zwillingsstudie gezeigt, dass etwa 20% bis 40% der FA-Hirnasymmetrie (abhängig von der Gehirnregion) bereits genetisch determiniert sind (Jahanshad et al., 2010). In unserer Studie verglichen wir die jeweils gesunden Hemisphären miteinander und differenzierten aufgrund der geringen Gruppengröße nicht gesondert zwischen links und rechts. Zwar spiegelten wir einige Sequenzen von Patienten*innen und Kontrollproband*innen, um bei dem Vergleich gesunder Hemisphären für die Asymmetrie der weißen Substanz im Gruppenvergleich zu korrigieren und eine gruppenübergreifende Vergleichbarkeit sicherzustellen, doch wurde eine Differenzierung

zwischen der linken und rechten Hemisphäre innerhalb der Gruppen damit nicht berücksichtigt. Ob sich Effekte auf die kontraläsionelle Hemisphäre abhängig von der Läsionsseite unterscheiden, ist nicht abschließend geklärt, aber allein aufgrund der Tatsache, dass einige Funktionsareale nur unilateral verortet sind und die Hemisphärenstrukturen unterschiedlichen Ausprägungen folgen, anzunehmen. Auch der Zeitpunkt des Läsionsauftretens und die zugrunde liegende Ätiologie sind Einflussfaktoren der weißen Substanz, welche die FA-Werte maßgeblich mitbestimmen, was unsere Ergebnisse hinsichtlich des Krankheitsauftretens und weitere Studien belegen (van der Kolk et al., 2013). Auch diese konnten in unserem Studiendesign keine ausreichende Berücksichtigung finden. Im Rahmen der Limitierungen ist hier nochmals anzumerken, dass einige Ergebnisse, beispielsweise der Gruppenvergleich zwischen *early-onset* und *late-onset* Patienten*innen der Hemisphärotomie Gruppe, ohne FWER-Korrektur dargestellt wurden. Sie sollten daher mit besonderer Vorsicht interpretiert werden. Letztlich ist und bleibt die Hemisphärotomie eine ausgesprochen seltene Operation. Sie bildet einen starken Eingriff in zerebrale Funktionen und gilt, wie eingangs beschrieben, lediglich als Ultima Ratio bei selektiven Epilepsiepatienten*innen mit erschöpften pharmakotherapeutischen Möglichkeiten. In den USA beispielsweise, wurde der Eingriff zwischen 2000 und 2009 jährlich nur etwa 90- bis 160-mal bei Patienten*innen bis 20 Jahre durchgeführt (Lin et al., 2015). Diese Tatsache bildet mit ihren Auswirkungen auf mögliche Untersuchungsdesigns eine der Hauptlimitationen für unsere und weitere Studien, denn die Schwierigkeit, ein homogenes Patienten*innenkollektiv von entsprechender Größe für eine ausreichende statistische Aussagekraft zusammenzustellen, wird bestehen bleiben.

Trotz der Herausforderungen, die mit den Fragestellungen um das Thema *neuronale Plastizität nach hemisphärischen Läsionen* einhergehen, soll unsere Studie an dieser Stelle zu weiteren Forschungsarbeiten motivieren. Die präsentierten Ergebnisse verlangen insbesondere nach (1) der Untersuchung der klinischen Bedeutung des neuroplastischen Potenzials bei Hemisphärotomiepatienten*innen als auch nach (2) einer näheren Betrachtung der Rolle verschiedener Einflussfaktoren bei Patienten*innen nach hemisphärischen Läsionen im Allgemeinen. (1) Das Verständnis um das neuroplastische Potenzial und seine tatsächliche Auswirkung auf die Funktionalität sind von enormer Bedeutung für posttraumatische und postoperative Prognoseabschätzungen sowie prä-operative Indikationsstellungen für Patienten*innen mit zerebraler Schädigung. Für

Patienten*innen mit einem geplanten Hemisphärotomie-Eingriff aufgrund von therapierefraktärer Epilepsie könnte, den obenerwähnten Schlaganfall-Studien anschließend, präoperativ eine nicht-invasive Hirnstimulation erprobt werden. Analog zu den beschriebenen Studiendesigns könnte durch Herabregulierung ipsiläsioneller und Hochregulierung kontraläsioneller Aktivität das Ausmaß des regenerativen Potenzials identifiziert und Aussichten auf zukünftige funktionelle Einschränkungen oder Erhaltungschancen gegeben werden. Zusätzlich würden Langzeitstudien mit hemisphärotomierten Patienten*innen in Hinblick auf die funktionale Entwicklung, sowie die Veränderung der bildgebenden Parameter im Zeitverlauf, weitere Aufschlüsse über die neuronale Plastizität geben. (2) Die Faktoren, die nach hemisphärischen Läsionen die Veränderung der weißen Substanz mitbeeinflussen, sollten nicht minder Berücksichtigung in zukünftigen Analysen finden. Hier gilt es, ihre Auswirkung auf FA-Wert-Veränderungen und den Effekt einer parallelen Einwirkung genauer zu untersuchen. Insbesondere stellt sich nach Anschauung unserer Ergebnisse die Frage, inwieweit der Einfluss anderer Faktoren durch die Hemisphärotomie maskiert wird. Bislang wurden eine höhere Anfallsrate sowie eine stärkere medikamentöse Behandlung mit Antiepileptika meist mit einer niedrigen FA in Verbindung gebracht (Holt et al., 2011; Jehi, 2017). Es wäre anzunehmen, dass Hemisphärotomiepatienten*innen hiervon betroffen sind, da der Eingriff eine Therapierefraktarität voraussetzt, doch konnten wir in der kontraläsionellen Hemisphäre nur eine FA-Werterhöhung finden, so dass die Effekte von Anfallsrate und Medikation maskiert zu sein scheinen. Andererseits konnten wir bei der Differenzierung des Krankheitseintritts (Vergleich zwischen *early-onset* und *late-onset*) innerhalb der Hemisphärotomie Gruppe Anzeichen auf FA-Unterschiede finden. Eine Berücksichtigung oder spezifische Untersuchung der Einflussfaktoren in weiteren Studien könnte hierzu Aufschluss geben.

Durch die neuroradiologischen Möglichkeiten zur Untersuchung von Patienten*innen mit hemisphärischen Läsionen, ohne und mit Behandlung durch Hemisphärotomie, erhalten wir einen nie dagewesenen Einblick in das neuroplastische Potenzial des menschlichen Gehirns. Jede*r Patient*in mit einer hemisphärischen Läsion, insbesondere für den*die ein Eingriff durch Hemisphärotomie geplant ist, sollte in Langzeitstudien begleitet werden, um die Mechanismen der neuronalen Plastizität weiter zu entschlüsseln. Zugleich stehen wir als Ärzte*innen und Wissenschaftler*innen in der Verantwortung, die uns zur Verfügung stehenden klinischen und bildgebenden Daten akribisch zu analysieren, um

Regenerationspotenzial und Prognose der einzelnen Patienten*innen abschätzen und Ansatzpunkte für zukünftige, therapeutische Interventionen identifizieren zu können.

1.5 Zusammenfassung

In unserer Studie fanden wir mittels TBSS-Analyse bei Patienten*innen mit frühkindlichen Hirnläsionen, die aufgrund einer therapierefraktären Epilepsie einer Hemisphärotomie unterzogen wurden höhere FA-Werte als bei gesunden Kontrollprobanden*innen. Bei Patienten*innen mit frühkindlichen Hirnläsionen ohne chirurgische Intervention zeigten sich dagegen niedrigere FA-Werte als bei Gesunden. Die Unterschiede in den FA-Werten der kontraläsionellen Hemisphäre liefern Hinweise auf verschiedene Kompensationsmechanismen zwischen den Gruppen und ließen sich durch den Ausfall, beziehungsweise das Fortbestehen interhemisphärischer inhibitorischer Einflüsse erklären. Die Hemisphärotomie führt durch Diskonnektierung der geschädigten Hemisphäre zu einer Unterbindung inhibitorischer Einflüsse auf die kontraläsionelle Hemisphäre. Die in der Hemisphärotomie-Gruppe gefundenen höheren FA-Werte geben Grund zur Annahme, dass durch den Eingriff das neuroplastische Potenzial in der kontraläsionellen Hemisphäre wirksam gemacht werden kann und eine Reorganisation möglich ist. Bei einem Fortbestehen inhibitorischer Einflüsse, wie es bei Patienten*innen ohne Hemisphärotomie der Fall ist, scheint eine kontraläsionelle Reorganisation verhindert. Stattdessen vermag es hier zu einer sekundären Degeneration im Sinne einer Diachisis kommen, die Ausdruck in den niedrigeren FA-Werten bei den Patienten*innen findet. Unter Berücksichtigung der obengenannten Limitierungen der Studie kann angenommen werden, dass die Hemisphärotomie einen Stimulus für eine Reorganisation in der kontraläsionellen Hemisphäre liefert und das neuroplastische Potenzial in dieser Hemisphäre demaskiert.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316–329

Alotaibi F, Albaradie R, Almubarak S, Baeesa S, Steven DA, Girvin JP. Hemispherotomy for Epilepsy: The Procedure Evolution and Outcome. *Can J Neurol Sci* 2021; 48: 451–463

Andersson JLR, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration aka Spatial normalization: FMRIB Technical Report TR07JA2 2007; Online: www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja2/tr07ja2.pdf
(abgerufen am 17.08.2022)

Bach M, Laun FB, Leemans A, Tax CMW, Biessels GJ, Stieltjes B, Maier-Hein KH. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage* 2014; 100: 358–369

Backens M. Grundlagen und Technik der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung und der Diffusions-Tensor-Bildgebung. *Radiologe* 2015; 55: 762–770

Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, Dant CC, Reiss AL. White Matter Development During Childhood and Adolescence: A Cross-sectional Diffusion Tensor Imaging Study. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1848–1854

Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, Sherman EMS, Hendson G, Steinbok P. Hemispheric Surgery in Children with Refractory Epilepsy: Seizure Outcome, Complications, and Adaptive Function. *Epilepsia* 2007; 48: 133–140

Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435–455

Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1148–1150

Bernhardi R von, Eugenín-Von Bernhardi L, Eugenín J. What Is Neural Plasticity? *Adv Exp Med Biol* 2017; 1015: 1–15

Boddington LJ, Reynolds JNJ. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation. *Brain Stimul* 2017; 10: 214–222

Buetefisch CM. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Front Neurol* 2015; 6: 214

- Bulteau C, Jambaqué I, Chiron C, Rodrigo S, Dorfmüller G, Dulac O, Hertz-Pannier L, Noulhiane M. Language plasticity after hemispherotomy of the dominant hemisphere in 3 patients: Implication of non-linguistic networks. *Epilepsy Behav* 2017; 69: 86–94
- Casula EP, Pellicciari MC, Bonni S, Spanò B, Ponzo V, Salsano I, Giulietti G, Martino Cinnera A, Maiella M, Borghi I, Rocchi L, Bozzali M, Sallustio F, Caltagirone C, Koch G. Evidence for interhemispheric imbalance in stroke patients as revealed by combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Hum Brain Mapp* 2021; 42: 1343–1358
- Chieffo R, Inuggi A, Straffi L, Coppi E, Gonzalez-Rosa J, Spagnolo F, Poggi A, Comi G, Comola M, Leocani L. Mapping Early Changes of Cortical Motor Output after Subcortical Stroke: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Brain Stimul* 2013; 6: 322–329
- Choi JT, Vining EPG, Mori S, Bastian AJ. Sensorimotor function and sensorimotor tracts after hemispherectomy. *Neuropsychologia* 2010; 48: 1192–1199
- Crofts JJ, Higham DJ, Bosnell R, Jbabdi S, Matthews PM, Behrens TEJ, Johansen-Berg H. Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *Neuroimage* 2011; 54: 161–169
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002; 543: 317–326
- Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology* 1990; 40: 332–339
- Dodd KC, Nair VA, Prabhakaran V. Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 469
- Engelhardt E, Mota Gomes M da. Shock, diaschisis and von Monakow. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 487–489
- Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth Ø, Larsen VA, Walhovd KB. Memory Training Impacts Short-Term Changes in Aging White Matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2390–2406

- Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M, Miller S. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 2001; 57: 1543–1554
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525–546
- Finger S, Koehler PJ, Jagella C. The Monakow Concept of Diaschisis: Origins and Perspectives. *Arch Neurol* 2004; 61: 283–288
- Garbuzova-Davis S, Rodrigues MCO, Hernandez-Ontiveros DG, Tajiri N, Frisina-Deyo A, Boffeli SM, Abraham JV, Pabon M, Wagner A, Ishikawa H, Shinozuka K, Haller E, Sanberg PR, Kaneko Y, Borlongan CV. Blood-Brain Barrier Alterations Provide Evidence of Subacute Diaschisis in an Ischemic Stroke Rat Model. *PLoS One* 2013; 8: 63553
- Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, Ishii K, Cohen LG, Hallett M. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791–808
- Grefkes C, Fink GR. Noninvasive brain stimulation after stroke: it is time for large randomized controlled trials! *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 714–720
- Guzzetta A, Bonanni P, Biagi L, Tosetti M, Montanaro D, Guerrini R, Cioni G. Reorganization of the somatosensory system after early brain damage. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 1110–1121
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shio Y, Uesugi H, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001; 531: 849–859
- Herting MM, Maxwell EC, Irvine C, Nagel BJ. The impact of sex, puberty, and hormones on white matter microstructure in adolescents. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1979–1992
- Holt RL, Provenzale JM, Veerapandiyan A, Moon WJ, Bellis MD de, Leonard S, Gallentine WB, Grant GA, Egger H, Song AW, Mikati MA. Structural connectivity of the frontal lobe in children with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 65–70

Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006; 5: 708–712

Jahanshad N, Lee AD, Barysheva M, McMahon KL, Zubicaray GI de, Martin NG, Wright MJ, Toga AW, Thompson PM. Genetic influences on brain asymmetry: A DTI study of 374 twins and siblings. *Neuroimage* 2010; 52: 455–469

Jäncke L. The plastic human brain. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 521–538

Jehi L. Searching for Autoimmune Epilepsy: Why, Where, and When? *Epilepsy Curr* 2017; 17: 363–364

Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage* 2012; 62: 782–790

Johansen-Berg H, Behrens TEJ. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 379–385

Kennard MA. Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *Am J Physiol* 1936; 115: 138–146

Kim J, Park E-K, Shim K-W, Kim DS. Hemispherotomy and Functional Hemispherectomy: Indications and Outcomes. *J Epilepsy Res* 2018; 8: 1–5

Kolk NM van der, Boshuisen K, Empelen R van, Koudijs SM, Staudt M, Rijen PC van, Nieuwenhuizen O van, Braun KPJ. Etiology-specific differences in motor function after hemispherectomy. *Epilepsy Res* 2013; 103: 221–230

Krägeloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Experimental Neurology* 2004; 190: S84–S90

Krägeloh-Mann I, Lidzba K, Pavlova MA, Wilke M, Staudt M. Plasticity during Early Brain Development Is Determined by Ontogenetic Potential. *Neuropediatrics* 2017; 48: 66–71

Küpper H, Kudernatsch M, Pieper T, Groeschel S, Tournier JD, Raffelt D, Winkler P, Holthausen H, Staudt M. Predicting hand function after hemidisconnection. *Brain* 2016; 139: 2456–2468

- Landi SM, Baguear F, Della-Maggiore V. One week of motor adaptation induces structural changes in primary motor cortex that predict long-term memory one year later. *J Neurosci* 2011; 31: 11808–11813
- Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage* 2012; 60: 340–352
- Lin Y, Harris DA, Curry DJ, Lam S. Trends in outcomes, complications, and hospitalization costs for hemispherectomy in the United States for the years 2000-2009. *Epilepsia* 2015; 56: 139–146
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010; 75: 2176–2184
- Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting Functional Motor Potential in Chronic Stroke Patients Using Diffusion Tensor Imaging. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1040–1051
- Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A. Motor Cortical Disinhibition During Early and Late Recovery After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 396–403
- Marras CE, Granata T, Franzini A, Freri E, Villani F, Casazza M, Curtis M de, Ragona F, Ferroli P, D'Incerti L, Pincherle A, Spreafico R, Broggi G. Hemispherotomy and functional hemispherectomy: Indications and outcome. *Epilepsy Res* 2010; 89: 104–112
- Monakow C von. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. Wiesbaden: JF Bergmann, 1914: 7–61
- Moosa ANV, Gupta A, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwani D, Wyllie E, Kotagal P, Bingaman W. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology* 2013; 80: 253–260
- Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, Hua K, Faria A v., Mahmood A, Woods R, Toga AW, Pike GB, Rosa-Neto P, Evans A, Zhang J, Huang H, Miller MI, Zijdenbos P, Paus T, Mazziotta J. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage* 2008; 40: 570–582

Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400–409

Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 861–872

Nagasawa H, Kogure K, Fujiwara T, Itoh M, Ido T. Metabolic disturbances in exo-focal brain areas after cortical stroke studied by positron emission tomography. *J Neurol Sci* 1994; 123: 147–153

Nagy SA, Vranesics A, Varga Z, Csabai D, Bruszt N, Bali ZK, Perlaki G, Hernádi I, Berente Z, Miseta A, Dóczy T, Czéh B. Stress-Induced Microstructural Alterations Correlate With the Cognitive Performance of Rats: A Longitudinal in vivo Diffusion Tensor Imaging Study. *Front Neurosci* 2020; 14: 474

Nathan PW, Smith MC, Deacon P. The corticospinal tracts in man: Course and location of fibres at different segmental levels. *Brain* 1990; 113: 303–324

Pierpaoli C, Walker L, Irfanoglu MO, Barnett A, Basser P, Chang L-C, Koay C, Pajevic S, Rohde G, Sarlls J, Wu M. TORTOISE: an integrated software package for processing of diffusion MRI data. *ISMRM 18th Annual Meeting 2010*. 1597

Puig J, Blasco G, Schlaug G, Stinear CM, Daunis-i-Estadella P, Biarnes C, Figueras J, Serena J, Hernández-Pérez M, Alberich-Bayarri A, Castellanos M, Liebeskind DS, Demchuk AM, Menon BJ, Thomalla G, Nael K, Wintermark M, Pedraza. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology* 2017; 59: 343–351

Radak D, Katsiki N, Resanovic I, Jovanovic A, Sudar-Milovanovic E, Zafirovic S, Mousad SA, Isenovic ER. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 115–122

Rüber T, Elger CE, Weber B. Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Tractography. In: Reuter M, Montag C, Hrsg. *Neuroeconomics*. Berlin – Heidelberg: Springer, 2016: 411–442

Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology* 2012; 79: 515–522

- Salat DH, Tuch DS, Greve DN, Kouwe AJW van der, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Diana Rosas H, Dale AM. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1215–1227
- Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, Makris N. Microstructural Status of Ipsilesional and Contralesional Corticospinal Tract Correlates with Motor Skill in Chronic Stroke Patients. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3461–3474
- Schlaug G. Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog Brain Res* 2015; 217: 37–55
- Schramm J. Hemispherectomy techniques. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 37: 113–134
- Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, Rossini PM. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896–1907
- Smith SM. Fast Robust Automated Brain Extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 143–155
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487–1505
- Song J, Nair VA, Young BM, Walton LM, Nigogosyan Z, Remsik A, Tyler ME, Farrar-Edwards D, Caldera KE, Sattin JA, Williams JC, Prabhakaran V. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 195
- Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. *NMR Biomed* 2002; 15: 561–569
- Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat* 2010; 217: 469–474
- Staudt M, Grodd W, Gerloff C, Erb M, Stitz J, Krägeloh-Mann I. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: A TMS and fMRI study. *Brain* 2002a; 125: 2222–2237

- Staudt M, Lidzba K, Grodd W, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: Functional MRI topography. *Neuroimage* 2002b; 16: 954–967
- Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. Primary Motor Cortex Excitability During Recovery After Stroke: Implications for Neuromodulation. *Brain Stimul* 2015; 8: 1183–1190
- Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K. Gray and White Matter Asymmetries in Healthy Individuals Aged 21–29 Years: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 1762–1773
- Thomalla G, Glauche V, Weiller C, Röther J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 266–268
- Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the ‘affected’ and ‘unaffected’ hemispheres in human stroke. *Brain* 1998; 121: 1–8
- Vargha-Khadem F, Carr LJ, Isaacs E, Brett E, Adams C, Mishkin M. Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain* 1997; 120: 159–182
- Welniarz Q, Dusart I, Roze E. The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders. *Dev Neurobiol* 2017; 77: 810–829
- Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, Parker GJM, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 269–272
- Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 2014; 92: 381–397
- Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of Brain MR Images Through a Hidden Markov Random Field Model and the Expectation-Maximization Algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20: 45–57

2. Veröffentlichung



Contralesional White Matter Alterations in Patients After Hemispherotomy

Jennifer Gaubatz^{1†}, Conrad C. Prillwitz^{1†}, Leon Ernst¹, Bastian David¹, Christian Hoppe¹, Elke Hattingen², Bernd Weber³, Hartmut Vatter⁴, Rainer Surges¹, Christian E. Elger¹ and Theodor Rüber^{1,5,6*}

¹Department of Epileptology, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany, ²Department of Neuroradiology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, ³Institute for Experimental Epileptology and Cognition Research, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany, ⁴Department of Neurosurgery, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany, ⁵Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main, Department of Neurology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, ⁶Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Filippo Brighina,
University of Palermo, Italy

Reviewed by:

Xiaolan Xia,
Taiyuan University of Technology,
China
Zhen Yuan,
University of Macau, China

***Correspondence:**

Theodor Rüber
theodor.rueber@ukbonn.de

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to Brain
Imaging and Stimulation, a section of
the journal *Frontiers in Human
Neuroscience*

Received: 18 November 2019

Accepted: 12 June 2020

Published: 07 July 2020

Citation:

Gaubatz J, Prillwitz CC, Ernst L,
David B, Hoppe C, Hattingen E,
Weber B, Vatter H, Surges R,
Elger CE and Rüber T (2020)
Contralesional White Matter
Alterations in Patients After
Hemispherotomy.
Front. Hum. Neurosci. 14:262.
doi: 10.3389/fnhum.2020.00262

Cerebral lesions may cause degeneration and neuroplastic reorganization in both the ipsi- and the contralesional hemisphere, presumably creating an imbalance of primarily inhibitory interhemispheric influences produced *via* transcallosal pathways. The two hemispheres are thought to mutually hamper neuroplastic reorganization of the other hemisphere. The results of preceding degeneration and neuroplastic reorganization of white matter may be reflected by Diffusion Tensor Imaging-derived diffusivity parameters such as fractional anisotropy (FA). In this study, we applied Diffusion Tensor Imaging (DTI) to contrast the white matter status of the contralesional hemisphere of young lesioned brains with and without contralateral influences by comparing patients after hemispherotomy to those who had not undergone neurosurgery. DTI was applied to 43 healthy controls (26 females, mean age \pm SD: 25.07 \pm 11.33 years) and two groups of in total 51 epilepsy patients with comparable juvenile brain lesions (32 females, mean age \pm SD: 25.69 \pm 12.77 years) either after hemispherotomy (30 of 51 patients) or without neurosurgery (21 of 51 patients), respectively. FA values were compared between these groups using the unbiased tract-based spatial statistics approach. A voxel-wise ANCOVA controlling for age at scan yielded significant group differences in FA. A *post hoc t*-test between hemispherotomy patients and healthy controls revealed widespread supra-threshold voxels in the contralesional hemisphere of hemispherotomy patients indicating comparatively higher FA values ($p < 0.05$, FWE-corrected). The non-surgery group, in contrast, showed extensive supra-threshold voxels indicating lower FA values in the contralesional hemisphere as compared to healthy controls ($p < 0.05$, FWE-corrected). Whereas lower FA values are suggestive of pronounced contralesional degeneration in the non-surgery group, higher FA values in the hemispherotomy group may be interpreted as a result of preceding plastic remodeling. We conclude that, whether juvenile brain lesions are associated with contralesional degeneration or reorganization partly depends on the

ipsilesional hemisphere. Contralesional reorganization as observed in hemispherotomy patients was most likely enabled by the complete neurosurgical deafferentation of the ipsilesional hemisphere and, thereby, the disinhibition of the neuroplastic potential of the contralesional hemisphere. The main argument of this study is that hemispherotomy may be seen as a major plastic stimulus and as a prerequisite for contralesional neuroplastic remodeling in patients with juvenile brain lesions.

Keywords: hemispherotomy, DTI, TBSS, juvenile brain lesion, plasticity

INTRODUCTION

Cerebral lesions may cause two types of structural changes in the brain: degeneration and neuroplastic reorganization (Rossini et al., 2003; Murphy and Corbett, 2009; Dodd et al., 2017). Both degeneration and neuroplastic reorganization can occur in the ipsilesional hemisphere or the contralesional, intact hemisphere (Buettel, 2015; Dodd et al., 2017). The concept that neuroplastic reorganization occurs in the contralesional hemisphere is particularly intriguing, as it entails the idea that one hemisphere can compensate for the losses of the other. However, this idea gets complicated by the primarily inhibitory interhemispheric influences produced via transcallosal pathways (Ferber et al., 1992; Murase et al., 2004). It has been implied that inhibitory influences from the ipsilesional hemisphere hamper successful neuronal reorganization of the contralesional hemisphere and, thereby, prevent compensatory functional reorganization (Manganotti et al., 2008; Chieffo et al., 2013). In patients after hemispherotomy, the influence of the ipsilesional hemisphere on the contralesional hemisphere is completely removed: hemispherotomy is a hemispheric disconnection procedure indicated as a neurosurgical *ultima ratio* option in the treatment of selected patients with medically therapy-refractory focal epilepsy (Schramm, 2002). It has been discussed to which degree the hemispherotomy is a stimulus for neuroplastic reorganization in addition to the underlying lesion, conceivably causing structural white matter alterations (Shimizu et al., 2002; Choi et al., 2010; Nelles et al., 2015; Küpper et al., 2016). The results of preceding degeneration and neuroplastic reorganization of white matter may be reflected by Diffusion Tensor Imaging (DTI). In DTI, the MR signal is sensitized to the water diffusion rate. Directional diffusion is described as anisotropic, while directionally unrestricted diffusion is described as isotropic. DTI datasets may be used to model the underlying diffusivity characteristics in each voxel. The most common three-dimensional model mapping of anisotropic (and isotropic) diffusion is the diffusion tensor (Basser et al., 1994a,b). The most commonly used scalar DTI measure is fractional anisotropy (FA; Werring et al., 2000; Beaulieu, 2002; Puig et al., 2017). Importantly, FA may inform investigators about the microstructural white matter status. In this study, we used DTI to evaluate contralesional white matter changes after extended unilateral early brain lesions in the absence or presence of the ipsilesional hemisphere by comparing epilepsy patients who had undergone transsylvian functional hemispherotomy

(hemispherotomy group) to nonsurgical patients with similar pathologies (non-surgery group). Thereby, the influence of the hemispherotomy on the plastic reorganization of the ipsilesional hemisphere could be estimated. Also, a group of healthy controls was examined. We hypothesized, that neuroplastic reorganization as indicated by higher FA could be observed in both patient groups, but was more pronounced in the hemispherotomy group, and within this group, in patients with earlier disease onset.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Fifty-one epilepsy patients (32 females, mean age \pm SD: 25.69 ± 12.77 years) with early acquired brain lesions (24 left-sided) and 43 age-matched healthy controls (26 females, mean age \pm SD: 25.07 ± 11.33 years) with no history of neurologic or psychiatric disorders were included in this study. For the hemispherotomy group, inclusion criteria were the following: (1) treatment at the Department of Epileptology at the University of Bonn Medical Center between 1992 and 2014; (2) transsylvian functional hemispherotomy (Schramm et al., 2001) at the Department of Neurosurgery at the University of Bonn Medical Center; (3) onset of pathology and diagnosed epilepsy before the age of 8 years; (4) damage to the corticospinal system and impaired motor function; and (5) ability to undergo MR-scanning. For the non-surgery group, the inclusion criteria were the following: (1) treatment at the Department of Epileptology at the University of Bonn Medical Center between 1992 and 2014; (2) no neurosurgical procedure in patient history; (3) onset of pathology and diagnosed epilepsy before the age of 8 years; (4) damage to the corticospinal system and impaired motor function; and (5) ability to undergo MR-scanning. Thirty of the 51 patients met the inclusion criteria of the hemispherotomy group. They underwent transsylvian functional hemispherotomy at mean age 14.23 years as a treatment for pharmacoresistant epilepsy and were examined postoperatively (19 females, 16 left-sided, mean age \pm SD: 23.03 ± 9.71 years). Twenty five patients of the hemispherotomy group were also analyzed as part of a previously published study (Gaubatz et al., 2020). Twenty-one patients met the inclusion criteria of the non-surgery group (13 females, eight left-sided, mean age \pm SD: 29.43 ± 15.69 years). Twenty-seven of the whole group of 51 patients suffered from perinatal strokes or intracranial hemorrhages resulting in porencephaly, 12 patients

were diagnosed with Rasmussen- and other encephalitides, nine patients presented neurodevelopmental disorders such as hemimegalencephaly, Sturge–Weber syndrome, polymicrogyria, or schizencephaly, two patients showed early tumor lesions and there was one patient with stroke in early childhood. In a second step, the hemispherotomy group was further divided into two subgroups according to the onset of their pathology. A cut-off age of 6 months was chosen to distinguish between an early and a late-onset subgroup (with all porencephaly patients being part of the early-onset group). The characteristics of all patients are specified in **Table 1**. The study was approved by the local Institutional Review Board and all participants and/or their legal guardians gave written informed consent.

Image Acquisition

Magnetic resonance imaging data was acquired using a 3T Magnetom Trio (Siemens Healthineers). T1, T2 and DTI data were collected for all patients and healthy controls. As part of a scanner update, a new head coil was implemented in October 2014 leading to minimal changes in sequence parameters: all scans acquired before the scanner update were run with an eight-channel-coil and a scanning routine containing a 3D MPRAGE sequence (resolution = $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$, TR = 1,570 ms, TE = 3.42 ms, flip angle = 15°), a 3D T2-weighted sequence (resolution = $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$, TR = 3,200 ms, TE = 455 ms, flip angle = 120°), and a single-shot diffusion-weighted sequence (resolution = $1.72 \times 1.72 \times 1.7 \text{ mm}^3$, TR = 12,000 ms, TE = 100 ms, flip angle = 90°) with 60 diffusion-encoding directions and a *b*-value of $1,000 \text{ s/mm}^2$ as well as six baseline volumes with a *b*-value of 0 s/mm^2 . Sequences acquired after the scanner update were run with a 32-channel head-coil equally including a MPRAGE sequence (resolution = $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$, TR = 1,660 ms, TE = 2.54 ms, flip angle = 9°), T2-weighted sequence (resolution = $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$, TR = 3,200 ms, TE = 401 ms, flip angle = 120°), and a single-shot diffusion-weighted sequence (resolution $1.72 \times 1.72 \times 1.7 \text{ mm}^3$, TR = 9,000 ms, TE = 87 ms, flip angle = 90°) with 60 diffusion-encoding directions and a *b*-value of $1,000 \text{ s/mm}^2$ as well as six baseline volumes with a *b*-value of 0 s/mm^2 .

Preprocessing

Preprocessing was run using FMRIB's Software Library 5.0 (Jenkinson et al., 2012) and the Tolerable Obsessive Registration and Tensor Optimization Indolent Software Ensemble (TORTOISE; Pierpaoli et al., 2010). In a first step, T1- and T2-weighted volumes were brain extracted (Smith, 2002) and corrected for intensity inhomogeneities (Zhang et al., 2001). As extensive lesions, as present in our study group, tend to bias the normalization process, individual masks covering compromised structures of the lesional hemisphere were manually drawn on the T1-weighted volumes. By inverting those masks, only healthy tissue was considered during the computation of all inter-individual transformations. Thus, T1-weighted volumes were normalized to the Montreal Neurological Institute template (MNI152 nonlinear, 6th generation, 1 mm resolution) using

linear and non-linear registration (Jenkinson and Smith, 2001). For DTI volumes, susceptibility-induced geometric distortions were corrected using constrained registration (Bhushan et al., 2012) on the same step as motion and eddy current correction. Diffusion tensors were fitted to each voxel in the corrected DTI data and FA was calculated. Finally, the mean of each patients' six *b*0 baseline volumes was calculated as a reference image for a boundary-based registration (BBR) to the respective T1-weighted volume.

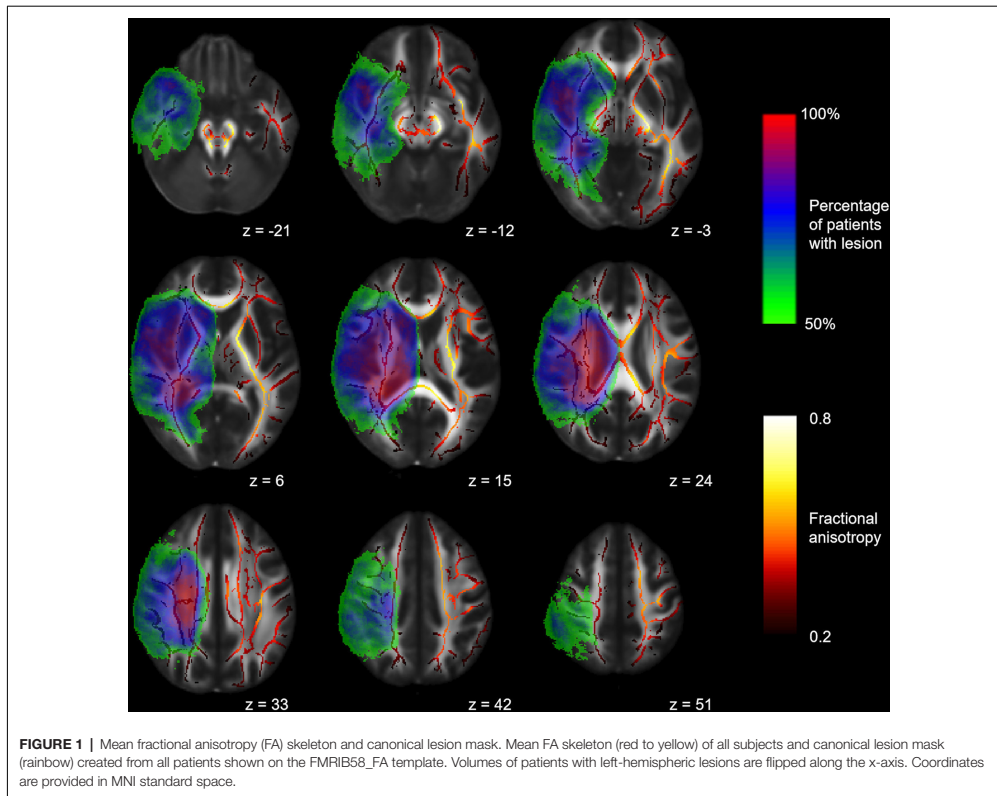
TBSS

Here, we opted to analyze our datasets using tract-based spatial statistics (TBSS; Smith et al., 2006). TBSS is part of the FMRIB's Software Library 5.0 and has been developed to face two of the biggest challenges of conventional voxel-wise analysis in DTI analysis: multiple comparison and alignment. In TBSS, voxel-wise analysis is constrained to the FA skeleton, which represents the centers of all white matter tracts common to the study group (Andersson et al., 2007a,b). This FA skeleton is applied to mitigate any residual misalignment after a common mapping function has been applied. In the standard processing pipeline, individual FA maps are normalized applying a nonlinear transformation. Normalization describes the process of aligning an individual brain to a template brain using a special function. In the process of normalization, every voxel is assigned specific coordinates (Snook et al., 2007). After normalization, these coordinates are supposed to correspond to certain anatomical structures. At the end of successful normalization, all brains align well with each other. In the TBSS standard routine, a mean FA map (in standard space) is generated based on all normalized brains and used to create the white matter skeleton. Next, the skeleton is projected on the individual FA map but is deformed based on a local search for maximal FA values. Lastly, voxel-wise testing may be performed within the skeleton as described above. It is not surprising that the registration of healthy brains will never work perfectly, let alone the registration of lesioned brains. The general advice to create a study-specific template (Smith et al., 2006) would mean the following for our study: Non-linear transformation of each FA map to the "most representative" one of the group, affine-alignment to the MNI152 space and transformation of every image into $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$ MNI152 space by combining the warp-field to the target FA image with the affine transformation from that target to MNI152 space. However, since most brains of the patient group presented extensive lesions, a "most representative" image cannot be determined. Instead, each FA-map was transformed to MNI152 space by combining the above mentioned BBR-based registration of the individual mean *b*0 volume to the respective T1-weighted image with the warp-field aligning this T1-weighted image to MNI152 space. Volumes of patients with lesions in the left hemisphere were flipped along the x-axis, allowing voxel-wise comparisons within the healthy hemisphere of all patients. For between-group comparisons, the same proportions of healthy controls as in the patient groups, respectively, were flipped along the x-axis to exclude the effects of physiological brain asymmetry. Lesion masks were delineated manually on the individual T1 volumes in native space and controlled by

TABLE 1 | Overview: subjects.

Patients (n = 51)					
ID	Lesion Side	Hemispherotomy	Etiology	Age at scan (range)	Age at surgery (range)
Hemispherotomy group					
1	R	Yes	HMEG	10–14	0–4
2	L	Yes	Encephalitis*	10–14	5–9
3	L	Yes	HMEG	25–29	5–9
4	L	Yes	Porencephaly	15–19	10–14
5	R	Yes	Porencephaly	15–19	15–19
6	L	Yes	Porencephaly	20–24	10–14
7	R	Yes	Encephalitis*	45–49	30–34
8	L	Yes	HMEG	15–19	0–4
9	L	Yes	Encephalitis*	15–19	10–14
10	L	Yes	Encephalitis*	20–24	15–19
11	L	Yes	Porencephaly	15–19	10–14
12	L	Yes	Porencephaly	20–24	15–19
13	L	Yes	Porencephaly	20–24	10–14
14	R	Yes	ICH	25–29	15–19
15	L	Yes	Porencephaly	20–24	5–9
16	L	Yes	Encephalitis*	20–24	15–19
17	R	Yes	SWS	20–24	0–4
18	L	Yes	Porencephaly	15–19	5–9
19	R	Yes	Porencephaly	20–24	10–14
20	R	Yes	Porencephaly	35–39	25–29
21	R	Yes	Encephalitis*	10–14	5–9
22	R	Yes	Porencephaly	15–19	15–19
23	R	Yes	Polymicrogyria	20–24	10–14
24	R	Yes	Encephalitis*	30–34	25–29
25	R	Yes	HMEG	15–19	0–4
26	L	Yes	Porencephaly	40–44	30–34
27	L	Yes	Encephalitis*	10–14	10–14
28	R	Yes	Encephalitis*	30–34	5–9
29	L	Yes	Porencephaly	45–49	45–49
30	R	Yes	Tumor	25–29	25–29
mean ± SD	16 left			23.03 ± 9.71	14.23 ± 11.01
Non-surgery group					
31	L	No	Porencephaly	30–34	-
32	L	No	Porencephaly	60–64	-
33	R	No	Porencephaly	10–14	-
34	R	No	Porencephaly	60–64	-
35	R	No	Encephalitis*	30–34	-
36	R	No	Stroke*	25–29	-
37	R	No	Porencephaly	45–49	-
38	L	No	Polymicrogyria	20–24	-
39	L	No	Porencephaly	10–14	-
40	L	No	Porencephaly	20–24	-
41	R	No	Encephalitis*	45–49	-
42	L	No	Porencephaly	25–29	-
43	R	No	Polymicrogyria	20–24	-
44	R	No	Encephalitis*	15–19	-
45	R	No	Porencephaly	15–19	-
46	L	No	Porencephaly	25–29	-
47	R	No	Porencephaly	45–49	-
48	R	No	Schizencephaly	20–24	-
49	R	No	Porencephaly	30–34	-
50	L	No	Porencephaly	15–19	-
51	R	No	Tumor	10–14	-
mean ± SD	8 left			29.43 ± 15.69	
All Patients					
mean ± SD	24 left	30 yes		25.69 ± 12.77	
Healthy controls (n = 43)					
mean ± SD				25.07 ± 11.33	

Abbreviations: F, female; M, male; L, left; R, right; HMEG, Hemimegalencephaly; ICH, intracranial hemorrhage; SWS, Sturge–Weber syndrome. Etiologies marked with an asterisk occurred after the age of 6 months and were considered as late-onset.

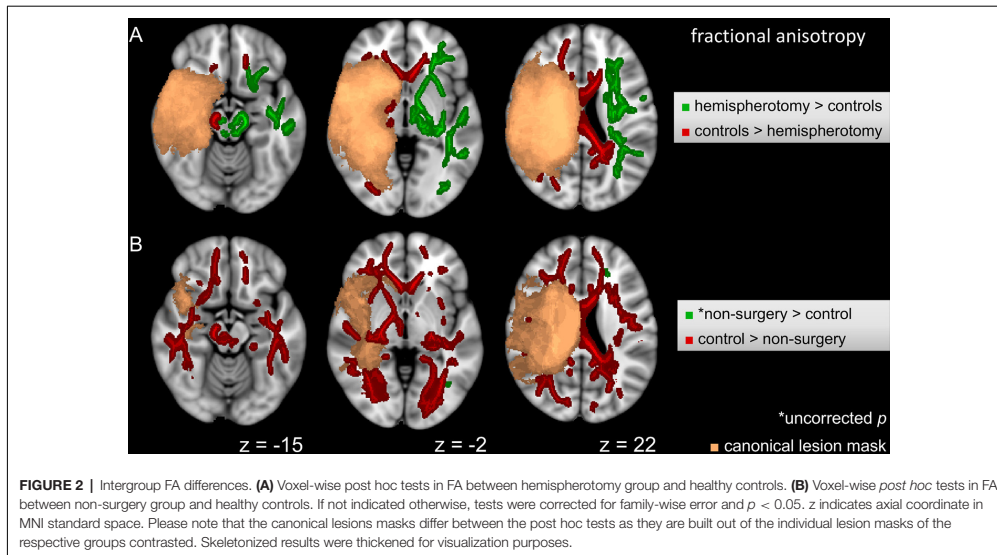


a second, independent rater. Normalized lesion masks were binarized and merged to create a canonical lesion mask. This canonical lesion mask was modified with a 50% threshold and used to restrain the TBSS skeleton in the lesional hemisphere to exclude deformed tissue structures from the analysis (see **Figure 1**).

Statistics

Statistical analyses were performed with FSL's tool for nonparametric permutation inference (Winkler et al., 2014). To test whether the FA values of the hemispherotomy group, the non-surgery group, and the healthy control group would show significant differences, we ran a one-factor, three-level analysis of covariance (ANCOVA). *Age at scan* and a variable indicating whether subjects had been scanned before or after the scanner update were both included as covariates. Directions of effects shown in the overall *F*-test were determined with three *post hoc* unpaired (two-sample) *t*-tests between all groups. Group effects in all *post hoc t*-tests were equally adjusted for *scanner update* and

age at scan. The anatomical location of resulting clusters was identified with the JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas (Mori et al., 2005). In a second approach, FA values were subjected to a two-sample unpaired *t*-test between subgroups of hemispherotomy patients with an early (21 patients, 13 females, mean age \pm SD: 23.29 ± 9.30 years) and late (nine patients, five females, mean age \pm SD: 25.11 ± 11.11 years) onset of pathology. *Scanner update* and *age at surgery* were distributed equally in both subgroups and, thus, had not to be adjusted for this model. Lastly, we performed a voxel-wise regression analysis to link the volume of the lesion masks to voxel-wise FA values. All analyses were run using Monte Carlo permutation tests with 10,000 permutations. As we performed voxel-wise testing, as many statistical tests as there are voxels in the white matter skeleton were carried out. To keep the conventional level of significance at 5% and to control for the number of false positives, results were corrected for family-wise error if not indicated otherwise. Threshold-free cluster enhancement was performed to avoid an arbitrary initial



cluster-forming threshold for final voxel-wise inference (Smith and Nichols, 2009). Resulting clusters were thickened to aid visualization.

RESULTS

Intergroup FA Differences

The voxel-wise ANCOVA controlling for scanner update and age at scan as covariates yielded significant effects of the group factor ($p < 0.05$): clusters were widely distributed in the contralesional hemisphere, whereas they only covered frontal areas and cerebral peduncle in the lesional hemisphere. Adjusting for scanner update and age at scan, FA values were subjected to two post hoc *t*-tests comparing the hemispherotomy group and the healthy control group (A) and the non-surgery group and the healthy control group (B). A: widespread clusters indicating higher FA values in hemispherotomized patients as compared to healthy controls were found primarily in the internal capsule, the external capsule, superior and posterior corona radiata, posterior thalamic radiations, and brainstem regions in the contralesional hemisphere ($p < 0.05$; see Figure 2A, green). In the ipsilesional hemisphere, clusters indicating comparatively higher FA values in the hemispherotomy group were only found in small parts of the brainstem (which had not been deafferented). Comparatively lower FA values in the hemispherotomy group were found in residual callosal pathways, in perilesional frontal and occipital regions as well as in the ipsilesional medullary pyramid (see Figure 2A, red). B: clusters indicating lower FA values in the non-surgery group as compared to healthy controls resembled those confirming

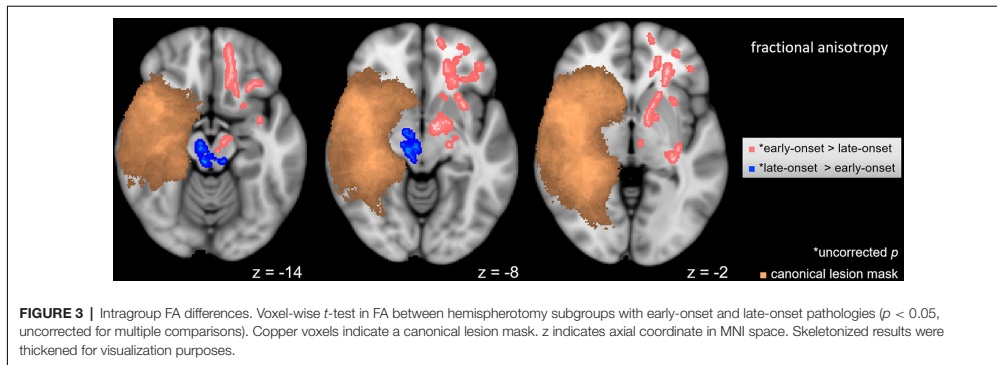
lower FA values of the hemispherotomy group as compared to healthy controls in A (Figure 2B, red). In B however, clusters were more widespread as they covered larger parts of the temporal and occipital lobes. Only very small clusters proving higher FA values in non-surgery patients as compared to healthy controls emerged in the contralesional hemisphere and did not survive correction for multiple comparisons (Figure 2B, green), whereas results of all other contrasts applied to show intergroup FA differences were corrected for family-wise error.

Intragroup FA Differences Within the Hemispherotomy Group

A voxel-wise *t*-test ($p < 0.05$) was used to determine differences between subgroups of hemispherotomy patients with early and late-onset of pathology. Patients with late-onset of pathology (>0.5 years old at onset) exhibited higher FA values in residual ipsilesional brainstem regions (Figure 3, blue), while patients with early onset of pathology (<0.5 years old at onset) presented higher FA values in frontal regions and within the corona radiata of the contralesional hemisphere (Figure 3, pink). Results of the intragroup comparison did not survive correction for multiple comparisons. The opposite contrasts did not yield significant results.

Association Between FA Alterations and Lesion Size

A voxel-wise regression analysis aiming to explain FA values by lesion size did not yield statistically significant results



($p > 0.45$), even when omitting a correction for multiple comparisons ($p > 0.10$).

DISCUSSION

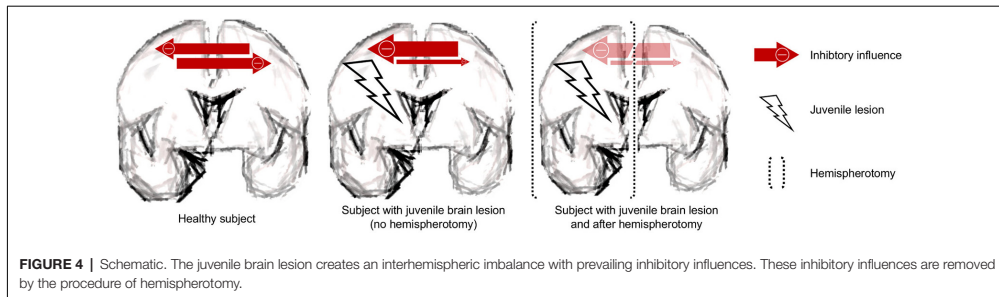
In this study, we contrast contralesional FA differences of two epilepsy patient groups with juvenile brain lesions after hemispherotomy and without neurosurgery. Our hypothesis was partly confirmed by the comparison between patients after hemispherotomy and healthy controls resulting in widespread supra-threshold voxels which indicated higher FA values and most likely extensive neuroplastic reorganization in the hemispherotomy group. However, the same comparison with the non-surgery group left us with widespread supra-threshold voxels indicating comparatively lower FA values, most likely indicating more pronounced degeneration in nonsurgical patients, which is not what we hypothesized. Hemispherotomy/the removal of ipsilesional influences seems to be a prerequisite for contralesional neuroplastic remodeling.

Contralesional White Matter Alterations With and Without Ipsilesional Influences

These results alone do not allow for definite inferences to be drawn, however, they yield insights when put in the context of previous studies. It is a common notion that changes in white matter microstructure happen within a genetically determined framework (Rüber et al., 2016). This framework changes across the lifespan leaving varying room for the white matter effects of the environment. DTI may detect even subtle white matter alterations, however, it remains challenging to specifically attribute these alterations to the influence of genetic factors, environment, or age (Rüber et al., 2016). It is a common notion that illness, aging and a loss of cognitive functions is associated with decreased FA values, whereas learning and rehabilitation are accompanied by increased FA values (Bengtsson et al., 2005; Landi et al., 2011; Engvig et al., 2012; Lebel et al., 2012; Zheng and Schlaug, 2015). Previous studies have been quite controversial concerning the role of the contralesional hemisphere in functional

recovery after extended unilateral brain lesions. It is easy to conceive that the contralesional hemisphere is the only possible compensator left in patients after hemispherotomy. In patients with unilateral brain lesions but without deafferentation, some imaging studies have found no signs of structural white matter affection of the contralesional hemisphere (Lindenberg et al., 2010a; Rüber et al., 2012), whereas others found DTI indices of contralesional structural reorganization partly correlating with the degree of motor recovery (Schaechter et al., 2009; Crofts et al., 2011). It should be noted that beside contralesional reorganization, also contralesional degeneration has been observed, most likely constituting the structural correlate of what has been termed diaschisis (von Monakow, 1914; Seitz et al., 1999): the post-lesional change of function constituted in brain areas remote from the anatomical site of damage.

Apart from our results, much speaks in favor of the underlying lesion being a powerful stimulus for neuroplastic reorganization: most convincingly, language organization is induced in the right hemisphere when the lesion has occurred to the left one (Staudt et al., 2002b). Furthermore, a large group of hemispherotomy patients shows unchanged motor scores directly after surgery (Choi et al., 2010; Küpper et al., 2016), while some groups reported even better postoperative motor skills after hemispherotomy (Shimizu et al., 2002; van der Kolk et al., 2013; Küpper et al., 2016). Also, patients with pre-operative mutism have anecdotally been reported to acquire speech after hemispherotomy (Vargha-Khadem et al., 1997; Bulteau et al., 2017; two non-published cases in our department). It can easily be seen how the neuroplastic reorganization of the contralesional hemisphere is hampered by the transcallosal inhibition. In an attempt to diminish interhemispheric imbalance, the ipsilesional hemisphere conceivably shows abnormal hyperexcitability. A recent transcranial magnetic stimulation (TMS) study suggests that the recovery of stroke patients is achieved by the excitability increase of the contralesional hemisphere (Stinear et al., 2015). Higher excitability of the ipsilesional hemisphere equals stronger inhibition of the contralesional hemisphere. The surgical deafferentation would, thus, result in



a disinhibition of the contralesional hemisphere allowing the contralesional hemisphere to undergo substantial neuroplastic reorganization (Shimizu et al., 2002). The hemispherotomy in that sense may allow unmasking of the plastic potential of the contralesional hemisphere by taking full advantage of what has been termed “degeneracy”—the ability of structurally nonidentical biological elements (like the two hemispheres) to exert the same function (Noppeney et al., 2004). See **Figure 4** for a schematic.

Degeneracy is a biological principle of paramount importance for post-lesional recovery. Additionally, neurorehabilitation may leverage the understanding of interhemispheric influences in the lesioned brain. A burgeoning body of evidence (Hummel and Cohen, 2006; Lindenberg et al., 2010b; Grefkes and Fink, 2016; Ladenbauer et al., 2017) from studies suggests that non-invasive brain stimulation such as transcranial direct current stimulation (tDCS) or TMS may enhance recovery. By downregulating the excitability of the contralesional hemisphere, by upregulating the excitability of the ipsilesional hemisphere or by combining both recoveries after stroke may be facilitated. Non-invasive brain stimulation has not been applied to hemispherotomy patients, however, our results inspire trials aimed at “preparing” patients for surgery by downregulating the ipsilesional hemisphere and anticipating the postoperative status.

Early vs. Late Onset of Pathology

The obtained effect of age at onset on FA values is in line with the previously mentioned idea that early brain lesions may lead to the reinforcement of uncrossed pyramidal tract of the ipsilesional hemisphere: the pyramidal tract is bilaterally organized at birth, but uncrossed connections are normally pruned around the age of one and a half years (Eyre et al., 2001). In patients with early lesions, these normally transient unilateral connections may be preserved (Staudt et al., 2002a) and the contralesional hemisphere overtakes motor function. The preservation of these connections is most likely reflected by comparatively higher FA values in the contralesional frontal lobe, whereas patients with late lesions had to recruit ipsilesional regions for functional compensation as indicated by comparatively higher FA values in the residual ipsilesional brainstem. As it is too late for

the preservation of the (contralesional) uncrossed pyramidal tract, the ipsilesional hemisphere itself has to compensate the lesion.

Limitations

However, one should be wary when interpreting our results concerning the fact that some variables known to influence the white matter status could not be controlled for: patients after hemispherotomy may not necessarily have larger lesions, however, it may be guessed that they have a higher seizure burden (which ultimately lead to the indication for hemispherotomy) and a higher antiepileptic drug load, both thought to lower FA values (Jehi, 2017). In the hemispherotomy group, however, comparatively higher FA values have been found. Another constraint of this study is set by the restrictive limits of DTI in the assessment of white matter microstructure. On a microstructural scale, the relation between DTI indices and their biological substrates remains to be elucidated. It is important to acknowledge that there is no “one-to-one association” between any DTI index and a single white matter component (Johansen-Berg and Rushworth, 2009). Distinct microstructural processes may lead to the same DTI observations since there is a coexistence of different biological substrates influencing each other (Cercignani and Gandini Wheeler-Kingshott, 2018). The findings of this study shall, thus, not directly be interpreted as correlates of distinct microstructural processes, but rather as indirect correlates of loss of function or recovery previously defined by previous studies. It is a limitation of this study, that no function-structure associations were shown. Furthermore, results of the subgroup-comparison were not corrected for multiple comparisons and we cannot overemphasize the fact that they should, thus, be interpreted with great caution. Lastly, the most important limitation of our study lies in the heterogeneity of the study groups. The number of patients with lesions in the left and the right hemisphere was not balanced and also there were several different etiologies present. Regarding the unbalanced lesion sides in the patient group, it should be noted that in this study, patient brains and an equal proportion of the respective control group were flipped along the x-axis as part of the preprocessing. While this step is inevitable for a joint analysis of the contralesional hemisphere,

it has been shown that the white matter architecture of the brain shows a left > right asymmetry in FA (Takao et al., 2011). In a DTI twin study (Jahanshad et al., 2010), 20% to 40% of FA brain asymmetry was even found to be genetically determined. The asymmetry of white matter architecture is being accounted for by flipping the equal proportion of the respective control group of healthy subjects, however, what we do not know is whether a left hemisphere changes differently after lesion/hemispherotomy occurs to the right hemisphere as compared to a right hemisphere after lesion/hemispherotomy occurs to the left one. Regarding the different pathologies in the patient groups (perinatal strokes or intracranial hemorrhages resulting in porencephaly = 27 patients, Rasmussen- and other encephalopathies = 12 patients, hemimegalencephaly, Sturge-Weber syndrome, polymicrogyria, or schizencephaly = 9 patients, early tumor lesions = 2 patients), it is likely that they will have different effects on white matter degeneration and reorganization. Whereas the lesion size does not seem to be influential on white matter diffusivity characteristics (as indicated by our regression analysis, see “Association Between FA Alterations and Lesion Size” section), the time onset of the lesion along with the lifespan surely is (as seen in the comparison between patients with early and late-onset pathology). While the concept of an all-decisive “critical phase” in early childhood with a later loss of plastic potential has been softened, partly due to imaging studies with older patients (Jäncke, 2009), the core of the so-called Kennard principle (Kennard, 1936) with a higher plastic potential in early childhood or adolescence still applies (Dennis, 2010). However, one has to keep in mind that hemispherotomy is a neurosurgical procedure extremely rarely performed. Between 100 and 160 yearly hemispherotomies/hemispherectomies have been estimated to be performed in the United States between 2000 and 2009 (Lin et al., 2015). It is, thus, extremely difficult to ascertain a homogenous group of hemispherotomy patients large enough to perform analyses with sufficient statistical power. It is also for this reason that we opted to use TBSS for the analysis of our datasets, as TBSS gains gain statistical power from the dimensionality reduction of projecting FA values on the white matter skeleton (Bach et al., 2014). While this fact explains our limitations, it does not overcome them. A future longitudinal study investigating how white matter microstructure changes before and after hemispherotomy would be one way to overcome some of the limitations of the current study.

CONCLUSION

Lower FA values unexpectedly found in the white matter infrastructure of the contralesional hemisphere of epilepsy patients with juvenile brain lesion when compared to healthy controls most likely reflect secondary degeneration and may constitute the structural correlate of diaschisis. This degeneration may be aggravated and neuroplastic reorganization in this hemisphere may be hindered by the inhibitory influence of the ipsilesional hemisphere produced *via* transcallosal pathways. The contrasting result of higher

FA values in the contralesional hemisphere in a group of patients with similar pathologies who had undergone hemispherotomy as compared to healthy controls may be interpreted as a correlate of preceding neuroplastic reorganization of the contralesional hemisphere. This reorganization has most likely been enabled by the lacking inhibitory influence of the ipsilesional hemisphere resulting in the disinhibition of the contralesional one. Our study probes models of interhemispheric balance by applying it to two patient groups with early brain lesions after and without hemispherotomy. The pattern of degenerative and plastic structural alterations is most likely a result of interhemispheric inhibition and, therefore, substantiates these models. We conclude, that the procedure of hemispherotomy should be seen as a major plastic stimulus for reorganization in the contralesional hemisphere. Complete disconnection of inhibitory influences from the ipsilesional hemisphere releases the full rehabilitative potential of the contralesional hemisphere for functional recovery in patients with extended unilateral lesions.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available as they contain information that could compromise the privacy of research participants.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Bonn. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JG, CP, EH, BW, HV, RS, CE, and TR contributed to the conception and design of the study. JG, CP, and LE organized the database. JG, LE, BD, and TR performed the statistical analysis. JG wrote the first draft of the manuscript. CH and TR wrote sections of the manuscript. EH, BW, HV, RS, CE, and TR gave administrative, technical or material support. EH, BW, HV, RS, CE, and TR supervised the study. All authors contributed to manuscript revision, read and approved the submitted version. JG and CP have contributed equally to this work.

FUNDING

Funded by the BONFOR research commission of the medical faculty of the University of Bonn (2015–6–08). JG and LE hold a promotion scholarship of the BonnNi graduate school funded by the Else-Kröner-Fresenius-Stiftung. CP holds a promotion scholarship of the BONFOR research commission of the medical faculty of the University of Bonn.

ACKNOWLEDGMENTS

Part of the results of this study was presented as a talk (“Contralesional white matter alterations with and without ipsilesional influences”) at the annual meeting of the German Neurological Society (DGN) 2018, which was held from October 30th to November 3rd in Berlin. We are grateful

for the kind support provided by the *Verein zur Förderung der Epilepsieforschung e.V.* We thank Ms. Laura Schinabeck (University of Bonn, Bonn, Germany) for technical assistance and Ms. Karen Wörmann and Ms. Nurida Boddenberg (Department of Epileptology, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany) for editing the manuscript for non-intellectual content.

REFERENCES

- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., Smith, S., and Andersson, J. (2007a). Non-linear optimisation FMRIB technical report TR07JA1. Available online at: <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja1/tr07ja1.pdf>.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., Smith, S., and Andersson, J. (2007b). Non-linear registration aka spatial normalisation FMRIB technical report TR07JA2. Available online at: <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja2/tr07ja2.pdf>.
- Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M. W., Biessels, G. J., Stieltjes, B., et al. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *NeuroImage* 100, 358–369. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.021
- Basser, P. J., Mattiello, J., and LeBihan, D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR Spin Echo. *J. Magn. Reson.* 103, 247–254. doi: 10.1006/jmrb.1994.1037
- Basser, P. J., Mattiello, J., and LeBihan, D. (1994b). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.* 66, 259–267. doi: 10.1017/cbo9780511544958.007
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed.* 15, 435–455. doi: 10.1002/nbm.782
- Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forsberg, H., and Ullén, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat. Neurosci.* 8, 1148–1150. doi: 10.1038/nn1516
- Bhushan, C., Haldar, J. P., Joshi, A. A., and Leahy, R. M. (2012). Correcting susceptibility-induced distortion in diffusion-weighted (MRI) using constrained nonrigid registration. *Signal Inf. Process. Assoc. Annu. Summit. Conf. APSIPA Asia Pac.* 2012, 1–9.
- Buetefisch, C. M. (2015). Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Front. Neurol.* 6:214. doi: 10.3389/fneur.2015.00214
- Bulteau, C., Jambaqué, I., Chiron, C., Rodrigo, S., Dorfmueller, G., Dulac, O., et al. (2017). Language plasticity after hemispherectomy of the dominant hemisphere in 3 patients: implication of non-linguistic networks. *Epilepsy Behav.* 69, 86–94. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.004
- Cercignani, M., and Gandini Wheeler-Kingshott, C. (2018). From micro- to macro-structures in multiple sclerosis: what is the added value of diffusion imaging. *NMR Biomed.* 32:e3888. doi: 10.1002/nbm.3888
- Chieffo, R., Inuggi, A., Straffi, L., Coppi, E., Gonzalez-Rosa, J., Spagnolo, F., et al. (2013). Mapping early changes of cortical motor output after subcortical stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain Stimul.* 6, 322–329. doi: 10.1016/j.brs.2012.06.003
- Choi, J. T., Vining, E. P. G., Mori, S., and Bastian, A. J. (2010). Sensorimotor function and sensorimotor tracts after hemispherectomy. *Neuropsychologia* 48, 1192–1199. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.013
- Crofts, J. J., Higham, D. J., Bosnell, R., Jbabdi, S., Matthews, P. M., Behrens, T. E. J., et al. (2011). Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *NeuroImage* 54, 161–169. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.032
- Dennis, M. (2010). Margaret Kennard (1899–1975): not a “principle” of brain plasticity but a founding mother of developmental neuropsychology. *Cortex* 46, 1043–1059. doi: 10.1016/j.cortex.2009.10.008
- Dodd, K. C., Nair, V. A., and Prabhakaran, V. (2017). Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery. *Front. Hum. Neurosci.* 11:469. doi: 10.3389/fnhum.2017.00469
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A., et al. (2012). Memory training impacts short-term changes in aging white matter: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2390–2406. doi: 10.1002/hbm.21370
- Eyre, J. A., Taylor, J. P., Villagra, F., Smith, M., and Miller, S. (2001). Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 57, 1543–1554. doi: 10.1212/WNL.57.9.1543
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., and Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.* 453, 525–546. doi: 10.1113/jphysiol.1992.sp019243
- Gaubatz, J., Ernst, L., Prillwitz, C. C., David, B., Lüchters, G., Schramm, J., et al. (2020). Pyramidal tract and alternate motor fibers complementarily mediate motor compensation in patients after hemispherotomy. *Sci. Rep.* 10:1010. doi: 10.1038/s41598-020-57504-x
- Grefkes, C., and Fink, G. R. (2016). Noninvasive brain stimulation after stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 29, 714–720. doi: 10.1097/WCO.0000000000000395
- Hummel, F. C., and Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 5, 708–712. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7
- Jahanshad, N., Lee, A. D., Barysheva, M., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., et al. (2010). Genetic influences on brain asymmetry: a DTI study of 374 twins and siblings. *NeuroImage* 52, 455–469. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.236
- Jäncke, L. (2009). The plastic human brain. *Restor. Neurol. Neurosci.* 27, 521–538. doi: 10.3233/RNN-2009-0519
- Jehi, L. (2017). Searching for autoimmune epilepsy: why, where and when? *Epilepsy Curr.* 17, 363–364. doi: 10.5698/1535-7597.17.6.363
- Jenkinson, M., Beckmann, C., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage* 62, 782–790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jenkinson, M., and Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* 5, 143–156. doi: 10.1016/S1361-8415(01)00036-6
- Johansen-Berg, H., and Rushworth, M. F. S. (2009). Using diffusion imaging to study human connective anatomy. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 75–94. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135735
- Kennard, M. A. (1936). Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *Am. J. Physiol. Content.* 115, 138–146. doi: 10.1152/ajplegacy.1936.115.1.138
- Küpper, H., Kudernatsch, M., Pieper, T., Groeschel, S., Tournier, J. D., Raffelt, D., et al. (2016). Predicting hand function after hemidisconnection. *Brain* 139, 2456–2468. doi: 10.1093/brain/aww170
- Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boer, R., Avramova, E., Grittner, U., et al. (2017). Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment. *J. Neurosci.* 37, 7111–7124. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017
- Landi, S. M., Baguear, F., and Della-Maggiore, V. (2011). One week of motor adaptation induces structural changes in primary motor cortex that predict long-term memory one year later. *J. Neurosci.* 31, 11808–11813. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2253-11.2011
- Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., and Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage* 60, 340–352. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094
- Lin, Y., Harris, D. A., Curry, D. J., and Lam, S. (2015). Trends in outcomes, complications and hospitalization costs for hemispherectomy in the United States for the years 2000–2009. *Epilepsia* 56, 139–146. doi: 10.1111/epi.12869
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Betzler, F., Alsop, D., and Schlaug, G. (2010a). Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 74, 280–287. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181ccc6d9
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., and Schlaug, G. (2010b). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic

- stroke patients. *Neurology* 75, 2176–2184. doi: 10.1212/WNL.0b013e318202013a
- Manganotti, P., Acler, M., Zanette, G. P., Smania, N., and Fiaschi, A. (2008). Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 22, 396–403. doi: 10.1177/1545968307313505
- Mori, S., Wakana, S., Nagee-Poetscher, L. M., and Van Zijl, P. C. M. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier Science 2005, eBook ISBN: 9780080456164.
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., and Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol.* 55, 400–409. doi: 10.1002/ana.10848
- Murphy, T. H., and Corbett, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 861–872. doi: 10.1038/nrn2735
- Nelles, M., Urbach, H., Sassen, R., Schoene-Bake, J. C., Tschampa, H., Traeber, F., et al. (2015). Functional hemispherectomy: postoperative motor state and correlation to preoperative DTI. *Neuroradiology* 57, 1093–1102. doi: 10.1007/s00234-015-1564-y
- Noppeney, U., Friston, K. J., and Price, C. J. (2004). Degenerate neuronal systems sustaining cognitive functions. *J. Anat.* 205, 433–442. doi: 10.1111/j.0021-8782.2004.00343.x
- Pierpaoli, C., Walker, L., and Irfanoglu, M. O. (2010). “TORTOISE: an integrated software package for processing of diffusion MRI data,” in *ISMRM 18th Annual Meeting*, Stockholm.
- Puig, J., Blasco, G., Schlaug, G., Stinear, C. M., Daunis-i-Estadella, P., Biarnes, C., et al. (2017). Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology* 59, 343–351. doi: 10.1007/s00234-017-1816-0
- Rossini, P. M., Calautti, C., Pauri, F., and Baron, J. C. (2003). Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol.* 2, 493–502. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00485-x
- Rüber, T., Elger, C. E., and Weber, B. (2016). “Diffusion tensor imaging and tractography,” in *Neuroeconomics an Introduction*, eds M. Reuter and C. Montag (Berlin: Springer), 411–424.
- Rüber, T., Schlaug, G., and Lindenberger, R. (2012). Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology* 79, 515–522. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826356e8
- Schaechter, J. D., Fricker, Z. P., Perdue, K. L., Helmer, K. G., Vangel, M. G., Greve, D. N., et al. (2009). Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum. Brain Mapp.* 30, 3461–3474. doi: 10.1002/hbm.20770
- Schramm, J. (2002). Hemispherectomy techniques. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 13, 113–134. doi: 10.1016/s1042-3680(02)80012-2
- Schramm, J., Kral, T., and Clusmann, H. (2001). Transylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 49, 891–901. doi: 10.1227/00006123-200110000-00021
- Seitz, R. J., Azari, N. P., Knorr, U., Binkofski, F., Herzog, H., and Freund, H. J. (1999). The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* 30, 1844–1850. doi: 10.1161/01.str.30.9.1844
- Shimizu, T., Hosaki, A., Hino, T., Sato, M., Komori, T., Hirai, S., et al. (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 125, 1896–1907. doi: 10.1093/brain/awf183
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143–155. doi: 10.1002/hbm.10062
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31, 1487–1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- Smith, S. M., and Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage* 44, 83–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061
- Snook, L., Plewes, C., and Beaulieu, C. (2007). Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *NeuroImage* 34, 243–252. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.021
- Staudt, M., Grodd, W., Gerloff, C., Erb, M., Stitz, J., and Krägeloh-Mann, I. (2002a). Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain* 125, 2222–2237. doi: 10.1093/brain/awf227
- Staudt, M., Lidzba, K., Grodd, W., Wildgruber, D., Erb, M., and Krägeloh-Mann, I. (2002b). Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *NeuroImage* 16, 954–967. doi: 10.1006/nimg.2002.1108
- Stinear, C. M., Petoe, M. A., and Byblow, W. D. (2015). Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation. *Brain Stimul.* 8, 1183–1190. doi: 10.1016/j.brs.2015.06.015
- Takao, H., Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Sasaki, H., Kasai, K., et al. (2011). Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21–29 years: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1762–1773. doi: 10.1002/hbm.21145
- van der Kolk, N. M., Boshuisen, K., van Empelen, R., Koudijs, S. M., Staudt, M., van Rijen, P. C., et al. (2013). Etiology-specific differences in motor function after hemispherectomy. *Epilepsy Res.* 103, 221–230. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.08.007
- Vargha-Khadem, F., Carr, L. J., Isaacs, E., Brett, E., Adams, C., and Mishkin, M. (1997). Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain* 120, 159–182. doi: 10.1093/brain/120.1.159
- von Monakow, C. (1914). *Lokalisation im Gehirn und Funktionelle Störungen Induziert Durch Kortikale Läsionen*. Wiesbaden, Germany: Bergmann JF.
- Werring, D. J., Toosy, A. T., Clark, C. A., Parker, G. J. M., Barker, G. J., Miller, D. H., et al. (2000). Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 269–272. doi: 10.1136/jnnp.69.2.269
- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., and Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage* 92, 381–397. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.060
- Zhang, Y., Brady, M., and Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging* 20, 45–57. doi: 10.1109/42.906424
- Zheng, X., and Schlaug, G. (2015). Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy. *Front. Hum. Neurosci.* 9:229. doi: 10.3389/fnhum.2015.00229

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Gaubatz, Prillwitz, Ernst, David, Hoppe, Hattingen, Weber, Vatter, Surges, Elger and Rüber. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Christian E. Elger für die großartige Supervision. Seine fachliche Perspektive und inhaltlichen Anregungen haben mein wissenschaftliches Arbeiten nachhaltig geprägt. Die Freiheit und innovative Forschung, die er mir und meiner Forschungsgruppe ermöglicht hat, werden mir als eine unvergleichbare Erfahrung in Erinnerung bleiben.

Professor Dr. Rainer Surges danke ich für seinen stetigen Support und die inspirierende Zusammenarbeit. Die regen Diskussionen haben mein klinisches Verständnis immens erweitert und meine Forschungsarbeiten sehr bereichert.

Für das unermüdliche Mentoring und die fortwährende Unterstützung in allen wissenschaftlichen und beruflichen Vorhaben danke ich im Besonderen Herrn Priv.-Doz. Dr. Theodor Rüber. Sein Enthusiasmus und Tatendrang beeindruckten mich bis heute und ich bin sehr dankbar, dass wir über die gemeinsamen Jahre in der Forschung zu Freunden geworden sind.

Großer Dank gilt meiner Familie für ihre herzliche Unterstützung während meines Studiums. Ohne ihre kontinuierliche Förderung wäre mein akademischer Werdegang nicht möglich gewesen.

Meinen Freunden*innen und meinem Partner danke ich für unzählige intensive Gespräche und Denkanstöße, auch an Sonntagen. Ihre Begleitung war insbesondere in den letzten Zügen des Verfassens dieser Arbeit ein großer Rückhalt.