

MODELLFREIE ANALYSE DER HÄMODYNAMISCHEN
ANTWORT IN FUNKTIONELLEN
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIEN (FMRI)
DES MENSCHLICHEN GEHIRNS

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung
des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften geneh-
migte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Informatiker Stephan Günther Erberich

aus

Aachen

Berichter: Universitätsprofessor (Em.) Dr. rer. nat. Walter Oberschelp
Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Klaus Willmes-von Hinckeldey

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2002

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand im Projekt *Neurofunktionelle Bildverarbeitung* des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung - Zentralnervensystem (IZKF/ZNS), dem neurowissenschaftlichen Forschungsschwerpunkt der medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen.

Mein besonderer Dank gilt den Betreuern der Arbeit, Herrn Professor Dr. rer. nat. Klaus Willmes-von Hinckeldey und Herrn Professor Dr. rer. nat. Walter Oberschelp, ohne deren Unterstützung und kritische Diskussion diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre. Auch gilt mein besondere Dank der Abteilung Neuroradiologie, voran Herrn Professor Dr. med. Armin Thron, Direktor der Abteilung, für seine stets offene Meinung, die Möglichkeit diese Arbeit zu realisieren und für das in mich gesetzte Vertrauen als Mitarbeiter der Neuroradiologie. Danken möchte ich auch den Kollegen der Abteilung Neuroradiologie für die Einweisung und Unterstützung bei den MR-Untersuchungen. Danke für den Teamgeist, der trotz der alltäglichen Probleme in einem Universitätsklinikum stets vorhanden war.

Meinen Mitarbeitern in der Neurofunktionellen Bildverarbeitung gilt ebenfalls mein Dank, besonders Martin Hoppe und Christian Jansen für die unermüdliche IT-Unterstützung, Manou Liebert und Thomas Schmidt für die wissenschaftlichen Diskussionen und Anregungen - die sehr kollegiale und professionelle Zusammenarbeit war die Grundlage für diese Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. J. M. Gilsbach danke ich für die Möglichkeit, mich als Mitarbeiter im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung - Zentralnervensystem bewähren zu dürfen, nicht zuletzt durch die tatkräftige Unterstützung unserer Forschungskordinatorin Frau Dipl.-Biologin Astrid Rose-Brinkmann.

Die Motivation, die mir durch das Verständnis meiner Frau und den Rückhalt von ihr und meiner Tochter gegeben wurde, ist entscheidend für die Vollendung der Arbeit gewesen und verdient besondere Anerkennung.

Für das aufwendige Korrekturlesen möchte ich mich recht herzlich bei Nadja Ibrahim bedanken.

Aachen, im August 2001

Stephan Günther Erberich

Für Miriam und Tara

Inhaltsverzeichnis

1	Prolog	1
2	Funktionelle MR Bildgebung des Gehirns	5
2.1	Neuronaler Zustandswechsel als Signalquelle	5
2.2	Physikalische Grundlagen der MR Bildgebung	8
2.3	Einfluss von Bildstörungen auf die Bildverarbeitung	15
2.4	Experimentelles Design	18
2.4.1	Block Paradigmen	18
2.4.2	Ereigniskorrelierte Paradigmen	20
3	Methoden der Bildverarbeitung von 4D MR-Daten	23
3.1	Räumliche Vorverarbeitung von 3D Hirnvolumen	24
3.1.1	Koregistrierungsalgorithmus zur Bewegungskorrektur von 3D Volumen	25
3.1.2	Lineare Laufzeitoptimierung der Bewegungskorrektur durch massive Parallelisierung auf einem Cluster	36
3.1.3	Affine Transformation und nicht-lineare Parameter- optimierung zur Volumenkorrektur im Talairach-Raum	39
3.1.4	Signaloptimierung durch Verwendung räumlicher Nachbarschaftsinformation mit der 3D Voxelglättung	43
3.2	Modellbasierte Bildverarbeitungsmethoden	44
3.2.1	Modellierung des Paradigmas zur statistischen Analyse der fMRI Voxel	44
3.2.2	Spezifischer Verteilungstest - $SPM\{T\}$	47
3.2.3	Allgemeiner Verteilungstest - $SPM\{F\}$	49
3.2.4	Modellierung der hämodynamischen Antwortfunktion in 3D Hirnvolumen	50
3.3	Modellfreie Bildverarbeitungsmethoden	54
3.3.1	Konnektionistische Strukturen zur unüberwachten Merkmalsklassifikation	56
3.3.2	SOM-Algorithmus und Implementierung	57
3.3.3	Definition der Untersuchungsmethode	65
3.3.4	Definition des experimentellen Merkmalsraumes	67

INHALTSVERZEICHNIS

3.3.5	Beschränkung des Eingaberaumes	81
3.3.6	Wissensbasierte Optimierung des individuellen Neuronalen Netzwerks	82
3.3.7	Überwachte Bildauswertung	89
3.4	Bildverarbeitung ereigniskorrelierter fMRI	90
3.4.1	Modellbasierte efMRI-Auswertung - SPM	90
3.4.2	Modellfreie efMRI-Auswertung - SOM	91
3.5	Implementierung	93
4	Anwendungsbeispiele der fMRI Bildverarbeitung	97
4.1	Sensomotorische Aktivierungsexperimente	98
4.1.1	Experimentelles Design	103
4.1.2	Klinische Bedeutung	103
4.1.3	Auswertung von Proband p0382	104
4.1.4	Auswertung von Patient p0500	132
4.2	Auditive Aktivierungsexperimente	148
4.2.1	Experimentelles Design	151
4.2.2	Klinische Bedeutung	151
4.2.3	Auswertung von Proband p0170	153
4.3	Visuelle Aktivierungsexperimente	178
4.3.1	Experimentelles Design	181
4.3.2	Klinische Bedeutung	182
4.3.3	Auswertung von Proband p0687	183
4.3.4	Auswertung von Proband p0689	197
4.3.5	Auswertung von Proband p0841	210
5	Diskussion	217
6	Zusammenfassung und Ausblick	223
A	Stimulationsausrüstung	227
B	fMRI Aufklärungsbogen	233
C	Parallelrechner-Cluster	235
	Glossar	239
	Literaturverzeichnis	245

Kapitel 1

Prolog

Will man sich mit dem menschlichen Gehirn beschäftigen, es als Ganzes verstehen und erwartet Antworten darauf, wie das Bewusstsein, das Lernen oder das Gedächtnis funktionieren, wie das Gehirn von Gauss, Newton oder Leonardo charakterisiert werden kann, so wird man in seinem Bemühen unweigerlich enttäuscht werden. Diese Fragen sind durchaus berechtigt und verständlich, aber die Neurowissenschaften sind noch weit davon entfernt, die Komplexität des Gehirns mit einer Antwort auf eine dieser einfachen Fragen zu erwidern. Wenn man sich als Außenstehender mit dem Gehirn beschäftigt, stellt man rasch fest, dass es keiner akademischen Disziplin alleine vorbehalten ist, das Gehirn als Ganzes zu beschreiben. Vielmehr gewinnt man die Erkenntnis, dass das Verständnis der Vorgänge im menschlichen Gehirn eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt. Der herausragende Neurobiologe Zeki beschreibt diese Tatsache in seinem Buch 'A vision of the brain' mit folgenden Worten:

“The neurobiologist, by contrast, has only a very sketchy knowledge of what the brain does and how it does it. He has hardly begun to understand the elementary functions of the brain and is still incapable of accounting in anything more than a vague outline for even the simple operations of the brain, for example of how it sees forms and colours and how it interprets sounds. He therefore fears to stray into the subjective world of thoughts and feelings and into the problems of consciousness and of the mind, preferring to leave the former to the psychoanalyst and the latter to the philosophers.”

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag aus Sicht der Informatik zum Verständnis der Vorgänge im menschlichen Gehirn zu leisten, für die die interdisziplinäre Interaktion, das Nutzen von Wissen und Erkenntnissen aus der Medizin, Physik und Psychologie die Voraussetzung bildet, und deren Ziel die Weiterentwicklung der Schlüsseltechnologie *Bildverarbeitung* ist.

Das Gehirn ist eine komplexe, engumschlungene Struktur aus Gyri (Hirnwindungen) und Sulci (Furchen) (Abb. 1.1). Es ist in zwei Hemisphären, die linke und die rechte, unterteilt, verbunden durch das 'Corpus Callosum'. Die funktionell aktiven Regionen, die die Steuerung der Motorik, das Verständnis der Sprache oder das Sehen ermöglichen, liegen auf der Hirnoberfläche der Gyri und Sulci - dem Kortex.

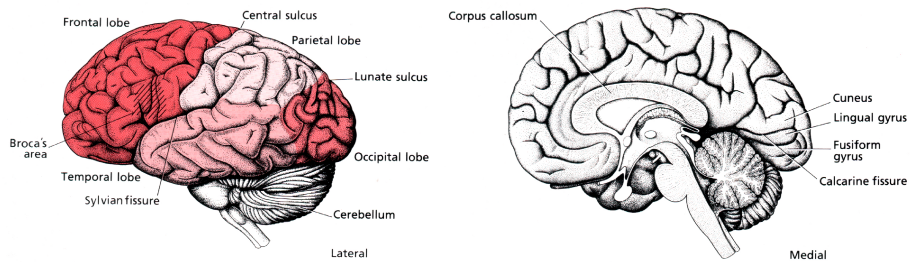


Abbildung 1.1: Das menschliche Gehirn. **Links:** Ansicht von der Seite (lateral). **Rechts:** Ansicht auf den Schnitt durch den Hemisphärenspalt (medial). Grafiken aus [Zek93], ©1993 Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Die Hirnkartierung, d.h. die Zuordnung von der Funktion zur Struktur, war ursprünglich auf das Sezieren beschränkt. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts und zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden so wichtige Erkenntnisse über die anatomische Struktur des Gehirns auf verschiedenen Ebenen gewonnen, die bis heute Bestand haben. Auf der Ebene der Zytoarchitektur bilden die von Brodmann 1909 definierten kortikalen Areale eine erste anatomische Kartierung des Gehirns (Abb. 1.2), die teilweise auch funktionellen Regionen entspricht, wie heute bekannt ist.

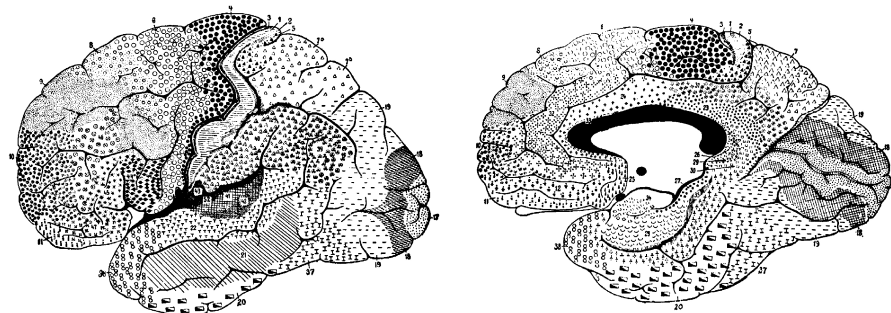


Abbildung 1.2: **Brodmann Areale:** Zytoarchitektur des Gehirns (links lateral, rechts medial) nach Brodmann (1868-1918), dessen Einteilung und Terminologie bis heute in den Neurowissenschaften Bestand hat [Bro09]. Grafik aus [Rol93], ©1993 Wiley-Liss.

Die moderne funktionelle Hirnkartierung mit der Positronenemissionstomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) besteht im wesentlichen aus der Bildverarbeitung von Hirnschnittbildern.

Thema dieser Arbeit ist die Analyse der zeitlichen fMRI-Daten mit einem modellfreien Ansatz, der selbstorganisierenden Merkmalskarte (SOM). Dieses Verfahren ist für die fMRI Bildanalyse durch die geeignete Vorverarbeitung des Datenmaterials, die wissensbasierte Optimierung des Eingaberaumes der SOM und die parallel Implementierung auf einem Rechnercluster für die Anwendung zur Hirnkartierung weiterentwickelt worden.

Die Arbeit konzentriert sich auf die Beschreibung und Diskussion der Eignung des neuen Ansatzes als Alternative zu den bisher bekannten Auswertemethoden aus Sicht der Informatik, und überlässt die neurowissenschaftliche Interpretation des verwendeten Bildmaterials dem in der funktionellen Neuroanatomie erfahreneren Anwender.

Zum Vergleich der Ergebnisse des neuen Verfahrens wird ein zur Auswertung von fMRI Daten häufig verwendetes modellbasiertes Verfahren, das *Statistical Parametric Mapping* (SPM), herangezogen.

Die folgenden Fragestellungen motivieren die vorliegende Arbeit:

1. *Ist die selbstorganisierende Merkmalskarte (SOM) in der Lage, funktionelle Magnetresonanztomographien (fMRI) zu differenzieren und wenn, ist die gefundene Differenzierung sinnvoll, d.h. ist eine Trennung der Merkmale Aktivierung, Deaktivierung und Baseline möglich ?*
2. *Sind die mit der SOM erzielten Ergebnisse vergleichbar mit denen von existierenden und schon etablierten Methoden ?*
3. *Welchen Beitrag liefert die fMRI-Analyse mit der SOM und welche zusätzlichen sinnvollen Informationen, z.B. Zeit- oder Amplitudencharakteristika der Zeitreihen, können mit der SOM gewonnen werden ?*
4. *Ist die entwickelte Methodik praktikabel, d.h. ist eine routinemäßige Anwendung im wissenschaftlichen und klinischen Alltag möglich ?*

Kapitel 2

Funktionelle MR Bildgebung des Gehirns

Bevor die neue Auswertemethodik der selbstorganisierenden Merkmalskarte genauer besprochen werden kann, sind einige Voraussetzungen über das gemessene funktionelle MR-Signal, die MR-Signalerzeugung und über das experimentelle Design von funktionellen Untersuchungen notwendig. Dieses Kapitel gibt einen Überblick zur funktionellen Bildgebung und zur Magnetresonanztomographie, deren Auswertung im Mittelpunkt dieser Studie steht.

2.1 Neuronaler Zustandswechsel als Signalquelle

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) basiert, wie die Positronenemissionstomographie (PET) [Rai87] und die optische Bildgebung [MG96], auf der Messung der physiologischen Antwort auf eine Aktivierung im Gehirn. Die Koppelung zwischen neuronaler Aktivität und der physiologischen Antwort ist dabei sehr eng und lokal begrenzt.

Spielt sich die neuronale Aktivität in wenigen 10 bis 100 ms ab, dauert die durch sie initiierte physiologische Veränderung einige Sekunden an (Tab. 2.1). Berücksichtigt man, dass die Hirnfunktionen räumlich separiert und in funktionelle Einheiten aufgeteilt sind, können mit Hilfe von bildgebenden Verfahren Aussagen über die regionale Aktivierung unter einer vorgegebenen Aufgabe abgeleitet werden.

Die neuronale Aktivität löst eine Kette von Stoffwechselvorgängen (Tab. 2.1) aus. Bei der sprunghaften Energiezufuhr kommt es zu einer Überversorgung an sauerstoffangereichertem Blut, bedingt durch die vermehrte Rekrutierung der regionalen Kapillaren, die einen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) bewirken.

Zeit	Physiologische Antwort
10 - 100ms	Neuronale Aktivierung
200 - 400ms	Anstieg der Sauerstoffversorgung
500 - 800ms	Anstieg des Blutvolumens
1s	Deutliche Zunahme des Oxyhämoglobins
4 - 6s	Maximale Zunahme des Oxyhämoglobins
8 - 12s	Abnahme des Oxyhämoglobins unter den Normalwert
12 - 30s	Anstieg des Oxyhämoglobins auf Normalwert

Tabelle 2.1: Zeitpunkt und Dauer der physiologischen Antwort auf eine neuronale Aktivierung. Tabelle aus [MB99], ©1999 Springer Verlag.

Die Eisenatome Fe^{2+} der Hämgruppe des Oxyhämoglobins sind im Gegensatz zum Desoxyhämoglobin nicht magnetisch (gebunden an Sauerstoff). Die relative magnetische Suszeptibilität des Desoxyhämoglobins mit dem umgebenden Gewebe bewirkt eine sehr geringe Verzerrung des Magnetfeldes, die zu einer Verkürzung der T2-Relaxation (vgl. Abb. 2.7, links) führt und so das MR-Signal absinken lässt.

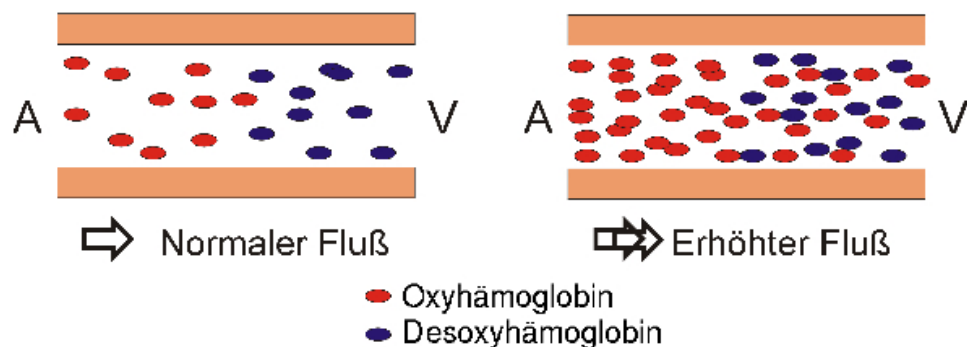


Abbildung 2.1: **BOLD-Kontrast:** Bei normaler vaskulärer Versorgung des Hirnparenchyms (links) besteht eine bestimmte relative magnetische Suszeptibilität des Desoxyhämoglobins zur Umgebung. Durch erhöhten Blutfluss entsteht eine Sauerstoffübersversorgung in einer aktivierten Region, bei der die relative magnetische Suszeptibilität im regionalen venösen System durch die Zunahme an Oxyhämoglobin verändert wird. Als messbares Resultat steigt das MR-Signal in den Venen nahe der neuronal aktiven Region an.

Durch die Überschussversorgung kommt es zum Übertreten von nicht magnetischem Oxyhämoglobin in das venöse System. Die Mischung aus Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin verändert die relative magnetische Suszeptibilität des venösen Blutes und führt zu einem Anstieg des MR-Signals [TBM⁺91] im regionalen vaskulären System um die aktivierten Neuronen. Etwa 8-12 Sekunden nach Beendigung der Stimulation ist die Sauerstoffsättigung wieder auf den Ausgangswert

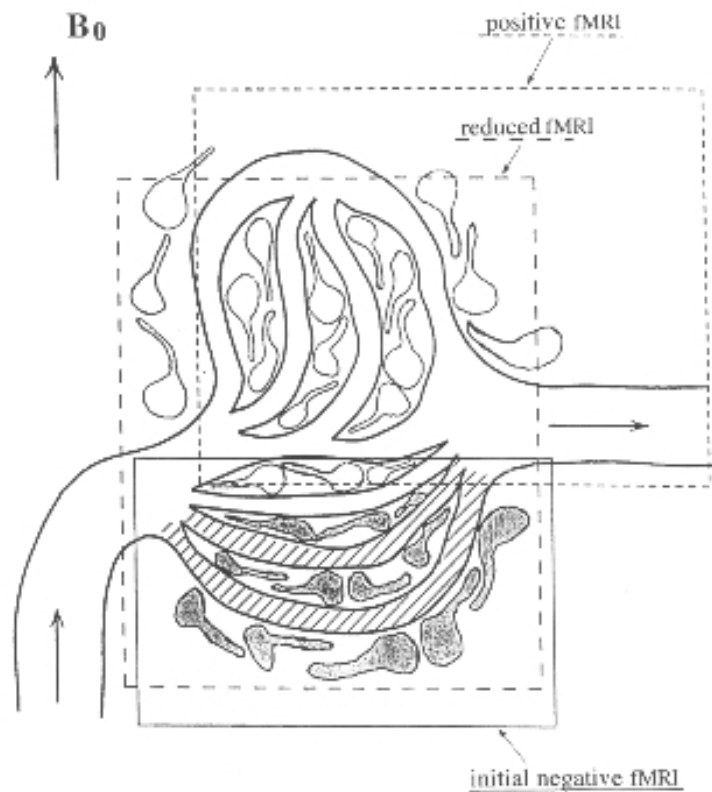


Abbildung 2.2: **Ausbreitung des BOLD-Effektes:** Zufluss des Blutes über eine Arterie in das Parenchym (links unten). Die Neuronen der dunklen Region sind aktiviert, wodurch eine erste kurze Sauerstoffunterversorgung (*initial dip*) entsteht. In der umliegenden Region breitet sich entlang des B_0 -Feldes eine noch schwache Signalantwort aus, die sich mit dem Abfluss des Blutes in die abführende Vene weiter steigert. Im Kernbereich der Aktivierung ist das BOLD-Signal deshalb schwächer als in den abführenden Venen. Grafik aus [MB99], ©1999 Springer Verlag.

zurückgekehrt. Diese MR-Signaldifferenz, der BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) -Kontrast oder BOLD-Effekt (Abb. 2.1), zwischen Ruhe und Aktivierung wurde erstmals von Ogawa und Lee [OL90] [OLKT90] entdeckt. In weiteren Untersuchungen konnten erste funktionelle Experimente am Menschen [OTM⁺92] [KBC⁺92] [BWH⁺] die Anwendung der neuen Methode für die funktionelle Hirnbildgebung nutzen und so ein neues Kapitel in den Neurowissenschaften einleiten.

Erstmals in der Entwicklung der Neurowissenschaften war es nun möglich geworden, mit Hilfe des BOLD-Kontrastes die Funktion des Gehirns in vivo zu studieren ohne eine Belastung für die untersuchte Person, wie das bei der radioaktiven Strahlung mit PET Untersuchungen der Fall ist.

Nicht alle Mechanismen der BOLD-Antwort sind bis heute bekannt, aber die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass die fMRI eine reliable Signalantwort auf eine aufgabeninduzierte neuronale Aktivierung liefert [ESW⁺00] [SEW⁺00].

Bei der Interpretation der gefundenen BOLD-Antwort muss man jedoch immer berücksichtigen, dass bei der fMRI nicht die neuronale Antwort, sondern nur die indirekte physiologische Antwort auf die neuronale Antwort gemessen wird, und diese wird nicht direkt im aktivierten Parenchym, sondern in den kleinen abfließenden Venen detektiert (Abb. 2.2).

2.2 Physikalische Grundlagen der MR Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRI) wurde in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts erstmals für die medizinische Diagnostik eingesetzt [Wri97]. Die Verwendung der MRI zur Hirnkartierung erfolgte aber erst nach Entdeckung des BOLD-Effektes und löste seitdem die bisherige Hirnkartierungsmethode PET [OF97] immer weiter ab.

Die Magnetresonanztomographie beruht im Wesentlichen auf den Spineigenschaften der Protonen des Gewebes. Jeder Atomkern besitzt Protonen, die über eine positive elektrische Ladung verfügen. Da die Protonen sich um eine Achse bewegen, entsteht eine bewegte elektrische Ladung - ein elektrischer Strom. Jeder elektrische Strom erzeugt ein Magnetfeld, so auch die bewegte elektrische Ladung der Protonen, die man sich wie kleine Stabmagneten vorstellen kann. Bringt man diese Protonen in ein externes Magnetfeld B_0 , richten sich die Protonen, d.h. die Spinachsen, nahezu gleichmäßig parallel oder antiparallel zum B_0 -Feld aus. Die Protonen bleiben auch unter dem Einfluss von B_0 weiterhin in Bewegung und kreiseln dabei entlang von B_0 . Diese Kreiselbewegung wird als Präzession bezeichnet und ihre Rotationsgeschwindigkeit ist die Präzessionsfrequenz ω_0 in Herz mit $\omega_0 = \gamma B_0$ (Larmor-Gleichung). γ ist das gyromagnetische Verhältnis der verwendeten Substanz und beträgt für Protonen 42,5 MHz/Tesla [VdB96].

Um die Veränderung der Protonen-Spins beschreiben zu können, benötigt man eine Maßeinheit - ein Koordinatensystem (Abb. 2.3, links) mit z-Achse in Richtung der Feldlinien von B_0 . Die magnetischen Kräfte der parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen heben sich gegeneinander auf und zeigen keinerlei magnetische Wirkung nach außen. Da mehr Protonen parallel ausgerichtet sind (ca. 7 Protonen pro 1 Million Protonen), bleibt eine kleine Anzahl von parallel ausgerichteten

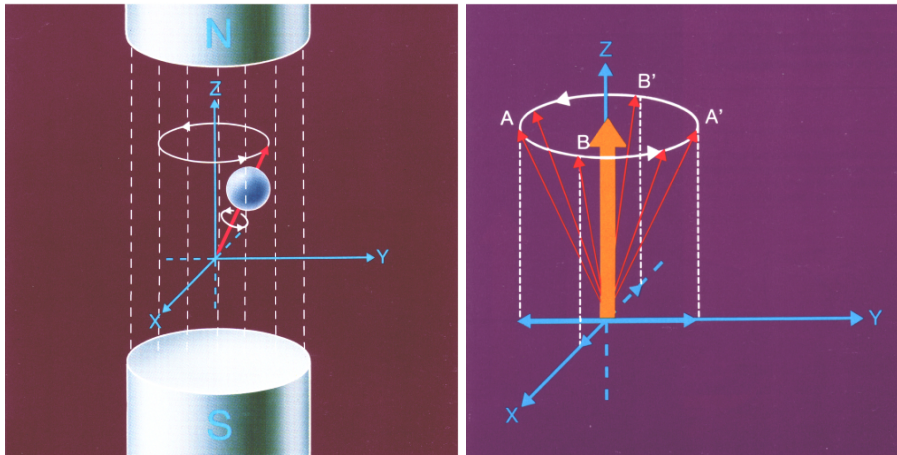


Abbildung 2.3: **Koordinatensystem im B_0 -Feld:** **Links:** Ausrichtung der Protonen im externen Magnetfeld B_0 . Die Protonen präzedieren um die z-Achse. **Rechts:** Der geringe Überschuss an parallel zu B_0 ausgerichteter Protonen bewirkt eine nach außen messbare Magnetkraft (oranger Vektor) in Richtung der z-Achse aus der Summe der einzelnen Magnetvektoren. Die x- und y-Komponenten der Protonen A und A', sowie B und B' heben sich gegenseitig auf, so dass nur die *Longitudinalmagnetisierung* übrig bleibt. Grafiken aus [Sch90], ©1990 Schering Diagnostika.

Protonen übrig. Die Ausrichtung dieser Magnetvektoren zueinander bewirkt einen Magnetvektor aus der Summe der Einzelvektoren in Richtung der z-Achse; in der x,y-Ebene heben sich die magnetischen Kräfte wieder gegenseitig auf (Abb. 2.3, rechts).

Im MR-System wird ein sehr starkes B_0 -Magnetfeld erzeugt (1.5 Tesla beim für diese Studie verwendeten Philips MR), in dem die Protonen der zu untersuchenden Person eine eigene *Longitudinalmagnetisierung*, d.h. einen nach außen messbaren Magnetvektor in Richtung von B_0 , bilden.

Strahlt man nun einen Hochfrequenzimpuls mit der Präzessionsfrequenz ω_0 der Protonen ein, können die Protonen einen Teil der Energie des Impulses aufnehmen und werden hierdurch in ihrer Präzession gestört; man spricht hier von einer *Resonanz* der Protonen, woher der Begriff Magnetresonanztomographie abgeleitet ist.

Diese Störung bewirkt zum einen, dass einige Protonen antiparallel ausgerichtet werden und so die magnetische Kraft einiger parallel ausgerichteter Protonen neutralisieren - wodurch die *Longitudinalmagnetisierung* abnimmt (Abb. 2.4), zum anderen werden Präzessionsbewegungen der verbleibenden Protonen in Phase gebracht, wodurch sich die Magnetkraft auf den x- und y-Achsen nicht mehr neutra-

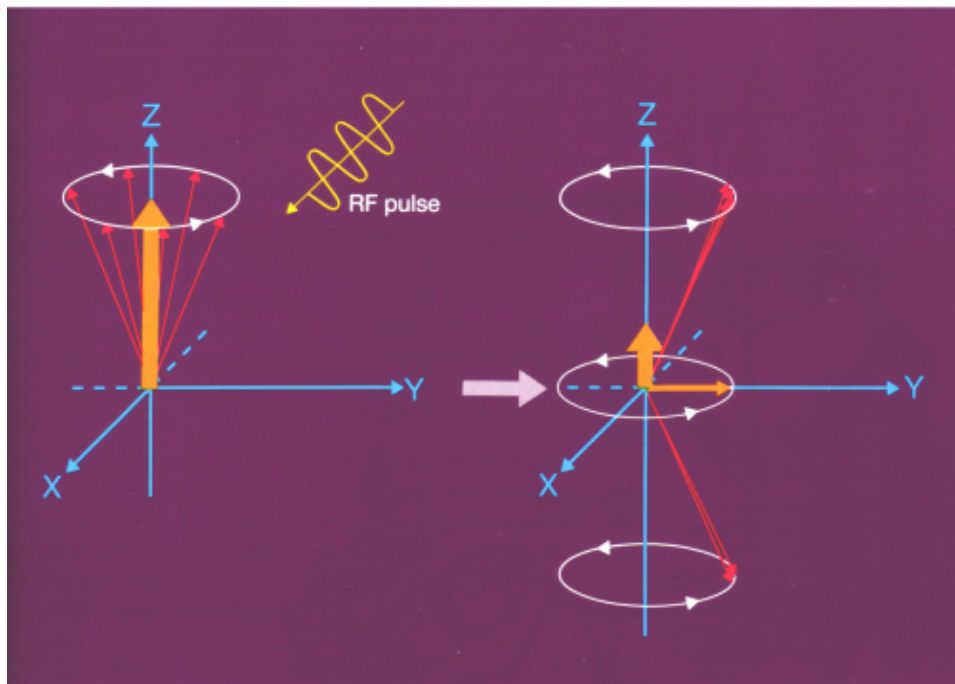
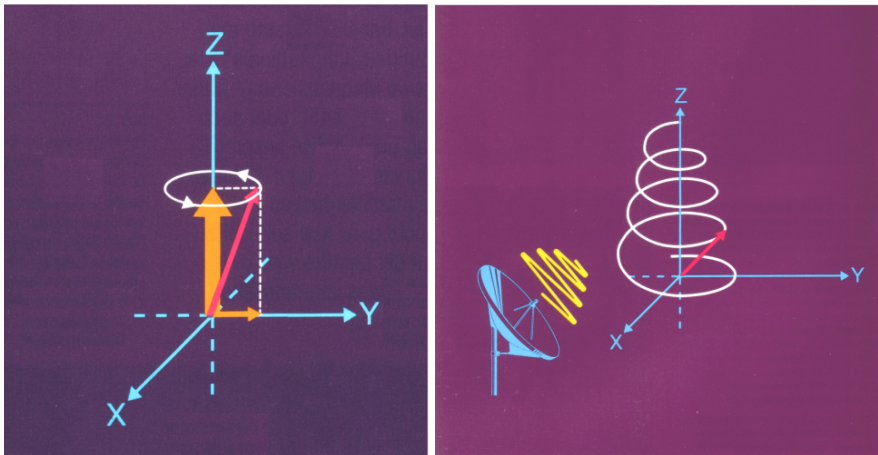


Abbildung 2.4: **Hochfrequenzimpuls: Links:** Protonen Präzession vor dem HF-Impuls (RF). **Rechts:** Die Protonen haben vom HF-Impuls Energie aufgenommen und können so in ihrer Präzession gestört werden. Sie präzedieren jetzt teilweise antiparallel, wodurch die *Longitudinalmagnetisierung* abnimmt, und sind in Phase, wodurch die *Transversalmagnetisierung* zunimmt. Grafiken aus [Sch90], ©1990 Schering Diagnostika.

lisiert und eine *Transversalmagnetisierung* messbar wird. Schaltet man den HF-Impuls ab, kehren die Protonen wieder in ihre Ausgangspräzession zurück - sie relaxieren.

Die Longitudinalrelaxationszeit wird auch T1-Zeit genannt und hat einen logarithmisch ansteigenden Kurvenverlauf. Die Transversalrelaxationszeit wird auch T2-Zeit genannt und hat einen exponentiell abfallenden Kurvenverlauf. Die Laufzeiten von T1, berechnet aus der Zeit, nach der 63% ($63\% = 1 - 1/e$) der ursprünglichen *Longitudinalmagnetisierung* wieder erreicht ist, und T2, berechnet aus der Zeit, nach der die maximale *Transversalmagnetisierung* auf 37% ($37\% = 1/e$) zurückgegangen ist, liegen bei 300 bis 2000ms (T1) und bei 30 bis 150ms (T2).

Die Gewebedifferenzierung findet anhand von Wasser oder Flüssigkeit, die beide eine lange T1- und T2-Zeit aufweisen (wegen der kleinen schnellen Wassermol-



Die entscheidende Größe für den Signalkontrast zwischen Gewebetypen ist die Zeit zwischen den Impulsen, die Repetitionszeit (TR, *time to repeat*).

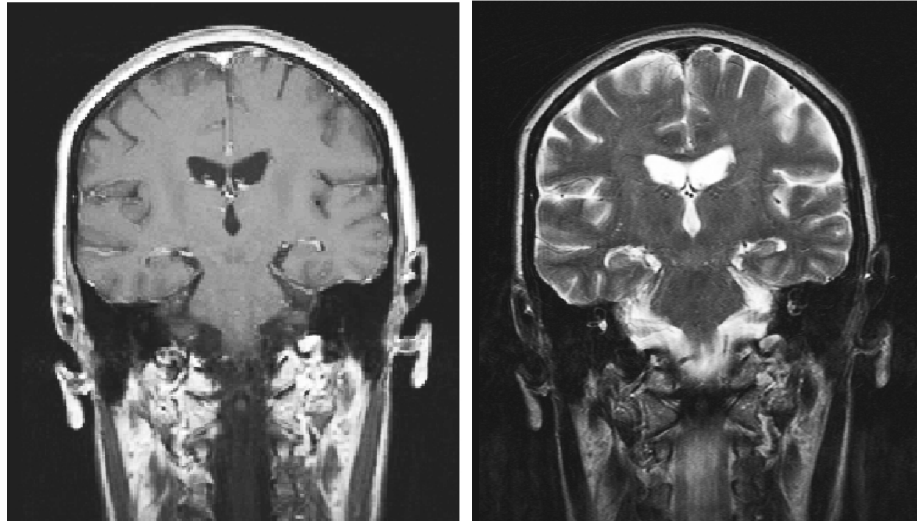


Abbildung 2.6: **MR-Gewebekontraste:** **Links:** Koronare Schichtführung einer T1-gewichteten Aufnahme, bei der Flüssigkeiten, z.B. CSF, dunkel dargestellt werden. **Rechts:** T2-gewichtete Aufnahme, mit hell dargestellten Flüssigkeiten.

Neben den T1-gewichteten Aufnahmen kann auch der Unterschied in der T2-Zeit kontrastiert werden. Wird nach einem 90° HF-Impuls eine bestimmte Zeit ($TE/2$) abgewartet und folgt dann ein 180° HF-Impuls, bewirkt dies die Invertierung der Präzessionsrichtung der Protonen. Die schnelleren Protonen liegen bzgl. ihrer *Transversalmagnetisierung* hinter den langsameren Protonen, die noch weitgehend in Phase sind. Nachdem ein weiterer Zeitabschnitt $TE/2$ verstrichen ist, sind alle Protonen wieder in Phase und die *Transversalmagnetisierung* hat wieder ihr Maximum - den Ausgangspunkt nach dem 90° HF-Impuls - erreicht. Das MR-Signal, welches der Summenvektor bei dieser Impulsabfolge abgibt, ist in Abbildung 2.7 dargestellt.

Die Antwortzeit, innerhalb der die Protonen wieder an den Ausgangspunkt zurückgekehrt sind, wird als Echozeit (TE, *time to echo*) bezeichnet. Man spricht auch vom Spin-Echo, vergleichbar mit Schallwellen, die von einem Berg abprallen und als Echo zum Ausgangspunkt zurückkehren. Führt man weitere 180° HF-Impulse durch, werden weitere Spin-Echos erzeugt, jedoch verlieren diese, u.a. bedingt durch die nicht perfekte Homogenität des B_0 -Feldes, zunehmend an Stärke und das T2-Signal nimmt kontinuierlich mit der Zeit ab (T2-Effekt).

Für die funktionelle MRI ist der erste kurze T2-Effekt, auch $T2^*$ -Effekt (T2-Stern) genannt (Abb. 2.7, rechts), vor dem ersten 180° HF-Impuls von Bedeutung, da er

mit Hilfe der sehr schnellen Echo Planar Auslesetechnik (EPI) [VdB96] eine Detektion des BOLD-Effektes ermöglicht. Die Abfolge von HF-Impulsen zur Kontrastierung verschiedener Gewebetypen wird auch Pulssequenz genannt; die Pulssequenz in Abbildung 2.7 ist die *Spin-Echo Sequence*, eine der meist verwendeten Pulssequenzen in der MR-Diagnostik.

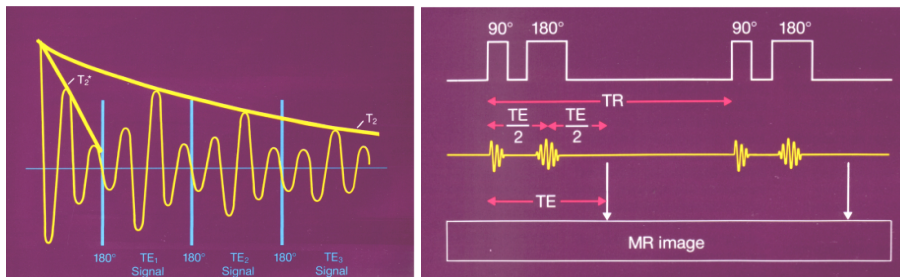


Abbildung 2.7: **MR-Pulssequenz: Links:** Signalantwort des Summenvektors, der den T2-Abfall aus den Spin-Echos zeigt. Der schnelle Abfall der ersten Signalantwort ist der T2*-Abfall, der für die Messung des funktionellen BOLD-Effektes genutzt wird. **Rechts:** Pulssequenz einer Spin-Echo (SE) Sequenz mit 90° HF-Impuls gefolgt von einem 180° HF-Impuls nach TE/2. Das Signalmaximum wird zum Zeitpunkt TE erreicht, dem Auslesezeitpunkt. Grafiken aus [Sch90], ©1990 Schering Diagnostika.

Nachdem jetzt bekannt ist, wie ein MR-Signal aus dem Summenvektor über eine T1- oder T2-gewichtete Pulssequenz erzeugt werden kann, bleibt nur noch zu klären, wie die Ortsbestimmung der Signalantwort auf einen HF-Impuls möglich ist. Hierfür werden weitere Magnetfelder benötigt, sogenannte Gradientenfelder, die die Präzessionsgeschwindigkeit der Protonen verlangsamen oder beschleunigen. Mit Hilfe eines zusätzlichen Magnetfeldes in Richtung des B_0 -Feldes wird ein Gradient vom Anfang bis zum Ende der B_0 -Spule erzeugt (üblich sind Gradienten zwischen 1.3 - 1.7 Tesla bei 1.5 Tesla B_0). Der Gradient bewirkt eine gleichmäßige Erhöhung der Präzessionsgeschwindigkeit der Protonen vom Anfang (geringeres Magnetfeld) bis zum Ende des B_0 -Feldes (stärkeres Magnetfeld) gemäß der Lamor-Gleichung.

Strahlt man nicht nur eine Frequenz, sondern ein bestimmtes Frequenzspektrum als HF-Impuls ein, werden nur die Protonen in Phase gebracht, die eine resonierende Präzession zum Frequenzspektrum des HF-Impulses besitzen - man erreicht so die Selektion einer Schicht, auch Schichtselektionsgradient genannt. Die Schichtdicke wird dabei über die Bandbreite des Frequenzspektrums gesteuert. Eine alternative Technik ist die, bei der man die Steilheit des Gradientenfeldes variiert und so die Bandbreite steuert.

Nachdem der HF-Impuls und der Schichtselektionsgradient geschaltet wurden, wird in Richtung der y -Achse ein weiterer Gradient, der Frequenzkodiergradient, geschaltet. Er bewirkt, dass die Präzessionsfrequenz der Protonen entlang des Gradienten abnimmt.

Durch kurzes Anlegen eines weiteren Gradienten, des Phasenkodiergradienten, wird in Richtung der x -Achse eine Phasenverschiebung entlang des Gradienten erzeugt. Man erhält so eine eindeutige Information über Frequenz und Phase an jedem Ort in der ausgewählten Schicht. Das Schnittbild der angewählten Schicht erhält man schließlich durch zweidimensionale Fourier-Transformation, die die Frequenz- und Phaseninformation in den Ortsraum abbildet. Durch sequentielle Anregung aufeinanderfolgender Schichten in einer TR-Zeit erhält man das gewünschte Volumen.

Die fMRI benötigt eine sehr schnelle und zeitlich repetitive Bildakquisition, um die physiologische Antwort einer neuronalen Aktivierung mit dem BOLD-Kontrast in der Zeit abtasten zu können. Die zeitliche Auflösung heutiger MR-Systeme liegt bei ca. 50-70ms pro Schichtaufnahme für EPI Gradienten-Echo Sequenzen, und mit Verzögerungen durch Rekonstruktion und Schichtselektion bei Mehrschichtaufnahmen wird effektiv eine zeitliche Auflösung zwischen 2000 bis 4000 ms für ein Hirnvolumen mit 15-64 Schichten erreicht. Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) hängt linear vom B_0 -Feld und von der untersuchten Hirnregion ab. Heute verbreitete MR-Systeme mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla weisen ein BOLD-SNR je nach Hirnregion von ca. 2-5% auf [TM96].

2.3 Einfluss von Bildstörungen auf die Bildverarbeitung

Bei funktionellen Untersuchungen im MR können physikalische oder physiologisch-mechanische Veränderungen Artefakte hervorrufen, die zu einer zeitlichen (falsch-positive Aktivierung) oder räumlichen Verzerrung des MR-Signals führen. Neben anderen sind die bedeutsamsten Artefakte:

Physikalische Artefakte:

Thermisches Rauschen, verursacht durch Feld- und Spuleninhomogenität, senkt das SNR. Durch räumliche und zeitliche Glättung kann jedoch eine SNR-Verbesserung erreicht werden (vgl. Abschnitt 3.1.4).

Suszeptibilitätsunterschiede an Gewebeübergängen, z.B. Nasenhöhle, die zu geometrischen Verzerrungen führen. Eine Korrektur ist hier nicht möglich, jedoch kann durch geschickte Schnittführung eine solche Region vermieden werden.

Ghost Artefakte (Abb. 2.8, links) sind Phasenfehler, die durch *eddy currents* beim Ein-/Ausschalten der Gradienten hervorgerufen werden [TB86]. Sie können nur durch eine sehr präzise Kalibrierung zwischen Signalerfassung und Gradientenaktivität beseitigt werden, und sind Teil der Wartungsaufgabe des MR-Herstellers.

Geometrische Verzerrungen entlang der Ausleserichtung bei EPI Aufnahmen sind durch die geringe Bandbreite der EPI Auslesetechnik bedingt. Hierbei können sich durch die ungleiche Magnetisierung des Hirngewebes leichte Pixelverschiebungen ergeben. I.a. werden diese EPI-Verzerrungen in den Neurowissenschaften als technisch bedingt akzeptiert, und nur bei der Überlagerung mit höher auflösenden anatomischen Aufnahmen ist eine Korrektur zwingend erforderlich [MPMN90].

Mangelnde Langzeitstabilität des MR-Scanners kann zu einer zeitlichen Grundlinienveränderung (Histogrammverschiebung) führen. Durch Grauwertskalierung, z.B. während der Bewegungskorrektur (vgl. Abschnitt 3.1.1), kann diese Verschiebung ausgeglichen werden.

Physiologisch-Mechanische Artefakte:

Kopfbewegungen während der MR-Untersuchung sind eines der grössten Probleme bei fMRI Untersuchungen. Wegen der langen Aufnahmezeiten, je nach Paradigma und Aufnahmeparametern zwischen 3 bis 15 Minuten, sind Kopfbewegungen sehr wahrscheinlich. Bei motorischen Aufgaben findet sich oft eine mit dem Aufgabenparadigma korrelierte Nickbewegung des Kopfes, die eine Auswertung unmöglich macht (Abb. 2.8). Durch Bewegungskorrektur (vgl. Abschnitt 3.1.1) können diese Artefakte teilweise beseitigt werden.

Physiologisch bedingte Bewegungsartefakte wie Pulsation, Schluckbewegung und sonstige Muskelkontraktionen werden bis zum Schädel übertragen. Durch geeignete Tiefpassfilterung (vgl. Abschnitt 3.3.6) können diese hochfrequenten Artefakte weitestgehend beseitigt werden.

Flussartefakte, bedingt durch den Blutfluss durch eine angeregte Schicht sind eine weitere Artefaktquelle. Ein anatomisch versierter Untersucher kann jedoch i.d.R. eine Differenzierung zwischen echter Aktivierung und Flussartefakten vornehmen. Eine Signaldifferenzierung zwischen venöser und parenchymaler Aktivierung ist über eine zusätzliche MR-Angiographie möglich [EFK⁺99] [KER⁺99].

Neben den Artefakten spielen die Motivation und die Tagesperformance des Probanden/Patienten eine nicht zu unterschätzende Einflussgröße, die als Varianzquelle, ebenso wie die hier aufgeführten Artefakte, die gesamte Untersuchung beeinflussen. Mit der fMRI sollten daher nur gut instruierte und motivierte Probanden untersucht werden und bei Patienten die Eignung für die Untersuchung kritisch abgewägt werden.

Durch Untersuchung und gemeinsame Auswertung einer Gruppe vergleichbarer Probanden/Patienten, kann eine Steigerung der Aufgabensensitivität erreicht werden und so die inter-individuelle Variabilität gedämpft werden. Angst der zu untersuchenden Person, z.B. Platzangst im MR, muss vom Untersucher erkannt werden. Die Untersuchung ist in einem solchen Fall sofort abubrechen.

Motivation und Präzision sind auch vom Untersucher gefordert. Er muss über fundiertes anatomisches Wissen und Routine bei der Festlegung der Schichtführung verfügen. Die sichere Bedienung des MR und der Einsatz von MR gesteuerter Computerpräsentation (Video und Audio) des Paradigma verhindert Messfehler und Latenzen durch manuelles Abstarten des Paradigma.

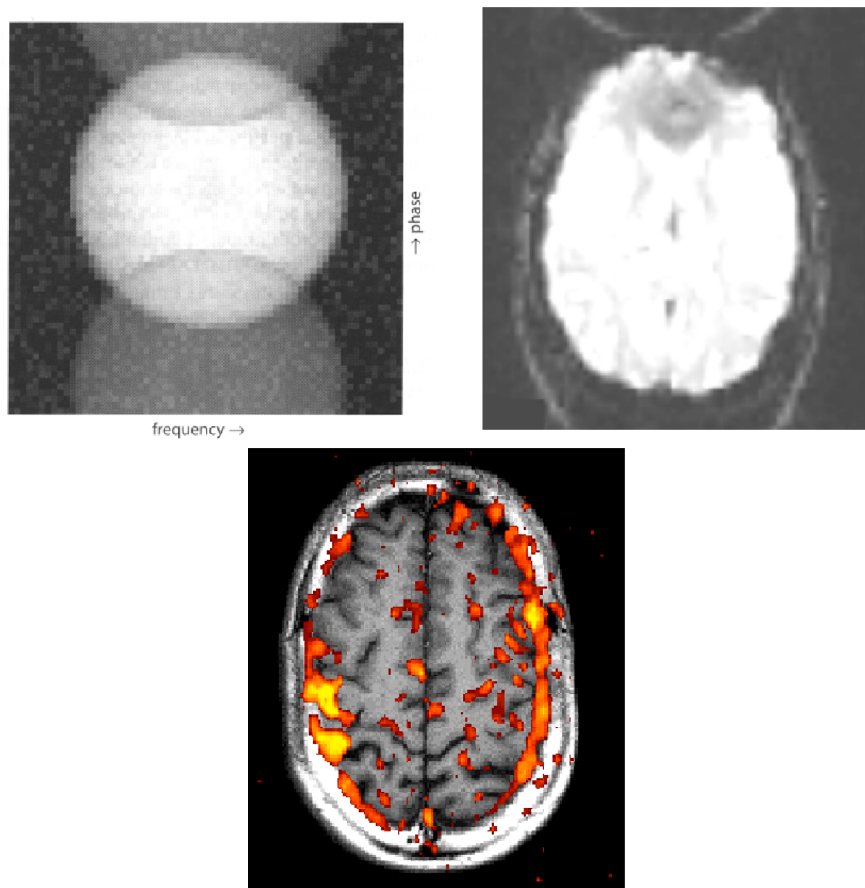


Abbildung 2.8: **Häufige Artefakte bei der fMRI Untersuchung:** **Oben:** Eine häufige Ursache für eine räumliche Verzerrung sind Phasenfehler, die durch mangelhafte zeitliche Kalibrierung zwischen Gradientenaktivität und Auslesen des Signals entstehen. Der $N/2$ -*Ghost* ist eine solche Phasenverschiebung um 90° , die im Ortsraum einen um die Hälfte der Phasenrichtungslänge verschobenen Schatten (*Ghost*) erzeugt (Phantom links). Im Gewebe führt er zu Überlagerungen, wodurch eine geometrische Verzerrung und eine Grauwertveränderung in den betroffenen Regionen entsteht (rechts). **Unten:** Mit dem Aufgabenparadigma korrelierte Voxel sind hier nach ihrer Korrelation zum Aufgabenparadigma eingefärbt und mit dem EPI Schichtbild überlagert. Bewegungsartefakte führen zu einem starken *falsch-positiven* BOLD-Signal, besonders an Gewebeübergängen (Kortex-Schädel) mit hohem Grauwertgradienten. Die Einfärbung zeigt die typische Korona um den Kortex, erzeugt durch eine Nickbewegung.

2.4 Experimentelles Design

Neben der oben beschriebenen fMRI Messung und der Auswertung, die das Thema des nächsten Kapitels ist, ist die Art und der Inhalt des experimentellen Designs für eine erfolgreiche fMRI Untersuchung von entscheidender Bedeutung. Unter dem experimentellen Design einer funktionellen Aktivierungsstudie versteht man den zeitlichen Ablaufplan einer vom Probanden oder Patienten ausgeführten Aufgabe, ggf. auch mehrerer Aufgaben, z.B. Faustschluss/-öffnen (siehe 4.1). Im Weiteren wird der Begriff Paradigma für die Beschreibung von experimentellem Design und zugehörigen Aufgabenbedingungen verwendet. Zur Differenzierung von *aktivierten* Voxeln, d.h. von Volumenpixeln mit einer zum Paradigma korrelierten Zeitreihe über dem Messzeitraum, wird die mit der Aktivierung einhergehende BOLD-Signalveränderung zwischen Kontrollbedingung, z.B. Ruhe, und der Aktivierungsbedingung genutzt.

Das BOLD-Signal, d.h. das als Grauwert kodierte MR-Signal in jedem Voxel, steigt in einer durch die Aufgabenbedingung neuronal aktiven Hirnregion an, bleibt für die Dauer der Stimulusverarbeitung erhöht und kehrt in der sich anschließenden Kontrollbedingung auf die *Baseline*, d.h. auf den Signalwert im Ruhezustand, zurück. Die *Baseline* ist kein Nullzustand, da jederzeit neuronale Aktivität im Gehirn stattfindet und auch eine gewisse Menge oxygenierten Blutes in den Venen für einen BOLD-Effekt sorgt. Die *Baseline* gibt die Grundline des BOLD-Signals bei normaler neuronaler Hintergrundaktivität an.

Die Kurve der BOLD-Signaländerung in der Zeit wird auch als BOLD-Antwort oder hämodynamische Antwort bezeichnet. Die BOLD-Antwort besitzt eine empirisch belegte Charakteristik [FJT94], aus der sich eine hämodynamische Antwortfunktion (HRF) definieren lässt, die für die Beschreibung der BOLD-Signaländerung unter einem Aufgabenparadigma bei den modellbasierten Auswerteverfahren von großer Bedeutung ist (siehe 3.2.4).

Neben dem ursprünglich verwendeten Block-Design (*box car design*) finden in den letzten Jahren auch die ereigniskorrelierten Designs zunehmend Anwendung. Die inhaltliche Frage nach dem besten Paradigma kann nur in Zusammenhang mit der konkreten Untersuchungsaufgabe und den zu erwartenden Aktivierungen befriedigend beantwortet werden. Generell gilt, dass ein gutes Design (1) in der Lage ist, die interessierende Hypothese fehlender Aktivierungsunterschiede zurückzuweisen und (2) die Sensitivität des erwarteten Effektes zu maximieren.

2.4.1 Block Paradigmen

Unter einem Block-Design versteht man ein einfaches Design, bei dem eine Anzahl von Kategorien (spezifischer Aufgaben), meist eine Ruhe/Kontroll- und eine Aktivierungsbedingung (Abb. 2.9), abwechselnd in festen Intervallen von der un-

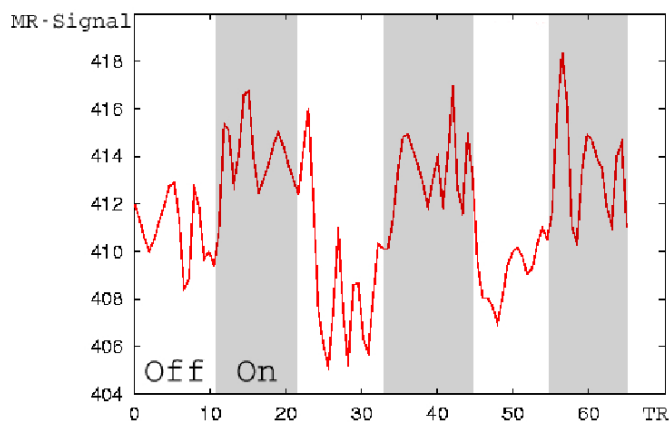
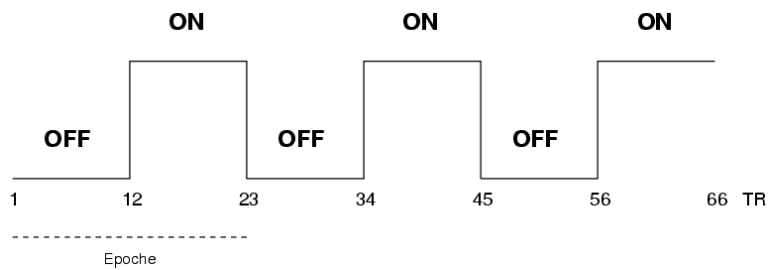


Abbildung 2.9: **Block-Design: Oben:** Block-Design mit 3 Kontroll-/Aktivierungsepochen (OFF-/ON) über 66 TR-Messzeitpunkten. Üblich sind 30 bis 150 Sekunden für eine Ruhe- oder Aufgabenperiode. Dieses Design ist für einige der Experimente in Kapitel 4 verwendet worden. **Unten:** Zeitreihe (rote Kurve) eines *aktivierten* Voxels mit unterlegtem Design einer fMRI Untersuchung mit dem oben beschriebenen Paradigma. Deutlich ist die mit dem alternierenden Aufgabenparadigma (weiss-blau) korrelierte BOLD-Signaländerung (MR-Signalanstieg) zu beobachten. Die BOLD-Signaländerung ist jedoch i.a. sehr gering, hier durchschnittlich 4 Grauwerte.

tersuchten Person abgefragt wird. Die Intervalllängen der Aufgabenbedingung sind so angelegt, dass die BOLD-Signaländerung über den Zeitraum der Aufgabenperiode durch wiederholtes Stimulieren aufrecht erhalten wird. Erst in der folgenden Ruhephase soll die BOLD-Antwort wieder auf die *Baseline* zurückkehren.

Typische Aufgabenepochen haben eine Stimulationszeit von 20 Sekunden bis 3 Minuten, mit 3 bis 6 Ruhe-/Aktivierungsepochen. Die Anzahl der Messzeitpunkte, d.h. der TR-Zeitpunkte bei denen ein Volumen aquiriert wird, liegt üblicherweise

zwischen 50 und 150 TR-Zeitpunkten. Je mehr Zeitpunkte gemessen werden, desto größer wird der Stichprobenumfang für die spätere Auswertung. Jedoch sind bei der Messzeit gewisse technische Grenzen (Speicherplatz und Bildrekonstruktion des MR) und die Liegedauer der untersuchten Person im MR zu berücksichtigen. Typische Block-Designs sind daher mit 3 bis 6 Minuten eher kurz. Ziel ist, eine zu diesem alternierenden Paradigma korrespondierende Voxelzeitreihe zu finden. Zeitreihen von nicht-aktivierten Voxeln sollten dagegen eine konstante *Baseline* aufweisen.

Der Vorteil dieses Designs liegt in der einfachen Implementierung und der reliablen Signalantwort [ESW⁺00], die sich aus der Summe der Einzelstimuli ergibt. Durch Subtraktion verschiedener Aufgabenbedingungen können komplexe kategorieabhängige Kontraste über eine oder mehrere Untersuchungen erfolgen, z.B. eine einfache handmotorische Faustschlussaufgabe minus einer komplexen motorischen Fingeroppositionsaufgabe, um Regionen zur motorischen Koordination differenzieren zu können (vgl. Abschnitt 4.1).

Der Nachteil ist, dass für bestimmte kognitive Fragestellungen eine randomisierte oder vom Untersucher interaktiv beeinflusste Abfolge von Stimuli wünschenswert ist, um das Erlernen der Präsentationsabfolge von der untersuchten Person zu verhindern. Lernaufgaben und Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis [CMN⁺97] etwa benötigen daher eher ein ereigniskorreliertes Design.

2.4.2 Ereigniskorrelierte Paradigmen

Beim ereigniskorrelierten Design (*event related design*, efMRI) ist jeder einzelne Stimulus ein Ereignis (event) und nicht die Summe von Einzelstimuli über einem Block (zeitliche Periode) von Stimuli wie beim Block-Design. Durch Zufallsverteilung der Ereignisse [DB97] [FZJ⁺99] aus meist mehreren Ereignisklassen (Aufgabentypen) in einer MR-Untersuchung [Dal99], wird eine Anpassung der untersuchten Person an den Ablauf und ggf. den Inhalt der Aufgabenabfolge verhindert.

Vorteilhaft am efMRI Design ist, dass neben der Anpassung an den Ablauf der Untersuchung auch andere Verhaltensweisen der untersuchten Person nicht als konfundierende Effekte in die Untersuchung gelangen. Die Präsentation eines ereigniskorrelierten Paradigmas ist jedoch zeitkritischer als beim Block-Design, da jedem Event nur genau eine HR folgt, deren zeitliche Antwortcharakteristik für die Auswertung modelliert wird. Eine präzise Stimulationspräsentation [JTF97] [Buc98] ist daher notwendig. Da die durch jedes Ereignis resultierende BOLD-Antwort wieder auf die *Baseline* zurückkehren muss, d.h. die hämodynamische Antwort vollständig abgeklungen sein muss, sind für die Messung von efMRI Paradigmen sehr viele Messzeitpunkte (200 - 1000 TR-Zeitpunkte) notwendig. Mit dieser Anzahl von TR-Zeitpunkten erzielt man eine genügend große Sensitivität für die Untersuchungsaufgabe [HBHF00]. Die Auswertung der efMRI kann z.B.

über ein allgemeines lineares Modell erfolgen, das unter Verwendung einer theoretisch angenommenen, hämodynamischen Antwortfunktion (HRF), die Varianz in den Zeitreihen über den Untersuchungszeitraum zu erklären versucht.

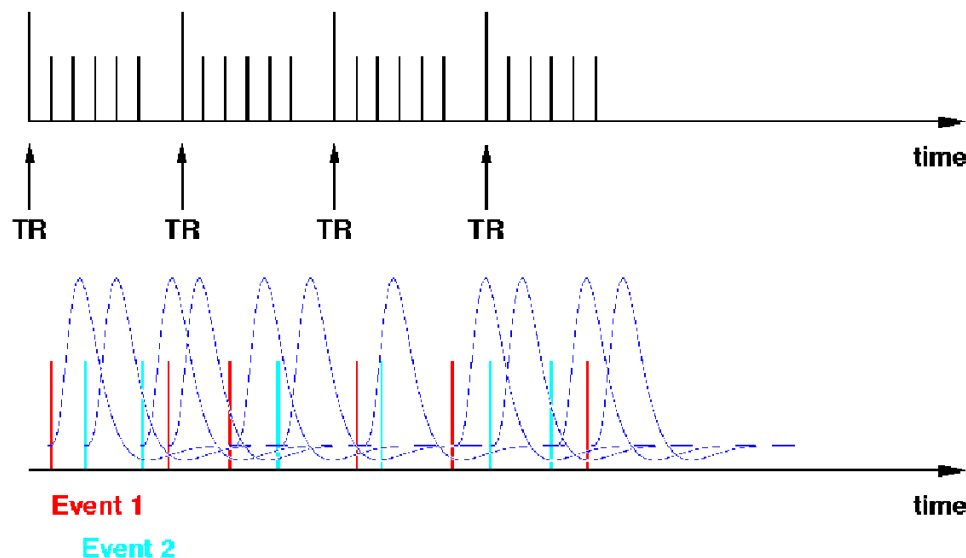


Abbildung 2.10: **Illustration des ereigniskorrelierten Design:** **Oben:** Messzeitraster des MR mit Zeitpunkten für die Aquisition jeder Schicht (kleine Striche). Nach einer TR-Zeitperiode ist genau ein Hirnvolumen erfasst und die Aquisition des nächsten Volumens beginnt. **Unten:** Synchron zum Messzeitraster des MR erfolgt die Ereignisabfolge der Events (hier z.B. zwei verschiedene Events, rote und blaue). Die Abfolge der Einzelreize erfolgt in zufälliger Verteilung. Illustriert ist die jedem Einzelreiz folgende BOLD-Antwort als HRF (keine Kumulation). Die präzise Synchronisation der Eventzeitpunkte mit dem MR-Messzeitraster ist für die spätere Auswertung von kritischer Bedeutung. Ein zeitlicher Versatz von nur wenigen Sekunden zwischen den beiden Abläufen (MR und Paradigma) kann dann nicht mehr durch das Modell der BOLD-Antworten und des experimentellen Designs beschrieben werden.

In den Abschnitten 3.2 und 3.4 wird die Auswertung ereigniskorrelierter Designs noch genauer betrachtet. Abbildung 2.10 illustriert, wie über die MR-Messzeit 2 Eventklassen zufällig verteilt sind, und wie nach jedem Event eine HRF erfolgt.

Die ereigniskorrelierten Designs gewinnen immer mehr an Bedeutung, da die hohen technischen Voraussetzungen, präzise MR getriggerte Stimuluspräsentation, leistungsstarke Fourier-Transformationprozessoren, d.h. Hardware zur Wandlung der Frequenz in einen MR-Messgrauwert (Ortsraum) in jedem Voxel, und große Arbeitsspeicher, von den meisten der heute verwendeten MR-Systeme erfüllt werden [RBD98].

Kapitel 3

Methoden der Bildverarbeitung von 4D MR-Daten

Im vorangegangenen Kapitel wurden die MR-Physik und das experimentelle Design von fMRI Untersuchungen beschrieben. In diesem Kapitel wird nun die weitere Verarbeitung der aquirierten MR-Volumen erläutert. Zunächst findet eine räumliche Vorverarbeitung statt, bei der die 4D fMRI-Daten als 3D-Volumen betrachtet werden. Die eigentliche Auswertung eines Experiments findet anschließend auf den räumlich vorverarbeiteten Daten statt, bei der die 4D fMRI-Daten voxelweise als 1D-Zeitreihen betrachtet werden. Ziel ist es, diejenigen Zeitreihen zu finden, die mit dem Paradigma korrelieren und somit als *aktiviert* unter den Aufgabenbedingungen angesehen werden.

Findet sich bei der räumlichen Vorverarbeitung von fMRI-Daten noch eine weitgehende Übereinstimmung in der Literatur bei den verwendeten Methoden, sind bei der Zeitreihenanalyse der fMRI-Daten eine Reihe von Auswertestrategien beschrieben. In den vergangenen zehn Jahren nach Entdeckung des BOLD-Effektes [OL90] und der Entwicklung der fMRI zur Diagnostik, sind zahlreiche Methoden zur Analyse der fMRI-Zeitreihen vorgeschlagen worden. In der Anfangszeit der fMRI waren vor allem einfache statistische Verfahren von Bedeutung, wie die Kreuzkorrelation [BJWH93] zwischen Paradigma und jeder Zeitreihe oder der nicht-parametrische Kolmogorov-Smirnov Test, bei dem die (empirische) Verteilungsfunktion der On- mit der Off-Phase verglichen wird.

Mit zunehmendem Wissen über die Eigenschaften der hämodynamischen Antwortfunktion wurden diese einfachen Testverfahren von komplexeren Verfahren, die die Verteilung der fMRI-Daten unter einer experimentellen Bedingung in einem Modell zu beschreiben versuchen, zunehmend verdrängt. Durch die Entwicklung einer schnelleren und leistungsfähigeren MR-Bildgebung in den letzten 3 Jahren hat sich die Verwendung von ereigniskorrelierten Paradigmen (vgl. Abschnitt 2.4.2) für bestimmte Fragestellungen durchgesetzt.

Im Wesentlichen lassen sich zwei Kategorien von Auswertestrategien differenzieren: modellbasierte und modellfreie Methoden. Zur letzten Kategorie gehört auch die hier erstmals für die fMRI Auswertung vorgestellte Methode der selbstorganisierenden Merkmalskarte (SOM). Ziel der Arbeit ist, die Frage zu klären, ob die SOM, eine in der Mustererkennung etablierte Methode, auch für die fMRI eine neue Anwendung finden kann. Zum Vergleich der neuen Methode soll ein etabliertes modellbasiertes Verfahren, das *Statistical Parametric Mapping* (SPM), herangezogen werden. Beide Methoden, das SPM und die SOM, und die Abgrenzung zu weiteren Verfahren sind Inhalt dieses Kapitels. Eine Gegenüberstellung der bisher bekannten modellbasierten und modellfreien Verfahren ist von Lange et al. [LSA⁺99] beschrieben.

3.1 Räumliche Vorverarbeitung von 3D Hirnvolumen

FMRI-Daten beinhalten die zeitliche Information des Untersuchungszeitraumes, kodiert in Grauwerten, die sich aus den Spin-Eigenschaften der Protonen des untersuchten Gewebes ergeben [VdB96]. Der BOLD-Effekt führt zu einer leichten Veränderung dieser Grauwerte zwischen aufeinanderfolgenden Zeitpunkten. Diese Veränderung ist jedoch sehr gering, wie am Beispiel der Voxelzeitreihe in Abbildung 2.9 zu erkennen ist. Dies bewirkt, dass der Grauwertebereich des untersuchten Gewebes, der grauen und weißen Gehirns substanz, nicht verlassen wird, wie dies bei anderen, nicht-funktionellen MR-Untersuchungen unter Verwendung eines Kontrastmittels möglich wäre. Daher kann anhand der Grauwertinformation keine direkte Aussage über *aktiviert* oder *nicht-aktiviert* getroffen werden. Nur die Grauwertveränderung in der Zeit durch den BOLD-Effekt und der Vergleich mit dem experimentellen Design ermöglicht diese Aussage.

Die geringe Grauwertvarianz des BOLD-Effektes (< 100 Grauwerte bei 1.5 Tesla) als Resultat einer neuronalen Aktivität bewirkt eine sehr hohe Anfälligkeit gegenüber Artefakten, wie thermischem Rauschen und Bewegung des Kopfes. Vor allem Gewebeübergänge mit starken Grauwertgradienten, sowie Volumenänderungen durch die Pulsation führen zu ähnlichen Grauwerteveränderungen. Das thermische Rauschen kann durch Verwendung einer geeigneten MR-Sequenz minimiert werden, und auch die Herzfrequenz, die im Vergleich zum Aufgabenparadigma mit ca. 60-90 Pulsen pro Minute sehr hochfrequent ist, kann durch geeignete Tiefpass-Filterung reduziert bis eliminiert werden. Hinzu kommt, dass diese beiden Artefakttypen i.a. konstant über die Messzeit sind und nicht mit der Periodizität des experimentellen Designs korrelieren und daher prinzipiell vom BOLD-Effekt separabel sind.

Bei fMRI Untersuchungen erhält man Schichtvolumen des Gehirns, die immer der Bewegung des Kopfes während der ca. 5-15 minütigen fMRI Untersuchung

unterliegen. Diese Bewegungsartefakte können besonders an Gewebeübergängen mit einem stärkeren Grauwertgradienten die zeitliche Information beeinträchtigen und sogar, bei mit dem alternierenden Paradigma synchronen Bewegungen (z.B. Nickbewegung während einer Motorikaufgabe, Abb. 2.8), zu falsch-positiven Aktivierungen führen [HMO⁺94] [FWH⁺96]. Daher ist eine Bewegungskorrektur der Hirnvolumen als Vorverarbeitungsschritt der fMRI Zeitreihendaten zwingend erforderlich.

Sollen verschiedene Gehirne miteinander verglichen werden, ist zu beachten, dass jedes Gehirn in Form und Größe individuell angelegt ist. Ein direkter inter-individueller Vergleich oder eine Durchschnittsuntersuchung eines Kollektivs mehrerer Personen zur Steigerung der Sensitivität für die Aufgabenbedingung ist erst dann möglich, wenn die verschiedenen Hirnvolumen in einen standardisierten Raum transformiert worden sind.

In diesem Abschnitt werden Lösungen für die Bewegungskorrektur und die räumliche Normalisierung vorgestellt, die einen wesentlichen und unverzichtbaren Teil der räumlichen Vorverarbeitung jeder fMRI Auswertung darstellen.

3.1.1 Koregistrierungsalgorithmus zur Bewegungskorrektur von 3D Volumen

Bewegungsartefakte, d.h. Grauwertveränderungen an Gewebeübergängen, die eine dem BOLD-Effekt ähnliche zeitliche Grauwertveränderung aufzeigen, können durch Bewegungskorrektur beseitigt, bzw. minimiert werden.

Die Bewegungskorrektur der Hirnvolumen einer fMRI Messung besteht in der Aufgabe, anhand eines Referenzvolumens g , alle restlichen Hirnvolumen der fMRI Messung mit diesem Referenzvolumen zu koregistrieren (Abb. 3.1). Üblicherweise verwendet man das erste Volumen als Referenzvolumen, aber auch ein anderes Volumen der fMRI Messung oder das Durchschnittsbild aller Volumen finden Verwendung. Sind Verschiebungs- (Translation) und Drehungsparameter (Rotation) jedes Volumens zum Referenzvolumen bestimmt, kann durch Festkörpertransformation (*rigid body transformation*) in das vom Referenzvolumen definierte Koordinatensystem die Bewegung des Kopfes während der fMRI Messung korrigiert, d.h. zurückgeführt, werden.

Artefakte können durch die MR-Aufnahme selbst erzeugt werden, z.B. können durch Lücken zwischen den Schichten (*gaps*) Partialvolumeneffekte oder durch Bewegungen zwischen der Anregung verschiedener Schichten eines Volumens Verzerrungen auftreten, die nicht mit der *rigid body* Transformation adäquat beschrieben werden können. Trotz Bewegungskorrektur bleiben einige Effekte der Bewegung zurück oder werden durch die Korrektur sogar hinzugefügt.

Die EPI-Auslesetechnik führt, bedingt durch die geringe Auslesebandbreite, zu nicht-linearen Verzerrungen. *Ghost Artefakte* (Abb. 2.8), wenn nicht durch entsprechende Korrektur im MR beseitigt, führen zu einer inhomogenen Grauwertverteilung und folgen nicht der optimalen *rigid body* Transformation für das Gehirn.

Auch die verwendete Interpolationsmethode kann zur Quelle von bewegungsinduzierten Artefakten werden, wenn die Methode nicht akkurat genug ist. Daher sollte immer die *Sinc*-Interpolation (3.28) oder Polynome höherer Ordnung verwendet werden. Weitere Artefaktquellen sind in [NBE97] [MB99] beschrieben.

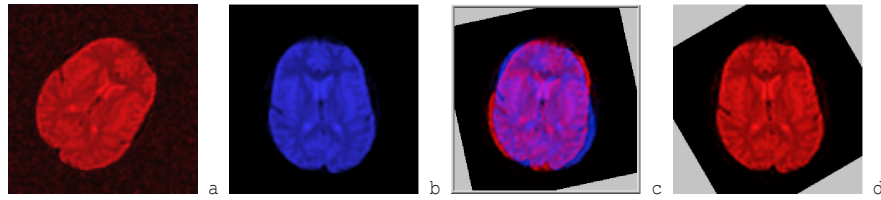


Abbildung 3.1: Illustration der Bewegungskorrektur eines Gehirnvolumens f (a) mit dem ausgewählten Referenzvolumen g (b). Durch iterative Parameteranpassung der *rigid body* Transformation (c) wird die optimale Koregistrierung von f nach g gefunden (d).

Projektive Koordinaten

In der weiteren Beschreibung der Bewegungskorrektur und der räumlichen Normalisierung werden Koordinatentransformationen im projektiven Koordinatensystem (auch homogenes Koordinatensystem genannt) verwendet, deren Zweck und Herleitung am zweidimensionalen Fall genauer beschrieben werden soll.

Betrachtet man eine Translation von Punkt P um die Verschiebung T , kann dies als Vektoraddition der Koordinatenwerte mit Gleichung (3.1) beschrieben werden. Analog kann die Skalierung um den Faktor s (3.2) und die Rotation um den Koordinatenursprung mit Winkel θ (3.3) als Vektormultiplikation beschrieben werden.

$$P' = P + T = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

$$P' = S \cdot P = \begin{pmatrix} s_x & 0 \\ 0 & s_y \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

$$P' = R \cdot P = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Der Nachteil dieser kartesischen Koordinatendarstellung ist, dass Vektoraddition (Translation) und -multiplikation (Skalierung und Rotation) nicht ohne weiteres in einer *homogenen* Matrixschreibweise kombiniert werden können.

Erweitert man jeden Punkt P um eine dritte Koordinate zu $P_{2D}(x, y, W)$, erhält man eine Darstellung im projektiven Koordinatensystem [FvDFH90]. Punkt P_{2D} stellt keinen Punkt im 3D-Raum dar, sondern eine Linie im 3D-Raum.

Es gelten einige spezielle Bedingungen für projektive Koordinaten: Zwei Punkte P_{2D} und Q_{2D} in projektiven Koordinaten beschreiben den gleichen Punkt im kartesischen 2D Koordinatensystem, wenn sie sich nur durch ein Vielfaches voneinander unterscheiden. Mindestens eine Komponente von P_{2D} muss ungleich Null sein und wenn $W \neq 0$ gilt, dann ist $(x/W, y/W, 1)$ die kartesische Darstellung in projektiven Koordinaten (homogene Form). Bei $W = 0$ wird P_{2D} als unendlich angenommen und kann nicht mehr dargestellt werden.

Überführt man Translation (3.1), Skalierung (3.2) und Rotation (3.3) in die projektive Koordinatendarstellung erhält man:

$$P'_{2D} = T_{2D} \cdot P_{2D} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & t_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

$$P'_{2D} = S_{2D} \cdot P_{2D} = \begin{pmatrix} s_x & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

$$P'_{2D} = R_{2D} \cdot P_{2D} = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) & 0 \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

Durch die Verwendung von projektiven Koordinaten erhält man eine einheitliche Matrixschreibweise für die Transformation von jedem Punkt P nach P' , die als Matrixmultiplikationen kombinierbar sind. Höherdimensionale Räume können analog um eine projektive Komponente erweitert werden (vgl. Gleichung (3.8)).

Gleichung (3.7) zeigt, wie eine Rotation um einen bestimmten Punkt P_1 aus der Translation in den Koordinatenursprung, der Rotation um den Winkel θ und anschließend die Rücktranslation an den Ursprungspunkt P_1 kombiniert werden kann.

$$\begin{aligned}
 & T_{2D}(x_1, y_1) \cdot R_{2D}(\theta) \cdot T_{2D}(-x_1, -y_1) \\
 = & \begin{pmatrix} 1 & 0 & x_1 \\ 0 & 1 & y_1 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) & 0 \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & -x_1 \\ 0 & 1 & -y_1 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \\
 = & \begin{pmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) & x_1(1 - \cos(\theta)) + y_1 \sin(\theta) \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) & y_1(1 - \cos(\theta)) - x_1 \sin(\theta) \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

Projektive Koordinaten stellen eine sehr effiziente Beschreibung für die Transformation dar, die damit sehr leicht, nur aus Matrixmultiplikationen bestehend, in Hardware realisierbar ist. Im Weiteren werden ausschließlich projektive Koordinaten verwendet, weshalb die bisherige Indizierung der projektiven Koordinaten wegfallen kann.

Transformationsvorschrift

Ausgehend von der allgemeinen affinen Transformationvorschrift, wird die für die Koregistrierung eines Objektvolumens f mit einem Referenzvolumen g benötigte *rigid body* Transformationsvorschrift hier beschrieben, die jeden Punkt in das neue Koordinatensystem überführt. Die affine Transformation beschreibt den allgemeinsten Fall, einen beliebigen Punkt (x, y, z) in eine neue Position (x', y', z') im dreidimensionalen Euklidischen Raum zu überführen.

$$\begin{aligned}
 x' &= m_{11}x + m_{12}y + m_{13}z + m_{14} \\
 y' &= m_{21}x + m_{22}y + m_{23}z + m_{24} \\
 z' &= m_{31}x + m_{32}y + m_{33}z + m_{34}
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

Erweitert man die Gleichungen (3.8) auf projektive Koordinatendarstellung (vgl. S. 26), ergibt sich die Matrixmultiplikation $y = Mx$ aus:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} \tag{3.9}$$

Die Erweiterung um den Einheitsvektor auf eine quadratische Form der Matrix M in Gleichung (3.9) ist für die Matrixmultiplikation in (3.14) notwendig.

Im speziellen Fall der Bewegungskorrektur, bei der die zu koregistrierenden Hirnvolumen von derselben Person und Modalität stammen, kann die allgemeine 12-Parameter umfassende affine Transformation, auf die Festkörpertransformation (*rigid*

body) mit nur 6 Parametern, 3D Translation und Rotation, reduziert werden. Die Transformationen, drei Parameter (p_1, p_2, p_3) Translation (3.10) und 3 Parameter (p_4, p_5, p_6) Rotation (3.11) (3.12) (3.13), können durch nicht-kommutative Multiplikation der Matrizen zusammengefasst werden (3.14).

$$M_{trans} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & p_1 \\ 0 & 1 & 0 & p_2 \\ 0 & 0 & 1 & p_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.10)$$

$$M_{rot}^x = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(p_4) & \sin(p_4) & 0 \\ 0 & -\sin(p_4) & \cos(p_4) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.11)$$

$$M_{rot}^y = \begin{pmatrix} \cos(p_5) & 0 & \sin(p_5) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(p_5) & 0 & \cos(p_5) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

$$M_{rot}^z = \begin{pmatrix} \cos(p_6) & \sin(p_6) & 0 & 0 \\ -\sin(p_6) & \cos(p_6) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

$$M_{rb} = M_{trans} \times M_{rot}^x \times M_{rot}^y \times M_{rot}^z \quad (3.14)$$

Die 6 Parameter $(p_1, \dots, p_6)$ *rigid body* Transformation wird jetzt vollständig durch die Matrixgleichung $y = M_{rb}x$ beschrieben, mit der die Bewegungskorrektur zwischen f und g durchgeführt werden kann.

Für die *rigid body* 3D-Transformationsmatrix M_{rb} gilt, dass Winkel und Längen des Objektvolumens erhalten bleiben. Eine Verzerrung des Objektvolumens, z.B. durch eine Skalierung, ist nicht möglich. Daher spricht man auch von starrer oder Festkörpertransformation.

$$\begin{pmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & t_x \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & t_y \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.15)$$

Parameteroptimierung

Nachdem die Transformationsvorschrift nun bekannt ist, ist es erforderlich ein Maß, die Kostenfunktion, für die Bewegung oder allgemeiner für den Unterschied

zwischen f und g zu definieren. Verschiedene Kostenfunktionen sind in der Literatur für ähnliche Anwendungen beschrieben, u.a. Verfahren, bei der die Korrelation [And95], die Quotienten und die Standardabweichung [WGH⁺98] oder die Entropie [MJP⁺97] der Volumen verwendet werden.

Eine weitere häufig verwendete Kostenfunktion ist die der skalierten kleinsten Quadrate (*scaled least squares*) [AF97], die für die Bewegungskorrektur der Experimente in dieser Arbeit verwendet wurde (siehe Kapitel 4) und hier genauer betrachtet werden soll.

Die optimale Anpassung von Objektvolumen f an Referenzvolumen g wird durch die optimale Wahl der Parameter $\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_6)$ bestimmt. Durch Minimierung der Summe der skalierten kleinsten Quadrate der Differenzen jedes Punktes zwischen f und g (3.16), ergeben sich die optimalen Transformationsparameter für Gleichung (3.14). Der in der Gleichung (3.16) verwendete Skalierungsparameter p_s dient zum Ausgleich von Grauwertdifferenzen zwischen den beiden Volumen.

$$\sum_i (f(Mx_i) - p_s g(x_i))^2 \quad (3.16)$$

$$e_i = (f(Mx_i) - p_s g(x_i)) \quad (3.17)$$

Friston et al. [FAF⁺95] betrachtet die Minimierung von (3.16) als eine Optimierungsaufgabe und verwendet einen Algorithmus ähnlich der Gauss-Newton-Optimierung [BS91]. Wenn $e_i(\mathbf{p})$ die Funktion der Differenzen zwischen f und g mit den Parametern $\mathbf{p}$ darstellt, dann kann eine Approximation mit Hilfe der linearen Anteile der Taylorreihenentwicklung für die Schätzung der Differenzen bei Änderung der Parameter $\mathbf{p}$ um $\mathbf{t}$ verwendet werden:

$$e_i(\mathbf{p} + \mathbf{t}) \cong e_i(\mathbf{p}) + t_1 \frac{\partial e_i(\mathbf{p})}{\partial p_1} + t_2 \frac{\partial e_i(\mathbf{p})}{\partial p_2} + \dots \quad (3.18)$$

Formuliert man (3.17) für alle Voxel i gleichzeitig in Matrixschreibweise $A\mathbf{x} \cong \mathbf{e}$ um, erhält man für die Minimierung $\sum_i (\mathbf{p} + \mathbf{t})^2$ das Gleichungssystem:

$$\underbrace{\begin{pmatrix} \frac{\partial e_1(\mathbf{p})}{\partial p_1} & \frac{\partial e_1(\mathbf{p})}{\partial p_2} & \dots \\ \frac{\partial e_2(\mathbf{p})}{\partial p_1} & \frac{\partial e_2(\mathbf{p})}{\partial p_2} & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}}_A \cdot \underbrace{\begin{pmatrix} t_1 \\ t_2 \\ \vdots \end{pmatrix}}_{\mathbf{x}} \cong \underbrace{\begin{pmatrix} e_1(\mathbf{p}) \\ e_2(\mathbf{p}) \\ \vdots \end{pmatrix}}_{\mathbf{e}} \quad (3.19)$$

Hieraus ergibt sich für die Differenzen (3.18) zwischen f und g die Iterationsgleichung (3.20), mit der die Parameter $\mathbf{p}$ schrittweise optimiert werden können.

$$\mathbf{p}^{(n+1)} = \mathbf{p}^{(n)} - (A^T A)^{-1} A^T \mathbf{e} \quad (3.20)$$

mit

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial e_1(\mathbf{p})}{\partial p_1} & \frac{\partial e_1(\mathbf{p})}{\partial p_2} & \dots \\ \frac{\partial e_2(\mathbf{p})}{\partial p_1} & \frac{\partial e_2(\mathbf{p})}{\partial p_2} & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix} \quad \mathbf{e} = \begin{pmatrix} e_1(\mathbf{p}) \\ e_2(\mathbf{p}) \\ \vdots \end{pmatrix}$$

Die Minimierung verläuft dann durch Änderung von $(p_1, \dots, p_6, p_s)$, mit anschließender Transformation von f unter Verwendung der neuen Parameter in jedem Iterationsschritt, bis die Summe der quadratischen Differenzen zwischen Objektvolumen und Template ein vorgegebenes Konvergenzkriterium unterschreitet oder eine maximale Anzahl von Iterationsschritten erreicht ist. Durch vorherige räumliche Glättung der Volumen mit einem 3D Gaussfilter sinkt die Wahrscheinlichkeit, bei der Minimierung in ein lokales Minimum zu iterieren.

Interpolation

Nachdem die neuen Koordinaten durch die Transformation bestimmt sind, muss für jedes Voxel ein neuer Grauwert durch geeignete Interpolation des Originalobjekts im transformierten Koordinatensystem bestimmt werden (Abb. 3.2). Unter einem Voxel wird in der medizinischen Bildverarbeitung i.a. ein Volumenelement mit einer x-y-z-Ausdehnung verstanden, so auch bei der MR-Bildgebung. Jede 2D MR-Schicht besteht nicht wie üblich im 2D-Fall aus Pixeln, sondern aus Voxeln mit einer bestimmten z-Auflösung, der Schichtdicke, die in Millimetern gemessen wird. So wird der Grauwert jedes MR-Voxels aus dem gesamten MR-Signal des akquirierten Voxelvolumens bestimmt. Bei der Transformation jedes Voxels in das neue Koordinatensystem und der Interpolation des neuen Grauwertes aus benachbarten Grauwerten der alten Position muss die Volumeneigenschaft der Voxel berücksichtigt werden.

MR-Volumen haben i.a. eine isotrope x-y-Voxelauflösung (üblich sind Werte zwischen 1 bis 5 mm²), oft aber eine größere Schichtdicke (Auflösung in z-Richtung im Bereich von 3 bis 10 mm). Diese anisotrope Voxelauflösung in z-Richtung muß vor Beginn jeder Transformation, so auch bei jeder Iteration während der Parameteroptimierung, entweder durch eine weitere Skalierungsmatrix ([MB99], S. 290) oder durch Kubisierung jedes Voxels erreicht werden.

In der vorliegenden Arbeit ist die Voxelkubisierung verwendet worden, bei der jede Schicht um den Verhältnissfaktor der Auflösung z/x bzw. z/y repliziert wird. So werden z.B. aus einer $3 \times 3 \times 6 \text{ mm}^3$ Schicht, zwei $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ Schichten. Der Vorteil ist, dass die Kubisierung nur einmal zu Beginn durchgeführt werden muss

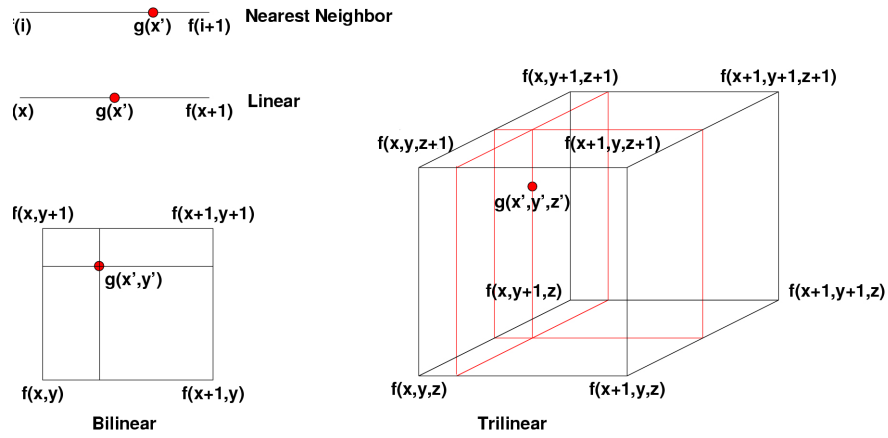


Abbildung 3.2: **Lineare Bildpunktinterpolation**: Illustration der linearen Interpolationstechnik zur Bestimmung des neuen Pixelwertes. Der einfachste Fall ist ohne Distanzgewichtung **nearest neighbor**. Mit Distanzgewichtung für den 1D-Fall $g(x')$ **Linear** (2-er Nachbarschaft), für den 2D-Fall $g(x',y')$ **Bilinear** (4-er Nachbarschaft) und für den 3D-Fall $g(x',y',z')$ **Trilinear** (8-er Nachbarschaft).

und nicht, wie bei Verwendung einer Skalierungsmatrix, in jedem Transformationsschritt eine erneute Berechnung notwendig ist. Der Nachteil der Kubisierung liegt in der Vergrößerung der Voxelanzahl - hier im Beispiel um den Faktor 2 - und der damit bedingten Laufzeitverlängerung. Durch Verwendung einer Parallelimplementierung der Transformation und Parameteroptimierung auf einem Rechnercluster ist der kubisierungsbedingte höhere Berechnungsaufwand jedoch vernachlässigbar, wie im folgenden Abschnitt 3.1.2 noch gezeigt wird.

Die einfachste Interpolationsmethode ist die des nächsten Nachbarn *nearest neighbor* (3.21), bei der, ausgehend vom neuen Koordinatenpunkt $g(x')$, der Wert des nächstliegenden Punktes im alten Koordinatensystem ausgewählt wird (Abb. 3.2). Das Verfahren hat den Vorteil, dass die Originalwerte der Punkte erhalten bleiben und es sehr schnell ist. Wegen der starken Degradierung des transformierten Objektevolumens in Blockstrukturen [FvDFH90], findet diese sehr einfache Methode jedoch kaum Anwendung.

$$g(x') = \begin{cases} f(x) & : x - x' < (x' + 1)/2 \\ f(x+1) & : \text{sonst} \end{cases} \quad (3.21)$$

Eine deutliche Verbesserung wird durch die lineare Interpolation erreicht (Abb. 3.2), bei der die Abstände (Distanzen) zu jedem benachbarten Punkt als Gewicht für den Punktwert verwendet werden.

Beim *linearen* 1D Fall (3.22) sind es zwei, beim *bilinearen* 2D Fall (3.23) vier und beim *trilinearen* 3D Fall (3.24) acht Nachbarpunkte. Aus der Summe der distanzgewichteten Nachbarpunktwerte wird der Punktwert g im neuen Koordinatensystem berechnet.

$$g(x') = x' f(x) + (1 - x') f(x + 1) \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} g(x', y') &= x' y' f(x, y) \\ &\quad + (1 - x') y' f(x + 1, y) \\ &\quad + x' (1 - y') f(x, y + 1) \\ &\quad + (1 - x') (1 - y') f(x + 1, y + 1) \end{aligned} \quad (3.23)$$

$$\begin{aligned} g(x', y', z') &= x' y' z' f(x, y, z) \\ &\quad + (1 - x') y' z' f(x + 1, y, z) \\ &\quad + x' (1 - y') z' f(x, y + 1, z) \\ &\quad + x' y' (1 - z') f(x, y, z + 1) \\ &\quad + (1 - x') (1 - y') z' f(x + 1, y + 1, z) \\ &\quad + x' (1 - y') (1 - z') f(x, y + 1, z + 1) \\ &\quad + (1 - x') (1 - y') (1 - z') f(x + 1, y + 1, z + 1) \end{aligned} \quad (3.24)$$

Die linearen Interpolationen haben den Vorteil, dass sie einfach zu implementieren und schnell berechnet sind. Um jedoch eine weitgehend verzerrungsfreie Pixel/Voxel-Transformation zu erhalten, muss die Interpolationsmethode die Eigenschaften der gemessenen Daten repräsentieren.

Da die MR-Schichten im sogenannten k -Raum, einer begrenzten Region im Frequenzraum, aufgenommen sind, sind die Frequenzen bandbegrenzt. Die Signalfunktion (*point spread function*) kann innerhalb einer MR-Schicht durch die *Sinc*-Funktion (3.25) beschrieben werden [HSS⁺95]. Daher eignet sich die *Sinc*-Funktion idealerweise, um neue, zwischen den Voxeln liegende Punkte im neuen Koordinatensystem zu erzeugen, ohne Interpolationsfehler hinzuzufügen.

$$\text{Sinc}(x) = \frac{\sin(x)}{x} \quad x \neq 0 \quad (3.25)$$

Bei der fMRI wird jedoch hauptsächlich die Mehrschicht-EPI Auslesetechnik verwendet (*multi slice single shot echo planar imaging*), bei der sich ein Volumen aus zu unterschiedlichen Zeitpunkten angeregten Schichten zusammensetzt. Die Signalfunktion zwischen den Schichten, d.h. der in sich abgeschlossenen und zeitlich unabhängigen Messungen, ist daher nicht ganz fehlerfrei durch die *Sinc*-Funktion interpolierbar. Erst mit der 3D-Aufnahmetechnik (z.B. PRESTO) [VdB96], bei der die Auslesung der Phase in x, y - und in z -Richtung gleichzeitig erfolgt, ist eine

Bandbegrenzung in alle Richtungen vorhanden, und somit die *Sinc*-Funktion ideal für die Interpolation von Zwischenvoxelpunkten geeignet. Trotz der fehlenden Bandbegrenzung einiger MR-Sequenzen ist die *Sinc*-Funktion die optimale Interpolationmethode für MR-Daten (3.26).

$$g(x', y', z') = \sum_{x=0}^X \sum_{y=0}^Y \sum_{z=0}^Z f(x, y, z) \cdot \text{Sinc}(x' - x) \cdot \text{Sinc}(y' - y) \cdot \text{Sinc}(z' - z) \quad (3.26)$$

Aus Gleichung (3.26) folgt, dass für jeden neuen Wert g die Summe aller Voxel des Volumens verwendet werden muss, und das bei jedem Transformationsschritt. Da die *Sinc*-Funktionswerte mit zunehmendem Abstand zum Ursprungspunkt stark abnehmen (Abb. 3.3) und daher kaum noch einen Beitrag zum Punktwert g leisten, kann man die Berechnung auf eine Region um g beschränken.

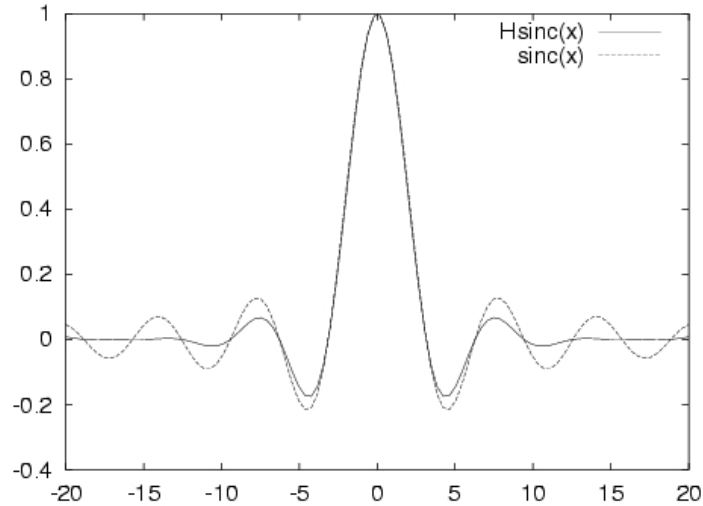


Abbildung 3.3: **Sinc-Funktion:** $\text{Sinc}(x)$ mit unendlich oszillierenden Sinusschwingungen. Überlagert ist die mittels Hann-Fenster multiplizierte *Sinc*-Funktion $\text{HSinc}(x)$, wodurch die oszillierenden Randbereiche zu Null konvergieren. Die so gefensterte *Sinc*-Funktion wird als Gewichtsfunktion der in einem kubischen Kernelradius um g gelegenen Punktwerte im Ursprungskordinatensystem verwendet (3.28).

Ein einfaches Abschneiden der *Sinc*-Funktion um einen kubischen Kernel mit Radius R würde jedoch zu einem zu großen Fehler führen, da die *Sinc*-Funktion unendlich oszillierend (Abb. 3.3) ist.

Zur Glättung der oszillierenden Sinuswellen der *Sinc*-Funktionswerte in den Randbereichen, deren positive und negative Funktionswerte sich praktisch zu Null summieren, kann eine Fensterfunktion verwendet werden. Die Fensterung reduziert das Ausschwingen der Sinuswerte auf einen Radius um g , über den hinaus die Funktionswerte schnell zu Null konvergieren (Abb. 3.3, $\text{HSinc}(x)$).

Zur Fensterung der *Sinc*-Funktion wird im weiteren die Hann-Funktion (3.27), auch Hann-Fenster (nach Julius van Hann) genannt [OS89], verwendet, die mit der *Sinc*-Funktion multipliziert wird (3.28) [HSS⁺95].

$$H(\delta) = \frac{1}{2} \left[1 + \cos\left(\frac{\pi\delta}{R}\right) \right] \quad (3.27)$$

$$\text{Hsinc}(\delta) = H(\delta) \cdot \text{Sinc}(\delta)$$

$$g(x', y', z') = \sum_{x \text{ mit } |x'-x| < R} \sum_{y \text{ mit } |y'-y| < R} \sum_{z \text{ mit } |z'-z| < R} f(x, y, z) \cdot \text{HSinc}(x' - x) \cdot \text{HSinc}(y' - y) \cdot \text{HSinc}(z' - z) \quad (3.28)$$

Der Aufwand für die im Weiteren verwendete *Sinc*-Interpolation (3.28) pro Voxel liegt bei $O(R^3)$, so dass bei größeren R die Laufzeitperformance stark abnimmt. Freeborough et al. [FWF96] schlägt daher für die Implementierung ein approximatives 3-Pass-Verfahren vor (*Fast-Sinc*), das anstatt über den gesamten Kernel-Kubus, nacheinander über 3 eindimensionale R -Kernels interpoliert. Dieses Verfahren ist jedoch nur für kleine Rotationswinkel, wie sie bei der fMRI Bewegungskorrektur i.d.R. vorkommen, ausreichend genau. Die Berechnungskomplexität sinkt mit *Fast-Sinc* auf $O(R)$ ab.

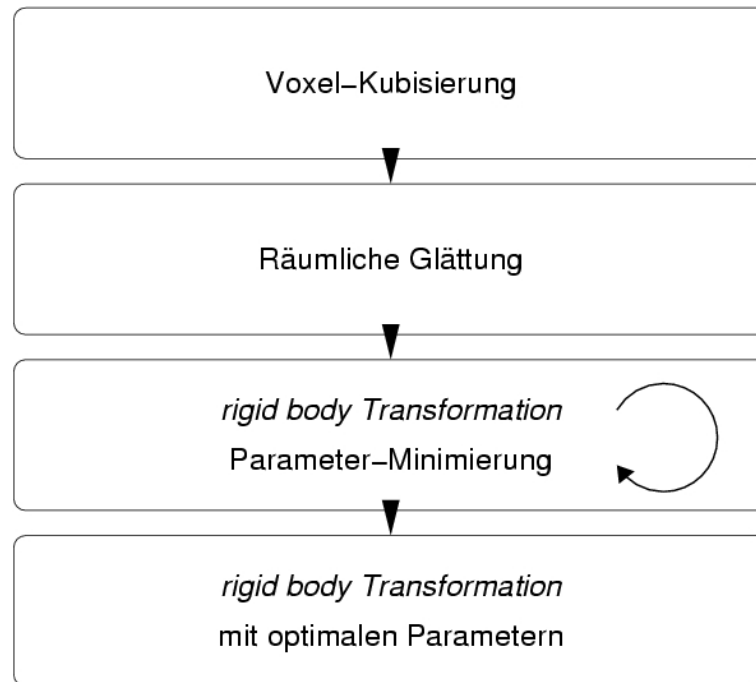


Abbildung 3.4: **Bewegungskorrektur-Algorithmus:** Das Referenzvolumen und die zu korrigierenden Volumen werden kubisiert und geglättet. Durch sechs Parameter *rigid body* Transformation mit trilinearer und zum Schluß mit *Sinc*-Interpolation werden die optimalen Parameter bestimmt. Schließlich wird das zu korrigierende Objektvolumen mit den optimalen Parameterwerten und der *Sinc*-Interpolation transformiert.

3.1.2 Lineare Laufzeitoptimierung der Bewegungskorrektur durch massive Parallelisierung auf einem Cluster

Die gesamte Bewegungskorrektur eines Volumens f mit einem Referenzvolumen g umfasst den in Abbildung 3.4 zusammengefassten Algorithmus. Die Bewegungskorrektur nimmt ca. 40% (ca. 1-20 Stunden je nach Untersuchung) der gesamten Auswertungszeit einer fMRI Untersuchung in Anspruch. Neben der Wahl der Interpolationsmethode ist für die Laufzeitoptimierung offensichtlich die Größe von Matrix A (3.19), d.h. die Anzahl der Voxel, die für die Bestimmung der optimalen Parameter verwendet werden, von entscheidender Bedeutung. Einen ersten Ansatz zur Voxelreduzierung stellt die Eliminierung von Hintergrundvoxeln aus der Berechnung durch einfache Schwellwertsegmentierung ($f(x) > 100$), mit anschließender Reduktion auf Gehirnvoxel innerhalb der umschließenden *bounding box* (Abb. 3.5) dar.

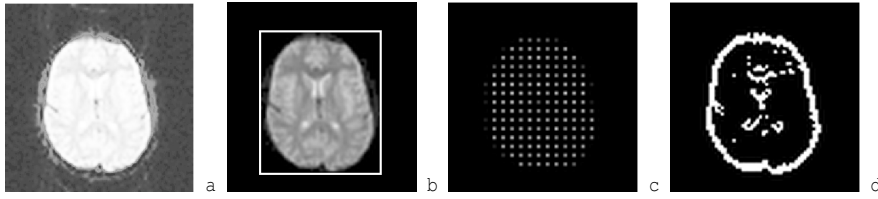


Abbildung 3.5: **Voxelreduktion:** Originalbild (a) mit Hintergrundrauschen ohne Auswahl, (b) das durch Schwellwertverfahren hintergrundbereinigte Bild mit der *bounding box*, innerhalb derer die zu verwendenden Voxel liegen, (c) *subsampling* von 25% der Voxel und (d) Gradientenbetragsbild nach 3D Sobeloperator, bei dem nur Kantenvoxel zur Parameterbestimmung verwendet werden.

Eine weitere Reduktion ergibt sich durch *subsampling*, bei dem nur jedes n -te Voxel in Matrix A eingeht. Andersson et al. [And95] hingegen verwendet einen wissensbasierten Ansatz zur Voxelreduktion, bei dem er davon ausgeht, dass sich die wichtigsten strukturellen Informationen im Volumen in starken Grauwertgradienten befinden.

Der Ansatz der Gradientenmaskierung berechnet mittels des 3D Sobeloperators den Betrag der 3 Gradientenbilder, in x - y - z Richtung. Aus dem Betragsgradientenbild wird dann ein gewisser Prozentsatz an Voxeln für die Parameterbestimmung ausgewählt. Zur Veranschaulichung ist in (3.29) das Sobeloperator-Template Paar (S_x, S_y) für die x - und y -Richtung im zweidimensionalen Fall angegeben; der dreidimensionale Fall ist die analoge Erweiterung in z -Richtung mit drei $3 \times 3 \times 3$ Matrizen.

$$S_x = \frac{1}{4} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 2 & 0 & -2 \\ 1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \quad S_y = \frac{1}{4} \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{pmatrix} \quad (3.29)$$

Da die zu koregistrierenden Volumen unabhängig voneinander sind, kann die Bewegungskorrektur der $n - 1$ Volumen mit dem Referenzvolumen parallel durchgeführt werden. Für die parallele Bewegungskorrektur von Patientendaten ist von den Mitarbeitern der Neurofunktionellen Bildverarbeitung am Klinikum der RWTH Aachen ein Parallelrechner-Cluster mit 48 Prozessoren (Pentium-III 500Mhz) unter Linux entwickelt worden [EHL⁺00] (siehe auch Anhang C). Abbildung 3.6 zeigt die Laufzeiten einer SUN Workstation, die üblicherweise für die fMRI Auswertung verwendet wird, und die des Clusters. Durch die parallele Verarbeitung bei Problemen dieser Art, bei der sich unabhängige Datenpartitionen definieren lassen (hier je zwei MR-Volumen), kann man die Verarbeitungsdauer gegenüber der sequentiellen Verarbeitung erheblich verkürzen. Mit der Verteilung von je einem Job pro Prozessor erhält man die optimale Leistung, bei der die Laufzeit mit der Anzahl

der Prozessoren nahezu linear abfällt. Es sei hier nur angemerkt, dass die Kosten für beide Systeme nahezu identisch sind (vgl. Anhang Abb. C.3).

Bei Verwendung eines Rechnerclusters [EHJ⁺01] ist es darüberhinaus möglich, für verschiedene Modalitäten (MR, PET, CT, etc.) den optimalen Algorithmus durch paralleles Austesten der Kostenfunktionen, der Interpolationsfunktionen, der Voxelreduktionen und der Glättungsgrößen automatisch zu ermitteln. Schmidt et al. [SE00] [SEH⁺01] hat in einer Studie unter Verwendung des oben beschriebenen Clusters diesen Optimierungsansatz verwendet und konnte zeigen, dass selbst innerhalb einer Modalität (fMRI Daten) unterschiedliche Kostenfunktionen zu optimaleren Ergebnissen führen.

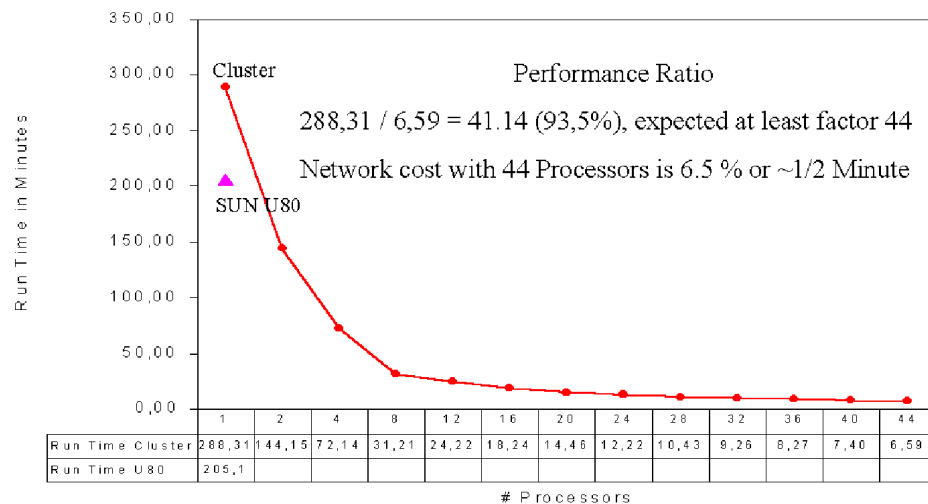


Abbildung 3.6: **Laufzeitoptimierung mit Parallelrechner-Cluster:** Die Grafik zeigt die Laufzeit der Bewegungskorrektur einer fMRI Serie mit 682 Volumen, Matrix $64 \times 64 \times 6$ je Volumen. Die Auswertung mit einer SUN Ultra80 (450Mhz 64Bit UltraSparc-II) benötigt 3 Stunden 20 Minuten, der Cluster benötigt mit 44 Pentium-III 500Mhz Berechnungsprozessoren nur ca. 7 Minuten. Die Laufzeit fällt mit zunehmender Anzahl der Prozessoren fast linear ab (93,5%) und erreicht so eine Geschwindigkeitssteigerung um den Faktor 41.14 bei 44 Prozessoren.

3.1.3 Affine Transformation und nicht-lineare Parameter-optimierung zur Volumenregistrierung im Talairach-Raum

Die räumliche Volumenregistrierung (Normalisierung) ist ein komplexes und algorithmisch sehr anspruchsvolles Gebiet. Dieser Abschnitt soll dem Leser einen Überblick über die Probleme, die vorhandenen Ansätze und den in SPM99 implementierten sowie den hier um eine nicht-lineare Parameteroptimierung erweiterten Algorithmus geben.

Ist für die weitere Fragestellung ein Vergleich der fMRI-Daten mit anderen Gehirnvolumen notwendig, müssen die Gehirnvolumen in einen standardisierten Raum überführt werden. Dies geschieht, indem man eine Koregistrierung von Objektvolumen f auf ein Template t durchführt, welches sich im Normalraum befindet. SPM99 verwendet für die räumliche Normalisierung das MNI-Template [MNI], ein aus 150 MR-Gehirnaufnahmen gemitteltes Durchschnittsgehirn, welches mit dem Hirnatlas von Talairach und Tournoux [TT88] vergleichbar ist.

Prinzipiell werden markierungsbasierte und nicht-markierungsbasierte Verfahren unterschieden. Bei den markierungsbasierten Verfahren werden Markierungen (Linien oder Flächen) - meist manuell - an bestimmten markanten Positionen (z.B. Corpus Callosum) im Objektvolumen und Template gesetzt. Durch Koregistrierung der Landmarken erhält man die affinen Transformationsparameter, die anschließend für das gesamte Volumen verwendet werden. Nachteile bei diesem Verfahren sind die manuelle Auswahl der Markierungen und die unbekannte Deformation der nicht bei der Parameterbestimmung berücksichtigten Regionen. Daher scheiden diese Verfahren für die Normalisierung der fMRI-Daten aus.

Bei den nicht-markierungsbasierten Methoden gibt es einige Unterschiede bei der Verfahrensweise. Zum einen gibt es komplexe Modelle, abgeleitet aus Viskositäts-Fluß Modellen [CRM94] [Chr96], die mit Hilfe von Finite-Elemente-Graphen (FEG) die Transformation zwischen Objektvolumen und Template beschreiben. Zur Berechnung der FEG-Modelle benötigt man jedoch eine sehr große Anzahl von Parametern (Gitterpunkten), die die Berechnung sehr rechenaufwendig machen. Solche komplexen Modelle sind wegen des hohen Rechenaufwandes für die klinische Anwendung der fMRI ungeeignet und überschreiten die Rechnerressourcen der üblichen Abteilungen. Im Weiteren wird hier der Ansatz von Ashburner ([MB99], Kap. 26) vorgestellt, der in SPM99 implementiert ist.

Für die Koregistrierung von f und dem Template t benötigt man die vollständige 12 Parameter umfassende affine Transformation (3.9), da im Unterschied zu der in Abschnitt 3.1.1 vorgestellten *rigid body* Transformation die Objekte nicht von einer Person alleine stammen und daher Skalierung (Zoom) und Scherung möglich sind.

Wie unter Abschnitt 3.1.1 beschrieben, werden durch Minimierung der skalierten quadratischen Differenzen die optimalen Parameter $(p_1, \dots, p_{12})$ bestimmt. Hierfür werden zusätzlich zur *rigid body* Transformation auch die Skalierung (3.30) und die Scheerung (3.31) in den 3 Raumebenen (3.31) benötigt.

$$M_{scale} = \begin{pmatrix} p_7 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & p_8 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_9 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.30)$$

$$M_{shear} = \begin{pmatrix} 1 & p_{10}^{xy} & p_{11}^{xz} & 0 \\ 0 & 1 & p_{12}^{yz} & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.31)$$

$$M_{affine} = M_{rb} \times M_{scale} \times M_{shear} \quad (3.32)$$

Gleichung (3.31) beschreibt dann die vollständige 12 Parameter umfassende affine Transformation, die Position, Orientierung und Größe von f in Abhängigkeit von t beschreibt.

Nicht-lineare Parameteroptimierung

Die Gehirnstruktur mit ihren ineinander gewundenen Gyri und Sulci lässt sich aber nur bedingt durch die lineare affine Transformation beschreiben (Abb. 3.8). Ashburner ([MB99], S. 296-298) schlägt daher eine Erweiterung der affinen Transformation vor, die nicht-lineare Eigenschaften der Transformation aus der Linearkombination geglätteter Basisfunktionen beschreibt. Als Basisfunktionen verwendet Ashburner diskrete Sinus- (DST) und Cosinus-Transformationen (DCT) ([Ste93], Kap. 9).

Bei der Verwendung von verschiedenen Frequenzkombinationen der DCT und DST Basisfunktionen, können die Ränder eines Volumens stationär bleiben, die übrigen Oberflächenpunkte sind jedoch in alle drei Raumrichtungen frei beweglich (*bending boundary conditions*) [CRM94].

Abbildung 3.7 zeigt im zweidimensionalen Fall, wie mit den Basisfunktionen (Rechts) ein Deformationsfeld in x - und y -Richtung beschrieben werden kann (Mitte). Wendet man die nicht-lineare Transformation auf ein Bild an (Rechts oben), werden die Bildpunkte gemäß der Deformationsfelder nicht-linear verzerrt (Rechts unten). Für die nicht-lineare Transformation nach der affinen Transformation werden zunächst die optimalen Parameter für die Basisfunktionen mit dem in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Verfahren zwischen Objektvolumen und Template bestimmt. Das gewonnene Transformationsfeld wird dann zur Korrektur nicht-

linearer Verzerrung auf das Objektvolumen angewendet. Details zur Theorie und zum implementierten Algorithmus sind in [AF99] beschrieben.

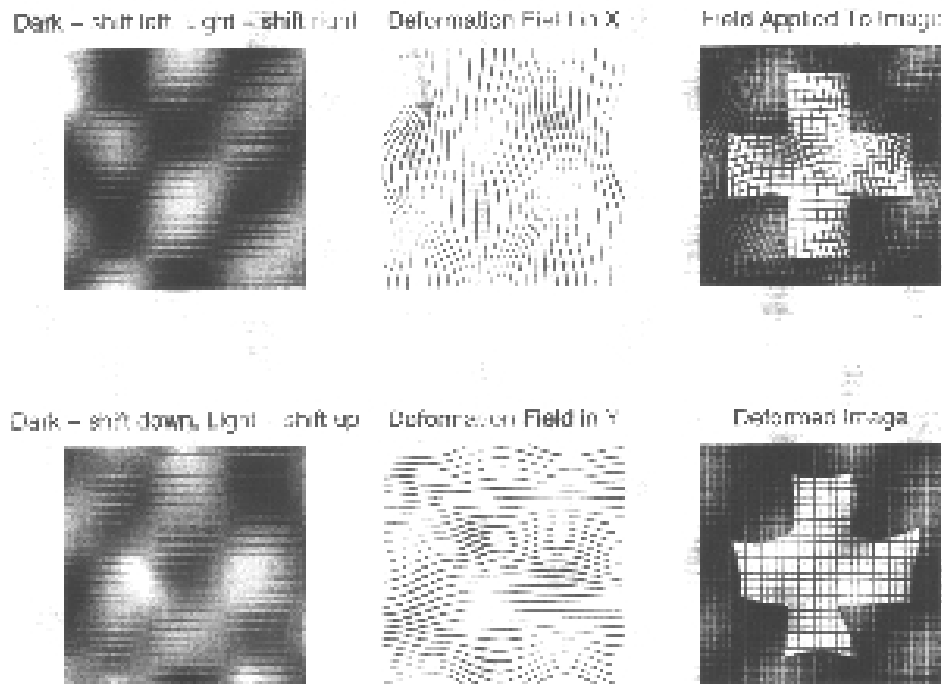


Abbildung 3.7: **Nicht-lineare Transformation: Links:** Deformationsfeld aus der Linearkombination der DCT und DST Basisfunktionen. **Mitte:** Deformationsfeld entlang der x - (oben) und y -Richtung (unten). **Rechts:** Ausgangsbild vor (oben) und nach (unten) nicht-linearer Transformation durch die Basisfunktionen. Grafik aus [MB99], ©1999 Springer Berlin.

Die Anwendung der affinen und der nicht-linearen Transformation, wie sie für die räumliche Normalisierung in dieser Arbeit verwendet wurde, ist an Hand von zwei fMRI Volumen in Abbildung 3.8 dargestellt. Andere Ansätze, z.B. der von Clarke [CV95] vorgeschlagene Algorithmus, bei dem jedes Segment einer vorangegangenen Segmentierung des MR-Volumens, z.B. graue und weiße Gehirnschubstanz und die Ventrikel, separat koregistriert wird, finden auch Verwendung.

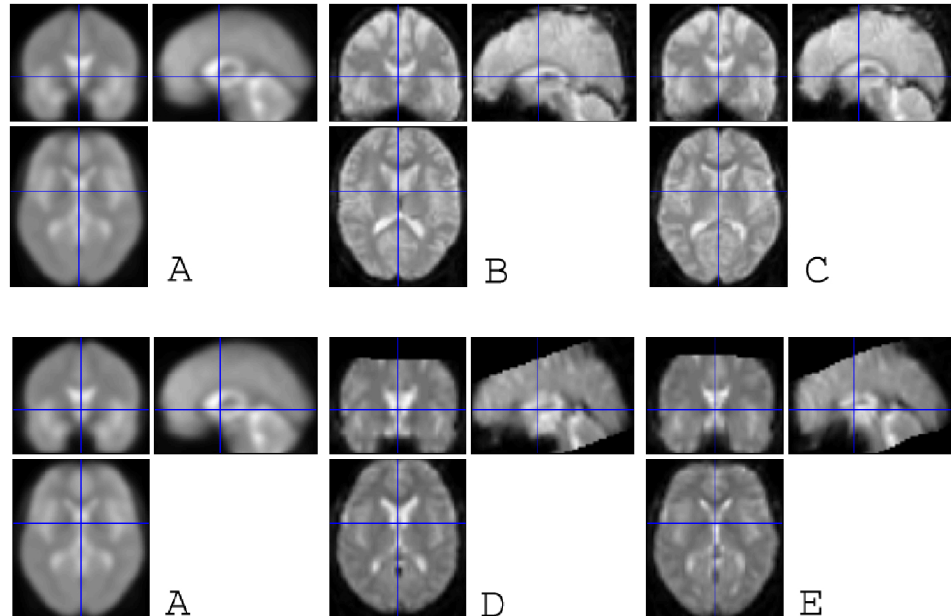


Abbildung 3.8: **Räumliche Normalisierung:** **Oben:** EPI MNI-Referenzvolumen (A), koronar, sagittal und axial geschnitten, mit Koordinatenursprung in der Anterioren Commisur (blau, Ursprung des Talairachkoordinatensystems). Ergebnis (B)(D) ist mit 12 Parameter affiner Transformation minimiert und (C)(E) zusätzlich mit nicht-linearer Transformation. Die EPI Aufnahme (B)(C) ist von einem gesunden 33-jährigen männlichen Probanden mit einer Matrix von $64 \times 64 \times 35$ Voxeln und einer Auflösung von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ aufgenommen, bei der das gesamte Gehirn und das Kleinhirn erfasst sind. In (B) ist eine ausgewölbte Silhouette (koronar) zu erkennen, die nicht gut mit dem Template korrespondiert. Im sagittalen Bild zeigt (B) eine deutliche Vorwölbung des präfrontalen Kortex und im axialen Schnitt fallen die im Vergleich zum Template weiter auslaufenden Ventrikel (weiß) auf. (C) weist insgesamt eine deutlich bessere Korrespondenz zum Template auf. **Unten:** Die EPI Aufnahme (D)(E) ist von einem 25-jährigen männlichen Probanden mit einer Matrix von $64 \times 64 \times 15$ Voxeln und einer Auflösung von $4 \times 4 \times 7 \text{ mm}^3$ aufgenommen. Durch falsche Schnittführung fehlen große Teile des Frontalhirns, weshalb die Untersuchung verworfen wurde. Trotz der fehlenden Information bleibt die Normalisierung stabil. In (D) ist wieder im sagittalen Schnitt die Vorwölbung im präfrontalen Kortex zu erkennen, und im axialen Schnitt sind die Ventrikel auch wieder weiter auslaufend als im Template. (E) stellt eine Verbesserung dar, besonders im axialen Schnitt stimmen die Ventrikel sehr gut mit dem Template überein, jedoch zeigt der präfrontale Kortex eine sehr starke Verformung.

3.1.4 Signalsoptimierung durch Verwendung räumlicher Nachbarschaftsinformation mit der 3D Voxelglättung

Bevor die bewegungskorrigierten und normalisierten Volumen zur funktionellen Auswertung verwendet werden können, ist eine räumliche 3D Glättung der Daten erforderlich. Die Glättung mit einem 3D Gaussfilter bewirkt (Abb. 3.9, rechts), dass thermisches Rauschen des Aufnahmeprozesses reduziert und die räumliche BOLD-Signalausprägung in einer aktivierten Region verschmiert wird. Die Signalinformation wird so über eine Region gemittelt und bewirkt bei der anschließenden modellfreien Analyse eine deutlich verbesserte Merkmalsausprägung (vgl. Abschnitt 3.3.4). Die Mittelung führt auch zu einer besseren Inter-Personen Vergleichbarkeit bei Gruppenauswertungen, da Interpolationsfehler durch die Transformation in den Talairach-Atlas [TT88], ein für den Vergleich verschiedener Gehirne verwendeter Standardraum, abgeschwächt werden.

Die starke räumliche Mittelung der Grauwerte in jedem Volumen führt jedoch zu einer Auflösung der Strukturgrenzen und insgesamt zu einem Strukturverlust. Dieser ist jedoch für die funktionelle Fragestellung, d.h. für die Auswertung der zeitlichen Veränderungen im Hirnvolumen, von untergeordneter Bedeutung, da nach der Analyse der Zeitreiheninformation die Zuordnung von Funktion zur Struktur (Lokalisation) mit Hilfe der Talairachposition im Template vorgenommen wird.

In Abbildung 3.9 ist eine Zusammenfassung der hier vorgestellten räumlichen Verarbeitungsschritte eines fMRI Datensatzes eines Probanden mit den Zwischenergebnissen dargestellt.

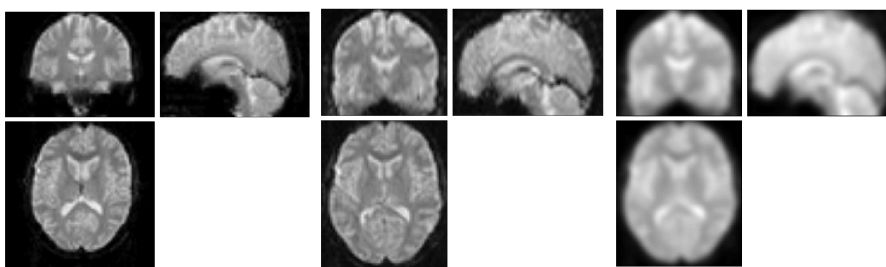


Abbildung 3.9: **Räumliche Vorverarbeitung:** **Links:** Originalvolumen in koronar, sagittal und axial geschnittener Ansicht. **Mitte:** Volumen nach *rigid body* Bewegungskorrektur und Normalisierung mit affiner und nicht-linearer Transformation. **Rechts:** Räumlich geglättetes Volumen nach Filterung mit einem 3D Gauss-Kernel.

3.2 Modellbasierte Bildverarbeitungsmethoden

Parametrische Ansätze sind die verbreitetste Art der fMRI Auswertungsmethoden und werden in diesem Abschnitt genauer betrachtet. Ziel ist die Bestimmung von Parametern, die die Verteilung der fMRI-Zeitreihen am besten modellieren. Der Ansatz des allgemeinen linearen Modells (GLM) eignet sich sehr gut für die Beschreibung von komplexen Problemen [Chr96] und wurde erstmals von Friston et al. [FJT94] [FWH⁺95] für die fMRI Auswertung vorgeschlagen und später von Worsley et al. [WF95], Boyton et al. [BEGH96] und von Cohen et al. [Coh97] aufgegriffen. Auch nicht-parametrische statistische Tests zur Auswertung von fMRI Zeitreihen werden verwendet, u.a. der Kolomogorov-Smirnov (KS) Test [Dav] oder das nicht-parametrische NSPM [aRBWF96], die jedoch einige Schwächen gegenüber den parametrischen Ansätzen aufweisen [AZD] und daher hier nicht weiter verfolgt werden. Zum Vergleich mit der modellfreien Auswertung wird hier die modellbasierte GLM Auswertung vorgestellt.

3.2.1 Modellierung des Paradigmas zur statistischen Analyse der fMRI Voxel

Während eines fMRI Experiments ändert sich in den durch ein Aufgabenparadigma aktivierten Hirnregionen der rCBF, der als BOLD-Signal messbar ist. Diese MR-Signaländerung bewirkt eine Grauwertänderung über die J Zeitpunkte in einem aktivierten Voxel $Y = (Y_1, \dots, Y_J)$. Diese Veränderungen sind nur sehr gering (vgl. Abb. 2.9), dennoch sind sie messbar und können zur Differenzierung von nicht-aktivierten Voxeln ohne BOLD-Effekt (*Baseline*) herangezogen werden. Zur Beschreibung der zeitlichen Signalveränderung in Voxel Y , kann mit Hilfe der schließenden Statistik eine Aussage über aktiviert und nicht-aktiviert gemacht werden. Thema dieses Abschnitts ist, wie mit Hilfe eines Modells die theoretische BOLD-Signaländerung optimal beschrieben werden kann, um dann einen voxelweisen Vergleich auf Korrespondenz zwischen Y und dem Modell durchzuführen.

Allgemeines Lineares Modell

In der statistischen Terminologie bezeichnet man den Grauwert (MR-Signal) zum Zeitpunkt j wenn Voxel Y_j als abhängige Variable, die eine Beobachtung, hier das BOLD-Signal durch die Veränderung des rCBF, beschreibt. Mit Hilfe von bekannten Einflussgrößen versucht man nun die zeitliche Veränderung in Y zu beschreiben; man formuliert ein Modell für Y . Die Einflussgrößen x werden in der Statistik auch als Regressoren, Prädiktoren oder unabhängige Variablen bezeichnet. Sie beschreiben Kovariate, z.B. Effekte wie den Blutfluss, Blutdruck, Alter, etc. zum Zeitpunkt j , oder Indikatorvariablen (Dummy-Variablen), d.h. binäre Zustände, z.B. ob zum Zeitpunkt j ein bestimmtes Medikament, Kontrastmittel, etc., oder z.B. welcher Stimulus aus einer Testbatterie gerade verwendet wurde.

Formuliert man die Beobachtung Y als eine Linearkombination der bekannten im Modell angenommenen L Regressoren x erhält man (3.33).

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \varepsilon_j \quad (3.33)$$

Gleichung (3.33) bezeichnet man auch als *allgemeines lineares Modell* (GLM), bei dem die unbekannten β_l Parameter (Regressionskoeffizienten oder -gewichte) zum jeweiligen Regressor x_j sind. ε_j ist der Fehler bei der Beschreibung von Y_j (Modellfehler), und wird als unabhängig und normalverteilt $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ mit Erwartungswert Null und Varianz σ^2 angenommen. Man bezeichnet das GLM (3.33) auch als Regressionsmodell der Regressoren x_l .

Die Zufallsvariable Y in einem fMRI Experiment besteht jedoch nicht nur aus einer Beobachtung Y_j , sondern aus J zeitlichen Beobachtungen. Das GLM muss daher auf J Zeitpunkte erweitert werden

$$\begin{aligned} Y_1 &= x_{11}\beta_1 \dots + x_{1l}\beta_l + \dots + x_{1L}\beta_L + \varepsilon_1 \\ &\vdots \\ Y_j &= x_{j1}\beta_1 \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \varepsilon_j \\ &\vdots \\ Y_J &= x_{J1}\beta_1 \dots + x_{Jl}\beta_l + \dots + x_{JL}\beta_L + \varepsilon_J \end{aligned}$$

und man erhält mit der Matrixformulierung

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1l} & \dots & x_{1L} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{j1} & \dots & x_{jl} & \dots & x_{jL} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{J1} & \dots & x_{Jl} & \dots & x_{JL} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_j \\ \vdots \\ \varepsilon_J \end{pmatrix} \quad (3.34)$$

die Form $\mathbf{Y} = X\vec{\beta} + \vec{\varepsilon}$ mit den Spaltenvektoren $\mathbf{Y}$ der J Beobachtungen, $\vec{\varepsilon}$ der J Fehlerterme und $\vec{\beta}$ den L unbekannten Regressionsgewichten. Die Matrix der Regressoren X wird auch als Designmatrix (Abb. 3.10) bezeichnet, da sie das experimentelle Design der Untersuchung beschreibt.

Y beschreibt die Beobachtungen über alle Zeitpunkte in genau einem Voxel (Voxelzeitreihe). Bei fMRI Aufnahmen werden üblicherweise 64×64 oder 128×128 Voxel pro Schicht und bis zu 64 Schichten aufgenommen. Man erhält also K Zeitreihen (Anzahl der gemessenen Voxel), die mit je einem GLM in (3.35) beschrieben werden.

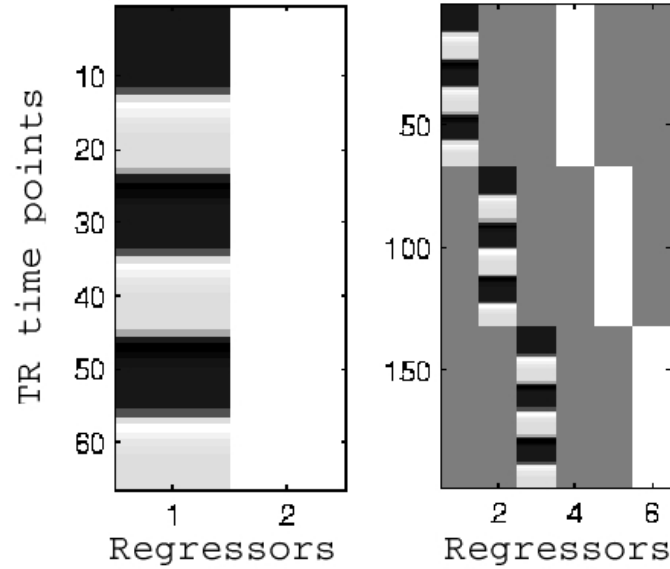


Abbildung 3.10: **SPM Designmatrizen: Links:** Der einfachste Fall einer Designmatrix X mit einem Regressor x_1 (Spalte 1) und einer zusätzlichen Spalte zum Erfassen von konstanten Einflüssen während der Messung, z.B. Abnahme der Magnetisierung. Ein- und Ausschalten aller Regressoren. Die Designmatrix entspricht dem Paradigma aus Abbildung 2.9, gefaltet mit der theoretischen HRF bei jedem Phasenwechsel (On-Off/Off-On). Das alternierende Paradigma ist deutlich zu erkennen. **Rechts:** Für drei Untersuchungen erweiterte Designmatrix mit 198 (3×66) TR Messzeitpunkten Y .

$$Y^K = X\vec{\beta}^K + \vec{\epsilon}^K \quad (3.35)$$

Die K -Voxelzeitreihen werden als voneinander unabhängig behandelt, weshalb im Weiteren exemplarisch nur ein Voxel betrachtet wird und daher der Index K weggelassen wird.

Parameterschätzung

Ist Y bekannt, d.h. ist die fMRI Untersuchung beendet, existieren Werte für jedes Y . Wenn keine zwei gleichen Zufallsvariablen Y_j oder Zufallsvariablen mit gleichen Regressoren existieren und die Anzahl L der Regressoren kleiner ist als die Anzahl der J Beobachtungen, ist das GLM (3.34) nicht ohne Fehler $\vec{\epsilon} = 0$ lösbar. Daher ist eine Schätzung der unbekannten Parameter $\vec{\beta}$ notwendig, für die hier der

Ansatz der Minimierung der kleinsten Quadrate ([FFF⁺97], S.62) gewählt wird.

Wenn $\vec{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_L)^T$ der Vektor der geschätzten Parameter ist, dann ist $\vec{Y} = (\tilde{Y}_1, \dots, \tilde{Y}_J)^T = X\vec{\beta}$ der Vektor der angepassten (gefitteten) Zufallsvariablen mit dem Residuum $\mathbf{e} = (e_1, \dots, e_J)^T = \mathbf{Y} - \vec{Y} = \mathbf{Y} - X\vec{\beta}$.

Die Summe der quadratischen Residuen $S = \sum_{j=1}^J e_j^2 = \mathbf{e}^T \mathbf{e}$ sind die quadratischen Differenzen zwischen dem gemessenen und dem gefitteten Werten; ein Maß für den Fit zwischen $\mathbf{Y}$ und Modell $X\vec{\beta}$ mit den geschätzten Parametern. Den kleinsten Quadrateschätzer für $\vec{\beta}$ erhält man dann durch die Minimierung (3.37) der Summe der quadratischen Residuen (3.36).

$$S = \sum_{j=1}^J (Y_j - x_{j1}\tilde{\beta}_1 - \dots - x_{jL}\tilde{\beta}_L)^2 \quad (3.36)$$

$$\frac{\partial S}{\partial \tilde{\beta}_l} = 2 \sum_{j=1}^J (-x_{jl})(Y_j - x_{j1}\tilde{\beta}_1 - \dots - x_{jL}\tilde{\beta}_L)^2 = 0 \quad (3.37)$$

Man kann zeigen, dass Gleichung (3.37) die j -te Zeile von $X^T \mathbf{Y} = (X^T X) \vec{\beta}$ ist. Der kleinste Quadrateschätzer für $\vec{\beta}$ ergibt sich dann aus

$$\begin{aligned} X^T \mathbf{Y} &= (X^T X) \vec{\beta} \\ \Leftrightarrow \vec{\beta} &= (X^T X)^{-1} X^T \mathbf{Y} \end{aligned} \quad (3.38)$$

Gleichung (3.38) unter der Annahme, dass das Modell korrekt ist und die Fehler normalverteilt sind. Er stellt die beste lineare Schätzung der Parameter $\vec{\beta}$ mit minimaler Varianz zwischen den Beobachtungen und dem Modell dar, vorausgesetzt, X ist invertierbar. Letzteres ist erfüllt, wenn X vollen Rang besitzt.

3.2.2 Spezifischer Verteilungstest - SPM{T}

Geht man vom einfachsten Fall des GLM aus, d.h. mit nur einem Regressor x , erhält man

$$\mathbf{Y} = \mathbf{x}\vec{\beta} + \vec{\epsilon} \quad (3.39)$$

Für die Modellierung des BOLD-Effekts bei der fMRI beschreibt der Regressor $\mathbf{x}$ in (3.39) zwei Zustände in der Zeit, aktiviert und nicht-aktiviert (vgl. Aufgabenparadigma Abb. 2.9). Es handelt sich also eigentlich um zwei Variablen x_1 und x_2 , bei der x_2 die Ruhe-/Kontrollphasen des Paradigmas beschreibt und genau dann Null ist, wenn $x_1 \neq 0$ ist. Formuliert man dies explizit aus (3.39), erhält man mit

$$\begin{aligned}
 \mathbf{Y} &= \mathbf{x}_1 \vec{\beta}_1 + \mathbf{x}_2 \vec{\beta}_2 + \vec{\epsilon} \\
 &= [\mathbf{x}_1 \mathbf{x}_2] \begin{pmatrix} \vec{\beta}_1 \\ \vec{\beta}_2 \end{pmatrix} + \vec{\epsilon}
 \end{aligned} \tag{3.40}$$

eine Partitionierung mit den beiden Parametervektoren $\vec{\beta}_1$ (*Aktivierung*) und $\vec{\beta}_2$ (*Ruhe/Kontrolle*).

Die eigentliche Frage, ob die zeitliche MR-Signaländerung in einem Voxel unter einer Aufgabenbedingung verändert wird, kann jetzt durch die Verschiedenheit der Parametervektoren $\vec{\beta}_1$ und $\vec{\beta}_2$ definiert werden. Sind beide Parametervektoren gleich, ist keine zeitliche Veränderung zu beobachten gewesen (*Baseline*). Zur Überprüfung, ob ein Voxel aktiviert wurde, wird die Hypothese $H_0: \vec{\beta}_1 = \vec{\beta}_2 \Leftrightarrow \vec{\beta}_1 - \vec{\beta}_2 = 0$ getestet. Wird H_0 verworfen, ist das getestete x als aktiviert anzunehmen, da sich die Aktivierungsphase und Ruhe/Kontrollphase durch einen erhöhten Grauwert voneinander unterscheiden.

Die lineare Kontrasthypothese bzgl. der Komponenten von β fomuliert man anhand von Kontrastvektoren $\mathbf{c}$, z.B. $\mathbf{c} = (1, -1)^T$ für das Beispiel (3.40) mit $c_1 \vec{\beta}_1 + c_2 \vec{\beta}_2 = 0$.

Mit Hilfe von $\mathbf{c}$ und den geschätzten Parametern, aus denen $\vec{\beta}$ zusammengesetzt ist, lässt sich H_0 aus (3.38) formulieren mit

$$\mathbf{c}^T \vec{\beta} = \mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} X^T \mathbf{Y} \tag{3.41}$$

$$\sqrt{\text{var}} = \sqrt{\sigma^2 \mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} \mathbf{c}} \tag{3.42}$$

Wenn X vollen Rang besitzt, sind die geschätzten Parameter $\vec{\beta}$ normalverteilt mit Erwartungswert $\mu = \vec{\beta}$ und Varianz $\text{var} = \sigma^2 (X^T X)^{-1}$. Für (3.41) ergibt sich dann $\mathbf{c}^T \vec{\beta} \sim \mathcal{N}(\mathbf{c}^T \vec{\beta}, \sigma^2 \mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} \mathbf{c})$.

Die Varianz des Residuum σ^2 kann aus der Summe der quadratischen Residuen geteilt durch die Anzahl der Freiheitsgrade $J - p$ mit $p = \text{Rang}(X)$ geschätzt werden:

$$\tilde{\sigma}^2 = \frac{\mathbf{e}^T \mathbf{e}}{J - p} \sim \sigma^2 \frac{\chi_{J-p}^2}{J - p} \tag{3.43}$$

Normiert man Gleichung (3.41) um den Erwartungswert μ (3.41) und die Wurzel der Varianz $\sqrt{\text{var}}$ (3.42) kann zur Prüfung der Hypothese H_0 eine mit $J - p$ Freiheitsgraden T -verteilte Teststatistik T_k gebildet werden (3.46).

$$\Leftrightarrow \underbrace{\mathbf{c}^T \vec{\beta} - \mathbf{c}^T \vec{\beta}}_{\mu} = \mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} X^T \mathbf{Y} - \underbrace{\mathbf{c}^T \vec{\beta}}_{\mu} \quad (3.44)$$

$$\Leftrightarrow \frac{\mathbf{c}^T \vec{\beta} - \mu}{\underbrace{\sqrt{\sigma^2 \mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} \mathbf{c}}}_{\sqrt{\text{var}}}} = \frac{\mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} X^T \mathbf{Y} - \mu}{\underbrace{\sqrt{\sigma^2 \mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} \mathbf{c}}}_{\sqrt{\text{var}}}} \quad (3.45)$$

$$\Rightarrow T_k = \frac{\mathbf{c}^T (X^T X)^{-1} X^T \mathbf{Y} - \mu}{\sqrt{\text{var}}} \sim t_{J-p} \quad (3.46)$$

Gleichung (3.46) gibt für jedes Voxel k und den Kontrast $\mathbf{c}$ den spezifischen t -Wert an, auf dessen Niveau über aktiviert oder nicht-aktiviert vom Untersucher entschieden wird. Bemerkt sei, dass es sich hier um den einseitigen t -Test handelt, da nur auf eine Grauwerteerhöhung getestet wird. Durch negative Vorzeichen in $\mathbf{c}$ kann aber auch die negative Seite, d.h. *Deaktivierung* mit einer Grauwerteverringerung, getestet werden. Überschreitet der Wert der Teststatistik T_k den zu einem vorgegebenen α -Niveau kritischen t -Wert ($t_{J-p; 1-\alpha}$), dann zeigt das Voxel k eine signifikante Aktivierung an. Ein in der fMRI üblicher Wert für α ist 0,01.

Komplexere Paradigmen mit mehreren Untersuchungsbedingungen und mehr als nur einem Regressor werden analog behandelt; Designmatrix X und Kontrastvektor $\mathbf{c}$ werden dementsprechend erweitert. Friston bezeichnet die Karte der t -Werte (Abb. 3.11, rechts) aller Voxelzeitreihen als $\text{SPM}\{\mathbf{T}\}$ [FFF⁺97], die hier im Weiteren auch verwendet wird.

3.2.3 Allgemeiner Verteilungstest - $\text{SPM}\{\mathbf{F}\}$

Für komplexere Designs, die mehrere Untersuchungsbedingungen umfassen, ist neben dem für einen bestimmten Kontrastvektor spezifische t -Test auch eine allgemeine Aussage darüber, ob es Aktivierungsunterschiede zwischen den Bedingungen gibt.

Eine Möglichkeit für die allgemeine Aussage, ob es unter einer oder mehreren Untersuchungen irgendeinen Unterschied zwischen der Ruhe/Kontroll- und den Aufgabenbedingungen gegeben hat, kann mit dem F -Test erfolgen. Ausgehend von Gleichung (3.40) kann für ein beliebiges $\vec{\beta}$ die Hypothese $H_0: \vec{\beta}_1 = 0$ zum Testen definiert werden.

Wenn H_0 zutrifft, dann folgt aus (3.40) $\mathbf{Y} = X_2 \vec{\beta}_2 + \vec{\epsilon}$. Betrachtet man nun die Summe der quadratischen Residuen (3.36), ändert sich mit $\vec{\beta}_1 = 0$ die Summe der quadratischen Residuen zu $S(\vec{\beta}_1 | \vec{\beta}_2) = S(\vec{\beta}) - S(\vec{\beta}_2)$. Unter der Annahme von H_0 gilt $S(\vec{\beta}_1 | \vec{\beta}_2) \sim \sigma^2 \chi_p^2$ unabhängig von $S(\vec{\beta})$ mit $p = \text{Rang}(X)$. Mit Hilfe der F -Statistik

$$F = \frac{S(\vec{\beta}) - S(\vec{\beta}_2)/(p - p_2)}{S(\vec{\beta})/(J - p)} \quad (3.47)$$

($p_2 = \text{Rang}(X_2)$) wird die Nullhypothese $H_0 : \vec{\beta}_1 = 0$ überprüft. Überschreitet der Wert dieser F -Statistik den kritischen Wert $F(p - p_2, J - p; 1 - \alpha)$, wird H_0 verworfen. Ein üblicher Wert ist $\alpha = 0,01$. Analog zum t -Test wird die Karte der Signifikanzwerte F aller Voxel in SPM als $\text{SPM}\{F\}$ bezeichnet.

$\text{SPM}\{F\}$ (Abb. 3.11, links) zeigt globale Veränderungen unter den Aufgabenbedingungen an, und ist daher besonders zur Datenreduktion oder Gewichtung von interessanten Voxeln, d.h. nicht-*Baseline* Voxeln, geeignet, wie in Abschnitt 3.3.6 noch beschrieben wird. Es sei angemerkt, dass F eine ungerichtete Nullhypothese testet. Für den einfachsten Fall (3.39) gilt dann $F = t^2$.

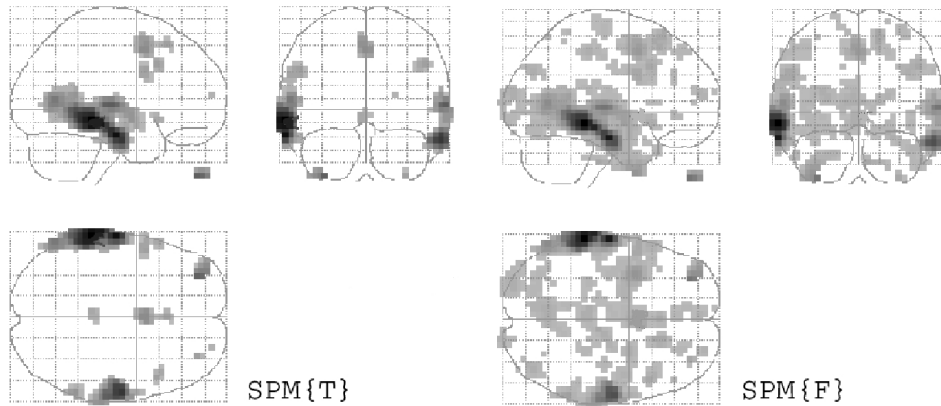


Abbildung 3.11: **SPM Karten: Links:** $\text{SPM}\{T\}$ aller Hirnvoxel eines auditiven Experiments in sagittaler, koronarer und axialer Schichtprojektion. Regionen, die mit dem Aufgabenparadigma korrelieren, sind dunkel, je dunkler desto signifikanter, markiert. **Rechts:** $\text{SPM}\{F\}$ aller Hirnvoxel, bei dem auch deaktivierte Voxel wegen des beidseitigen F -Tests markiert werden, wenn die vom Untersucher vorgegebene Signifikanzschwelle überschritten wird.

3.2.4 Modellierung der hämodynamischen Antwortfunktion in 3D Hirnvolumen

Das allgemeine lineare Modell in Gleichung (3.34) beschreibt die in jedem Voxel j beobachtete hämodynamische Veränderung und versucht die Varianz in Y durch die Regressoren auf der rechten Seite der Gleichung zu beschreiben, bzw. zu modellieren. Der zeitliche Verlauf des Paradigmas wird als Regressor x_l formuliert. Die einfachste Modellierung wäre, wenn man x_l binär kodiert, mit Null

in einer Ruhe-/Kontrollphase und Eins in einer Aktivierungsphase. Man erhält so eine Rampenfunktion, die nicht der komplexen biologisch hämodynamischen Antwort entspricht [KvC99a] und zu einer ungenauen Schätzung der $\vec{\beta}$ führen würde. Für eine präzisere Beschreibung der Varianz in Y ist es daher notwendig, auch die hämodynamische Antwort (HR) als Funktion zu modellieren und mit x_l im GLM zu verwenden.

Zur Modellierung der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) muss die Antwortcharakteristik der HR bekannt sein, um dann die zeitdiskrete Abtastung des MR modellieren zu können. Aus optischen in vivo Untersuchungen der Hirnoberfläche [FLTG90] und EPI fMRI Untersuchungen [BJWH93] kennt man den physiologischen Zeitablauf der hämodynamischen Antwort nach einem kurzfristigen Stimulus in einer lokal begrenzten Umgebung der aktivierten Neuronen (Tab. 2.1).

Die zeitliche Auflösung heutiger MR-Systeme liegt bei 50-150ms pro Schicht und führt bei Mehrschichtaufnahmen zu einer Abtastung in Zeitintervallen, die zu einer Verzögerung und Streuung (Verschmierung) der HR führen. Diese beiden Faktoren müssen bei der Modellierung der HRF berücksichtigt werden [KvC99b].

Die HRF kann im Wesentlichen aus dem exponentiellen Anstieg nach einer gewissen Verzögerung bis zu einem Sättigungspunkt (Maximum), dem parabelförmigen Abfall und dem negativ logarithmischen Ausschwingen bis zur Baseline beschrieben werden (Abb. 3.12). Friston schlägt in [FJT94] eine hämodynamische Antwortfunktion (HRF) vor, die einer poisson-verteilten Dichtefunktion entspricht und leicht modifiziert [FJRT98] in SPM99 implementiert ist (3.48). Sie besteht aus der Differenz zweier Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen $G(x)$ der Gammaverteilung mit Verzögerungsparametern p_1 (Verzögerung der Antwort) und p_2 (Verzögerung des Ausschwingens) und den Streuungsparametern p_3 (Streuung der Antwort) und p_4 (Streuung des Ausschwingens), sowie Parametern p_5 (Verhältnis zwischen Antwort und Ausschwingen), dem Stimulationsbeginn, der Untersuchungslänge und der vorgegebenen Abtastrate $T > TR$ (TR ist MR Abtastzeit):

$$\text{HRF}(TR) = G(x, \frac{p_1}{p_3}, \frac{dt}{p_3}) - \frac{G(x, \frac{p_2}{p_4}, \frac{dt}{p_4})}{p_5} \quad (3.48)$$

$$G(x, h, k) = \frac{k^h \cdot x^{h-1} \cdot e^{-lx}}{\Gamma(h)} \quad (3.49)$$

Faltet man die Rampenfunktion des Paradigmas mit der für die TR Abtastung modellierten HRF am Anfang und am Ende der *On*-Phase, erhält man ein realistischeres Modell der HR unter der Aufgabenbedingung (Abb. 3.12) als Regressor. Die mit der HRF gefalteten x_j werden dann für die Schätzung der Regressionskoeffizienten $\vec{\beta}$ verwendet.

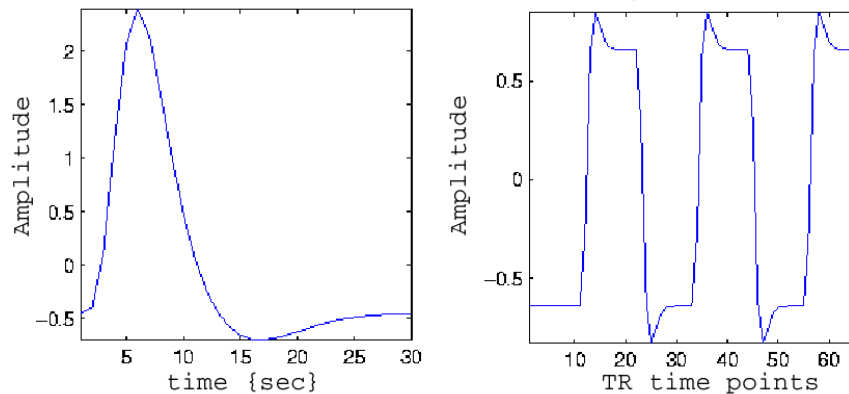


Abbildung 3.12: **Modell der HRF** : Einzelne HRF für eine Abtastrate von $TR=4000ms$ (links) und die Faltung eines Paradigmas mit 3 ON-/OFF Epochen (vgl. Abb. 2.9) mit der HRF an den Phasenübergängen. Die berechneten theoretischen Abtastwerte werden als Regressor x_j in X verwendet.

Die hier vorgestellte Modellierung der HRF ist nur eine möglich Variante. In der Literatur besteht kein Konsens, wie die HRF am geeignetsten zu modellieren ist [SW96]. Andere HRF Modelle, z.B. unter Verwendung der Normalverteilungsdichte [RKMvC98], werden auch diskutiert.

Zusammenfassung

Sind Annahmen über den BOLD-Effekt möglich, z.B. theoretischer HRF-Kurvenverlauf und das Aufgabenparadigma, kann man ein GLM für jedes Voxel aufstellen (3.34). Durch Schätzung der unbekannten Parameter $\vec{\beta}$ mit der Methode der kleinsten Quadrate (3.38) erhält man eine Lösung für das GLM mit minimalem quadratischem Fehler. Aus den geschätzten Parametern $\vec{\beta}$ lässt sich für einen spezifischen Kontrast c eine Aufteilung von X in Ruhe/Kontroll- und Aktivierungspartitionen beschreiben. Mit Hilfe von (3.46) wird für diese Partitionen die Hypothese $H_0 : c_1 \vec{\beta}_1 = c_2 \vec{\beta}_2$ getestet und mit der zentralen t -Statistik verglichen. Man erhält so einen Signifikanzwert in der t - bzw. F -Verteilung, der vom Untersucher interpretiert wird.

$\text{SPM}\{T\}$ gibt Mittelwertunterschiede zwischen spezifischen Partitionen von Ruhe/Kontrollbedingung und Aufgabenbedingung an, $\text{SPM}\{F\}$ beschreibt Varianzunterschiede zwischen beliebigen Partitionen der Designmatrix. Abbildung 3.13 zeigt exemplarisch, wie groß die Differenz zwischen gemessener Zeitreihe und dem an das Modell gefitteten Zeitreihe $Y' = X\hat{\beta}$ ist. Bemerkt sei, dass nur ein Modell mit einer beliebigen, aber festen Anzahl von Regressoren für alle Hirnvoxel verwendet wird - offensichtlich eine sehr starke Vereinfachung.

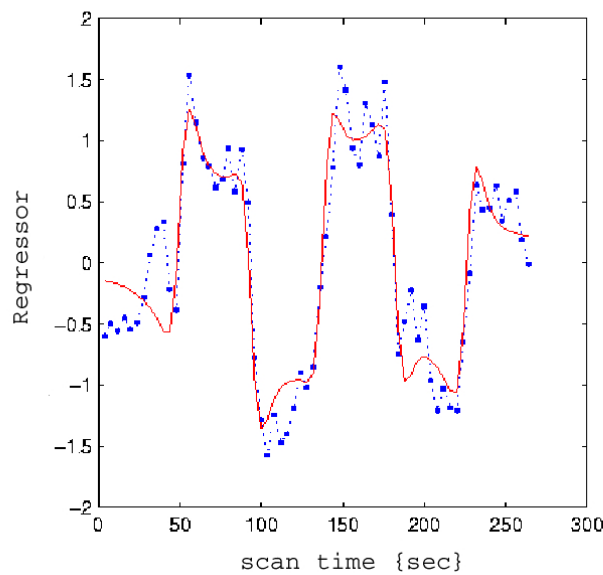


Abbildung 3.13: **Aktiviertes Voxel:** Die Grafik zeigt die Originalzeitreihe Y (blau), und die durch Abschätzung der Regressionskoeffizienten gefundene Lösung, aus der sich die an das Modell gefittete Zeitreihe (rot) berechnet.

3.3 Modellfreie Bildverarbeitungsmethoden

Nachdem im vorherigen Abschnitt die modellbasierte Methodik am Beispiel von SPM vorgestellt wurde, soll hier die modellfreie Analyse der Zeitreihen genauer beschrieben werden. Ziel ist auch hier, *aktivierte* von *nicht-aktivierten* Voxeln anhand der zeitlichen Information zu trennen, jedoch mit dem Unterschied, dass kein Modell der HRF und des Aufgabenparadigmas die Auswertung beschränkt. Verschiedenste Ansätze für die modellfreie Auswertung von fMRI Zeitreihen sind in der Literatur beschrieben.

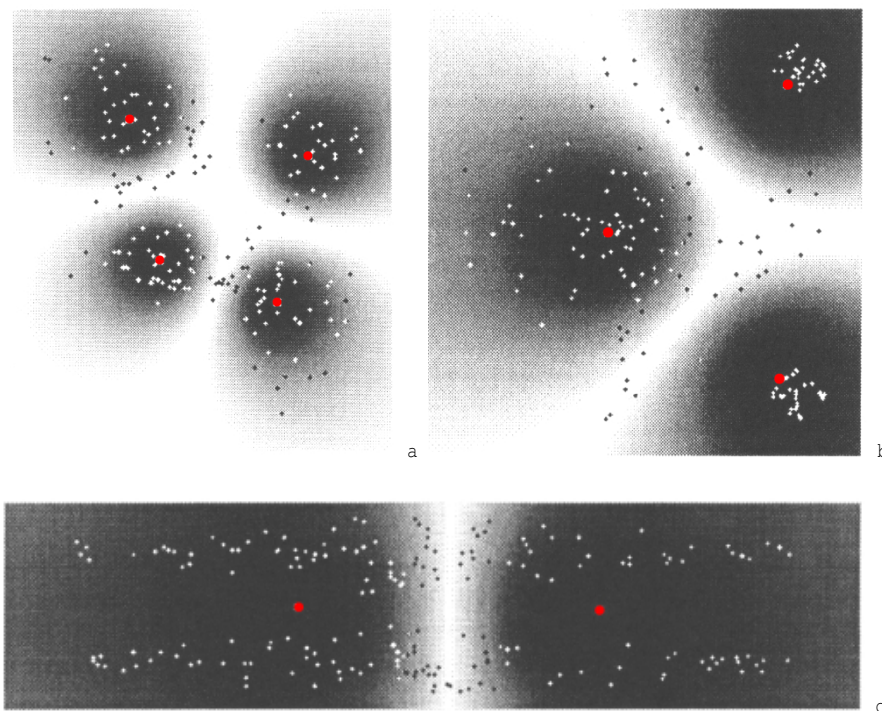


Abbildung 3.14: **Fuzzy Cluster c-mean Ergebnisse:** In Grafik (a) sind die vier punktförmig und gleichdicht verteilten Punktwolken mit deren Clustermittelpunkten (rot) und der resultierenden guten Partitionierung zu erkennen. In (b) sind zwei kompakte und eine ausgedehnte Verteilung partitioniert worden. Zahlreiche Voxel sind wegen der unterschiedlichen Verteilung nicht erfasst. In (c) sind zwei linienförmige Verteilungen (oben und unten) vorgegeben, jedoch verläuft die gefundene Clustergrenze mitten durch die disjunkten Merkmale. Punkte ausserhalb der Clustergrenzen sind keinem Cluster zugeordnet. Grafiken aus [HKKR00], ©2000 John Wiley & Sons Ltd, New York.

McKeown et al. [MMB⁺98] schlägt eine Auswertung mit der *Independent Components Analysis* (ICA), eine der *Principal Components Analysis* (PCA) [Com94] [Chr97] verwandte Methode, die schon für die PET Auswertung verwendet wurde [FFLF93], vor, bei der sich durch Maximierung der Entropie redundante Informationen in den Zeitreihen reduzieren lassen und so räumlich unabhängige Komponenten, u.a. die mit dem Paradigma korrelierten Zeitreihen, im Merkmalsraum ausgeprägt werden.

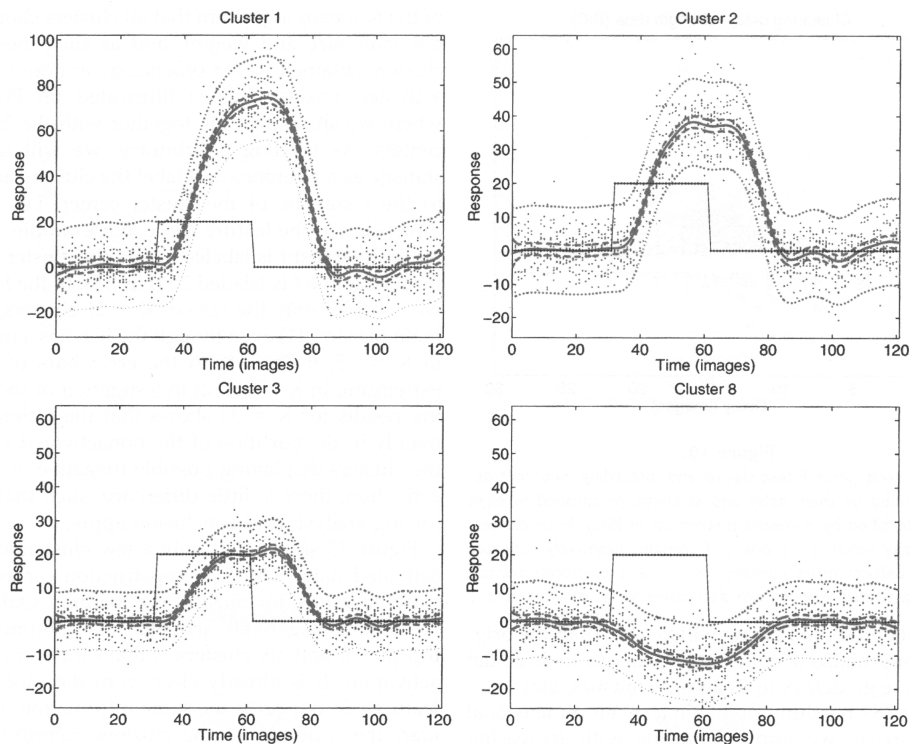


Abbildung 3.15: **Merkmalsraum der FCA:** Gemittelte Antwort aus 10 fMRI Untersuchungen einer Person bei der verschiedene Charakteristika der Hämodynamischen Antwort mit der FCA aus einem Merkmalsraum klassifiziert werden konnten: starke *Aktivierung* (Cluster 1), abgeschwächte *Aktivierung* (Cluster 2 und 3) und *Deaktivierung* (Cluster 4). Grafiken aus [GHLR01], ©2001 Wiley-Liss.

Scarth et al. [SMWS95] [SS96] schlagen einen Ansatz unter Verwendung der *Fuzzy Cluster Analysis* (FCA) vor, der später auch von Baumgartner [BST⁺97] [BWM98] und Moser [MDB97] aufgegriffen und implementiert wurde. Die Zeitreihen werden als Punkte in einem T dimensional Raum (T ist die Anzahl der TR-Zeitpunkte) betrachtet. Bei der FCA werden Punktwolken im Raum durch iteratives Verschie-

ben der vorgegebenen Clustermittelpunkte in optimale Positionen beschrieben. Man erhält so Cluster, die durch eine Umgebung um den jeweiligen Clustermittelpunkt definiert werden. Die Iteration verläuft als Optimierungsprozess, bei der ein Distanzmaß zwischen Mittelpunkt und Clusterpunkten minimiert wird. Zum Auffinden von Punktwolken kann der *fuzzy c-means* Algorithmus [HKKR00] verwendet werden, der die euklidische Distanz im Raum als Gütemaß verwendet, so auch bei [BST⁺97] [MDB97].

Eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg des *fuzzy c-means* Algorithmus ist die gleichmäßige und kreisförmige Verteilung der Punkte im gesuchten Cluster (Abb. 3.14, a). Ist diese Verteilung zwischen den Clustern inhomogen, werden Punkte nicht korrekt oder gar nicht klassifiziert (Abb. 3.14, b). Bei nicht kreisförmigen Verteilungen, z.B. bei einer linienförmigen Verteilung (Abb. 3.14, c), etwa entlang der Zeitachse bei zeitlich verzögerten *Aktivierungen* eines kognitiven Netzwerks, können Cluster Grenzen mitten durch die gesuchten Cluster gezogen werden. FMRI Zeitreihen weisen i.a. keine streng homogenen und kugelförmigen Verteilungen im Merkmalsraum auf. Daher bleibt der Einsatz der FCA mit *fuzzy c-means* Algorithmus auf einfache Aussagen über die fMRI-Zeitserien beschränkt.

Zwei Ansätze zur Lösung des genannten Problems mit der FCA sind naheliegend. Zum einen kann ein Partitionierungsalgorithmus verwendet werden, der auch inhomogene Verteilungen clustern kann. Eine solche Erweiterung des auf kreisförmige Cluster beschränkten *fuzzy c-mean* Algorithmus für ellipsoide Cluster wurde von Gustafson und Kessel vorgestellt ([HKKR00] Abschnitt 2.2). Eine weitere Lösung ergibt sich, wenn eine Meta-Beschreibung der Zeitreihen durch charakteristische Merkmale verwendet wird, die zu einem neuen Merkmalsraum führen, der dann kreisförmige Cluster enthält. Dieser kann dann durch die FCA partitioniert werden. Der letzte Gedanke ist jüngst von Goutte [GHLR01] umgesetzt worden und scheint eine erfolgversprechende Erweiterung der bisher verwendeten FCA [GTR⁺99] zu sein (Abb. 3.15). Die erwähnten Algorithmen zur FCA und weitere Details findet der interessierte Leser in [Har75] und [HKKR00].

3.3.1 Konnektionistische Strukturen zur unüberwachten Merkmalsklassifikation

Die ICA und FCA gehören zur Gruppe der Subraum-Minimierungsverfahren, bei der ein i.a. hochdimensionaler Raum durch Repräsentanten, die *Independent Components* bei der ICA und die *Clustermittelpunkte* bei der FCA, in einem niederdimensionalen Raum beschrieben wird. Zu diesen Verfahren zählt auch die von Kohonen für die Mustererkennung entwickelte selbstorganisierende Merkmalskarte (SOM), eine konnektionistische Struktur (künstliches Neuronales Netzwerk), die erstmals von Kohonen [Koh82] erwähnt wurde und in [Koh97] ausführlich mit Anwendungsbeispielen diskutiert ist.

Die SOM besteht aus einem Netzwerk von artifiziellen Neuronen (mathematische Objekte). Jedes Neuron ist in der Lage, Informationen über ein n -dimensionales Merkmal mittels seiner Gewichte zu speichern. Über die Verbindungen zu Nachbarneuronen im Neuronalen Netzwerk, die die SOM beschreiben, wird ein zweidimensionales Cluster von ähnlichen Merkmalen ausgebildet. Die Ausbildung der Merkmale in jedem Neuron und die Clusterbildung ähnlicher Merkmale erfolgt in einem Zwei-Phasen Training, der Ordnungs- und der Konvergenzphase, mit einer Auswahl von Trainingsvektoren. Das Training besteht aus sukzessiver Präsentation der Trainingsvektoren an jedes Neuron im Netzwerk. Ein Abstandsmaß definiert die Ähnlichkeit zwischen Trainingsvektor und Neuronengewichten und bestimmt, welches der Neuronen als *Gewinner* gezogen wird. Dieses Neuron und seine unmittelbare Nachbarschaft wird anschließend über eine Update-Vorschrift an den Trainingsvektor angepasst. Mit dem nächsten Trainingsvektor wird so fortgefahren, bis eine vorgegebene Anzahl von Trainingsschritten erreicht ist. Die trainierte SOM, zusammen mit den kalibrierten Neuronengewichten, repräsentiert die Merkmale des Eingaberaums, und die Karte kann für die weitere Klassifikation dieses und ähnlicher Räume verwendet werden.

Die SOM-Methodik findet vor allem im Bereich der Mustererkennung Anwendung, z.B. zur rotationsinvarianten Erkennung von Objekten, der Texturerkennung, oder der Spracherkennung, z.B. bei der Phonemerkennung kontinuierlicher Sprache mit phonotopischen Karten, oder der Textsuche (WEBSOM) im Internet. Anwendungen der genannten Beispiele finden sich in [Koh97]. Die modellfreie Analyse der fMRI-Daten mit der SOM stellt eine neue Auswertemethodik in den Neurowissenschaften dar und wurde erstmals in [EFK⁺99] beschrieben und später auch von anderen Gruppen übernommen [FH99] [NH99]. Die Anwendung der SOM-Methodik im Kontext der fMRI Analyse ist Thema der vorliegenden Arbeit und wird im weiteren genauer betrachtet.

Ziel der modellfreien Analyse mit der SOM ist eine Merkmalsbestimmung anhand der fMRI-Zeitreihen, also ein rein datengetriebener Ansatz, ohne ein Modell des Paradigmas oder der HRF. Folglich handelt es sich bei der SOM um einen unüberwachten Ansatz, da keinerlei feste Parameter der Eingabedaten bekannt sind und so auch keine Überwachungsinstanz definierbar ist. Eine Erweiterung der SOM in eine hybride Form, die auch Modellannahmen als Vorinformation verwendet, wird unter Abschnitt 3.4 bei der Behandlung von ereigniskorrelierter fMRI behandelt.

3.3.2 SOM-Algorithmus und Implementierung

Nach dem Überblick über die Verfahrensweise wird nun der der SOM zugrundeliegende Algorithmus näher beschrieben. Ein Neuron i im artifiziellen Sinne beschreibt einen Gewichtsvektor $W_i = [w_{i1}, \dots, w_{in}]^T$ mit $w_{ij} \in \mathcal{R}$. Eine SOM besteht aus einer Menge artifizieller Neuronen, bei der im einfachsten und hier verwen-

deten Fall jedes Neuron mit dem Trainingsvektor $x \in \mathcal{R}^n$ verbunden ist. Die Verbindungen der Neuronen untereinander beschreiben ein zweidimensionales Verbindungsnetzwerk (Abb. 3.16), bei dem die Neuronen von oben links nach unten rechts konsekutiv durchnummeriert sind.

Netzwerktopologie

Die Struktur des Netzwerks beeinflusst die Ausprägung der Merkmale in den Neuronen. Die Information des Trainingsvektors wird bei jedem Schritt in einer bestimmten Region um den zum Trainingsvektor ähnlichsten Neuronenvektor verteilt, indem alle Neuronen an die Eingabe angepasst werden. Verschiedenste, meist an den Anwendungsfall angepasste Topologien, werden in der Literatur beschrieben. Die üblicherweise verwendete Standardtopologie der zweidimensionalen Karten ist die rechteckige Gittertopologie (Abb. 3.16, links) mit Rändern. Sie war die erste von Kohonen vorgestellte Kartentopologie [Koh97] und ist wegen der einfachen Implementierung und Visualisierung die am häufigsten verwendete Topologie für die SOM Methode. Eine Erweiterung der Rechtecktopologie stellt die Verwendung eines hexagonalen Gitters dar, bei dem bis auf die Ränder jedem Neuron mehr Nachbarn zur Verfügung stehen (Abb. 3.16, rechts).

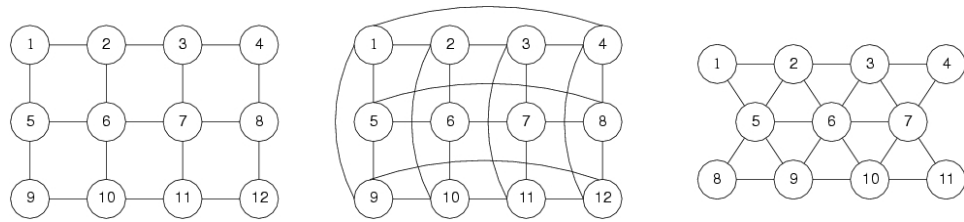


Abbildung 3.16: **2D SOM-Topologien:** Klassische rechteckige Gitterstruktur (links), toroidale Erweiterung der Gitterstruktur ohne Ränder (Mitte) und hexagonale Verbindungsstruktur der Neuronen mit noch engerer Verknüpfung (rechts).

Die Neuronen der Ränder im Gitter haben im Vergleich mit den Neuronen im Inneren der Netzwerkstruktur weniger Nachbarn (2 oder 3 Neuronen bei der Rechtecktopologie).

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich folgende Hypothese für die Randneuronen aufstellen: Bei einem Update der Neuronengewichte um ein Randneuron wird weniger Merkmalsinformation in die umliegende Region abgegeben. Es können Polarisierungseffekte eintreten, d.h. dass Extremmerkmale in die Ecken der SOM während des Trainings gezogen werden. Die Eckpunkte sind dann Pole, ähnlich magnetischen Polen, der sich am meisten unterscheidenden Merkmale, d.h. Merkmale mit maximaler Distanz zueinander im Sinne der der SOM zugrundeliegenden Metrik, z.B. der *Euklidischen Distanz*. Dieser Effekt kann wünschenswert sein, wenn die Anzahl der Primärmerkmale gering ist, wie z.B. bei der fMRI mit

Aktivierung, Deaktivierung und *Baseline* Voxelzeitreihen. Zahlenmäßig nicht dominierende Merkmale können so leichter um eine Eckregion in der SOM erhalten bleiben (vgl. Abschnitt 4.1.3).

Auf der anderen Seite können Ränder u.U. auch zu topologischen Defekten führen, d.h. die Karte kann sich nicht korrekt entfalten und daher nicht ihre gesamte Kapazität nutzen. Topologische Defekte sind aber weniger ein Problem der Ränder; sie sind immer ein Indiz für eine zu kleine oder eine zu schnell abnehmende Nachbarschaftsumgebung beim Training [Koh97].

Wenn sehr viele unterschiedliche Merkmale in der SOM ausgebildet werden sollen, kann man eine zusätzliche Erweiterung der Topologie vornehmen. Andreu [ACV97] schlägt für diesen Fall die Verwendung von toroidalen Netzwerken vor (Abb. 3.16, mitte). Auch sind höherdimensionale Topologien, in der Literatur *Hypercube* SOMs [Hay94] [Koh97] genannt, eine alternative Topologie.

Für die Auswertung der fMRI-Zeitreihen in dieser Arbeit sind die üblichen zweidimensionalen rechteckigen und hexagonalen Topologien [Koh97] untersucht worden, da diese als Standardtopologien in der Bildverarbeitung in zahlreichen Applikationen gute Ergebnisse liefern und als etabliert gelten. Zudem zeigten erste Voruntersuchungen mit fMRI-Daten und diesen Topologien sehr vielversprechende Ergebnisse [EFK⁺99]. Bei den betrachteten Beispielen in Kapitel 4 zeigte sich jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen mit rechteckigen und hexagonalen Gittertopologien. Daher sind zur konsistenten Darstellung und Diskussion der Ergebnisse aller SOMs in Kapitel 4 ausschließlich rechteckige Topologien verwendet worden, jedoch mit teilweise unterschiedlicher Anzahl an Neuronen und verschiedenen Kantenverhältnissen SOM_x/SOM_y (vgl. Diskussion in Kapitel 4). Zur Vermeidung von topologischen Defekten sind nach Vorschlägen von Kohonen ([Koh97], Abschnitt 3.9) immer rechteckige ($SOM_x \gg SOM_y$) und keine quadratischen Netzwerke, sowie eine sehr breite Nachbarschaftsregion mit $r_i = (SOM_x * SOM_y)/2$ verwendet worden.

Neuronendistanzmaß

Beim Anlegen eines Trainingsvektors x an das Neuronale Netzwerk wird für alle Neuronen simultan ein Distanzmaß δ zwischen x und W_i berechnet, aus dem das Neuron mit dem geringsten Abstand zu x , allgemein *Gewinner* genannt, ermittelt wird. Verschiedene Abstandsmaße, z.B. die L_r Metriken (3.50) wie die *City-Block-Metrik* (3.51) ($r = 1$) und die *Euklidische Distanz* (3.52) ($r = 2$), oder andere Abstandsmaße wie die *Tschebyscheff-Distanz* (3.53) ($r = \infty$) finden bei der Anwendung der SOM Verwendung [HE95] [Hay94] [Koh97].

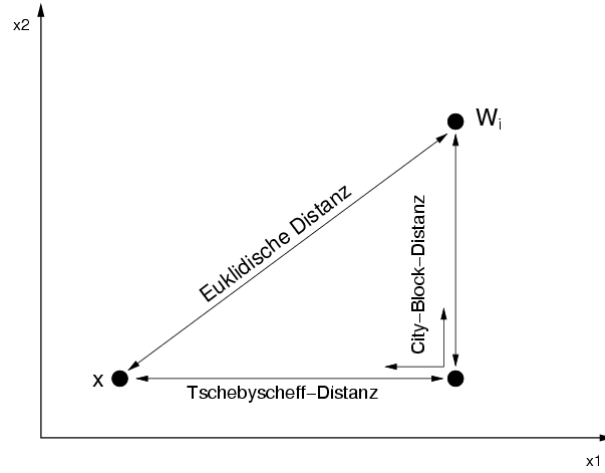


Abbildung 3.17: Veranschaulichung der L_r Metriken als Abstandsmaße im zweidimensionalen Fall zwischen Vektor x und Neuronvektor w_i .

$$\delta_{L_r}(x, w_i) = \sqrt[r]{\sum_{k=1}^n |x_k - w_{ik}|^r} = \|x - w_i\|_r \quad (3.50)$$

$$\delta_{city}(x, w_i) = \sum_{k=1}^n |x_k - w_{ik}| = \|x - w_i\|_1 \quad (3.51)$$

$$\delta_{Euklid}(x, w_i) = \sqrt{\sum_{k=1}^n (x_k - w_{ik})^2} = \|x - w_i\|_2 \quad (3.52)$$

$$\delta_{Tschebyscheff}(x, w_i) = \max_{k \in \{1, \dots, n\}} \{|x_k - w_{ik}|\} = \|x - w_i\|_\infty \quad (3.53)$$

Ein weiteres in der Statistik verwendetes Distanzmaß ist die *Mahalanobis-Distanz* (3.54) [Han81]. Sie verwendet die *empirische Kovarianzmatrix* der p beobachteten Merkmale einer Stichprobe, d.h. der p Neuronenvektoren w_i :

$$\begin{aligned} \delta_{Mahalanobis}(x, w_i) &= \sqrt{(x_i - w_{ij})^T \cdot \text{cov}^{-1}(w_i) \cdot (x_i - w_{ij})} \\ &= \|x - w_i\|_M \end{aligned} \quad (3.54)$$

Die Kovarianzmatrix $\text{cov}(W_i)$ berechnet sich aus:

$$\text{cov}(W_i) = \begin{pmatrix} s_1^2 & s_{12} & \dots & s_{1p} \\ s_{12} & s_2^2 & \dots & s_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{1p} & s_{2p} & \dots & s_p^2 \end{pmatrix} \quad (3.55)$$

Für $k = 1, \dots, p$ ist

$$s_k^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (w_{ik} - \bar{w}_k)^2 \quad \text{mit} \quad \bar{w}_k = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n w_{jk} \quad (3.56)$$

die empirischen Varianz des k -ten Merkmals (Neuronenvektors) und für $k, l = 1, \dots, p$ mit $k \neq l$ ist

$$s_{kl} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (w_{ik} - \bar{w}_k)(w_{il} - \bar{w}_l) \quad (3.57)$$

die empirische Kovarianz zwischen dem k -ten und dem l -ten Neuronenvektor.

Die L_r -Metriken betrachten lediglich die Distanz zwischen der Eingabe x und den Neuronengewichten W_i . Die *Mahalanobis-Distanz* ist dagegen ein gewichteter *euklidischer Abstand* [Chr97], bei dem auch die Kovarianzen, d.h. Abhängigkeiten, der p Neuronenvektoren untereinander berücksichtigt werden.

Bei Verwendung der *Mahalanobis-Distanz* verlangsamt sich das Verfahren erheblich (je nach Größe von p und n auf etwa die 10- bis 15-fache Rechenzeit), bedingt durch die Berechnung der Kovarianzmatrix der Neuronenvektoren und der Inversen in jedem Schritt; sie ist daher für die klinische Routineanwendung unbrauchbar. Der euklidische Abstand kann hingegen sehr viel schneller berechnet werden (100000 Schritte in wenigen Minuten) und führt zu stabilen Karten (vgl. Kapitel 4). Voruntersuchungen zeigten außerdem, dass die *Mahalanobis-Distanz* keine wesentliche Verbesserung im Vergleich mit der *euklidischen Distanz* in der Merkmalsausbildung und bei den Quantisierungsfehlern (QE-Verbesserung $< 5\%$) erreicht.

Anpassung der Neuronengewichte

Nach Berechnung des Distanzmaßes δ_{Euklid} für jedes Neuron wird der zum Trainingsvektor ähnlichste Neuronengewichtsvektor über

$$c = \min_{k=1,\dots,p} \{\|x - W_i\|_2\} \quad (3.58)$$

bestimmt. Der *Gewinner* ist Mittelpunkt einer Nachbarschaftsumgebung, die mit dem *Gewinner*-Neuron an die Eingabe x angepasst wird. Die Nachbarschaftsanpassung hat einen Glättungseffekt auf der Karte und führt zu einer globalen Ordnung der Merkmale mit der Clusterausbildung ähnlicher Merkmale. Die Neuronen werden so gemäß

$$W_i(t+1) = W_i(t) + \alpha(t) \cdot h_{ci}(t) \cdot [x(t) - W_i(t)] \quad (3.59)$$

bei jedem Iterationsschritt verändert. Die Nachbarschaftsfunktion h_{ci} ist dabei der Glättungskernel mit $h_{ci} = h(\|r_c - r_i\|, t)$, abhängig von der Distanz jedes Neurons W_i zum Gewinnerneuron W_c . h_{ci} ist so definiert, dass bei zunehmendem Abstand $\|r_i - r_c\|$ von W_c in der Karte und mit $t \rightarrow \infty$ die Nachbarschaftsfunktion $h \rightarrow 0$ geht. Neben der Nachbarschaftsfunktion wird die Modifikation der Neuronengewichte durch $\alpha(t)$, die Lernrate mit $(0 < \alpha(t) < 1)$ bestimmt, die wie der Radius der Nachbarschaftsumgebung $N(t)$ mit der Zeit monoton abfällt.

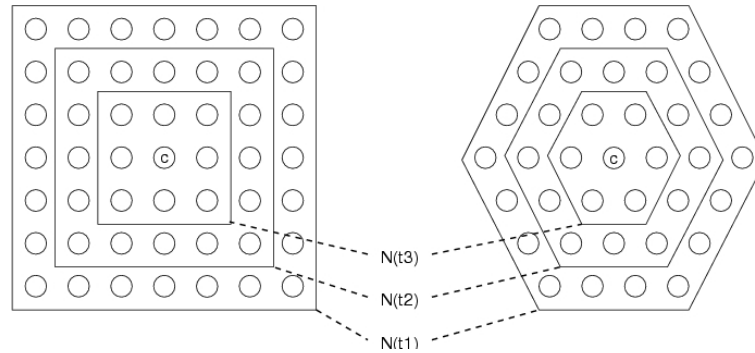


Abbildung 3.18: Nachbarschaft bei Verwendung einer rechteckigen (links) oder radialsymmetrischen (rechts) Funktion um das Gewinnerneuron W_c .

Nachbarschaftsfunktion

Häufig werden feste rechteckige oder radiale Nachbarschaften verwendet (Abb. 3.18) mit fester monoton fallender Nachbarschaftsgewichtung (3.60). Eine glattere laterale Interaktion zwischen den Neuronen kann mit der Gauss-Funktion (3.61) erreicht werden, die für die weiteren Experimente hier verwendet wird.

$$h_{ci}(t) = \begin{cases} 1 & i \in N_c \\ 0 & i \notin N_c \end{cases} \quad (3.60)$$

$$h_{ci}(t) = \exp\left(-\frac{\|r_c - r_i\|^2}{2\sigma^2(t)}\right) \quad (3.61)$$

Die Nachbarschaftsfunktion bewirkt, dass ähnliche Neuronen sich gegenseitig stimulieren und durch die Clusterbildung eine Abschwächung der synaptischen Bindungen, d.h. der Neuronengewichte, in Neuronen zwischen den Clustern erfolgt - es kommt zu einer Polarisierung der verschiedenen Merkmalsklassen des Trainingsraumes. Dies entspricht im Wesentlichen der Lernregel nach Hebb für die Änderung der synaptischen Verbindung zwischen zwei Neuronen [Heb49].

Training der SOM

Unter Verwendung der Lernvorschrift (3.59) wird die SOM in zwei Phasen mit den Trainingsvektoren trainiert (vgl. Abb. 3.19). Ausgehend von randomisiert initialisierten Neuronengewichten wird in der *Ordnungsphase*, i.a. innerhalb der ersten 1000-10000 Schritte, die Struktur der Merkmalsklassen in der SOM ausgebildet. Während dieser Phase verwendet man meist eine hohe $\alpha(t)$ Lernrate nahe bei 1. In der zweiten Phase, der *Konvergenzphase*, in der wiederum die Trainingsvektoren präsentiert werden, erfolgt die Verfeinerung der Merkmalsausbildung in der SOM, bei der mit kleinerer Lernrate $\alpha(t) < 0.05$ und kleinerem Nachbarschaftsradius $N(t)$ trainiert wird.

Zur Visualisierung der Topologiebeziehung der Neuronen untereinander, z.B. zur Darstellung der Entfaltung der SOM während des Trainings (Abb. 3.19), kann das von Sammon [Jr.69] vorgestellte Verfahren des *Sammon Mapping* (Abb. 3.19) verwendet werden. Dieses Verfahren wurde ursprünglich von Sammon als nicht-lineare Alternative zur *Principal Component Analysis* Projektionsmethode entwickelt. Sammon wollte hochdimensionale Räume auf niederdimensionale (meist 2D) topologierhaltend, d.h. das nah beieinander liegende Vektoren in der Projektion auch im Originalraum nah beieinander liegend sind und umgekehrt, abbilden. Hierfür definiert Sammon eine Fehlerfunktion

$$E_{\text{Sammon}} = \frac{1}{\sum_{i,j=1}^N d_{ij}^n} \sum_{i,j} \frac{(d_{ij}^n - d_{ij}^p)^2}{d_{ij}^n} \quad (3.62)$$

mit der Distanz d_{ij}^n zwischen dem i -ten und j -ten Vektor im n -dimensionalen Ursprungsraum und im p -dimensionalen Zielraum der Projektion. E_{Sammon} wird dann mit Hilfe eines Gradientenminimierungsverfahrens optimiert. Das *Sammon Mapping* ist für große Vektorräume sehr langsam, nicht jedoch für die i.a. kleine Anzahl

der Referenzvektoren einer SOM. Für die fMRI ist jedoch die Topologiedarstellung von untergeordneter Bedeutung, ausser zur Überprüfung auf Topologiedefekte. Die Visualisierung der Referenzvektoren und der von jedem Neuron klassifizierten Voxel, sowie deren Quantisierungsfehler (3.63) sind für die Interpretation der fMRI-Daten hingegen notwendig, wie weiter unten noch erläutert wird.

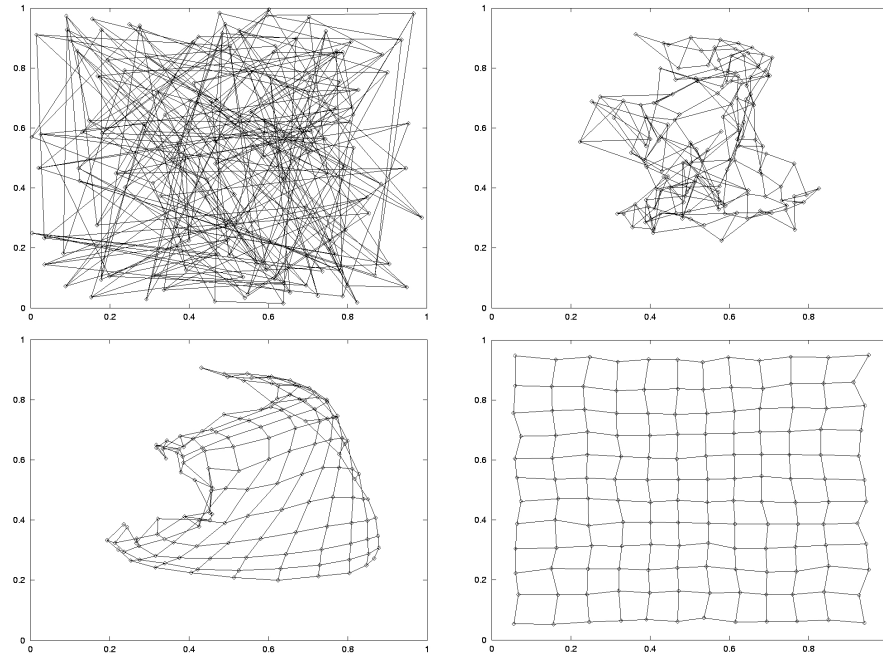


Abbildung 3.19: **Entfaltung des Merkmalsraumes:** Am Beispiel eines gleichverteilten Eingaberaumes, bestehend aus Vektoren $x_i = \{0, \dots, 1\}$ mit $x \in \mathcal{R}^2$, zeigt die SOM (12×12 Neuronen, rechteckige Topologie) die Ausbildung der disjunkten Merkmale bei randomisierter Initialisierung (links oben), nach 100 Schritten (rechts oben), nach 200 Schritten (links unten) und die vollständig entfaltete Karte nach 20000 Schritten (rechts unten). Die Darstellung zeigt das *Sammon Mapping* der Kanten und Knoten, die den euklidischen Abstand, bei $\mathcal{R}^n$ mit $n > 2$, den approximierten euklidischen Abstand, der Neuronen untereinander beschreibt.

Klassifikation der SOM Referenzvektoren

Nach dem Training kann die SOM zur Klassifikation des Trainingsraumes oder zum Trainingsraum ähnlicher Eingaberräume verwendet werden, bei der für alle Eingabevektoren eine eindeutige Abbildung im Sinne des Ähnlichkeitsmaßes (3.58) durchgeführt wird. Jedem Eingaberaumvektor wird so eindeutig ein Neuron W_i der SOM zugeordnet. Eine spezielle Rückweisungsklasse für unbekannte Merkmale, wie sie bei *Backpropagation* Netzwerken [Hay94] verwendet wird, existiert

beim SOM-Ansatz nicht.

Die Güte der Ähnlichkeit zwischen dem im Neuron gespeicherten Merkmalsvektor (Referenzvektor) und jedem Eingabevektor kann durch den Quantisierungsfehler (QE), dem Skalarprodukt der Vektoren x und W_i , bestimmt werden mit

$$QE(x, W_i) = \sqrt{(x - w_{i1})^2 + \dots + (x_n - w_{in})^2} \quad (3.63)$$

Der QE gibt für jedes Voxel ein relatives Maß für die Zugehörigkeit zur durch das Neuron bestimmten Merkmalsklasse. Ein hoher QE bedeutet, dass der Vektor x eine stärkere Abweichung vom Referenzvektor aufweist, aber immer noch zu der Merkmalsklasse gehört, die sein Neuron repräsentiert. Hohe QE findet man meist an starken Grauwertgradienten, z.B. Hintergrund/Gehirn. Aber auch, wie in Kapitel 4 noch gezeigt wird, kann die zeitliche Latenz oder Amplitudenunterschiede zwischen aktivierten Regionen zu einem funktionell erklärbaren regionalen QE Anstieg führen, z.B. das Auslaufen des BOLD-Signals in Abbildung 4.22. Der QE stellt somit eine wichtige Größe zur Interpretation der funktionellen Klassifikation der fMRI Daten dar und wird im Folgenden immer mit den Referenzvektoren der SOM angegeben.

Die Trainingsvektoren x , die der SOM präsentiert werden, müssen den später zu klassifizierenden Eingaberaum repräsentieren. Häufig werden die gezielte Auswahl von gewünschten Merkmalsvektoren, die randomisierte Auswahl einer Teilmenge bei gleichverteilten Merkmalen oder der gesamte Eingaberaum als Trainingsvektoren gewählt. Zur Implementierung des SOM-Klassifikators in dieser Arbeit ist u.a. die SOM-PAK Toolbox [KHKL96] [VHAP00] verwendet worden.

3.3.3 Definition der Untersuchungsmethode

Das hier verwendete Training der SOMs umfasst jeweils 2 Trainingsphasen. Zu Beginn des Trainings werden die Neuronengewichte randomisiert initialisiert mit Wertebereich $W \in \mathcal{R} = [0, \dots, 1]$. In der anschließenden 1. Trainingsphase, der *Orderungsphase*, in der eine grobe Ausbildung von Clustern ähnlicher Merkmale aus den präsentierten Eingabevektoren erfolgt, wird ein initialer Nachbarschaftsradius von $r_i = (SOM_x * SOM_y)/2$ und eine Lernrate $\alpha = 0.9$ verwendet. Jeder Eingabevektor wird jeweils fünfmal in zufälliger Reihenfolge dem Neuronennetzwerk präsentiert. Die folgende *Konvergenzphase*, bei der jeder Eingabevektor weitere zehnmal in zufälliger Reihenfolge dem Neuronennetzwerk präsentiert wird, führt zu einer Verfeinerung der Neuronengewichte. Der initiale Nachbarschaftsradius beträgt in der 2. Phase $r_i = (SOM_x * SOM_y)/4$ mit der Lernrate $\alpha = 0.02$. Als SOM-Topologie ist im Folgenden immer die Rechtecktopologie mit Rändern verwendet worden. Abbildung 3.20 beschreibt dann alle Schritte des SOM-Verfahrens.

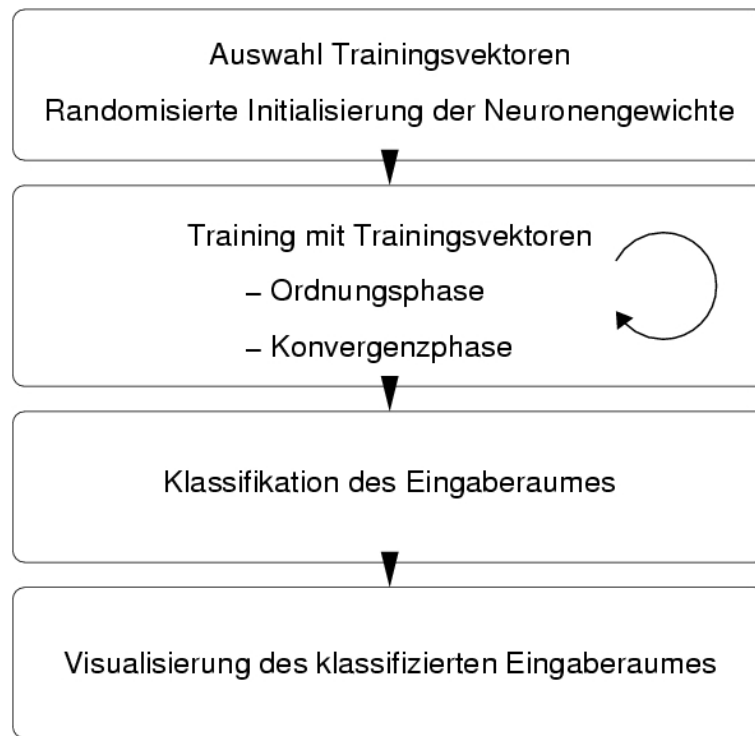


Abbildung 3.20: **SOM-Algorithmus:** Nach der Auswahl geeigneter Trainingsvektoren aus dem Eingaberaum wird mit randomisiert initialisierten Neuronengewichten das Training der Neuronen der SOM durchgeführt. In zwei Phasen werden disjunkte Merkmale der Trainingsvektoren von den Neuronen gelernt. Die trainierte Neuronenkarte wird anschließend zur Klassifikation und Visualisierung des gesamten Eingaberaumes verwendet.

Nach dem Training der SOM werden die Eingabevektoren erneut dem Neuronalen Netzwerk präsentiert. Mittels der *Euklidischen Distanz* zu den Neuronengewichten aller Neuronen, wird das zu jeder Voxelzeitreihe ähnlichste Neuron bestimmt und das Voxel mit der Nummer dieses Neurons markiert.

Zur Darstellung des Trainings- und Klassifikationsergebnisses der SOM werden für jeden Referenzvektor die Werte der Neuronengewichte (y-Achse) für jeden Zeitpunkt (x-Achse) in einen Graphen eingetragen und miteinander verbunden (Abb. 3.21, links). Die SOM wird dann aus allen Neuronengraphen, entsprechend der Gitterposition des Neurons im Netzwerk, als rechteckige Karte dargestellt. Zusätzlich werden für jede Schicht alle Voxel entsprechend ihrer Neuronenzugehörigkeit an der entsprechenden Gitterposition des Neurons in einer Klassifikationskarte dargestellt (vgl z.B. Abb. 3.23).

Die Einfärbung eines Voxel erfolgt nach seinem Quatisierungsfehler (3.63) mit niedrigem QE (gelb) bis hohem QE (rot), wobei der Farbwert relativ zu QE_{min} und QE_{max} aller Voxel des jeweiligen Neurons ermittelt wird (Abb. 3.21, rechts).

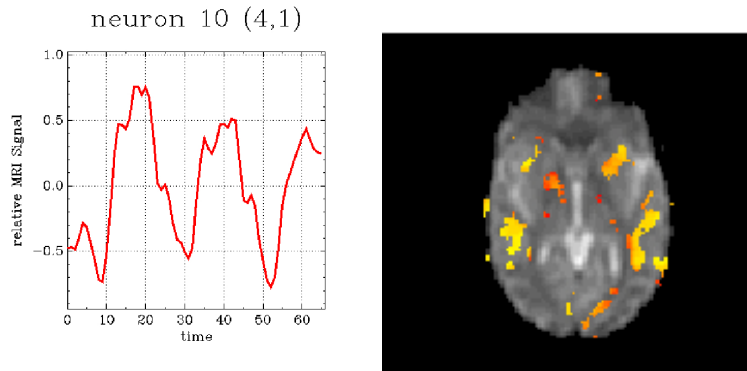


Abbildung 3.21: **SOM-Ergebnisse:** Am Beispiel von Neuron 10 aus Abbildung 3.33 sind die beiden Darstellungsformen des SOM Ergebnisses illustriert. **Links:** Neuronengewichtswerte (Neuronengraph), relatives MR-Signal (y-Achse) in der Zeit (x-Achse). Deutlich ist das alternierende Aufgabenparadigma zu erkennen. **Rechts:** Voxel, deren Zeitreihe den Gewichten von Neuron 10 im Sinne der *Euklidischen Distanz* am Ähnlichsten sind. Die Einfärbung erfolgt nach dem QE, gelb (geringe Abweichung) bis rot (stärkere Abweichung).

Mit Hilfe dieser Ergebniskarten der SOM, kann der erfahrene Neurowissenschaftler nicht nur eine Differenzierung von aktiviert und nicht-aktiviert im Vergleich mit dem Paradigma, d.h. Korrespondieren die Zeitreihen des Paradigmas mit dem des Referenzvektors, erhalten, sondern auch klassifizierte Regionen, die einen bestimmten Merkmalsvektor besitzen, mit dem Wissen über die funktionelle Neuroanatomie erklären. Die SOM-Karte stellt somit eine Interpretationsgrundlage für den Untersucher dar. In Kapitel 4 werden daher nicht nur die mathematischen Ergebnisse vorgestellt, sondern auch Informationen zur funktionellen Neuroanatomie des jeweiligen Experiments vermittelt, die zur Interpretation der Ergebnisse notwendig sind. Im Folgenden sind aus Platzgründen die beiden Kartentypen sehr klein gehalten, weshalb Abbildung 3.21 zum Verständnis exemplarisch vergrößert wurde.

3.3.4 Definition des experimentellen Merkmalsraumes

Die Merkmale der fMRI-Zeitreihen jeder Untersuchung sind der individuellen hämodynamischen Antwort unterworfen. Daher kann a priori keine gezielte Merkmalsauswahl zum Training der SOM verwendet werden. In der Regel sind die interessierenden Merkmale der *Aktivierung* im Eingaberaum nicht gleichverteilt, so dass eine randomisierte Auswahl von Trainingsvektoren nicht in Frage kommt.

Folglich muss für die fMRI-Zeitreihen der gesamte Eingaberaum zum Training der SOM verwendet werden, da sonst die Gefahr besteht, dass wichtige Merkmale nicht berücksichtigt werden. Alternativ könnten auch metrische oder strukturelle Maße der fMRI-Zeitreihen zum Training verwendet werden, ähnlich wie beim oben erwähnten FCA Ansatz von Goutte [GHLR01].

Auf die Verwendung von simulierten Eingabedaten wurde in dieser Studie bewusst verzichtet. Zum einen ist die geeignete Modellierung der HRF schwierig, da sie von sehr vielen Parametern, u.a. vom verwendeten MR-Scanner und den EPI-Sequenzen, abhängt, und daher keine allgemeingültigen Rückschlüsse auf echte fMRI gezogen werden können. Zum anderen würden erfolgreiche Experimente mit simulierten Daten lediglich zeigen, dass die SOM als Klassifikator einsetzbar ist, was jedoch allgemein hin akzeptiert ist [Koh97]. Alle Experimente dieser Studie sind daher mit echten Untersuchungsdaten durchgeführt und mit dem Ergebnis der modellbasierten Auswertung mit SPM99 verglichen worden.

Beispielanwendung

Im Weiteren wird ein echter fMRI Datensatz eines auditiven Experiments mit aktivierten Regionen, verantwortlich für die akustische Wahrnehmung, exemplarisch verwendet, um bestimmte Probleme und die sich daraus ergebenden Verfeinerungen des gewählten Ansatzes und des experimentellen Merkmalsraumes zu erläutern. Das Aufgabenparadigma der Untersuchung ist mit dem in Abbildung 2.9 identisch, d.h. je 3 Off/On-Epochen über 66 TR-Zeitpunkte. Der experimentelle Ablauf ist in Abschnitt 4.2.1 beschrieben. Zur einfacheren Darstellung der Zwischenergebnisse wurde nur eine Schicht (128^2 Voxel) des 15 Schichten umfassenden fMRI-Volumen verwendet.

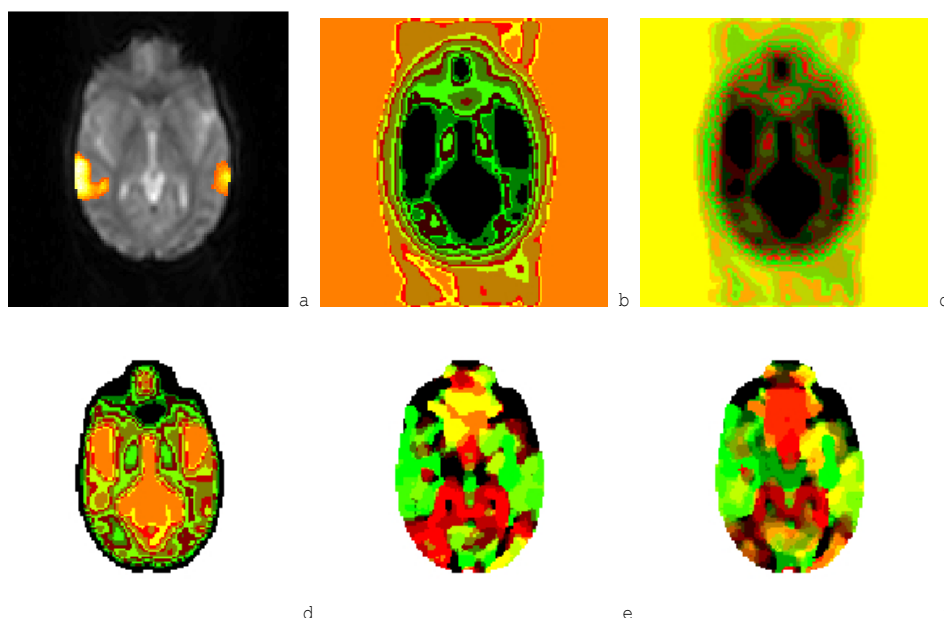


Abbildung 3.22: **SOM-Klassifikationen:** Klassifikation einer 128×128 Voxel umfassenden MR-Schicht mit 66 Zeitpunkten/Voxel eines auditiven Experimentes mit Block-Paradigma (vgl. Abb. 2.9). In den Grafiken b – f repräsentiert je eine Farbe ein Neuron. **Bild a:** SPM99 t -Test Ergebnis, t -Werte rot (3.0) bis gelb (6.3). **Bild b:** SOM Ergebnis mit 15 Neuronen, trainiert mit allen 16384 Voxelzeitreihen. **Bild c:** SOM Ergebnis mit 35 Neuronen, trainiert mit allen 16384 Voxelzeitreihen. **Bild d:** SOM Ergebnis mit 15 Neuronen, trainiert mit 4876 Voxelzeitreihen (ohne Hintergrund). **Bild e:** SOM Ergebnis mit 15 Neuronen, trainiert mit 4876 Voxelzeitreihen (ohne Hintergrund und mittelwertskaliert). **Bild f:** SOM Ergebnis mit 35 Neuronen, trainiert mit 4876 Voxelzeitreihen (ohne Hintergrund und mittelwertskaliert).

SPM Vergleichsergebnis

Als Ausgangspunkt für die SOM-Auswertung wurde zunächst eine Auswertung der fMRI-Schicht mit SPM99, unter Verwendung eines Modells mit Designmatrix X (Abb. 3.10, links) des Paradigma, erstellt (Abb. 3.22, a). Anhand des SPM-Ergebnisses können die Ergebnisse der neuen SOM-Methode verglichen werden. Eingefärbte Voxel im SPM-Ergebnis zeigen die t -Werte, rot niedrige (3.0) bis gelb hohe Werte (6.3), des spezifischen t -Tests zum Kontrastvektor $\mathbf{c} = [-1 \ 1]^T$ (Aktivierungsphase minus Ruhe/Kontrollphase). Voxel mit t -Wert unter 3 sind als *nicht-aktiviert* klassifiziert und daher nicht eingefärbt worden. Deutlich ist der linke und rechte primär auditive Kortex aktiviert.

SOM - direkt

In einem ersten Trainingsschritt sind alle 16384 Voxelzeitreihen (66 dimensionale Vektoren) der fMRI-Schicht mit einer 15 Neuronen umfassenden SOM trainiert worden. Das Ergebnis des Trainings ist in (Abb. 3.22, b) gezeigt, bei dem jedes Voxel die Farbe des Neurons erhalten hat, zu dem es im Sinne der *Euklidischen Distanz* am Ähnlichsten war. Die erwartete Klassifikation mit einigen wenigen Neuronen (Farbwerten) für die funktionellen Regionen anhand des zeitlich alternierenden Off/On-Musters (vgl. Abb. 3.22, a) ist jedoch nicht erfolgt. Vielmehr sind strukturelle Merkmale, die in der Zeit konstant sind, klassifiziert worden; z.B. die Ventrikel (Mitte schwarz) oder der Hintergrund (Orange). Betrachtet man die trainierten Referenzvektoren der SOM (Abb. 3.23, oben) und die von jedem Neuron klassifizierten Voxel (Abb. 3.23, unten), ist zu erkennen, dass kein Neuron das alternierende Paradigma, ähnlich zu Abbildung (2.9, unten), gelernt hat. Die dominierende Merkmalsausprägung der Neuronengewichte ist der mittlere Grauwertebereich (Neuron 1 mit Grauwerten 808-813 und Neuron 10 mit Grauwerten 29-30). Das alternierende Paradigma als Merkmal geht dabei verloren.

Eine nahliegende Verbesserung des Ergebnisses kann prinzipiell durch die Erhöhung der Kapazität der SOM, d.h. Erhöhung der Merkmalspeicherplätze (Neuronen), erreicht werden. Daher ist ein erneutes Training mit allen Voxeln mit einer 35 Neuronen umfassenden SOM durchgeführt worden. Das Ergebnis (Abb. 3.22, c) zeigt jedoch keine Verbesserung; es sind keine der in Abbildung (3.22, a) markierten funktionell aktiven Regionen klassifiziert, aber eine im Vergleich zu (Abb. 3.22, b) verfeinerte strukturelle Klassifikation ist erkennbar. Die trainierten Neuronengewichte (Abb. 3.24) zeigen wieder nur eine Grauwertdominierte Merkmalsausprägung und deshalb nur eine Klassifikation nach strukturellen Merkmalen (Abb. 3.25).

SOM - ohne Hintergrund

Die geringe Anzahl aktivierter Hirnvoxel variiert zwar mit dem Aufgabenparadigma, liegt aber häufig nur bei 2-5% [TM96]. Die interessanten Merkmale werden daher durch die Mehrheit der nicht-aktivierten Voxel (*Baseline* und Hintergrund) wie beobachtet verdrängt. Offensichtlich sind die Grauwertunterschiede zwischen Hintergrund und Gewebe ein so dominantes Merkmal, dass eine Segmentierung des Hirngewebens vom Hintergrund (Hintergrundbereinigung) notwendig ist.

EPI Daten können sehr leicht durch eine Schwellwertsegmentierung (Hintergrund < 100) in Hintergrund und Gewebe getrennt werden. Verwendet man nur Voxel zum Training der SOM, die einen Grauwert $Y_j > 100$ haben, werden ca. 40-70% der bisherigen Voxel als Hintergrund vom Training ausgeschlossen. Dementsprechend erhöht sich die in der SOM zur Verfügung stehende Kapazität. Abbildung (3.22, d) zeigt das Ergebnis eines Trainings einer 15 Neuronen SOM ohne die Hintergrundvoxel (ca. 70% Reduktion).

Durch die Beseitigung des dominierenden Hintergrundmerkmals ist nun eine erste, wenn auch nur unvollständige funktionelle Merkmalsausprägung im Vergleich zu Abbildung (3.22, a) erkennbar. Betrachtet man die Klassifikation der Voxel (Abb. 3.26, unten) durch die SOM, so erkennt man, dass die Neuronen 4, 8, 9 und 14 solche Voxel repräsentieren, die in und um die aktivierten Regionen liegen. Die Merkmalsvektoren dieser Neuronen (Abb. 3.26, oben) sind jedoch zu stark verrauscht, um zu einer deutlichen Differenzierung verwendet werden zu können. Dennoch sind diese Voxel vom Neuronalen Netzwerk als andersartig separiert worden.

Anscheinend sind die nach der Hintergrundbereinigung verbliebenen Grauwertunterschiede der verschiedenen Gewebetypen (graue und weiße Gehirnschubstanz) und der Ventrikel immer noch zu groß. Hinzu kommen Grauwertgradienten durch Partialvolumeneffekten, bedingt durch die Schnittbildtechnik. Eliminiert man die unterschiedlichen Grauwertspektren durch Mittelwertskalierung $\mu' = 0$ mit $Y'_j = Y_j - \mu$, wird der Eingaberaum auf die wesentliche Information, die zeitliche Änderung des MR-Signals, reduziert.

SOM - ohne Hintergrund und Mittelwertskaliert

Sind die Eingabevoxelzeitreihen hintergrundbereinigt und mittelwertskaliert erhält man eine besser differenzierte funktionelle Klassifikation durch die SOM (Abb. 3.22, e). Betrachtet man die Neuronenkarte (Abb. 3.27, oben), ist, zwar noch stark verrauscht, das alternierende Aufgabenparadigma in den Neuronen 6, 11 und 12 recht deutlich, und in den Neuronen 1, 2, 7 und 13 zunehmend schwächer zu erkennen. Besonders in Neuron 11 ist der Kurvenverlauf des Paradigma mit MR-Signalanstieg bei den TR-Zeitpunkten 11, 34 und 56 (On-Phase) und MR-Signalabfall bei den TR-Zeitpunkten 23 und 45 gut zu erkennen.

Die Voxel, die von Neuronen 1 und 2 klassifiziert sind, korrespondieren mit denen von SPM als aktiviert angenommenen (Abb. 3.22, a). Neben den Regionen, die SPM findet, zeigen auch frontal gelegene Regionen (Neuron 1) in Abbildung (3.27) das alternierende Zeitreihenmuster. Dies ist kein Zufall; vermutlich handelt es sich hierbei um Regionen, die koaktiviert sind, ggf. zeitlich verzögert - ein Indiz für zusätzliche Informationen, die die SOM liefern kann. Dieses vielversprechende Ergebnis zeigt, dass durch die geeignet Vorauswahl des Eingaberaums, die Art der SOM Merkmalsausprägung von strukturellen hin zu funktionellen Merkmalen gesteuert werden kann. Das Ergebnis ist jedoch noch zu ungenau und zu schwer vom Untersucher interpretierbar, als dass es als eigenständige Methode eine Alternative zu SPM darstellen kann.

Eine differenziertere Merkmalsausbildung in den Neurorengewichten wird durch die Erhöhung der Kapazität der SOM erreicht (Abb. 3.22, f). Man erhält so eine weitere Verfeinerung der funktionellen Klassifikation (Abb. 3.28 und 3.29) bei der nicht nur die Regionen des primär auditiven Kortex präziser über mehrere Neuronen (32, 33 und 34) differenziert werden, sondern auch andere, stärker verrauschte Aktivierungsmerkmale, die bisher als *Baseline* klassifiziert wurden, treten hervor (Neuron 23 oder Neuron 21). Anhand der Karten und dem Wissen über die funktionelle Neuroanatomie der Hirnstrukturen und der kognitiven Funktionsnetzwerke in dieser Schicht sind die folgenden Regionen in Abbildung 3.29 differenzierbar:

Blau: Kernbereich der auditiven *Aktivierung* im primär auditiven Kortex, der die erste Verarbeitung der akustischen Signale übernimmt.

Magenta: Auslaufen des BOLD-Signals um einen Kernbereich. Das BOLD-Signal nimmt in größeren drainierenden Venen zu, weshalb das MR-Signal in diesen Regionen im Vergleich zum Parenchym stärker ist.

Grün: Visuelle *Koaktivierung*, vermutlich durch innere visuelle Vorstellung der Wortsemantik, die als Schlüsselreize auditiv präsentiert wurden (vgl. Paradigma 4.2.1).

Rot: Broca-Areal zur lexikalischen Analyse.

Cyan: Frontal gelegene Entscheidungsprozesse die prüfen, ob die präsentierten Wörter zur Sprache gehören.

Dieses Ergebnis beweist zum einen, dass die SOM aktivierte Hirnregionen finden kann, ohne auf ein Modell des Paradigmas angewiesen zu sein, zum anderen, dass auch Hirnregionen gefunden werden können, die nicht dem modellierten Paradigma folgen, sondern einer personenspezifischen individuellen Merkmalsausprägung und daher mit SPM nicht gefunden werden können. Komplexere Aussage über kognitive Netzwerke, als nur aktiviert und nicht-aktiviert, sind durch die individuelle

Merkmalsausprägung mit der SOM-Methode offensichtlich nachweisbar.

Im Wesentlichen hängt die Klassifikationsleistung der SOM von der Trennbarkeit der Merkmale ab, also direkt vom SNR. Man kann zeigen, dass bei Experimenten mit sehr hohem SNR von über 5% eine Separabilität mit der SOM schon mit nur einer ON/OFF-Epoche, anstatt drei oder mehr Epochen bei SPM, möglich ist [EDK⁺00] [EWD⁺00a].

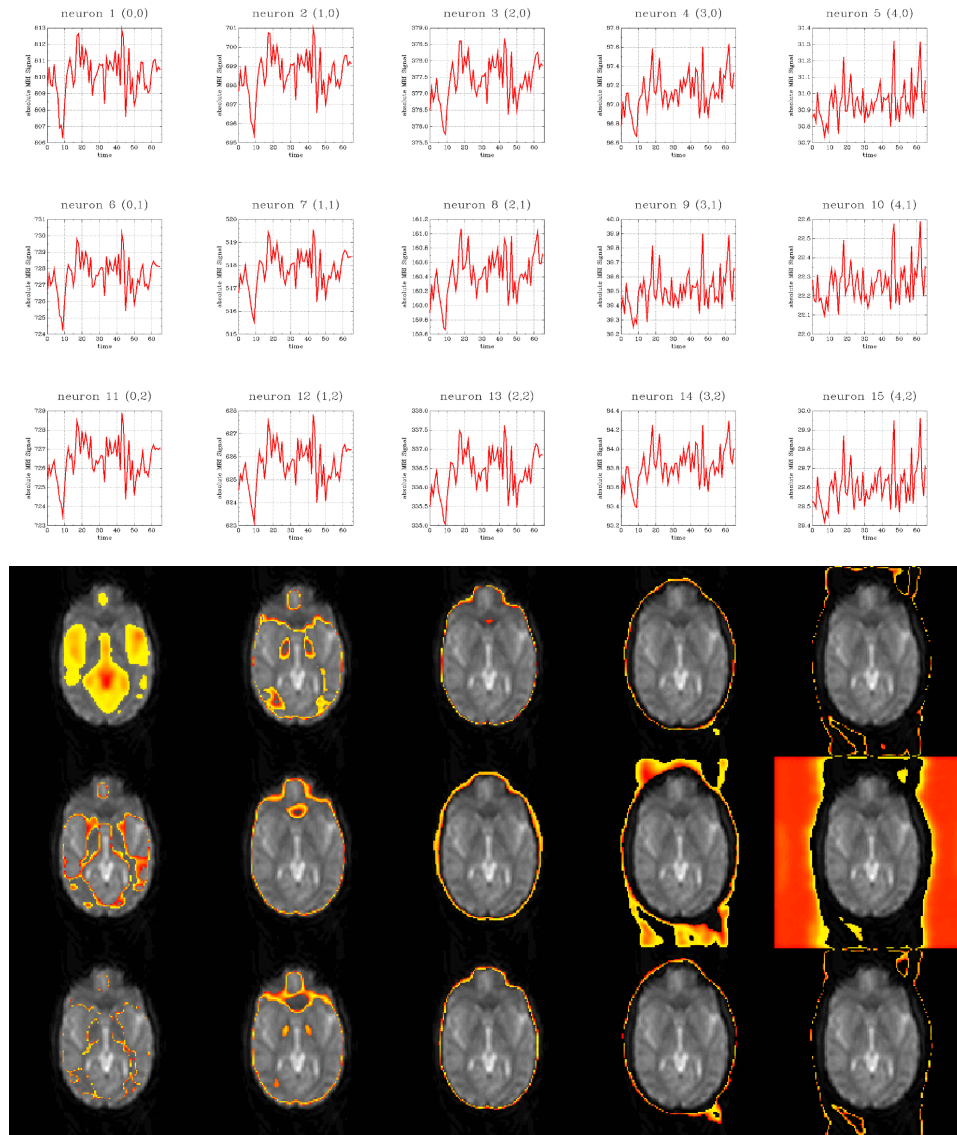


Abbildung 3.23: 5×3 Neuronen SOM-Klassifikation - **direkt**: **Oben**: Karte der Referenzvektoren nach dem Training, die die Merkmale der Voxelzeitreihen repräsentieren. Die Anordnung der Karte entspricht der Topologie beim Training. Die y-Achse gibt das MR-Signal, die x-Achse den Messzeitpunkt an. Vergleicht man die Kurvenverläufe mit dem alternierenden Aufgabenparadigma (Abb. 2.9), zeigt sich keinerlei Korrespondenz - Rauschen dominiert. **Unten**: Karte der Voxelzeitreihen eingefärbt nach dem QE. Die Anordnung entspricht der Neuronenkarte (oben), d.h. links oben sind alle Voxel in der Schicht eingefärbt, die Neuron 1 am ähnlichsten sind, usw. Offensichtlich sind strukturelle Merkmale in der SOM separiert worden (Neuron 1: Ventrikel und Gewebenanteile, Neuron 10: Hintergrund) und keinerlei funktionellen Aktivierungsmuster in der Zeit (vgl. Abb. 3.22, a).

3.3. MODELLFREIE BILDVERARBEITUNGSMETHODEN

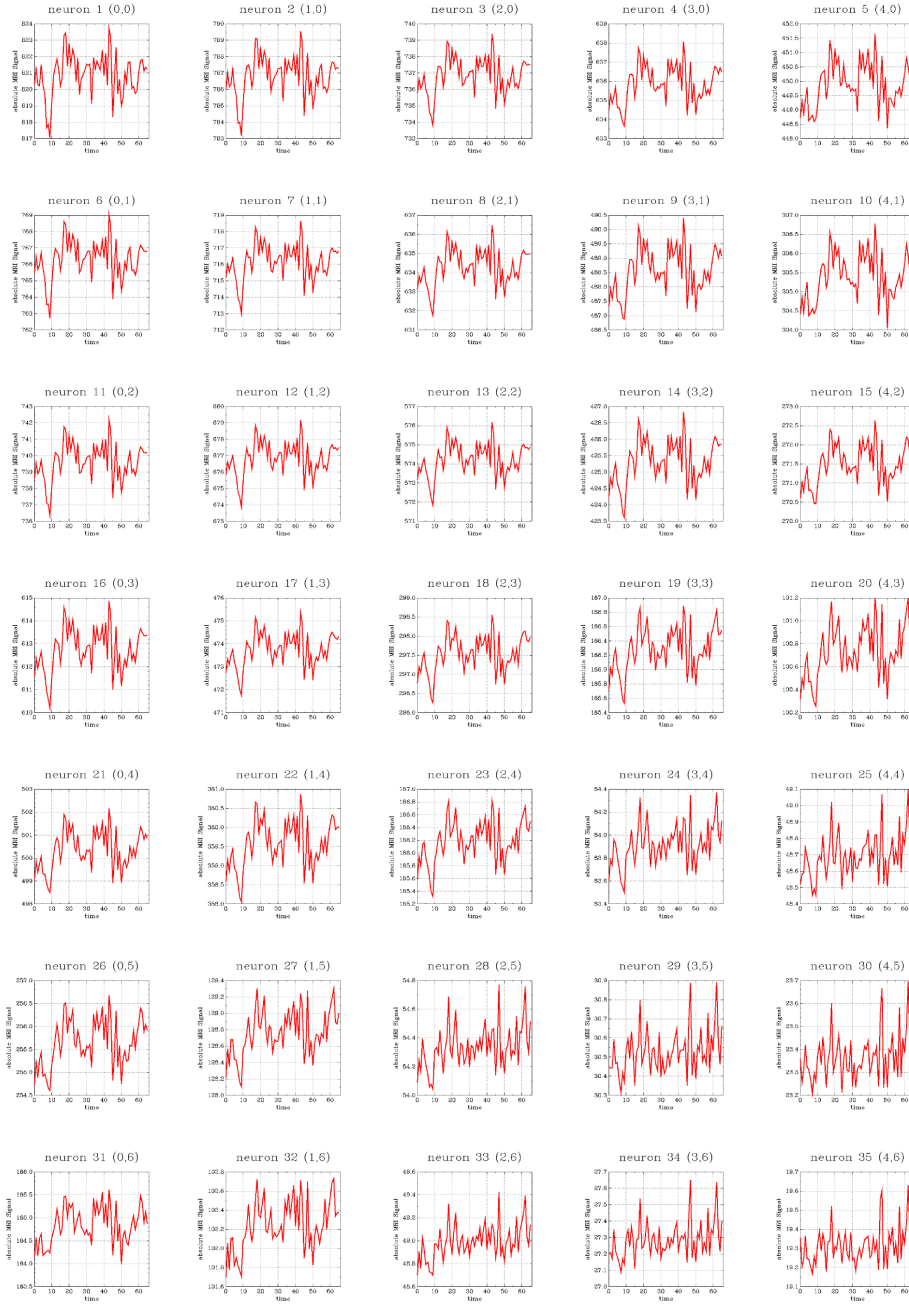


Abbildung 3.24: 5×7 Neuronen SOM-Referenzvektoren - **direkt**: Karte der Referenzvektoren nach dem Training wie in Abbildung 3.23, jedoch mit mehr als der doppelten Neuronenanzahl (Kapazität). Auch hier sind keinerlei funktionellen Merkmale des alternierenden Pardigmas in den Kurvenverläufen erkennbar.

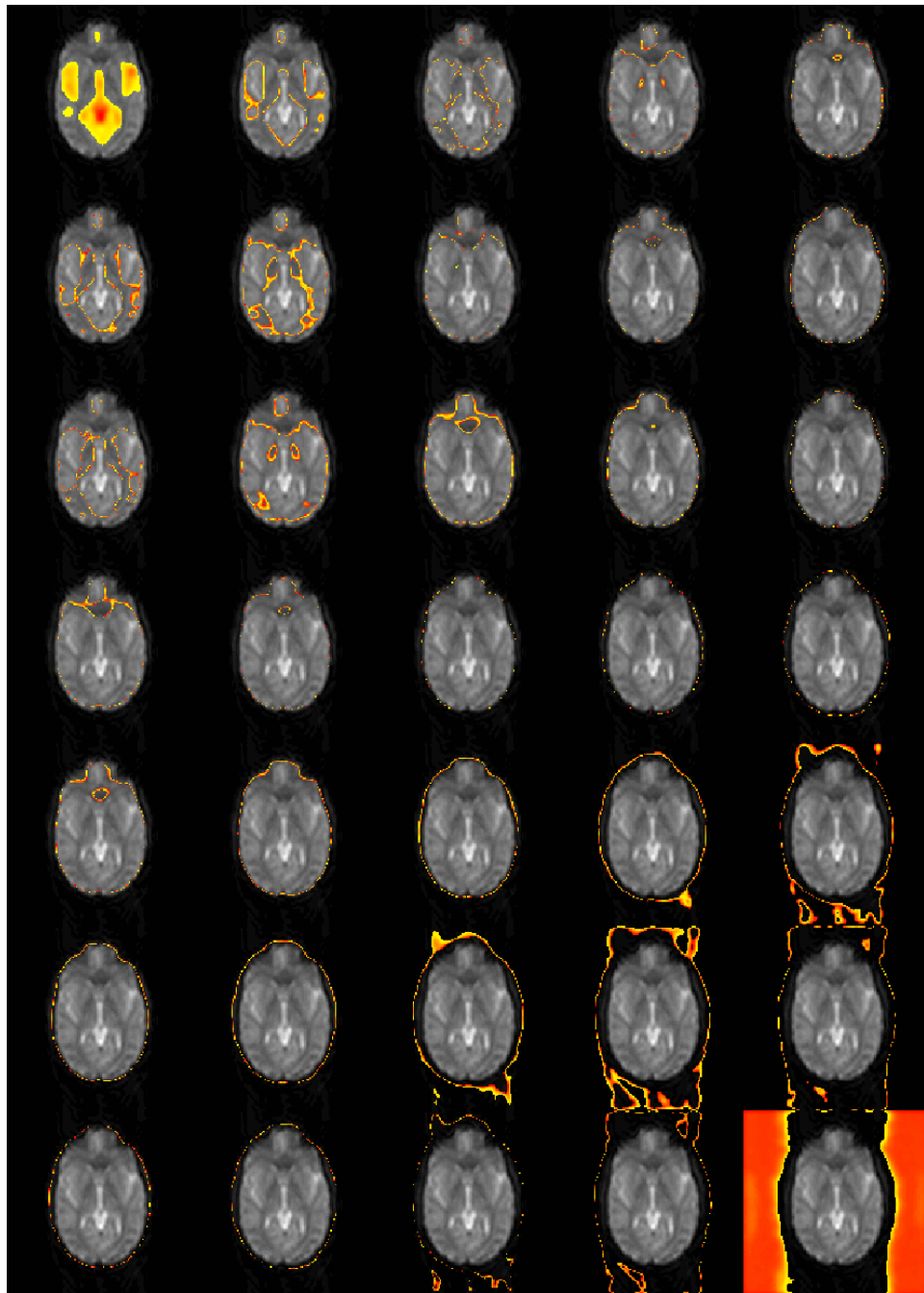


Abbildung 3.25: 5×7 Neuronen SOM-Klassifikation - **direkt**: Karte der Voxelzeitreihen eingefärbt nach QE zur Referenzvektorenkarte in Abbildung 3.24. Die Klassifikation mit der größeren Anzahl an Neuronen bewirkt keinerlei Verbesserung hin zu einem Separieren der funktionell aktiven Regionen (vgl. Abb. 3.22, a). Es sind nur zwei strukturelle Merkmale vorherrschend, Gewebe (1) und Hintergrund (35).

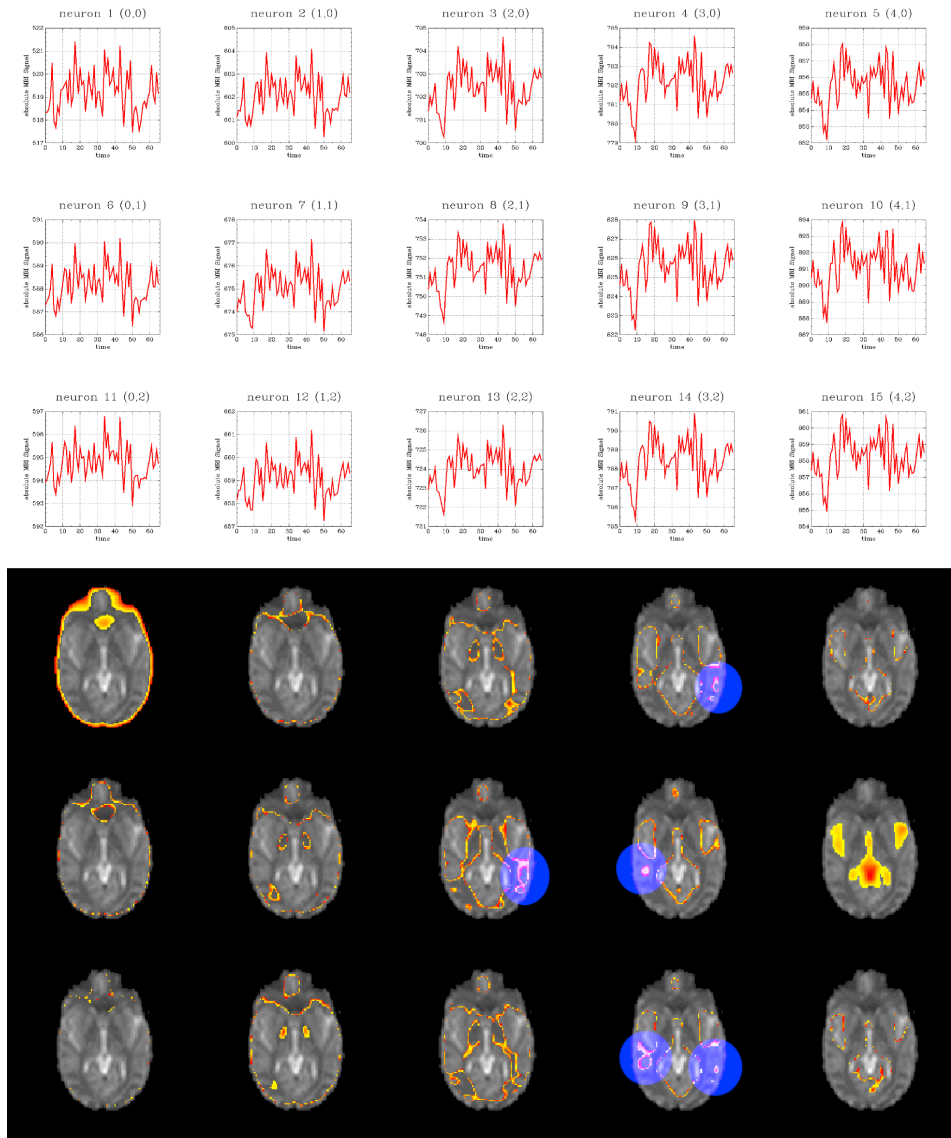


Abbildung 3.26: 5×3 Neuronen SOM-Klassifikation - ohne Hintergrund: **Oben:** Karte der Referenzvektoren nach Training mit dem hintergrundbereinigten Eingaberaum (4876 Voxel 30%) ist eine erste, aber noch stark verrauschte Differenzierung der funktionellen Antwort in den Neuronen 4, 8, 9 und 14 erkennbar, die mit dem alternierenden Off/On-Aufgabenparadigma (Abb. 2.9) korrespondiert. **Unten:** Karte der Voxelzeitreihen, bei der die immer noch starke Präsenz des strukturellen Merkmals Gewebe (10) klassifiziert ist. In den von Neuron 4 klassifizierten Voxeln ist jetzt jedoch eine erste Region (blau hervorgehoben) von aktivierten Voxeln zu erkennen (vgl. Abb. 3.22, a), ebenso in (8,9 und 14) mit separaten Neuronen für die linke und rechte Hemisphere.

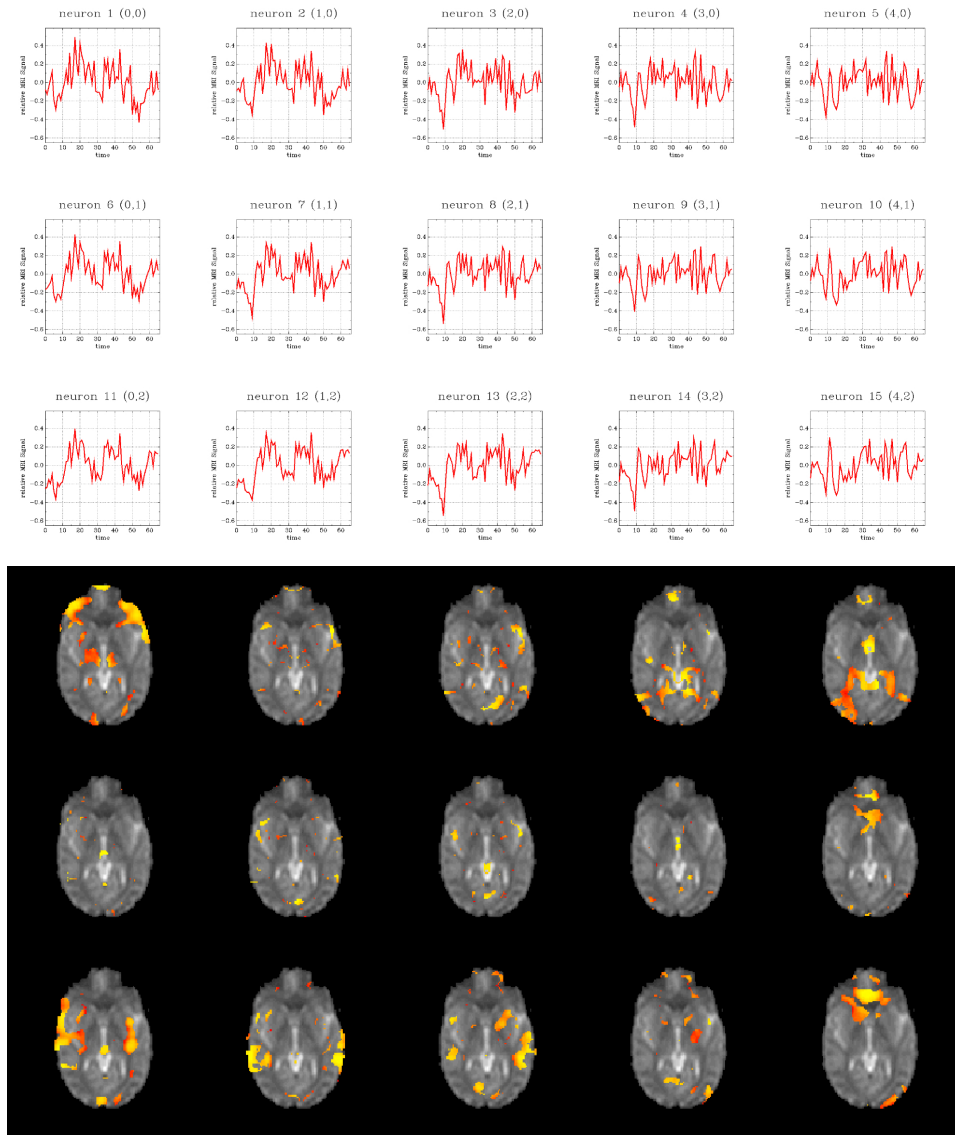


Abbildung 3.27: 5×3 Neuronen SOM-Klassifikation - ohne Hintergrund und skaliert: **Oben:** Karte der Referenzvektoren, trainiert mit hintergrundbereinigten und mittelwertskalierten Voxelzeitreihen. Ein alternierender Off/On-Kurvenverlauf analog dem Paradigma ist in insgesamt sieben Neuronen, 6, 11 und 12, deutlich und abgeschwächt in den unmittelbaren Nachbarneuronen 1, 2, 7 und 13 erkennbar. **Unten:** Karte der Voxelzeitreihen zeigt jetzt keinerlei strukturelle Klassifikation mehr. Die bisher vorhandene Gewebeklasse ist in verschiedene funktionelle Regionen entsprechend den Zeitreihenmustern verteilt worden: Direkte Korrespondenz zum SPM Ergebnis (12 und 13), Auslaufen des BOLD-Signals in das umliegende Gewebe (11) und zusätzliche nicht mit dem Modell von SPM erfasste frontale Aktivierung (1) sind erkennbar.

3.3. MODELLFREIE BILDVERARBEITUNGSMETHODEN

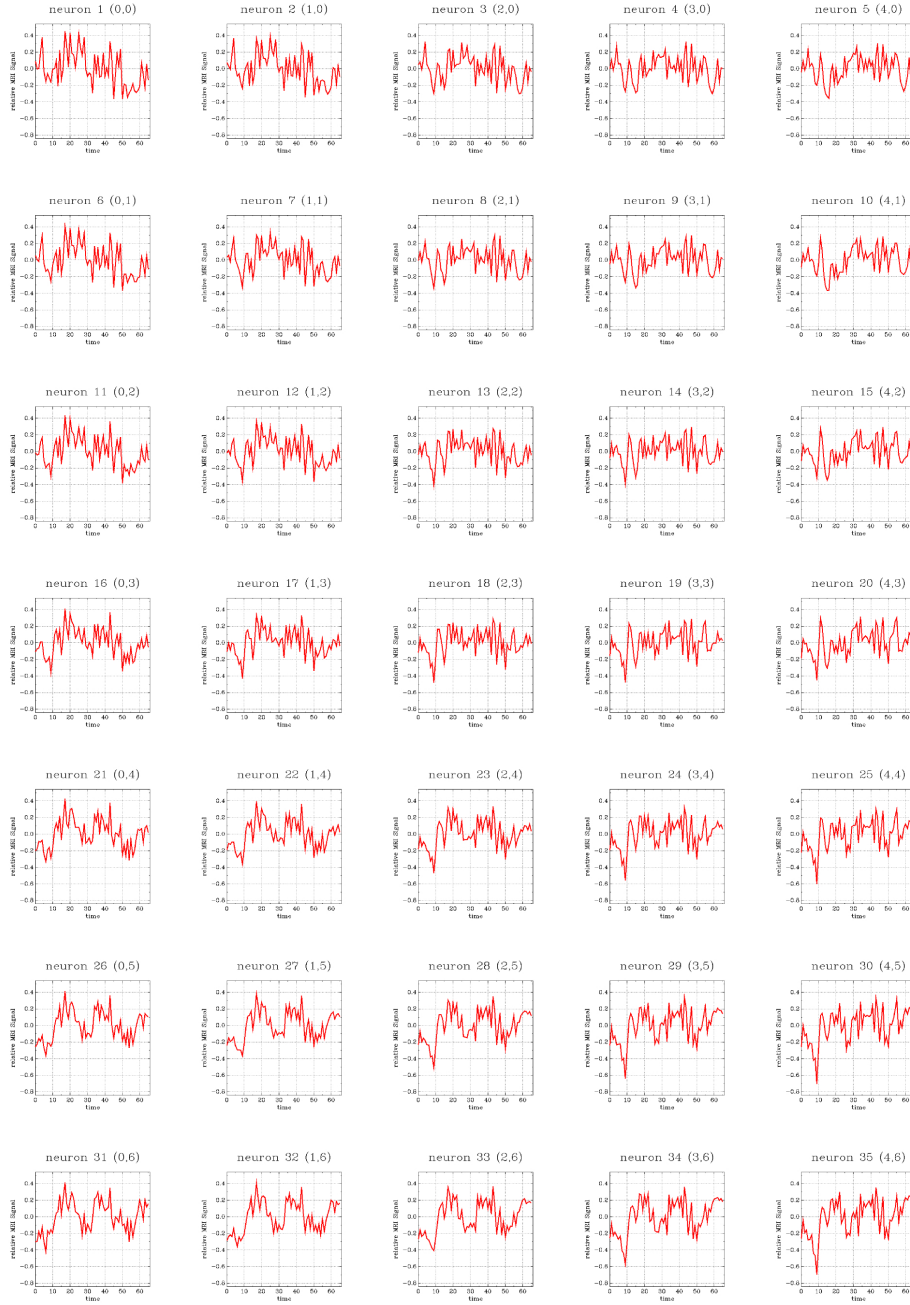


Abbildung 3.28: 5×7 Neuronen SOM-Referenzvektoren - ohne Hintergrund und skaliert: Karte der Referenzvektoren trainiert mit dem gleichen Eingaberaum wie in Abbildung 3.27, jedoch mit mehr als der doppelten Kapazität. Im Vergleich mit dem Aufgabenparadigma (Abb. 2.9) zeigen die Kurvenverläufe der Neuronen 21-23, 26-28 und 31-35 eine starke Korrespondenz zum alternierenden Paradigma, dessen erster Off/On-Phasenwechsel bei TR-Zeitpunkt 11 stattfindet.

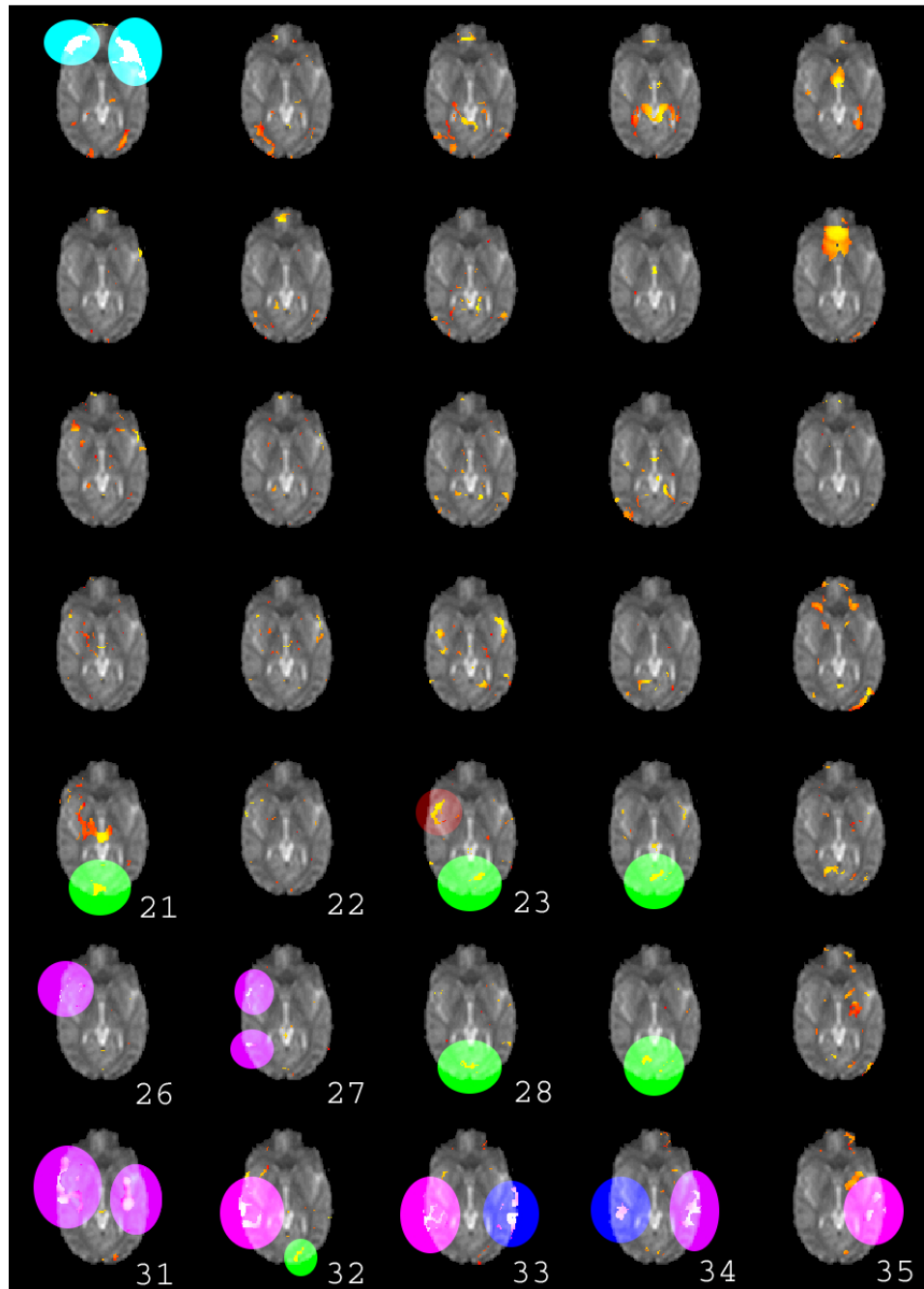


Abbildung 3.29: 5×7 Neuronen SOM-Klassifikation - ohne Hintergrund und skaliert: Karte der Voxelzeitreihen eingefärbt nach dem QE. Eine Differenzierung in Kernbereich der auditiven Aktivierung (Blau), Auslaufen des BOLD-Signals (Magenta), visuelle Koaktivierung (Grün), frontal gelegener Entscheidungsprozess (Cyan) und Broca-Areal (rot) sind eindeutig mit dem entsprechenden neurofunktionellen Wissen möglich.

3.3.5 Beschränkung des Eingaberaumes

Die Karten in Abbildung 3.28 und 3.29 zeigen, dass durch Vergrößerung der Kapazität eine feinere Signaldifferenzierung möglich ist. Größere Karten benötigen jedoch eine wesentlich längere Berechnungszeit und sind wegen ihrer Größe auch recht unhandlich für die Interpretation der fMRI Untersuchungen in der klinischen Routine. Zudem ist im Beispiel nur eine Schicht als Eingaberaum betrachtet worden.

Volumenkarten

Beim Training aller Voxelzeitreihen der fMRI-Volumen ist nach Hintergrundbereinigung von einer 10- bis 15-fachen Voxelanzahl auszugehen. Daher muss beim Training der Volumen eine entsprechend große Anzahl an Neuronen verwendet werden. Wie hoch die Anzahl der Neuronen gewählt werden muss, um über gerade genügend Kapazität zu verfügen, damit keine wichtigen Merkmale zusammenfallen und so nicht in einer zu allgemeinen Aussage untergehen, hängt vom Paradigma ab. Für die SOM ist eine genaue Kapazitätsberechnung bisher nicht in der Literatur beschrieben, daher bleibt nur eine empirische Ermittlung der geeigneten Kartengröße für das jeweilige Paradigma. Im Folgenden sind Volumenkarten mit 24 Neuronen verwendet worden, die sich für eine überregionale Klassifikation und Aussage über aktivierte Regionen als geeignet erwiesen haben (siehe Kapitel 4).

Schichtkarten

Für eine spezifische Aussage in einer räumlich begrenzten Region, eignet sich das schon vorgestellte Training mit den Voxelzeitreihen einer Schicht pro Karte. Man erhält durch den so stark reduzierten Eingaberaum die Möglichkeit, mit kleineren Karten feine Merkmalsunterschiede zu differenzieren. Schichtkarten stellen eine Art *Region of Interest* (ROI) Analyse dar und sind hier mit einer Größe von 12 und 15 Neuronen verwendet worden.

Der Untersucher hat also die Wahl, eine SOM pro Schicht zu trainieren, und so eine regionale Aussage über die durch das Aufgabenparadigma ausgelöste *Aktivierung* zu erhalten, oder das gesamte Volumen in einer Karte zu trainieren. Es hat sich gezeigt, dass beide Karten ihre Vorteile haben, so dass in der vorliegenden Arbeit immer eine Volumenkarte zur Übersicht trainiert wurde und anschließend für die interessierenden Schichten, die aus der Übersichtskarte ausgewählt wurden, zusätzlich eine Schichtkarte, die weitere Details des BOLD-Signals, z.B. Amplituden- und Latenzcharakteristika, aufzeigt.

3.3.6 Wissensbasierte Optimierung des individuellen Neuronalen Netzwerks

Um mit kleineren Karten arbeiten zu können, kann auch die Merkmalsausprägung auf wichtige Komponenten beschränkt werden, d.h. die zeitliche Varianz der Zeitreihen reduziert werden, so dass sich größere und homogenere Cluster ähnlicher Merkmale ausprägen können. Zusätzlich sollte auch die Unterrepräsentation der wenigen aktivierten Voxel ausgeglichen werden, z.B. indem beim Training die aktivierten Voxel wiederholt und so häufiger präsentiert werden. In diesem Fall spricht man von einer Gewichtung bestimmter Eingabevektoren.

Die Reduktion der Varianz der Zeitreihen durch Rauschen erfolgt durch zeitliche Filterung mit einem Glättungsfilter [KvCD99]. In der Regel sind die fMRI Paradigmen und damit die zu erwartende HRF niederfrequent (Abb. 3.30), so dass ein Tiefpassfilter (z.B. Gaussfilter) sehr geeignet ist, um das hochfrequente Rauschen zu unterdrücken, ohne die hämodynamische Signalantwort zu beeinträchtigen [EWK⁺99] [FJZ⁺00].

Will man zusätzlich die aktivierten Voxelzeitreihen vor dem Training auswählen, um die Unterrepräsentation durch Gewichtung zu beseitigen, stellt sich die Frage, wie man die Zeitreihen vorher auswählen soll, die man nachher finden will - das klassische *Henne- oder Ei-Problem*. Man kann aber a priori einige Annahmen über die Zeitreihen machen.

Periodizität im Frequenzspektrum

Bei den stark periodischen Paradigmen, wie sie bei der fMRI in der Regel verwendet werden, kann die Periodizität des Paradigmas als ein Auswahlkriterium für Voxelzeitreihen verwendet werden. Bildet man für jede Voxelzeitreihe der Länge N mit Werten h_k das Frequenzspektrum (Abb. 3.30 oben) aus der eindimensionalen diskreten Fouriertransformation $H_n = \sum_{k=0}^{N-1} h_k \cdot e^{\frac{2\pi i k n}{N}}$ [PTVF99], kann man die Voxel auswählen, die einen hohen Powerwert in einem Frequenzbereich um die Periodenfrequenz des Paradigmas aufweisen. Alternativ kann auch das Periodogramm (Abb. 3.30 oben), das die Frequenzskala (x-Achse) durch eine Periodenskala mit $1/\text{Frequenz}$ ersetzt, verwendet werden. Im Periodogramm lassen sich die gesuchten Perioden der Zeitreihen direkt ablesen.

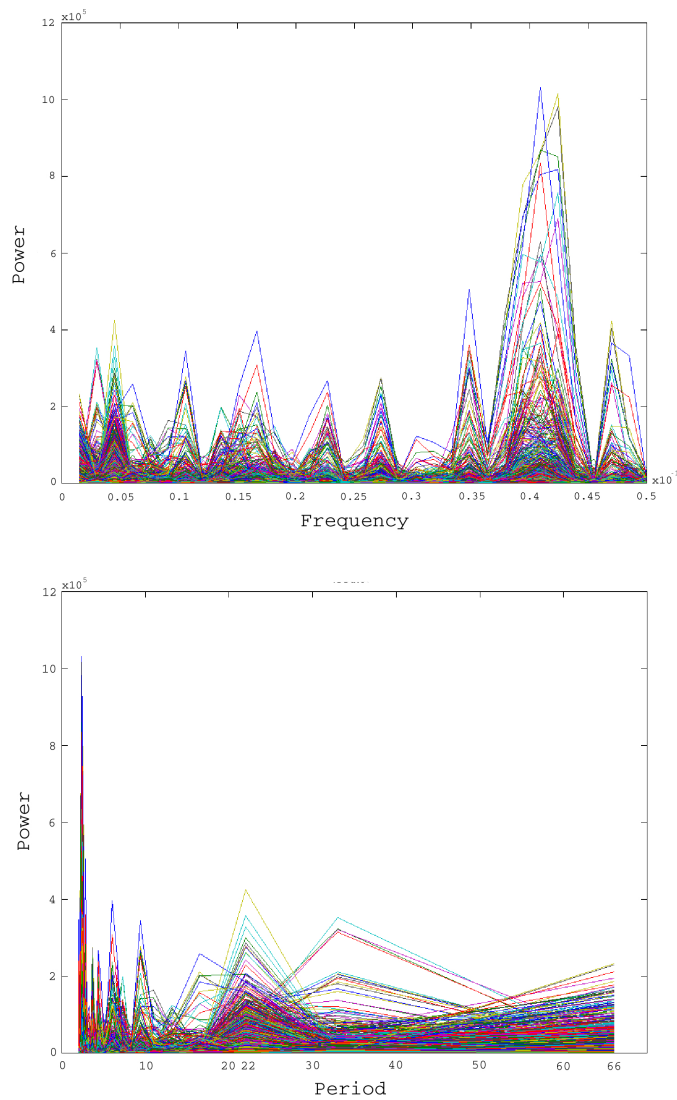


Abbildung 3.30: **Periodizität im Frequenzspektrum: Oben:** Frequenzspektrum der diskreten Fourier-Transformation aller Zeitreihen der fMRI-Schicht aus Abbildung (3.22, a). Man erkennt eine starke Hauptfrequenz zwischen den Frequenzwerten 0.036 und 0.045. Dies entspricht den Perioden ($1/\text{Frequenz}$) zwischen 22 bis 28, der Periode SOA) des verwendeten Paradigmas (vgl. Abb. 2.9) unter der zeitlichen Verzögerung der HRF. **Unten:** Periodogramm aller Voxelzeitreihen. Deutlich ist der Peak der Zeitreihen zu erkennen, die zyklisch mit dem HRF angepassten Aufgabenparadigma um die Periode 22 sind.

Man kann dann die Zeitreihen, z.B. nach ihrem Powerwert an der Periodenfrequenz, entweder für das Training auswählen oder gewichten. Untersuchungen zu diesem Optimierungsverfahren [EKK⁺00] zeigten jedoch, dass die Auswahl durch das Frequenzspektrum, wie es zu Beginn der fMRI Entwicklung schon von Bandettini [BWH⁺] für die direkte Differenzierung zwischen *aktiviert* und *nicht aktiviert* vorgeschlagen wurde, zu stringent ist. Zeitlich verlängerte oder verkürzte Perioden der *Aktivierung* wurden nicht erfasst und blieben unberücksichtigt, wodurch aktivierte Voxel nicht gefunden werden konnten. Deshalb wird für die fMRI-Auswertung auf dieses Auswahlverfahren verzichtet.

Zwei weitere Verfahren zur wissensbasierten Optimierung des Eingaberaumes, die Autokorrelationsfunktion und der F -Test, werden im Folgenden besprochen. Beide Verfahren werden nur zur Gewichtung der Voxelzeitreihen beim Training eingesetzt. Eine Selektion der Voxel würde Merkmale vom Training ausschliessen, die somit verloren gingen.

Das ermittelte Gewicht für ein Voxel wird als Präsentationsrate während des Trainings eingesetzt, d.h. ein Voxel mit Gewicht w wird w -mal dem Neuronalen Netzwerk präsentiert. Dies bewirkt, dass die gewichtete Voxelzeitreihe gegenüber einer ungewichteten Voxelzeitreihe sich stärker im Neuronalen Netzwerk ausbilden kann. Dieses Verfahren ist besonders im Falle der fMRI-daten sinnvoll, da die geringe Anzahl der aktivierten Voxel so künstlich vermehrt werden und sich gegen die Mehrheit der *Baseline*-Voxelzeitreihen behaupten kann.

Autokorrelation

Die zeitliche Autokorrelation $\rho(l)$ [BJ76] einer Zeitreihe $x = x_1, \dots, x_n$ mit sich selbst um den Abstand l (*lag*) verschoben, berechnet sich aus der Autokovarianz $\gamma(l)$ bis zum Versatz von l aus:

$$\gamma(l) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n-l} (x_{i+l} - \bar{x})(x_i - \bar{x}) \quad \text{mit} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j \quad (3.64)$$

$$\rho(l) = \frac{\gamma(l)}{\gamma(0)} \quad \text{mit} \quad |l| < n \quad \text{und} \quad -1 < \rho(l) < 1 \quad (3.65)$$

Sie dient zum Auffinden von Perioden und wird besonders bei der Modellierung und der Prognose aus Zeitreihendaten verwendet [BD96] [Chr97]. Berechnet man die Autokorrelation für jeden Versatz $l = 1, \dots, n-1$, erhält man die Autokorrelationsfunktion (AKF) der Zeitreihe. Voxelzeitreihen, die mit einem periodischen Aufgabenparadigma korreliert sind, müssen sehr hohe Autokorrelationswerte aufweisen. Nicht aktivierte Voxel besitzen hingegen nur sehr kleine $\rho(l)$.

Abbildung 3.31 zeigt die Autokorrelationsfunktion eines aktivierten und nicht-aktivierten Voxels, ohne und mit zeitlich geglätteten Zeitreihen. Die Phasenwechsel bei

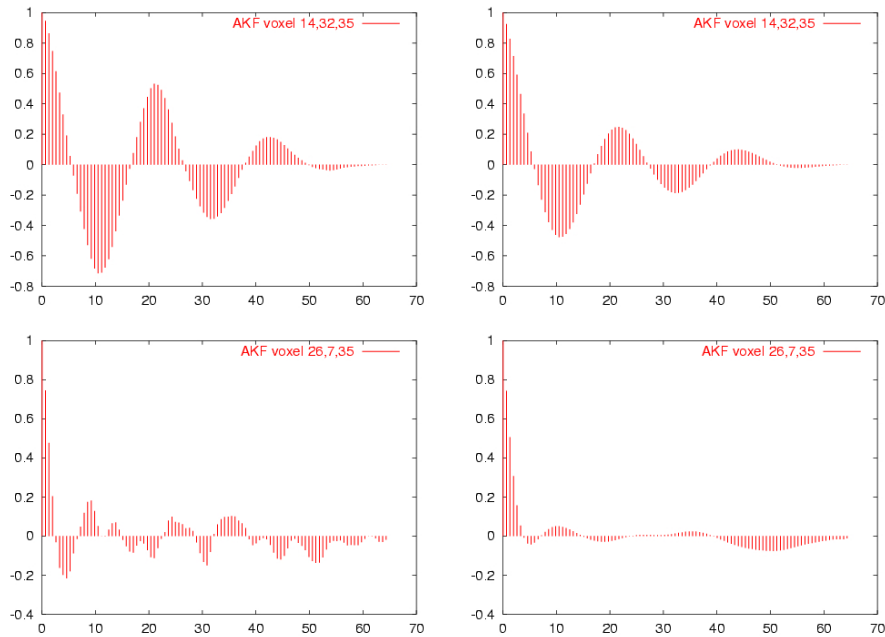


Abbildung 3.31: **Autokorrelation: Oben:** Autokorrelationsfunktion (AKF) eines aktivierten Voxels, rechts mit einem 1D Gaussfilter (Kernweite: 5 Zeitpunkte) geglättete Zeitreihe. Die Extrema der AKF liegen immer beim Wechsel einer Ruhe/Aktivierungsphase gemäß dem Paradigma (Abb. 2.9) bei 11, 22, 33, 44 und 55. **Unten:** Zum Vergleich die AKF eines nicht aktivierten Voxels, rechts wieder die geglättete AKF. Die Glättung unterdrückt die stark oszillierende Funktion und minimiert die Abzissenwerte, deren Maximum nach der ersten Periode als Gewicht für die SOM verwendet wird (Abb. 3.32).

11, 22, 33, 44 und 55 sind deutlich als Extrema der Kurve zu erkennen, jedoch nicht beim nicht-aktivierten Voxel. Die Glättung der Zeitreihen mit einem eindimensionalen Gaussfilter der Größe 5 bewirkt die Einebnung von Peaks durch Rauschen. Dies bewirkt eine Steigerung der Sensitivität der AKF, wodurch sich die AKF von aktivierten Voxeln noch besser vom Rauschen absetzen. Verwendet man die Autokorrelation des ersten oder zweiten Phasenwechsels (hier $\rho(11)$ oder $\rho(22)$), lässt sich dieser Wert über alle Voxel als linearer Gewichtungsfaktor verwenden (Faktoren 10-20 sind hier verwendet worden). Der Faktor gibt dann an, wie oft die Zeitreihe der SOM zum Training präsentiert wird. Die zu geringe Repräsentation aktivierter Voxel kann so ausgeglichen werden, was zu einer Optimierung des Eingaberaumes im Sinne interessanter Voxelzeitreihen führt.

Abbildung 3.33 zeigt die SOM-Klassifikation nach Training mit den hintergrundbereinigten, mittelwertskalierten und AKF-gewichteten Voxelzeitreihen (Abb. 3.32,

b). Wie deutlich zu erkennen ist, sind die Aktivierungsmerkmale des alternierenden Off/On-Zeitverlaufs sehr deutlich in den Neuronen 4, 5, 9, 10 und 15 erkennbar. Frontal gelegene Regionen, die durch die AKF-Gewichtung stärker hervorgehoben werden (vgl. Abb. 3.32, b), zeigen jetzt eine *Deaktivierung* in der ersten Epoche (Neuronen 1, 2, 6, 7, 11 und 12, bei der ein Signalabfall mit Beginn der auditiven Stimulation zum TR-Zeitpunkt 11 erfolgt (Abb. 3.33, oben). Diese, dem Aufgabenparadigma gegenläufige *Aktivierung*, durch einen BOLD-Signalabfall charakterisiert, beschreibt eine Inhibition der Neuronenaktivität in dieser Region. *Deaktivierung* wird von zahlreichen fMRI Publikationen berichtet - eine neurofunktionelle Erklärung für diese Phänomen gibt es jedoch bislang nicht.

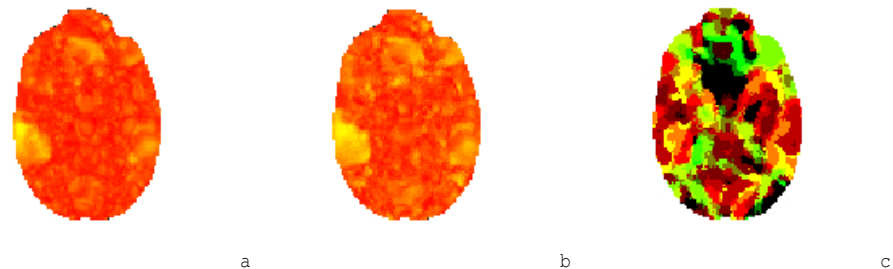


Abbildung 3.32: **Autokorrelationsgewichtung:** Bild (a) zeigt $|\rho(22)|$ aller Voxelzeitreihen. Die aktivierten Regionen sind erkennbar, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei den geglätteten Zeitreihen (b). Durch das Glätten der Zeitreihen werden aber auch andere, nicht aktivierte Voxel hervorgehoben, die jedoch beim Training der SOM ohne Bedeutung bleiben. Die Klassifikation in (c) zeigt eine weitere Differenzierung der SOM, trotz einer vergleichsweise geringen Anzahl von nur 15 Neuronen (Abb. 3.33). Insgesamt wurden unter Verwendung der AKF in (c) 4876 Gehirnvoxel trainiert, von denen 603 Voxel (12%) gewichtet waren.

Vergleicht man den Kernbereich der *Aktivierung* in Neuron 4 (Abb. 3.33) mit dem Auslaufen des BOLD-Signals in Neuron 5 und 10, fällt die höhere Signalamplitude in den Neuronen 5 und 6 deutlich auf. Diese Entdeckung korrespondiert sehr gut mit der bisher bekannten Physiologie des BOLD-Signals (vgl. Abb. 2.2), bei der in den abfließenden Venen ein stärkeres Signal messbar ist. Dieser Befund unterstützt nicht nur die Verwendung von wissensbasierter Optimierung, sondern beweist, dass die SOM-Methode zusätzliche, mit modellbasierten Verfahren nicht auffindbare Eigenschaften der Voxelzeitreihen liefern kann.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass die AKF-Gewichtung zur besseren Ausbildung der periodischen Merkmale geführt hat. *Baseline*, in der Signalanalyse auch als Rauschen bezeichnet, wird durch die fehlende Gewichtung verdrängt (nur Neuronen 3, 8 und 13). Somit steht mehr Kapazität für die interessanten Merk-

male zur Verfügung, die den Einsatz von kleineren effizienteren Karten ermöglicht - eine entscheidende Optimierung des Neuronalen Netzwerks.

Zu bemerken ist jedoch, dass ein Nachteil der vorausgegangenen zeitlichen Glättung der Zeitreihen die Anhebung der intrinsischen Autokorrelation ist. Durch Tiefpassfilterung werden mehr Voxel gewichtet (Abb. 3.32.b). Beim modellbasierten Ansatz mit dem GLM würde die zeitliche Glättung zu einer Unterschätzung der Intra-voxelvariabilität führen; sie ist daher für den modellbasierten Ansatz nicht empfehlenswert. Beim modellfreien Ansatz mit der SOM wiegt dieses Problem nicht so schwer, da einfach nur mehr Voxel gewichtet werden. Die Tiefpassfilterung führt bei der SOM jedoch zu einem besseren SNR und unterstützt so die Separabilität der wesentlichen Zeitreihenmerkmale, was letztlich zu einer verbesserten Entfaltung der Karte führt.

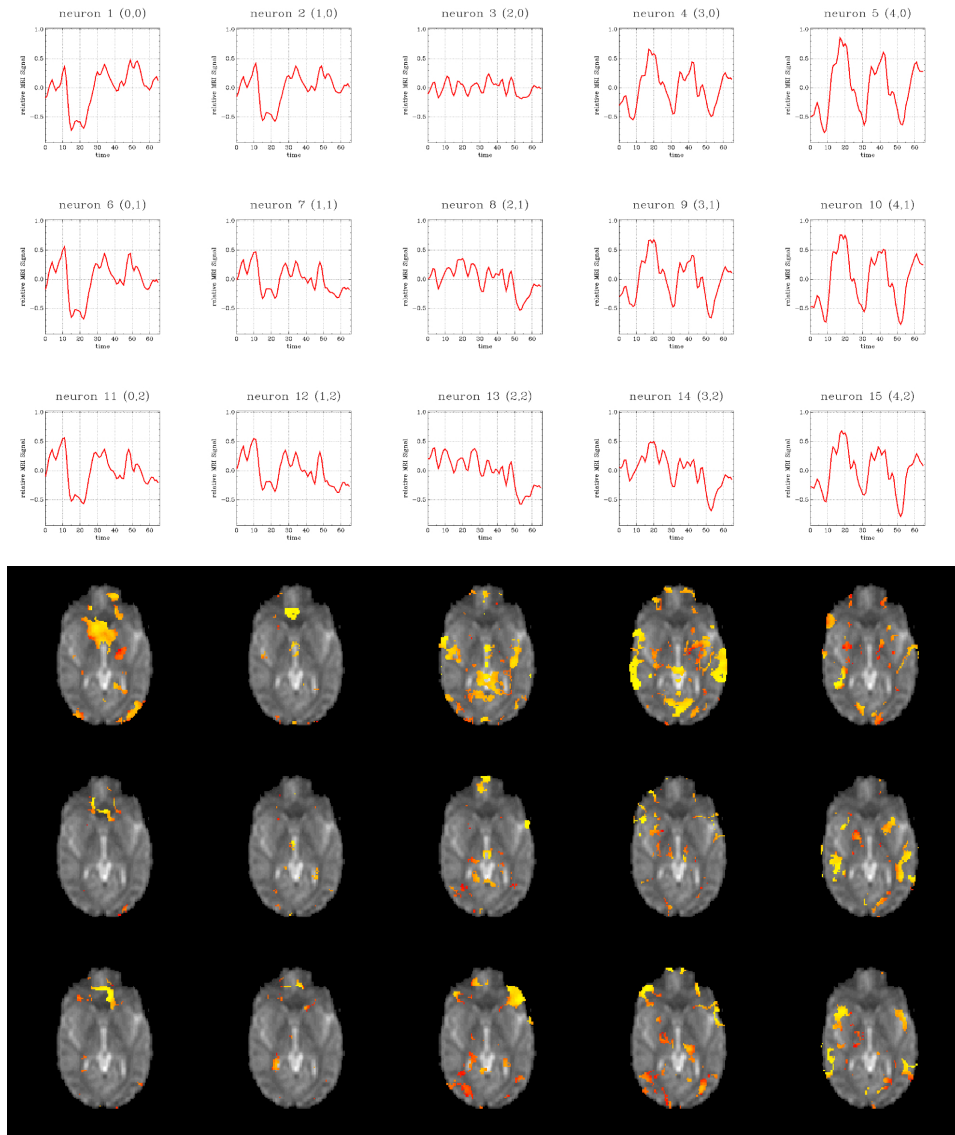


Abbildung 3.33: 5×3 Neuronen SOM-Klassifikation - ohne Hintergrund, skaliert, zeitlich geglättet und mit der AKF gewichtet: **Oben:** Karte der Referenzvektoren. Die Neuronen 4,5,9,10 und 15 zeigen verschiedene Merkmalsausprägungen von aktivierten Zeitreihen. Neben den aktivierten Zeitreihen ist mit der AKF-Gewichtung auch Inhibition des rCBF, s.o. *Deaktivierung*, auffindbar (Neuronen 1,2,6, 7,11 und 12), da auch dem Paradigma gegenläufige Zeitreihen eine hohe AKF aufweisen. *Baseline* (Rauschen) findet sich in den restliche 3 Neuronen (3, 8 und 13). Es sind klare Clustergrenzen entlang der Neuronen 3, 8 und 13 ausgebildet. **Unten:** Karte der Voxelzeitreihen mit den aktivierten Regionen des primär auditiven Kortex in beiden Hemisphären (4), dem Auslaufen des BOLD-Signals (5 und 10).

Gewichtung mit dem F -Wert

Eine Alternative zur Optimierung des Eingaberaumes durch wissensbasierte Gewichtung interessanter Voxelzeitreihen bietet auch der unter Abschnitt 3.2.3 vorgestellte F -Test. Die $\text{SPM}\{F\}$ -Karte ist ein allgemeines Maß für die Signifikanz der Unterschiede zwischen der Aufgabenbedingung und jeder Zeitreihe. Starke Effektgrößen in $\text{SPM}\{F\}$ deuten auf eine stärkere Korrelation mit dem Aufgabenparadigma hin (Abb. 3.34). Die $\text{SPM}\{F\}$ -Karte ist ein sehr stringentes Maß im Vergleich zur Autokorrelationsgewichtung, da für die Berechnung des F -Test das Modell (GLM) des Aufgabenparadigma verwendet wird.

Beide Optimierungsverfahren, Autokorrelations- und $\text{SPM}\{F\}$ -Gewichtung, wurden für die fMRI Experimente in dieser Studie verwendet und sind in Kapitel 4 beschrieben. Angemerkt sei, dass durch die Verwendung der $\text{SPM}\{F\}$ -Gewichtung Aspekte des allgemeinen linearen Modells in die SOM-Auswertung einfließen, wenn auch nur zur Gewichtung bestimmter Eingabevektoren. Das Training und die damit verbundene Merkmalsauspägung bleiben wie bisher modellfrei, da keine Modellannahmen über die HRF oder das Paradigma bei Training verwendet werden; es bleibt eine rein datengetriebene Klassifikation unter Verwendung der Originalzeitreihen.

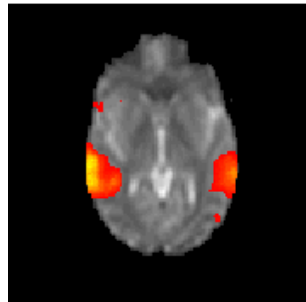


Abbildung 3.34: **Gewichtung mit dem F -Wert:** Der globale *Effekt von Interesse* in $\text{SPM}\{F\}$ kann zur Gewichtung interessanter Regionen (eingefärbte Region, $p < 0.01$) verwendet werden. Das Bild zeigt die Gewichtung ab einem Schwellenwert der F -Statistik $p < 0.01$ in $\text{SPM}\{F\}$ des fMRI Experiments in Abbildung 3.22.a.

3.3.7 Überwachte Bildauswertung

Es sei hier angemerkt, dass unter Verwendung des Paradigmas und geeigneter Modellierung der hämodynamischen Antwortfunktion (3.48) auch ein überwachter SOM-Ansatz verwendet werden kann, bei dem die Neuronengewichte nicht trainiert, sondern aus dem Modell vorbesetzt werden. Die SOM wird dann rein als Klassifikator eingesetzt. Dieser Ansatz wird jedoch hier nicht weiter verfolgt, da er im Widerspruch zur Fragestellung der modellfreien Analyse steht und keinen

wesentlichen Informationsgewinn gegenüber der statistischen Auswertung unter Abschnitt 3.2 bietet.

3.4 Bildverarbeitung ereigniskorrelierter fMRI

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt die Auswertung eines Block Designs mit der modellfreien SOM-Methodik exemplarisch erläutert wurde, soll in diesem Abschnitt das ereigniskorrelierte Design (efMRI) im Mittelpunkt stehen. Bei der efMRI werden keine Phasen (Blöcke) von sich wiederholenden Aufgaben durchgeführt, sondern es wird die Sequenz der Einzelstimuli behandelt, die über den Messzeitraum, meist randomisiert, verteilt sind.

Ziel bei der efMRI ist es, eine stabile zeitliche Abtastung des BOLD-Signals zu erhalten (Abb. 3.35, links). Dies kann zum einen durch eine wiederholte Abtastung bestimmter Zeitpunkte der HRF erfolgen, bei der insgesamt weniger Stützstellen in der Zeit gemessen werden, aber mehr Wiederholungen. Andererseits kann man ein Design spezifizieren, bei dem mehr zeitliche Stützstellen mit weniger oder keiner Wiederholung gemessen werden. Durch die Verteilung der Events und dem Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgender Events kann die Verteilung der Stützstellen nach Wahl des Untersuchers angepasst werden.

Daraus folgt, dass man für eine möglichst feine Abtastung der hämodynamischen Antwort, im Gegensatz zum Block-Design, keine gleichverteilte Stimulationsabfolge verwendet, sondern eine randomisierte Abfolge (Abb. 3.35, links). EfMRI Stimulationsverteilungen weisen daher keine feste Periodizität auf, die mittels Autokorrelationsgewichtung zur Optimierung des Eingaberaumes verwendet werden könnte, wie am Frequenzspektrum des Beispiels in Abbildung 3.35 verdeutlicht ist.

3.4.1 Modellbasierte efMRI-Auswertung - SPM

Die modellbasierte Auswertung erfolgt analog zum Block-Design. Ein zeitliches Paradigma gibt an, wann ein Event erfolgt, z.B. ein visueller Stimulus. An jedem dieser Zeitpunkte wird dann eine HRF, gebildet aus dem theoretischen Modell der HR (vgl. Abschnitt 3.2.4) für die gegebene TR-Messzeit, gesetzt. Man erhält so ein Modell für das gesamte Paradigma (Abb. 3.35, links), das als Regressor x für die rCBF-Veränderung in jedem Voxel in das GLM (3.34) eingeht. Nach Schätzung der Parameter $\tilde{\beta}$ nach (3.38) kann dann $SPM\{T\}$ (3.47) oder $SPM\{F\}$ (3.46) aus dem GLM berechnet werden.

Als zu Vergleichende, die in den t – oder F – Test eingehen, werden wiederum die Ruhe/Kontrollphasen, die zwischen den Events liegen (auch *Nullevents* genannt), verwendet.

Mit dem F -Test ist es auch möglich zu testen, ob die jeweils verwendete HRF - es sind auch andere Funktionen, wie die Ableitung der HRF oder eine Fouriermodellierung, etc. denkbar - ein guter Prädiktor für die Stimulusklasse ist. Es ist auch möglich auf Unterschiede zwischen verschiedenen Eventklassen zu testen, in dem man ihren Kontrast gegen Null testet.

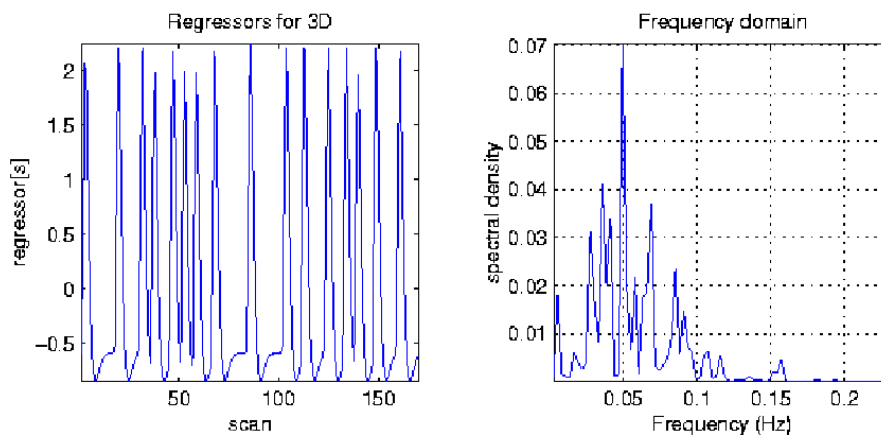


Abbildung 3.35: **Links:** Paradigma mit zeitlich verteilten Events einer Aufgabe. Jedes Event ist eine für die verwendete TR-Zeit (hier 2000ms) modellierte HRF und wird zum Zeitpunkt seines Auftretens in TR-Zeitraster eingetragen. **Rechts:** Frequenzspektrum des Paradigmas, ohne feste Periode (vgl. Abb. 4.4).

3.4.2 Modellfreie efMRI-Auswertung - SOM

In der Literatur sind bislang keinerlei modellfreie Auswertemethoden für die efMRI-Auswertung beschrieben, womit das hier vorgestellte Verfahren das erste dieser Art ist [ELW⁺01].

Bei der modellfreien Auswertung mit der SOM-Methodik ergeben sich einige Schwierigkeiten bei der Auswertung von efMRI-Daten. Die Vorverarbeitung des experimentellen Eingaberaums, wie in Abschnitt 3.3.4 beschrieben, umfasst wie bisher die Hintergrundbereinigung und die Mittelwertskalierung mit Mittelwert $\mu = 0$. Im Gegensatz zum Block-Design weisen efMRI Paradigmen jedoch keine Phasen mit Off/On-Blöcken auf, also keine Perioden (Abb. 3.35, rechts), die mit dem Periodogramm (Abb. 3.30, unten) oder der AKF (Abb. 3.31) zur Gewichtung interessanter Voxelzeitreihen genutzt werden könnten. Eine Auswahl von Voxeln

für die Gewichtung und zur Bestimmung eines Gewichtungswertes ist in diesem Fall aber mit dem ungerichteten F -Test aus dem GLM (SPM{F}) möglich, wie in Abschnitt 3.3.6 beschrieben. Dieser Ansatz wird im Weiteren verwendet.

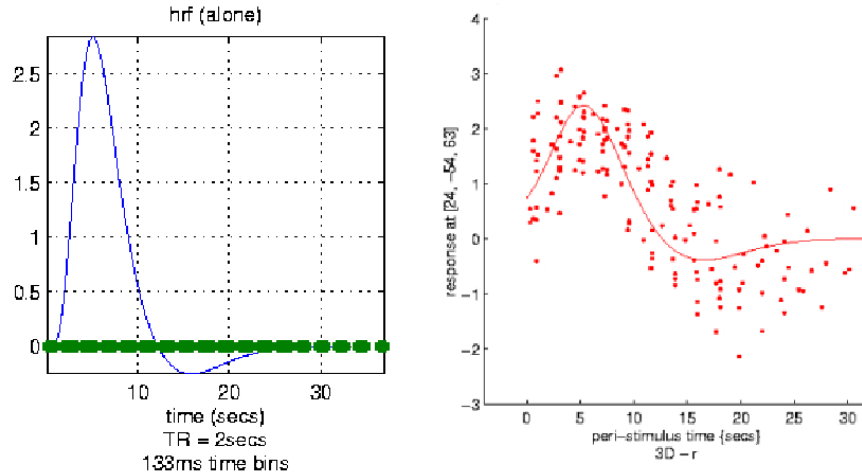


Abbildung 3.36: **Links:** Theoretische HRF mit einer Abtastrate von 15 Stützstellen pro TR-Zeit (hier $2000\text{ms}/15 = 133\text{ms}$) im Eventkoordinatensystem. Die grünen Punkte geben die im Paradigma durch Eventwiederholung abgetasteten Messwerte $\mathbf{Y}$ an. **Rechts:** Darstellung aller mit dem GLM gefitteten und geglätteten Messpunkte $\mathbf{Y}'$ (Punkte) eines aktivierten Voxels. Die Kurve ergibt sich aus der Interpolation der Abtastpunkte der HRF (links) aus den gemittelten und geglätteten $\mathbf{Y}'$.

Voruntersuchungen haben gezeigt, dass ein Training der SOM mit den Messpunkten $\mathbf{Y}$, auch nach Vorverarbeitung und Gewichtung des Eingaberaumes, nicht erfolgreich ist. Dies liegt an den der großen Streuung der Messwerte Y_j untereinander (vgl. Abb. 3.36, rechts); ein Training mit den Voxelzeitreihen scheidet daher bei efMRI-Daten aus. Ein höheres SNR, z.B. durch ein stärkeres Magnetfeld, würde die Streuung der Messwerte reduzieren. Zur Steigerung des SNR kann aber auch eine Mittelung der Messpunkte durchgeführt werden, die im Folgenden zum Training verwendet wurde.

Das Paradigma beschreibt eine Anzahl von gleichen Events zu einer Stimulusklasse, die wiederholt in der Zeit auftreten. Wie oben schon erwähnt, erfolgt so eine wiederholte Abtastung der HR an verschiedenen Punkten (Stützstellen) in der Zeit. Dieser Sachverhalt wird verständlicher, wenn man alle gemessenen Stützstellen der HR in ein Koordinatensystem (Eventkoordinatensystem) mit dem Eventstartpunkt im Ursprung überführt. Verwendet man anstatt der echten Messwerte $\mathbf{Y}$ die an das Modell gefitteten Werte $\mathbf{Y}'$ nach Glättung mit einem Tiefpassfilter (HRF angepasster Gauss-Filter), Beseitigung der Autokorrelation und Subtraktion nicht-

interessierender Effekte (z.B. globale Blutflußunterschiede) ([FFF⁺97], S.67-84), erhält man eine Anpassung der Werte an die modellierte HRF (Abb. 3.36, rechts) innerhalb der Klasse der zur Modellierung verwendeten Basisfunktionen (z.B. Gammfunktion, vgl. Gleichungen (3.48) und (3.49)), die als Regressoren $\mathbf{x}$ eingehen.

Trainiert man die SOM mit den interpolierten Kurvenpunkten als Eingabevektor für jedes Voxel, erfolgt eine Merkmalsausprägung der geglätteten charakteristischen Merkmale *Aktivierung*, *Deaktivierung* und *Baseline*. Der F -Wert jedes Voxels kann zusätzlich zur Auswahl über einer vorgegebenen Schwelle verwendet werden, um *Baseline*-Voxel aus dem Training und der Klassifikation zu entfernen.

Ein Nachteil dieses Verfahrens ist, dass die Charakteristik der zeitlich gemittelten und angepassten Kurve durch die Anzahl der Modellparameter der HRF beschränkt ist, d.h. dass Ausreißer bei der Anpassung sehr stark geglättet werden und somit als individuelles Merkmal verloren gehen können. Andererseits ist die Zielsetzung dieses Ansatzes eine Trennung von *Aktivierung*, *Deaktivierung* und *Baseline*, weitestgehend durch die F -Wert Auswahl beseitigt, die sehr gut durch das verwendete Modell der HRF möglich ist. Eine genügend große Anzahl von Events garantiert die Ausbildung aller reproduzierbaren Effekte, die als Merkmale in die Modellanpassung eingehen.

Ereigniskorrelierte Paradigmen sind anspruchsvoller in der Entwicklung und fordern leistungsstarke Wandler und Speichermöglichkeiten im MR-System, über die derzeit nur wenige Einrichtungen verfügen, da die große Anzahl an Messzeitpunkten (typisch sind 200-700 TRs) bei Ganzgehirnaufnahmen zu 20.000-40.000 Schichtbildern führen. Unter Abschnitt 4.3.5 ist eine Untersuchung mit dem in Abbildung 3.35 dargestellten Event-Paradigma und der hier vorgestellten SOM-Auswertung durchgeführt worden.

3.5 Implementierung

Als Basis für die Implementierung der selbstorganisierenden Merkmalskarte ist die SOM-PAK Toolbox [KHKL96] verwendet worden. Um die 4D fMRI-Daten effizient verarbeiten zu können, wurde ein 5D Datenmodell, auf dem Unidata NetCDF (Network Common Data Form) [Net] basierend, entwickelt, mit einer Schnittstelle zum DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) [DIC], wie es am Philips MR verwendet wird.

Für die diskrete Fourier-Transformation wurde die sehr effiziente Implementierung der FFTW-Bibliothek [FFT] eingesetzt. Alle numerischen Berechnungsroutinen sind mit Hilfe der Blitz-C++ Klassenbibliothek [Bli] erstellt worden. Zur Implementierung des Datenmodells, der Eingaberaumoptimierung, der SOM und als Testumgebung wurde eine SUN Ultra80 Workstation (2 x 450Mhz UltraSparc-II) und

eine Linux PC-Workstation (2 x 1Ghz Pentium-III) unter SUN Solaris (2.6 bis 8.0) und Linux (SuSE 6.4 bis 7.2) verwendet.

Die Implementierung der parallelen Bewegungskorrektur und der SOM basiert auf der PVM-Bibliothek (Parallel Virtual Machine) [PVM] und wurde für Linux auf dem abteilungseigenen Parallelrechner-Cluster (vgl. Anhang C) entwickelt und optimiert.

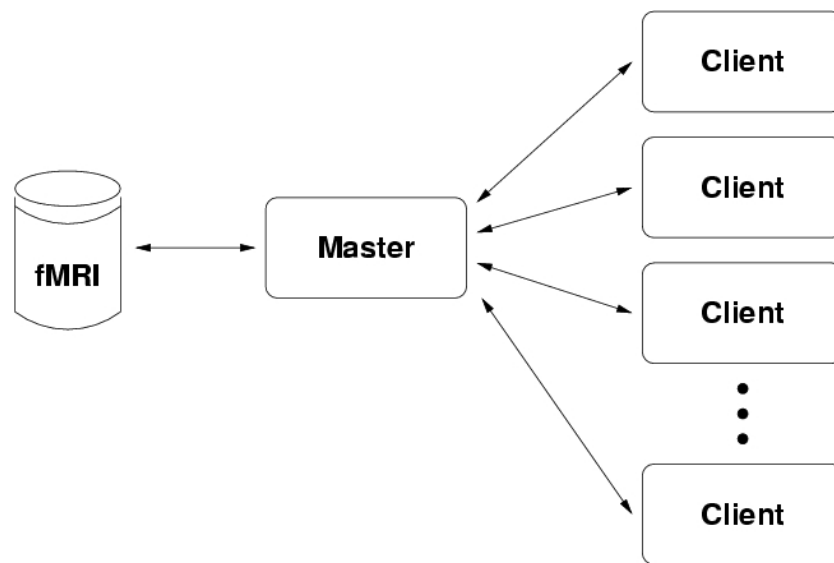


Abbildung 3.37: **Master-Client Konzept:** Ein Master-Prozess verteilt Datenpartitionen an wartende Client-Prozesse. Diese berechnen eine Aufgabe (Bewegungskorrektur oder SOM) und liefern das Ergebnis an den Master nach Aufforderung zurück.

Für die Bewegungskorrektur wird ein Master-Prozess gestartet, der n Client-Prozesse (n : Anzahl der Prozessoren), je ein Client pro Prozessor, startet (Abb. 3.37). Der Master schickt an jeden wartenden Client (Prozessor) über das *Message Passing Protocol* von PVM ein Objekt- und ein Referenzvolumen, sowie einen Parametersatz, welcher u.a. die Kostenfunktion, die Minimierungsroutine und die Interpolationsmethode enthält. Hat der Client diesen Datensatz empfangen, berechnet er die Bewegungskorrektur und sendet anschließend den optimalen Parametersatz der *rigid body* Transformation und das transformierte Objektvolumen an den Master zurück. Jedes Objektvolumen wird zu Beginn als *unfertig* markiert, dann als *in Bearbeitung* markiert, wenn es an einen Client geschickt worden ist, und als *fertig*, wenn der Master das bewegungskorrigierte Volumen und die Parameter erhalten hat.

Eine Warteschlange im Master verteilt solange Prozesse an die Clients, bis alle

Prozessoren über genau einen arbeitenden Client verfügen. Gibt ein Client sein Ergebnis zurück, erhält er einen neuen Datensatz. Fällt ein Client aus, wird der Master von PVM informiert und das an diesen Client gesendete Objektvolumen wird wieder als *unfertig* markiert und in die Warteschlange eingereiht. Will ein Client Daten an den Master senden, schickt er zunächst eine Mitteilung an den Master, auf deren Bestätigung der Client dann wartet. Diese vom Master initiierte Übertragung der Client Daten verhindert, dass mehrere Clients ihre Datensätze gleichzeitig an den Master senden, und so die Netzwerkverbindung zum Master überlastet wird.

Ähnlich wie die Bewegungskorrektur arbeitet die parallelisierte Version der SOM. Während des Trainings der SOM werden i.a. alle Neuronen benötigt; eine Aufteilung der Neuronen über mehrere Knotenrechner ist deshalb ungünstig, weil sich lange Latenzen bei der Netzwerkkommunikation ergeben würden. Daher wird je eine SOM pro Prozessor berechnet. Beim schichtweisen Training kann so ein ganzes Volumen in einem Schritt parallel trainiert werden. Die Ergebnisse (Referenzvektoren) kommen zum Master per *Message Passing Protocol* zurück und werden auf Festplatte gesichert. Bei der Klassifikation wird der Eingaberaum durch die Anzahl der Prozessoren partitioniert und je eine Datenpartition mit der trainierten SOM an die Clients gesendet, ähnlich wie bei der Bewegungskorrektur, so dass diese Implementierung hier wiederverwendet werden konnte.

Oberhalb der Berechnungsebene sorgt eine Warteschlange, verwendet wurde GNU-Queue [GNU], für die Verteilung der Aufgaben, bei der immer genau ein 4D fMRI-Datensatz (scan) auf dem Cluster verarbeitet wird, der dann vom Master auf die 44 Clients (Prozessoren) verteilt wird. Die Ergebnisse werden anschließend vom Clusternetzwerk auf das Abteilungsnetzwerk verschoben, wo sie den Anwendern zur Verfügung stehen.

Kapitel 4

Anwendungsbeispiele der fMRI Bildverarbeitung

In den letzten drei Jahren sind im *Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung - Zentralnervensystem* (IZKF/ZNS) am Klinikum der RWTH Aachen über 1200 fMRI Untersuchungen an Patienten und Probanden durchgeführt worden. Dies entspricht ca. 60 Mio. Schichtbildern oder 240 GB an Rohdaten. In diesem Kapitel wird eine Auswahl von Themen vorgestellt, die wichtige Bereiche der neurowissenschaftlichen Forschung (auditive und visuelle Verarbeitung) und der klinischen Anwendung der fMRI (Sensomotorik) zur funktionellen Hirnkartierung repräsentieren. Bei der Auswahl der fMRI Untersuchungen zum jeweiligen Themenkomplex wurden nur etablierte Paradigmen verwendet, die zum einen in der Literatur gut beschrieben und reproduzierbar sind, zum anderen ein reliables und stabiles SNR besitzen, wie es für die Evaluation einer neuen Methodik notwendig ist.

Nach einem inhaltlichen Überblick zum jeweiligen Thema wird die modellfreie Analyse auf Signaldifferenzierung und Anwendbarkeit hin anhand der ausgewählten fMRI Untersuchungen beschrieben. Zu jedem Fall wird eine Volumenkarte, d.h. Training und Klassifizierung aller Voxel des Hirnvolumens zum Auffinden von überregionalen kognitiven Netzwerken mit gleichen Merkmalen der Zeitreihen, und Schichtkarten jeder einzelnen Schichtebene, d.h. Training und Klassifizierung für alle Voxel einer Schicht separat für eine feinere regionale Differenzierung, erstellt. Zum Vergleich der SOM Ergebnisse werden die Resultate der modellbasierten Analyse mittels SPM (Version SPM99) vorgestellt. Der experimentelle Aufbau (Abschnitt 2.4), die Vorverarbeitung der Rohdaten (Abschnitt 3.1) und die Auswertung (Abschnitt 3.2 und 3.3) sind wie beschrieben angewendet worden. Alle Probanden und Patienten sind vor der Untersuchung gemäß den fMRI-Richtlinien der Abteilung Neuroradiologie am Klinikum der RWTH Aachen aufgeklärt worden (siehe Anhang B).

4.1 Sensomotorische Aktivierungsexperimente

Es ist leicht nachzuvollziehen, dass motorische Aufgaben eine besondere Bedeutung für den Menschen besitzen. Neuronen steuern die Hand-, Finger-, Fuß- und Lippenbewegung, um nur einige Aufgaben zu nennen. Die Neuronen, verantwortlich für die Auswahl und Koordination einzelner Muskeln des motorischen Systems, lassen sich in bestimmte Regionen (Hirnareale) zusammenfassen (Abb. 4.1). Die einzelnen Regionen des primären motorischen Systems sind dabei stark somatotopisch über dem Kortex verteilt, d.h. dass eine direkte Abbildung der körperlichen Funktion auf eine bestimmte Hirnregion (Abb. 4.3) vorliegt. Erstmals wurden diese Regionen und ihre Funktionen durch direkte kortikale Stimulation der Hirnoberfläche [PB37], dem Goldstandard (Referenz) für die bildgebenden Verfahren zur Hirnkartierung, nachgewiesen. Spätere Untersuchungen mittels PET [FFRB85], [CDP⁺91], [GWMP91], [GWM93] führten zu einer genaueren Differenzierung der Regionen im prä-motorischen (PM), primär motorischen (M1) und supplementär motorischen Kortex (SMA) (Abb. 4.1).

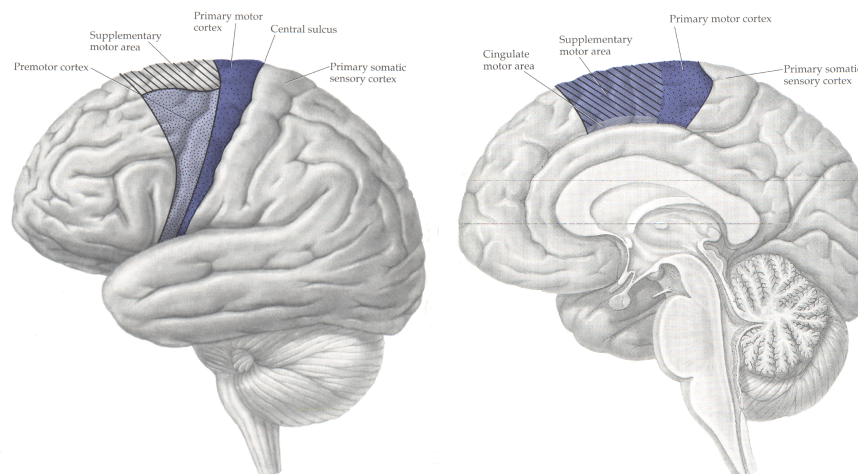


Abbildung 4.1: **Sensomotorischer Kortex: Links: Lateral, Rechts: Medial.** Prä-motorisches (PM), supplementär motorisches Areal (SMA), primär motorischer Kortex (M1) und sensomotorischer Kortex (S1) des menschlichen Gehirns. Grafiken aus [Mar96], ©1996 Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.

Der primär motorische Kortex (M1) erstreckt sich entlang des Gyrus precentralis, wobei der größte Teil des M1 der Handmotorik dient. Es ist allgemeiner Konsens, dass der M1 eine rein exekutive Rolle hat und keinerlei Planungsfunktion bei der Durchführung von motorischen Aufgaben übernimmt [IP77]. Der M1 bekommt seine Aufgaben vom PM und dem SMA, wodurch die Neuronen des M1 eine Aktivierung der Spinal- und Bulbär-Motorneuronen veranlassen, die die motorische Aktion einleitet. Die ausgelöste Bewegung ist dabei immer in der kontralateralen

Hemisphäre repräsentiert, d.h eine Bewegung der linken Hand wird durch den M1 in der rechten Hemisphäre und umgekehrt durchgeführt. Fetz et al. [FC80] konnten zeigen, dass sowohl aktivierende als auch inhibierende Neuronen im M1 vertreten sind.

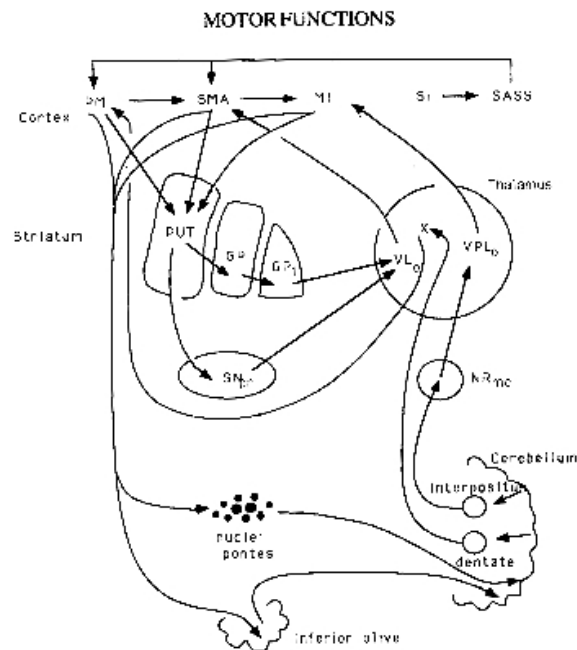


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der Organisation des sensomotorischen Systems. M1, PR und SMA sind nur einzelne Stationen bei der Auslösung einer motorischen Funktion. Grafik aus [Mar96], ©1996 Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.

In der medialen Seite der Hemisphäre, posterior zum prefrontalen Kortex gelegen, befindet sich das supplementär motorische Areal (SMA). Es wurde 1940 von Brickner [Bri40] bei der Untersuchung von 6 Patienten entdeckt. Die Patienten hatten die Aufgabe, das Alphabet aufzusagen, und bei dem Buchstaben *H* erfolgte eine direkte kortikale elektrische Stimulation des SMA, worauf bei allen Patienten eine nicht willentliche Wiederholung des Buchstabens *H* erfolgte. Dieses Experiment deutet schon die Aufgabe des SMA als Planungs- und Programzentrum für motorische Aktivierungen an. Untersuchungen zum internen Vorsprechen zeigten eine Aktivierung im SMA, nicht aber im PM oder M1 [RSL77]. Letzteres zeigt eindeutig die Programmierungsaufgabe des SMA für motorische Aufgaben [RLS80]. Daher ist es naheliegend, dass das SMA bei fast allen motorischen Aufgaben mitaktiviert ist, so auch bei den weiter unten vorgestellten Faustschluss/

öffnen Paradigmen [Gel81] [CDP⁺91]. Das SMA ist immer bei motorischen und sensorischen Lernprozessen, sowie bei spontanen oder getakteten Bewegungsabläufen beteiligt. Die Neuronen des SMA sind stark kontralateral verknüpft, weisen aber im Gegensatz zum M1 keinerlei somatotopische Charakteristik auf [BB67]. Auch das SMA zeigt eine Neigung zur kontralateralen Verschaltung [CDP⁺91] [GMWP91] [SRB⁺91], wenn auch nicht so eindeutig wie beim M1.

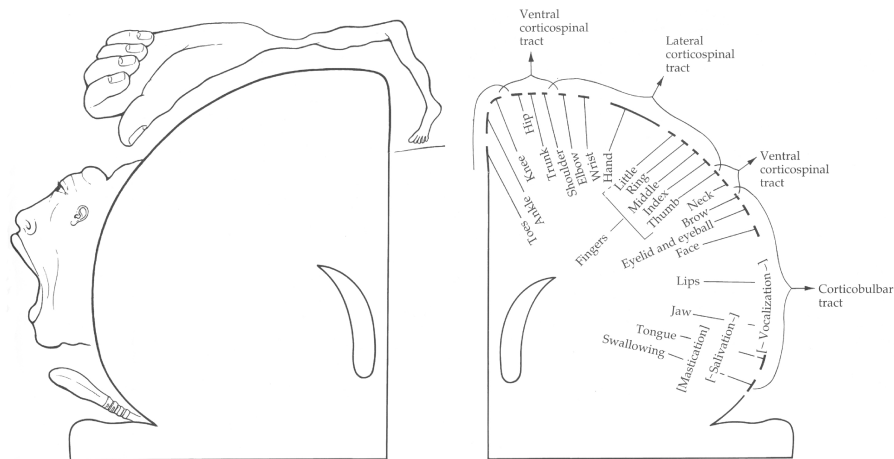


Abbildung 4.3: **Sensomotorischer Homunculus:** Illustration eines koronaren Schnittes entlang des Gyrus precentralis, der die somatotopische Repräsentation der Fuß-, Hand-, Finger-, Gesichts- und Zungenmuskulatur freilegt. Grafiken aus [Mar96], ©1996 Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.

Bei fMRI Untersuchungen von motorischen Aufgaben muss auch die Frequenz der Ausführung der Aufgabe berücksichtigt werden, da die Frequenz in Beziehung zum regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) steht. Die BOLD-Antwort ist direkt vom Anteil des Deoxyhämoglobins im Blut abhängig. Steigt der regionale Blutfluss, gesteuert durch die Aufgabenfrequenz, kann der beobachtete BOLD-Signalanstieg nur durch Anstieg des rCBF erklärt werden, da das zerebrale Blutvolumen (CBV) und die Sauerstoffsättigung als weitere Parameter der BOLD-Antwort unverändert bleiben [FR84] [KBC⁺92] [DLWK92] [JHT⁺94]. Die genaue Beziehung zwischen Blutfluss und MR-Signaländerung ist jedoch bis heute nicht gänzlich geklärt. Sie bedarf vor allem der präziseren neuroanatomischen Lokalisation des BOLD-Signals, um die funktionelle/strukturelle Koppelung der BOLD-Antwort erklären zu können. In Zukunft sollte mittels höher auflösender MR-Systeme mit stärkeren Primärmagnetfeldern und schnelleren Gradienten diese Frage eindeutig beantwortbar sein.

Sadato et al. [SID⁺96] zeigten die Abhängigkeit der BOLD-Antwort zur Aufgabenfrequenz zum ersten Mal im M1 bei einer PET Untersuchung der Fingerbewe-

gung und später mit fMRI [SnC⁺97]. Es konnte gezeigt werden, dass im Bereich von 1-4Hz bei der Fingerbewegung eine lineare Zunahme der relativen BOLD-Antwort folgte. Es wurde auch eine Zunahme der aktivierten Region bis zu einer Schwelle von 2Hz registriert, die sich bei höheren Frequenzen jedoch wieder reduzierte. Im Gegensatz zum M1 konnte eine solche Frequenzabhängigkeit im SMA nicht gefunden werden [BBH⁺96] [SID⁺96] [SST⁺96]. Bei weiteren Experimenten zeigte sich, dass das SMA bei niedrigen Frequenzen (0.25-0.5Hz) die größte Signalantwort liefert [SID⁺96]. Die Autoren erklären dieses Verhalten mit einer Wechselbeziehung zwischen aktiver und prädiktiver Reaktion des motorischen Systems. Bei höheren Frequenzen wird das SMA für die Planung der Ausführung der Aufgabe zunehmend unbedeutend und wird durch prädiktive Ausführung ersetzt [SID⁺96].

Die gute räumliche Abgrenzung des sensomotorischen Kortex und das relativ hohe SNR ($\approx 5\%$) in fMRI Experimenten dieser Region führte zu einer Folge von weiteren fMRI Untersuchungen. Die genaue Lokalisation der Fuß- und Armmotorik [RBH⁺95], der Handmotorik [RBH⁺95] [YSA⁺97] und bei höherer Auflösung (128^2 Matrizen) auch die der einzelnen Finger [SDT⁺95], ist mit fMRI eindeutig nachgewiesen. Nicht zuletzt wegen des hohen SNR stellen Untersuchungen des motorischen Systems heute eine Art Standardexperiment der fMRI dar. Somit ist es naheliegend, ein motorisches Experiment als Ausgangspunkt für die Untersuchung der modellfreien Analyse zu wählen.

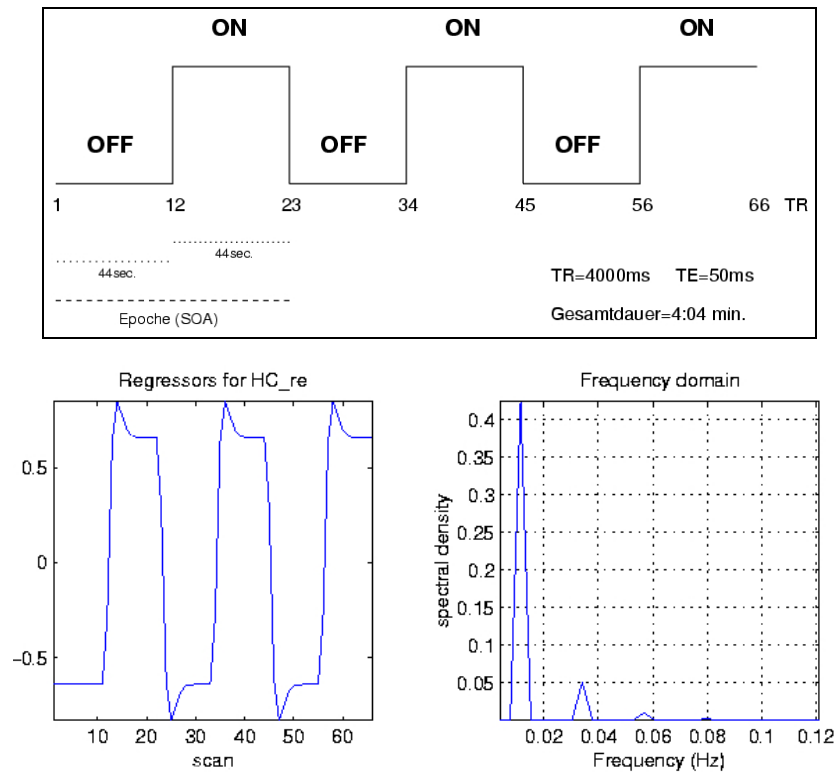


Abbildung 4.4: **Oben:** Schema des Untersuchungsparadigmas, 3 Epochen mit je einer Ruhe- (Off) und Aufgabenphase (On). Die Zeitachse ist in TR Zeitpunkten angegeben. **Unten Links:** Das Untersuchungsparadigma gefaltete an den Phasenübergängen mit dem für die verwendete TR-Zeit angepassten Modell der HRF-Funktion (SPM99), dass als Regressor zur Parametrisierung des GLM verwendet wird. **Unten Rechts:** Fourier-Spektrum des Modells mit einer starken Periodizität bei der Periode 22, der Dauer einer Off/On-Epoche. Die Frequenzskala ist in Hz angegeben, womit sich die Periode $P = 1/\text{Frequenz}$ mit der Abtastrate $TR = 4s = 0,25Hz$ aus $\text{Frequenz}(P) = 1/22 * 0,25Hz = 0,01137Hz$ berechnet.

4.1.1 Experimentelles Design

Aus der Gruppe der Motorexperimente ist im Weiteren die Handmotorik genauer untersucht worden. Die fMRI Aufnahme ist in 3 Epochen unterteilt, alternierende Ruhe/Kontroll- und Aktivierungsphasen (Abb. 4.4). Während einer Aktivierungsepoche führte die zu untersuchende Person abwechselnd alle 2 Sek. eine Faustschluss/-öffnen-Aufgabe mit ihrer rechten Hand durch [CDP⁺91]. Erwartungsgemäß sollte bei diesem Paradigma eine Aktivierung im Bereich des M1 der linken Hemisphäre und eine Aktivierung des SMA erfolgen.

4.1.2 Klinische Bedeutung

Experimente des motorischen Systems haben eine besondere klinische Bedeutung bei der neurochirurgischen Operationsplanung. Bei der Resektion eines Hirntumors stellt sich für den Operateur immer die Frage, wie der Tumor entfernt werden kann, ohne, oder nur möglichst wenig, gesundes Gewebe dabei in Mitleidenschaft zu ziehen. Neuronavigation, d.h. der Operationsweg durch gesundes Gewebe, um an einen Tumor zu gelangen, kann durch die fMRI zum Vorteil des Patienten unterstützt werden. Ziel ist es, Regionen von besonderer Bedeutung für den Patienten, z.B. Hand- und Fußmotorik, zu lokalisieren und diese Regionen bei der Neuronavigation zu umgehen. Hier kann nur eine individuelle Funktionslokalisation unter Verwendung der fMRI helfen [YSJ⁺95], da die Funktion entweder durch den Tumor räumlich verdrängt wurde oder durch Reorganisation/Kompensation wegen einer Tumordinvasion die normale anatomisch bekannte Region von einer anderen übernommen wurde. Ein Beispiel zur Neuronavigation beim Patienten ist in einer fMRI Untersuchung zum motorischen System 4.1.4 vorgestellt.

4.1.3 Auswertung von Proband p0382

Die fMRI Untersuchung wurde mit einem männlichen 25-jährigen Probanden ausgeführt, der die in Abschnitt 4.1.1 beschriebene Faustschlussaufgabe durchführte. Zur Bildaquisition wurde eine Gradienten-Echo Sequenz mit einer Single-Shot Echo Planar Auslesetechnik mit axialer Schichtführung verwendet (TR 4000ms, TE 50ms, FOV 192mm², Bildmatrix 64 × 64 × 40, 66 Dynamiken, Voxelauflösung 3mm³). Alle 66 Volumes sind anschließend nach dem in Abschnitt 3.1 beschriebenen Verfahren bewegungskorrigiert (Abb. 4.5) und in den MNI-Raum, einem zum Talairachraum verwandten Normalraum, transformiert worden (Abb. 4.6). Für die weitere Analyse sind diejenigen Schichten ausgewählt worden, die das motorische Handareal und das SMA beinhalten. Für die ausgewählten Schichten wurde die in Abschnitt 3.3.6 beschriebene Autokorrelationsgewichtung für das Training der SOM verwendet. Zum Vergleich ist auch die modellbasierte Auswertung mit SPM99 (vgl. Abschnitt 3.2) aufgeführt, die die erwartete Aktivierung des linken M1 und PM und des SMA zeigt (Abb. 4.7).

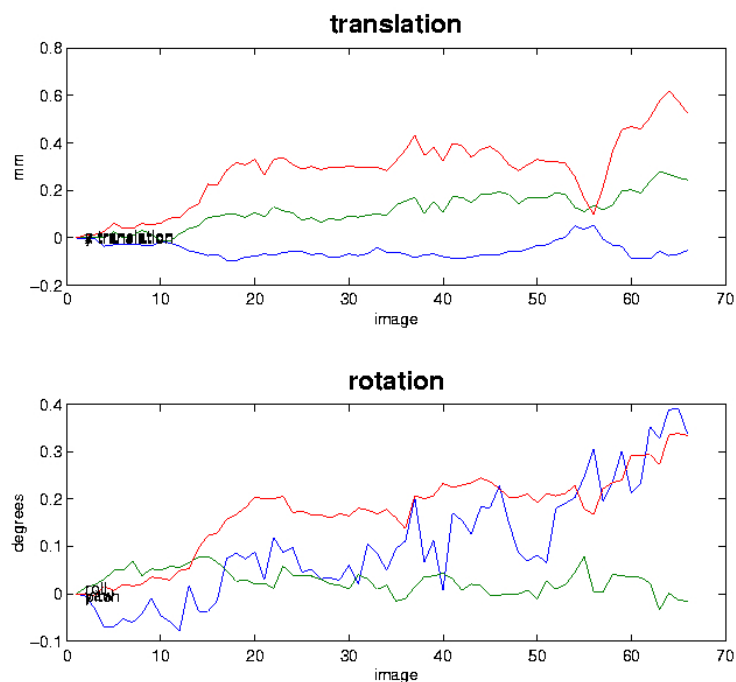


Abbildung 4.5: **Kopfbewegung in der Zeit:** Graph der 3D Transformationsparameter (Translation und Rotation) der *rigid body* Bewegungskorrektur (Abs. 3.1.1) zwischen dem ersten Volumen als Referenz und jedem weiteren Volumen der Untersuchung.

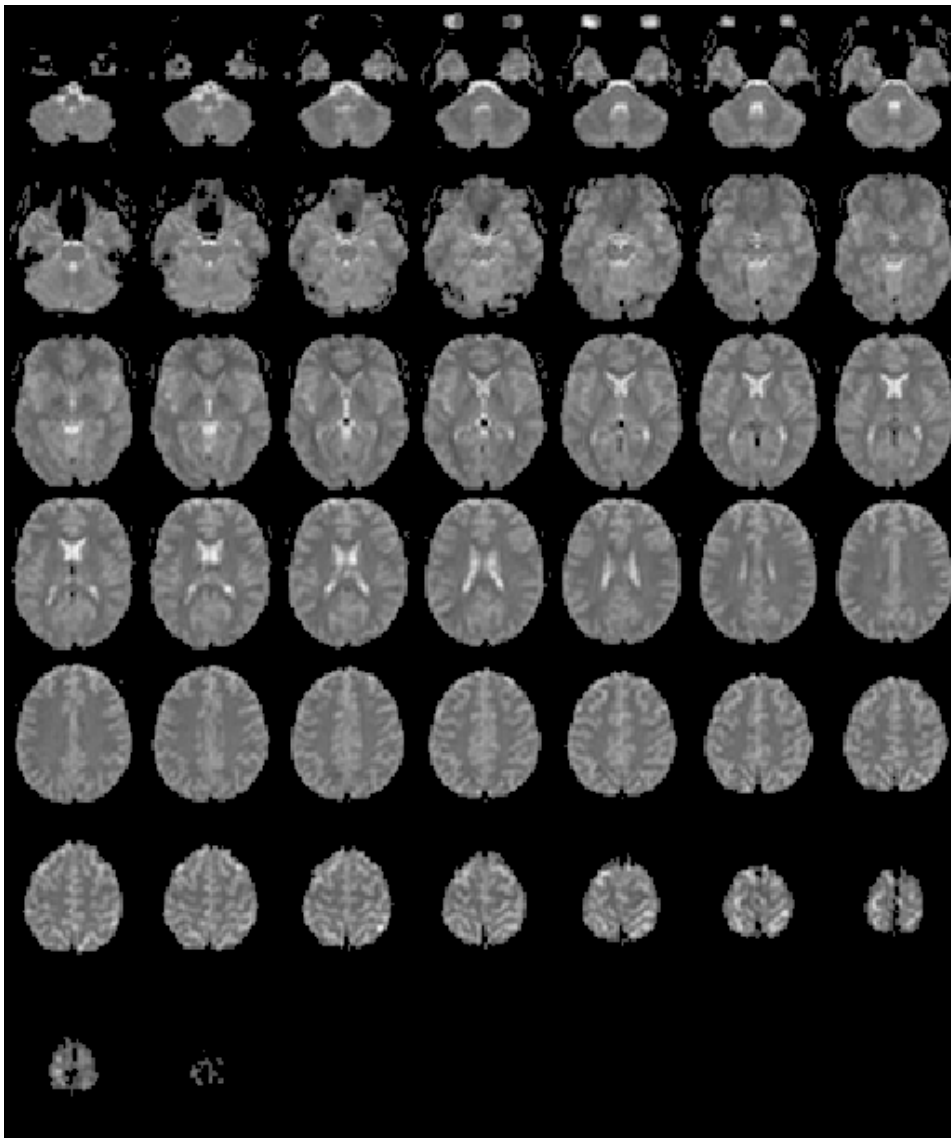


Abbildung 4.6: **Räumliche Vorverarbeitung der Volumen:** Axiale Ansicht aller Schichten des ersten Volumens nach der Vorverarbeitung der Daten von Proband p0382 gemäß Abschnitt 3.1.

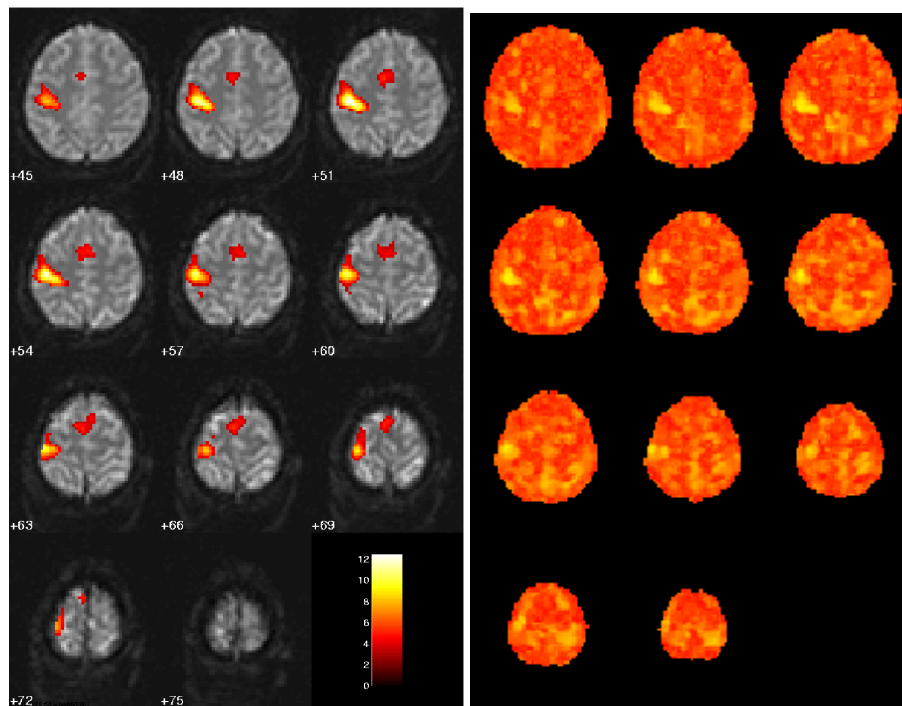


Abbildung 4.7: **Links:** Auswahl der im Talairach Atlas [TT88] beschriebenen Schichten für das Handareal. Das Ergebnis des voxelweisen t -Test von SPM99 ist überlagert. Rot bedeutet schwächere, gelb stärkere Paradigmenähnlichkeit. Deutlich sind der linke M1 und der linke PM und das SMA erkennbar. Die lineare Skala gibt das t -Wert Niveau, abhängig von $\text{SPM}\{T\}$ (vgl. Abschnitt 3.2.2) an, wobei Werte über 3 für eine Modellähnlichkeit sprechen. **Rechts:** Zeitlich geglättete Autokorrelationskarte der ausgewählten Voxel. Die lineare Farbskala gibt das Maß der Autokorrelation an (rot: schwach (0.1) bis gelb: stark (0.7)). Stärkere Autokorrelation ist im linken motorischen Areal deutlich erkennbar. Die Autokorrelation wird hier im Weiteren als Gewichtsmaß für die Eingaberaumoptimierung (vgl. Abschnitt 3.3.6) des SOM-Trainings eingesetzt.

Volumen-SOM

Als Übersichtskarte und zum Auffinden von gleichförmigen Aktivierungsmustern von weit entfernten Regionen (Netzwerkaktivierung) wird die SOM auf dem ganzen zu untersuchenden Volumen angewendet. Abbildung 4.8 zeigt die Neuronengewichtskarte mit 24 Neuronen nach dem Training mit allen ausgewählten Voxeln, wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben. Deutlich ist die Ausbildung des alternierenden Aufgabenparadigmas (Abb. 4.4) in der linken Hälfte der SOM (Abb. 4.8) zu erkennen.

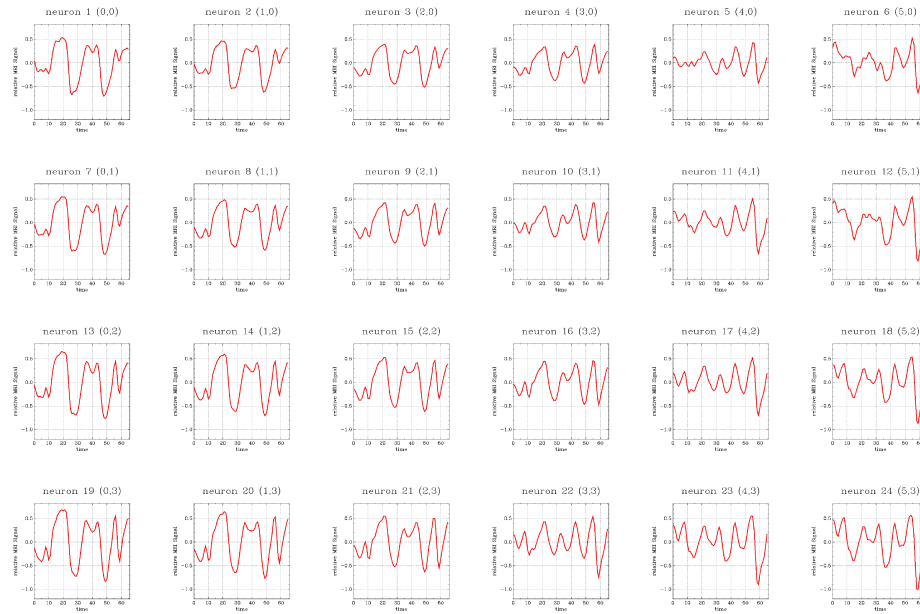


Abbildung 4.8: 6 × 4 Neuronen Volumen-SOM (10031 Voxel): Karte der gelernten Referenzvektoren, trainiert und klassifiziert nach dem in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Verfahren. Als Eingabedaten sind alle ausgewählten Voxel des Volumens unter Verwendung der Autokorrelationsgewichtung benutzt worden; die x-Achse gibt die Zeitachse in TR-Zeitpunkten an, die y-Achse gibt das relative MR-Signal (mittelwertbereinigt) an.

Tabelle 4.1 zeigt die Voxelverteilungen für jedes Neuron der SOM. Die Werte der Tabelle müssen jedoch unter Berücksichtigung von Ausreißern gelesen werden, so z.B. Neuron 1, bei dem ein sehr starkes Aktivierungssignal erkennbar ist, der mittlere relative Quantisierungsfehler (QE) (vgl. Abschnitt 3.3.4) mit 3,135 jedoch relativ hoch für die sehr geringe Voxelanzahl von nur 2,27% ist. Betrachtet man die sehr große Varianz von 6,397 wird deutlich, warum der mittlere QE so hoch liegt - es handelt sich um eine bimodale Verteilung (Abb. 4.9, oben links) von sehr ähnlichen Voxelzeitreihen auf der einen und Ausreißern mit sehr hohen QE auf der

anderen Seite, deren zeitliche Verläufe dennoch Neuron 1 als Attraktor besitzen.

Berücksichtigt man, das Neuron 1 eine Eckposition im Gitter des Neuronalen Netzwerks hat, lässt sich die Hypothese aufstellen, das durch die Randlage eine Topologie bedingte Polarisierung in der Ecke des Neuronengitters stattgefunden hat (vgl. Abschnitt 3.3.2). Vermutlich wird diese Polarisierung durch die beschränkte Nachbarschaft in der Ecklage verursacht, bei der sich in der Umgebung von Neuron 1 nur eine beschränkte Anzahl von Mustern ausbilden kann. Im weiteren Verlauf des Training wird das Merkmal in Neuron 1 immer *extremer* auf ein bestimmtes Merkmal hin ausgerichtet, weil die Anzahl der Nachbarneuronen, die bei einem Update ihrerseits die Neuronengewichte in Neuron 1 mit beeinflussen, viele geringer ist, als dies bei nicht-Eckneuronen der Fall ist. Die bewirkt vermutlich eine nur sehr einseitige Veränderung in Neuron 1. Dieser Effekt setzt sich dann natürlich auch in Richtung der radialen Nachbarschaftfunktion fort, wodurch ein kreisförmiges Cluster ausgebildet wird. Die Verdrängung durch andere Merkmale verhindert jedoch eine perfekte radiale Ausdehnung. Betrachte man die beiden Eckneuronen 1 und 24 in Abbildung 4.8, sind deutlich die beiden *extremen* Merkmale der *Aktivierung* und der *Deaktivierung* mit maximaler *Euklidischer Distanz* in den sich gegenüberliegenden Eckpunkten abgelegt worden.

Unter dieser Hypothese erklärt sich auch das bimodale Histogramm der QE, da die Merkmalsausprägung um das Eckneuron 1 nicht glatt ist. Das Fehlen von Untermerkmalen im und um das Pol-Neuron führt zu höheren QE einiger Merkmale. Diese Merkmale sind jedoch immer noch zum Referenzvektor von Neuron 1 am Ähnlichsten.

Im Falle der fMRI mit nur 3 Merkmalen (*Aktivierung*, *Deaktivierung* und *Baseline*) ist der Polarisierungseffekt der vier Eckneuronen ein gewünschtes Ordnungselement der Karte, das die Interpretierbarkeit der Karte unterstützt und auch in anderen Volumenkarte (Abb. 4.35, 4.53, 4.65, 4.83, 4.100 und 4.117) und in zahlreichen Schichtkarten im Folgenden beobachtet werden kann.

Zur Unterstützung von Tabelle 4.1 ist daher ein Histogramm sinnvoll, welches exemplarisch für 4 interessante Fälle *Aktivierung* mit Ausreißern (Neuron 1), reine *Aktivierung* (Neuron 2), *Baseline* (Neuron 6) und *Deaktivierung* (Neuron 24), in Abbildung 4.9 gezeigt ist.

Die trainierten Referenzvektoren der SOM weisen drei Merkmalsklassen auf: *Aktiviert*, *Deaktiviert* und *Baseline*. In Tabelle 4.1 sind die Verteilungen der Neuronen und der Voxel subjektiv nach Klassen zusammengefasst worden. Durch die Autokorrelationsgewichtung werden die zahlenmäßig unterlegenen aktivierten Voxel (32,8%) auf zweidrittel der Karte repräsentiert, dennoch verbraucht *Baseline* noch 20,8% der SOM-Kapazität. In der Klasse *Deaktivierung* sind Voxelzeitreihen zusammengefasst, deren zeitlicher Verlauf dem Aufgabenparadigma gegenläufig ist.

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

Neuron	Voxel	Voxelanteil	μ_{QE}	σ_{QE}^2
1	228	2,27%	3,135	6,397
2	104	1,04%	1,282	1,338
3	26	0,26%	2,136	3,496
4	204	2,03%	2,841	3,801
5	1472	14,67%	3,149	3,190
6	1679	16,74%	5,225	3,454
7	19	0,19%	2,236	2,724
8	16	0,16%	1,646	1,394
9	114	1,14%	1,979	2,289
10	223	2,22%	2,067	1,923
11	205	2,04%	2,964	2,377
12	351	3,50%	5,692	3,682
13	200	1,99%	4,104	3,652
14	18	0,18%	2,051	1,427
15	101	1,01%	1,868	2,559
16	284	2,83%	2,467	2,426
17	211	2,10%	1,700	1,984
18	114	1,14%	3,060	4,818
19	436	4,35%	4,828	3,546
20	258	2,57%	3,057	2,963
21	1063	10,60%	3,818	3,643
22	1400	13,96%	4,180	3,728
23	447	4,46%	4,033	4,668
24	858	8,55%	4,800	4,433

Tabelle 4.1: Trainingsergebnis aller 10031 Voxel mit der SOM in Abbildung 4.8, aufgeteilt nach Anzahl der Voxel, Voxelanteil und Mittelwert (μ_{QE}) und Varianz (σ_{QE}^2) des mittleren Quantisierungsfehlers zwischen allen klassifizierten Voxeln des Neurons und seinem Referenzvektor.

Wie gut zu erkennen ist, sorgt die Nachbarschaftsfunktion beim Update der SOM für eine räumliche Separation der drei Merkmalsklassen und für eine Clusteraus-
bildung von ähnlichen Merkmalen.

	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1-4,7-10,13-16,19-21	17,18,23,24	5,6,11,12,22
Neuronenanzahl	15 (62,5%)	4 (16,7%)	5 (20,8%)
Voxelanzahl	3294 (32,8%)	1630 (16,2%)	5107 (50,9%)
Voxel/Neuronen	220	408	1022
mittlerer QE	2,82	4,53	5,30

Tabelle 4.2: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der Volumen-SOM (Abb. 4.8).

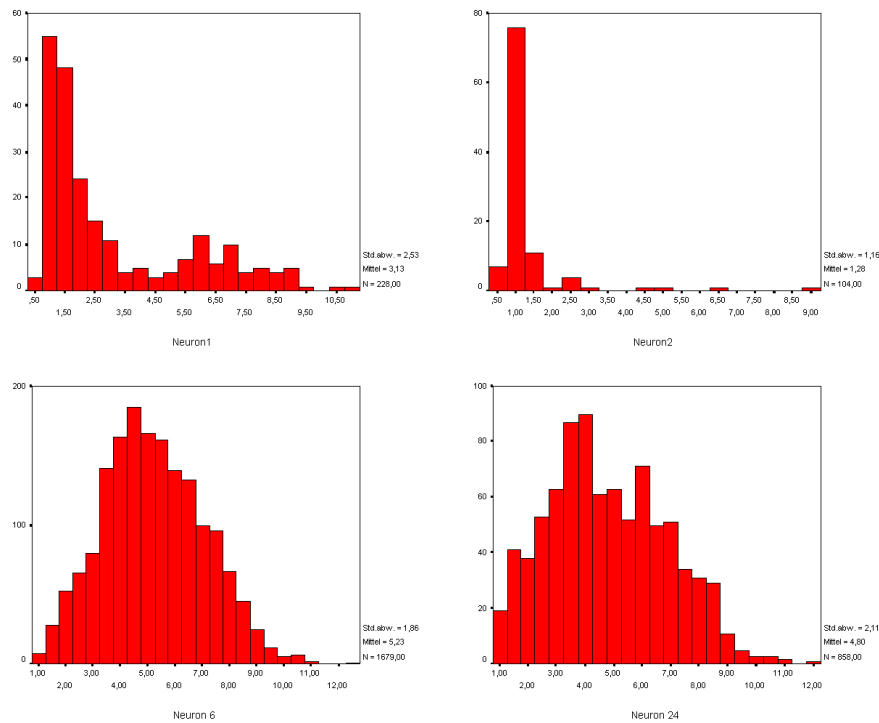


Abbildung 4.9: **Histogramm der Quantisierungsfehler:** Histogramm der QE aller Voxel von Neuron 1 zeigt eine bimodale Verteilung von *Aktivierung* und *Ausreißern*, im Gegensatz zu Neuron 2 ohne Ausreißer, was durch den sehr geringen mittleren QE (vgl. Tab. 4.1) gestützt wird. *Baseline* (Neuron 6) ist nahezu normalverteilt, ähnlich wie die *Deaktivierung* in Neuron 24, die jedoch breiter gestreut ist.

Die Abbildungen 4.10 bis 4.20 zeigen die mittels der SOM-Karte (Abb. 4.8) klassifizierten Voxel in den jeweiligen Schichten. Die Einfärbung erfolgte nach dem QE, der zur funktionell-strukturellen Interpretation der Merkmalsausbildung verwendet wird. Die aktivierten Kernbereiche des M1 und des PM sind in den Neuronen 1 und 2 zu finden, deren Signalamplitude schwächer ausgeprägt ist im Vergleich zum sich kreisförmig ausbreitenden BOLD-Signal in den umliegenden Gefäßen, wie in den Neuronen 13 und 19 zu erkennen ist. Dieses schwächere BOLD-Signal ist durch das geringere Blutvolumen der Kapillaren im parenchymalen Gewebe bedingt (vgl. Abb. 2.1); die Ansammlung von sauerstoffangereichertem Blut in den abfließenden größeren Venen bewirkt eine geringere Feldinhomogenität, woraus ein noch stärkeres MR-Signal resultiert (vgl. Kapitel 2). Das Auslaufen des BOLD-Signals kann auch am QE beobachtet werden - der QE wird mit zunehmender räumlicher Ausweitung größer. Das SMA erkennt man mit einer schwächeren Amplitude in den Neuronen 9, 10, 15 und 16, ein Auslaufen des BOLD-Signals

des SMA ist u.a. in den Neuronen 20 und 21 zu sehen. Die *Deaktivierung*, stark repräsentiert in Neuron 24, zeigt den kontralateralen M1 und den PM, welches über Faserverbindungen mit dem linken Areal verbunden ist. *Deaktivierung*, d.h. Inhibition des rCBF unter einer Aufgabenbedingung, findet sich bei zahlreichen fMRI Experimenten. Eine einheitliche Erklärung für dieses Phänomen gibt es bislang jedoch noch nicht. Eine Vermutung für den vorliegenden sensomotorischen Fall ist, dass die Inhibition der kontralateralen Hand eine synchrone Handbewegung beider Hände oder der Finger unterdrücken soll.

Neben der sensomotorischen *Aktivierung* ist auch eine visuelle *Aktivierung* in den Voxeln, die von Neuron 4 repräsentiert werden, zu erkennen. Eine Erklärung für diese nicht aufgabenspezifische, jedoch zeitlich eindeutig korrelierte visuelle *Aktivierung*, könnte die Beobachtung seiner Hand bei der Durchführung der Aufgabe sein.

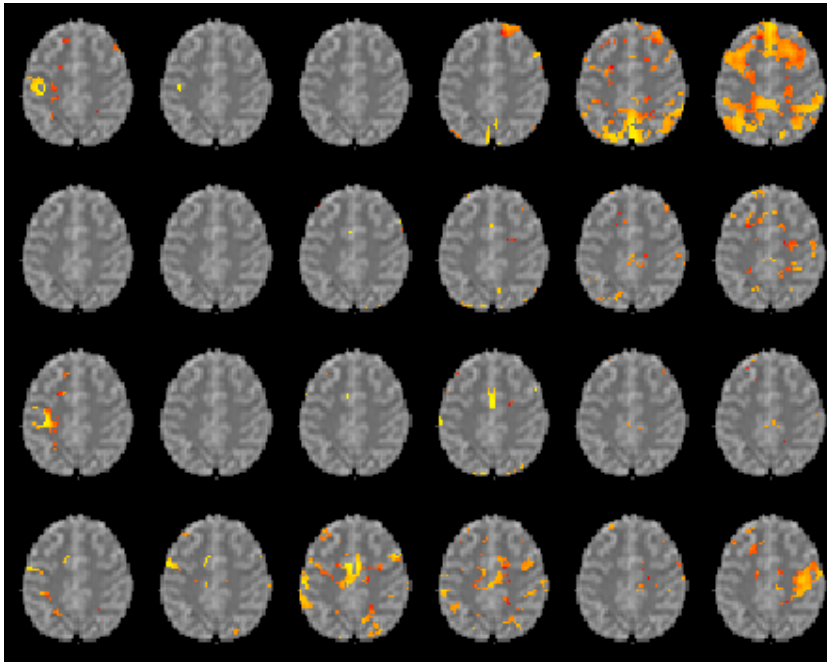


Abbildung 4.10: **Schichtebene +45:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

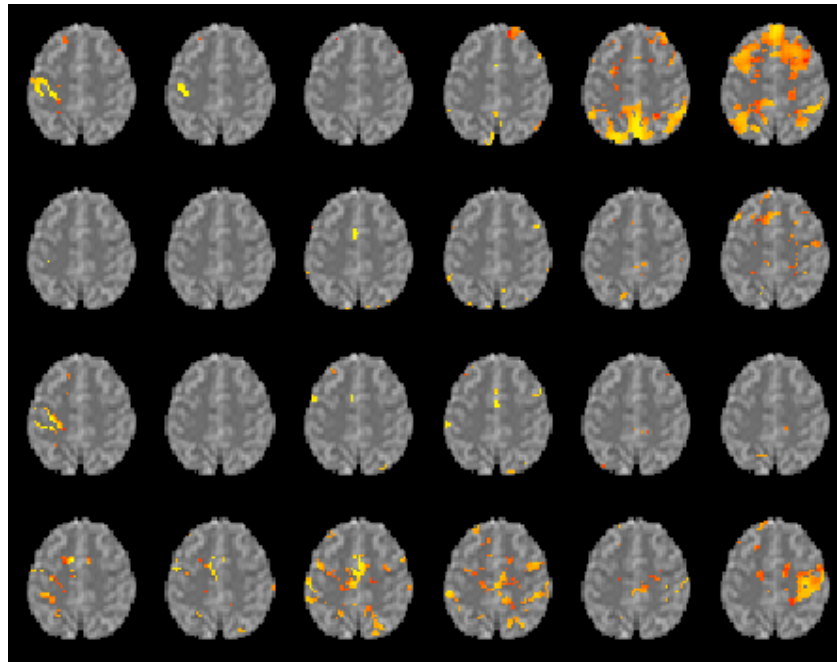


Abbildung 4.11: **Schichtebene +48**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

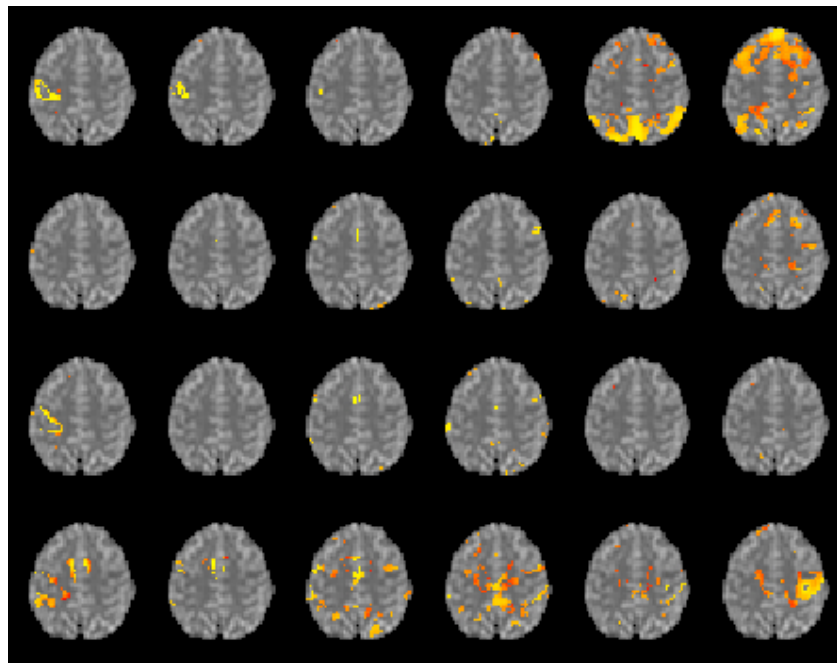


Abbildung 4.12: **Schichtebene +51**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

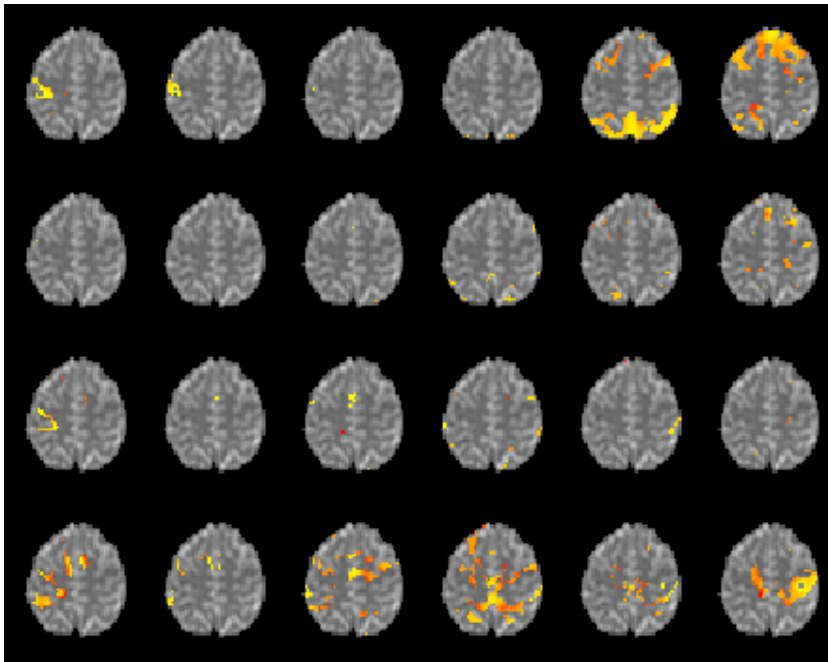


Abbildung 4.13: **Schichtebene +54**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

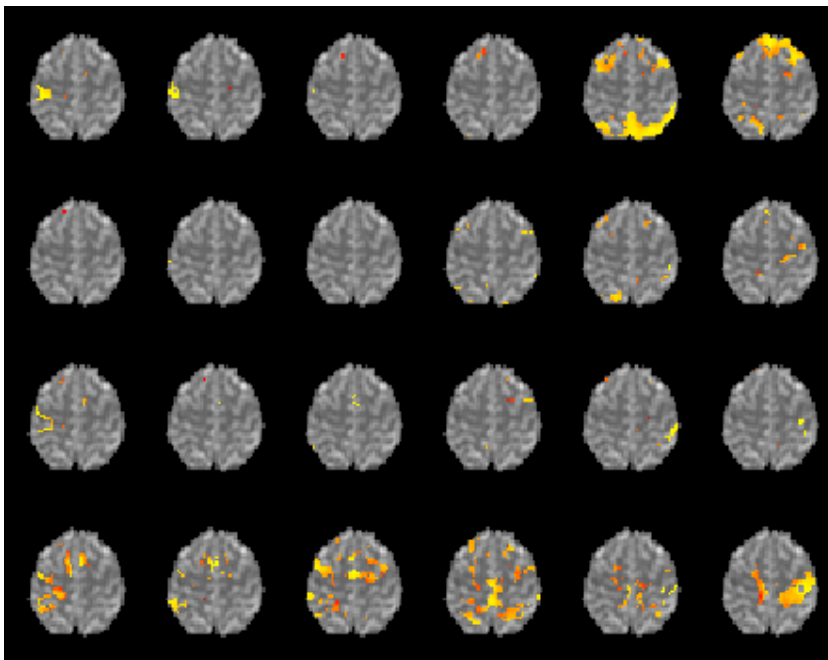


Abbildung 4.14: **Schichtebene +57**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

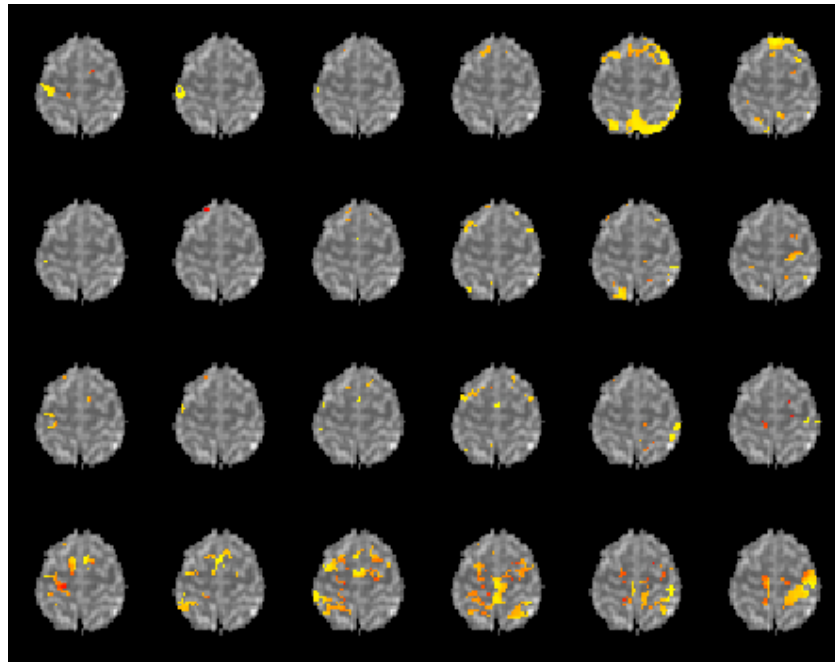


Abbildung 4.15: **Schichtebene +60**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

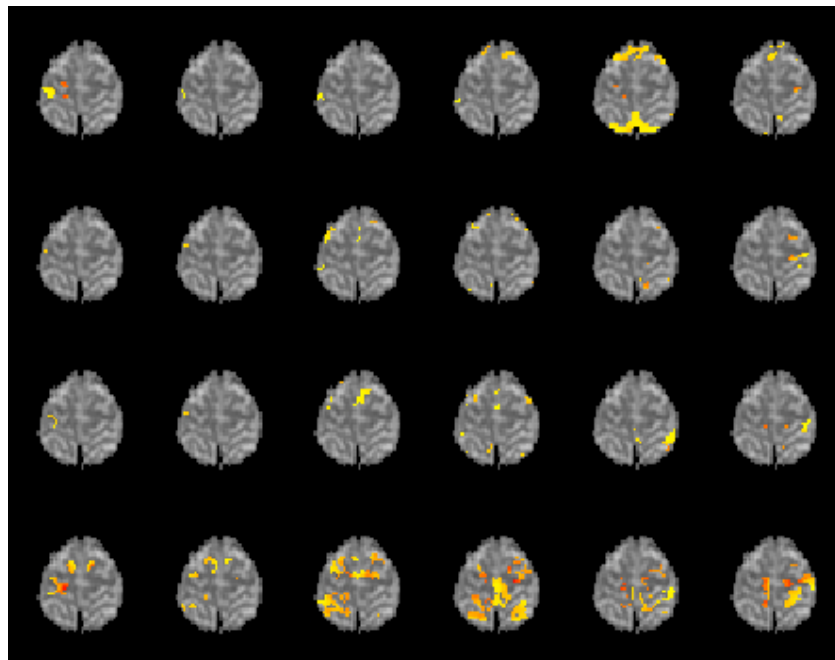


Abbildung 4.16: **Schichtebene +63**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

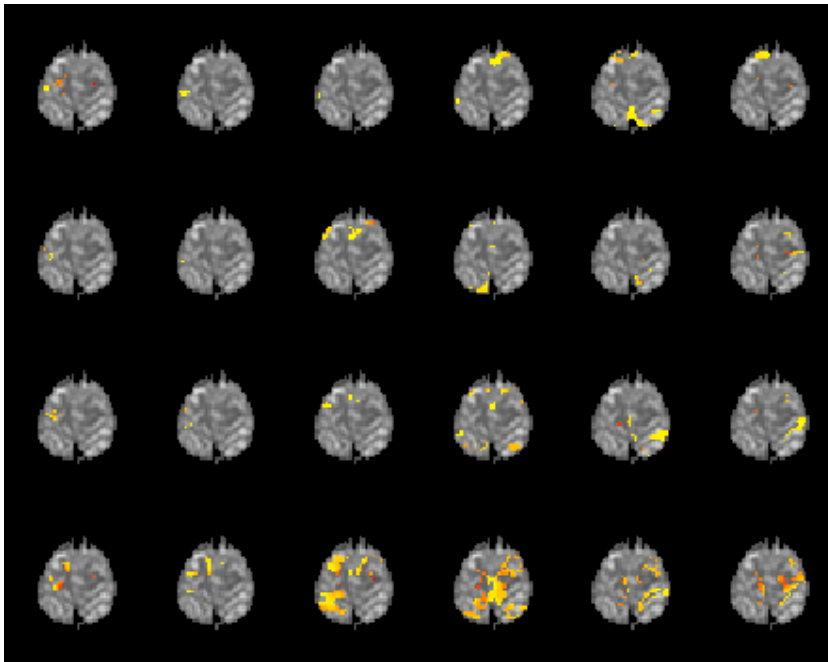


Abbildung 4.17: **Schichtebene +66**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

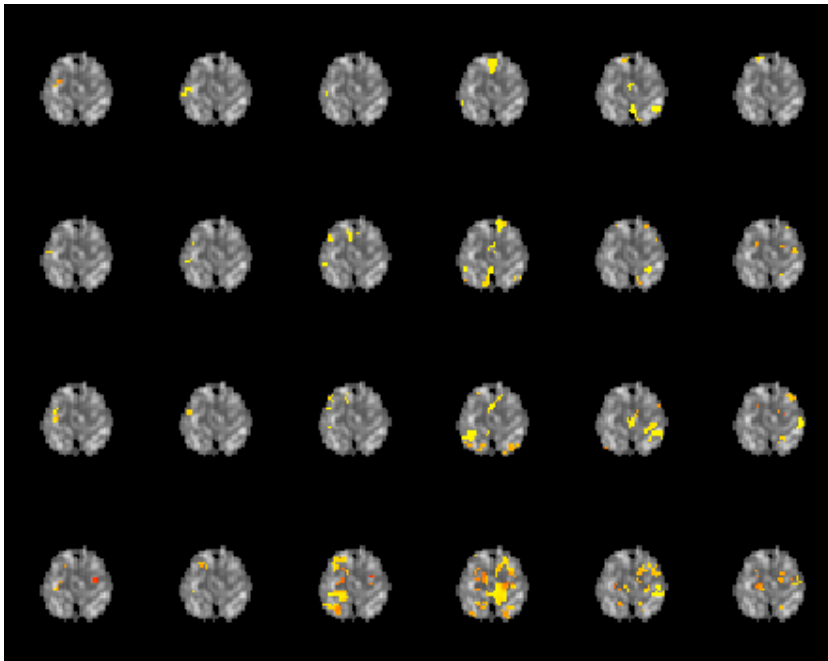


Abbildung 4.18: **Schichtebene +69**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

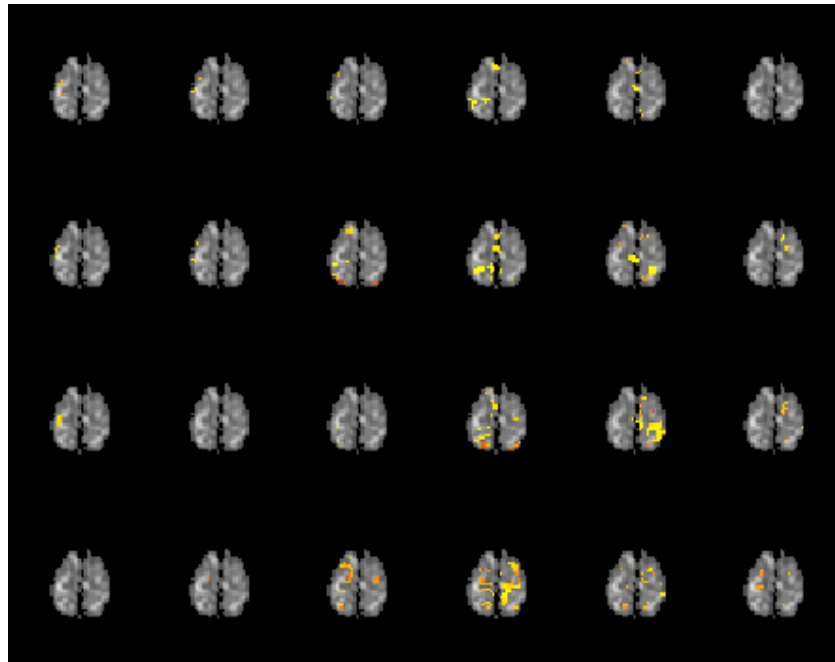


Abbildung 4.19: **Schichtebene +72**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

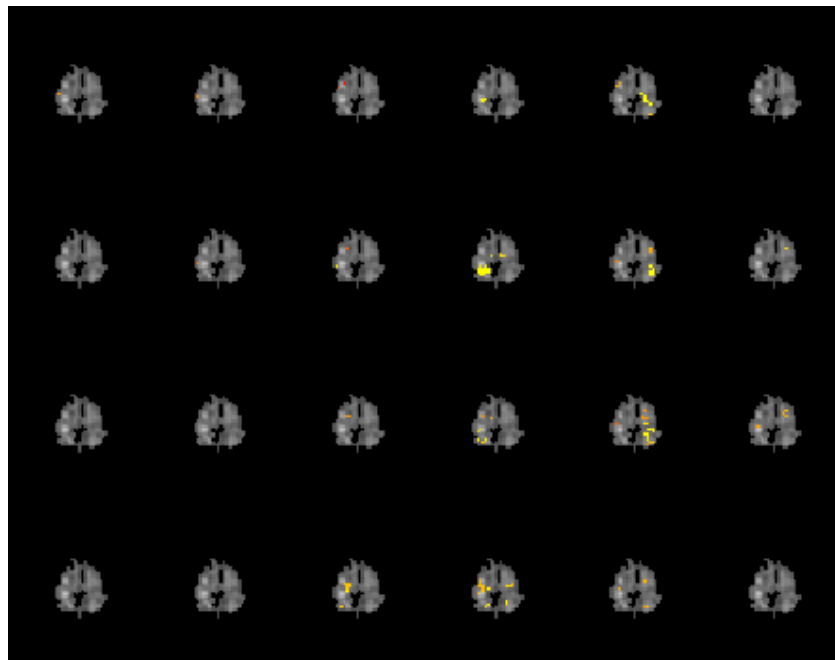


Abbildung 4.20: **Schichtebene +75**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.8

Schichten-SOM

Reduziert man den Eingaberaum für das Training und die Klassifikation der SOM, so bewirkt dies eine verfeinerte Merkmalsausprägung - man verliert jedoch die übersichtliche Darstellung gleicher Merkmale in verschiedenen Regionen. Eine mögliche sinnvolle Eingaberaumreduktion ist die Beschränkung auf Voxel einer Schicht pro Karte, bei der kleinere 12 oder 15 Neuronen Karten für das schichtweise Lernen mit 64^2 Matrizen ausreichend zu sein scheinen. Ziel ist, regionale Unterschiede aufzuzeigen, deren Merkmale sich nicht aus der Masse der Voxel eines Volumens herausheben können, und so eine noch präzisere Interpretation der Daten ermöglichen.

Tabellen 4.3 und 4.4 zeigen exemplarisch die Verteilung der Neuronen der jeweiligen Schichten-SOMs, die mit der klassifizierten Schicht in den Abbildungen 4.22 bis 4.31 beschrieben sind.

Ebene +45	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3,4,7,8,11,12	1,5,9,10	2,6
Neuronenanzahl	6 (50%)	4 (33%)	2 (16,7%)
Voxelanzahl	396 (25,7%)	366 (23,6%)	780 (50,6%)
Voxel/Neuronen	66	92	390
mittlerer QE	5,23	7,55	9,28
Ebene +48	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1,2,3,5,6,9,10	4,8,12	3,7
Neuronenanzahl	7 (58,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)
Voxelanzahl	428 (29,8%)	322 (23,1%)	189 (13,2%)
Voxel/Neuronen	62	111	95
mittlerer QE	3,93	8,11	9,48
Ebene +51	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3,4,6,7,8,11,12	1,5	2,9,10
Neuronenanzahl	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25%)
Voxelanzahl	349 (26,2%)	179 (13,5%)	803 (60,35%)
Voxel/Neuronen	50	90	268
mittlerer QE	3,48	9,75	7,27
Ebene +54	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3,4,7,8,11,12	1,5,9	2,6,10
Neuronenanzahl	6 (50%)	3 (25,0%)	3 (25,0%)
Voxelanzahl	295 (24,3%)	327 (26,9%)	594 (48,9%)
Voxel/Neuronen	50	109	198
mittlerer QE	3,51	6,97	5,80
Ebene +57	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3,4,7,8,11,12	1,5,9	2,6,10
Neuronenanzahl	6 (50%)	3 (25%)	3 (25%)
Voxelanzahl	370 (33,8%)	253 (23,1%)	471 (43,1%)
Voxel/Neuronen	62	85	157
mittlerer QE	4,26	5,81	5,18

Tabelle 4.3: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der Schichten SOM für die Ebenen +45 (Abb. 4.21) bis +57 (Abb. 4.25).

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

Ebene +60	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3,4,7,8,11,12	1,5,9	2,6,10
Neuronenanzahl	6 (50,0%)	3 (25%)	3 (25%)
Voxelanzahl	340 (35,3%)	246 (25,5%)	378 (39,2%)
Voxel/Neuronen	57	82	126
mittlerer QE	3,26	4,35	4,22
Ebene +63	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1-3,5,6,9-11	8	4,7,12
Neuronenanzahl	8 (66,7%)	1 (8,3%)	3 (25,0%)
Voxelanzahl	354 (43,6%)	205 (25,3%)	252 (31,1%)
Voxel/Neuronen	45	205	84
mittlerer QE	2,32	4,20	3,78
Ebene +66	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3-12	1	2
Neuronenanzahl	10 (83,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Voxelanzahl	402 (61,0%)	189 (28,7%)	68 (10,3%)
Voxel/Neuronen	41	189	68
mittlerer QE	2,23	3,74	3,80
Ebene +69	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1-7,9-11 1		8,12
Neuronenanzahl	10 (83,3%)		2 (16,7%)
Voxelanzahl	246 (47,3%)		274 (52,7%)
Voxel/Neuronen	25		137
mittlerer QE	1,79		3,14
Ebene +72	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	3,4,6,7,8,9-12		1,2,5
Neuronenanzahl	9 (75,0%)		3 (25,0%)
Voxelanzahl	191 (54,9%)		157 (45,1%)
Voxel/Neuronen	22		53
mittlerer QE	2,55		2,32

Tabelle 4.4: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der Schichten SOM für die Ebenen +60 (Abb. 4.26) bis +72 (Abb. 4.30).

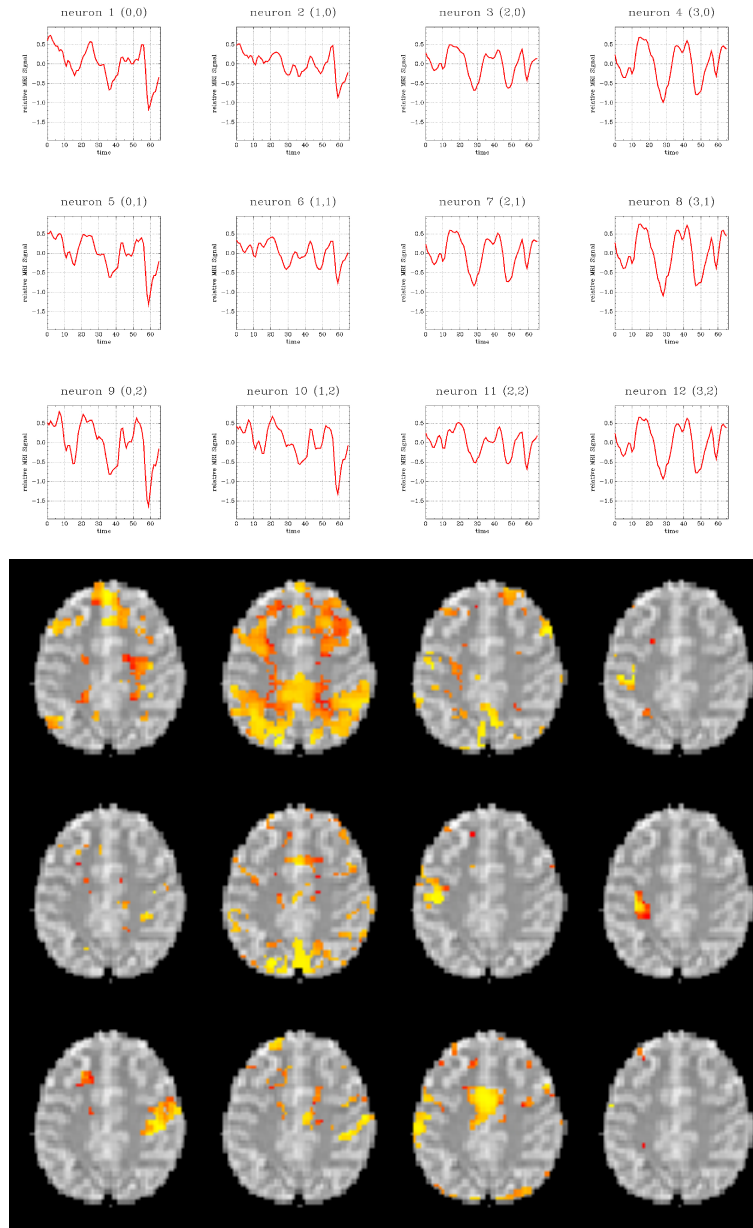


Abbildung 4.21: **Schichten-SOM der Ebene +45 (1542 Voxel)**: SOM und klassifizierte Voxel. Deutlich ist der linke M1 und der linke PM durch die Neuronen 4, 7, 8 und 12, sowie auch abgeschwächt mit in Neuron 3, beschrieben. Das SMA ist vollständig mit schwächerer Amplitude in Neuron 11 repräsentiert. Kontralaterale *Deaktivierung* findet sich in den Neuronen 1, 5, 9 und 10 wieder, Baseline ist in den Neuronen 2 und 6 zu finden. Die Signale sind insgesamt gut abgrenzbar.

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

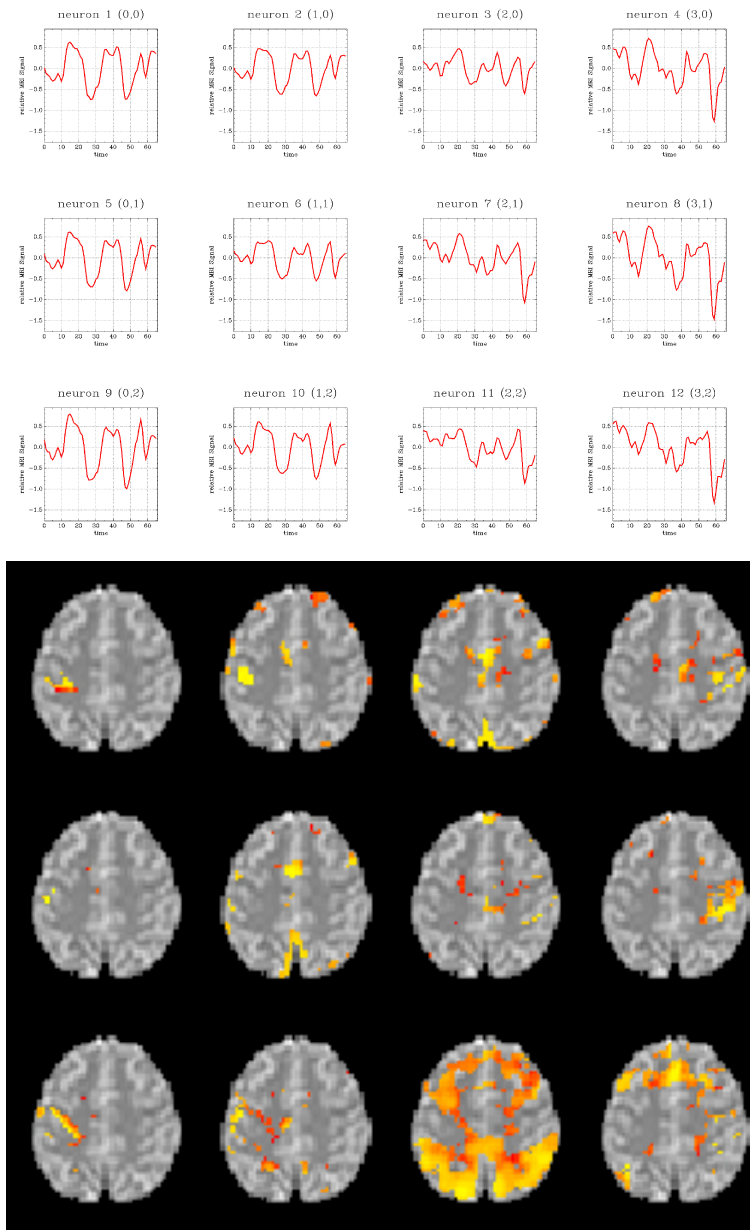


Abbildung 4.22: **Schichten-SOM der Ebene +48 (1437 Voxel)**: SOM und klassifizierte Voxel. Neuron 2 zeigt das motorische Handareal. Die Neuronen 1, 5, 9 und 10 weisen kreisförmig das Auslaufen des BOLD-Effektes auf. Neuron 6 ist dem SMA zugeordnet und die Neuronen 4, 8, und 12 weisen kontralaterale Deaktivierungsmerkmale auf. Auf hier ist eine funktionell-strukturelle Zuordnung gut möglich, da die Signalmuster sehr ausgeprägt sind. Die Neuronen 3 und 6 zeigen auch *Aktivierung* im visuellen Kortex.

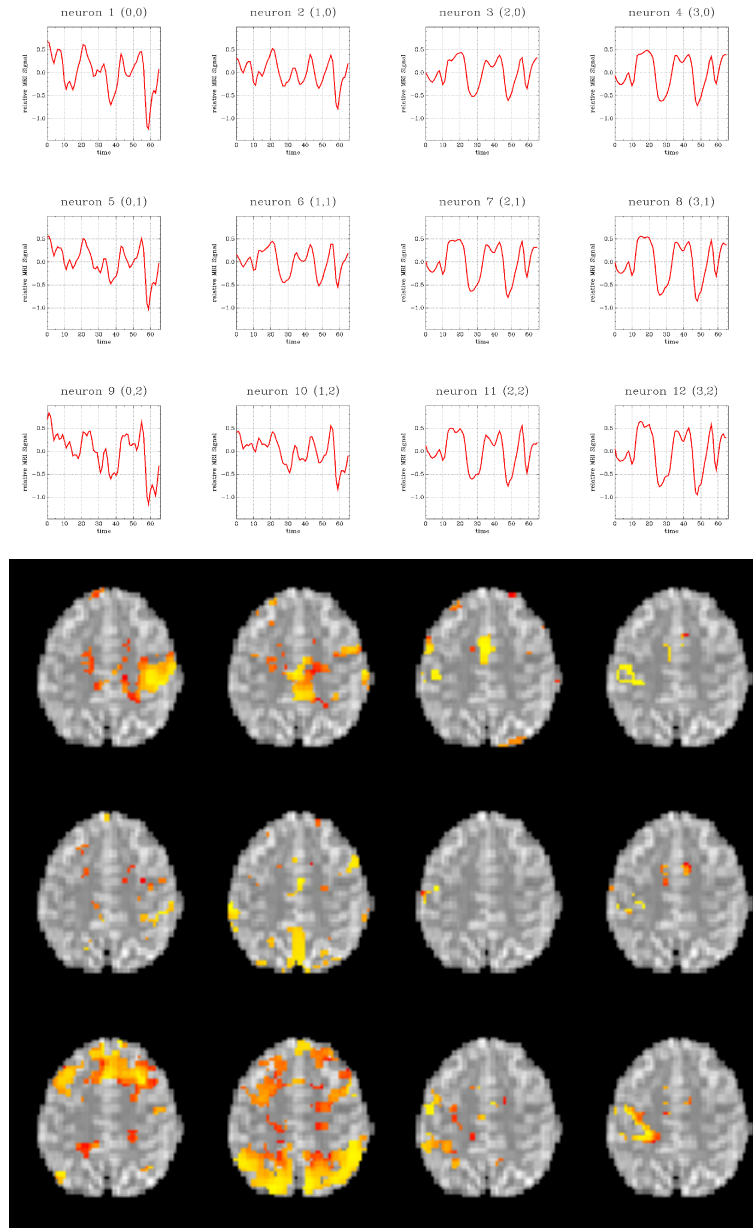


Abbildung 4.23: **Schichten-SOM der Ebene +51 (1331 Voxel)**: SOM und klassifizierte Voxel. **M1 und PM**: Neuronen 3, 4, 6, 7, 8, 11 und 12. **SMA**: Neuronen 3 und 6. **Kontralaterale Deaktivierung**: Neuronen 1 und 5. Wieder ist ein kreisförmiges Auslaufen des BOLD-Effektes eindeutig in den Neuronen 4 und 12 erkennbar. Auch hier ist eine *Aktivierung* des visuellen Kortex in Neuron 6 zu beobachten.

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

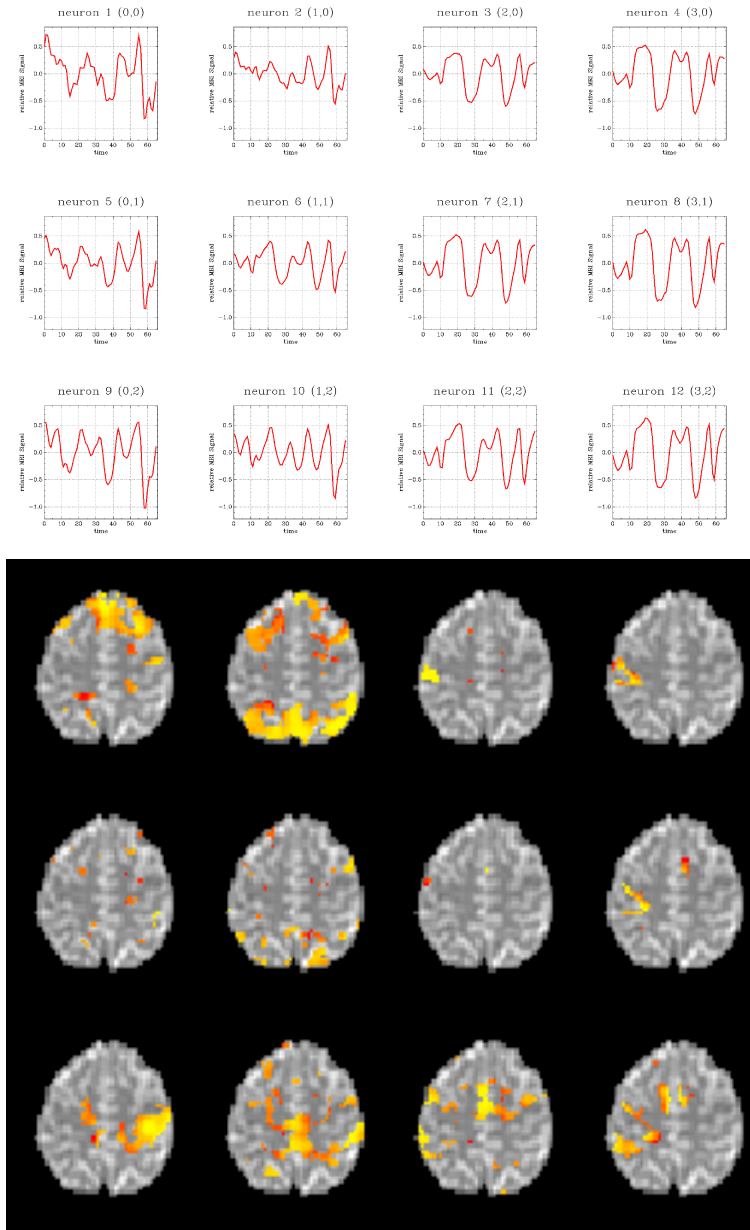


Abbildung 4.24: **Schichten-SOM der Ebene +54 (1216 Voxel): M1 und PM:** Neuronen 3, 4, 7, 8, 11 und 12. **SMA:** Neuronen 11 und 12. **Kontralaterale Deaktivierung:** Neuronen 1, 5 und 9. In Neuron 12 ist jetzt auch für die SMA ein Auslaufen des BOLD-Signals zu erkennen.

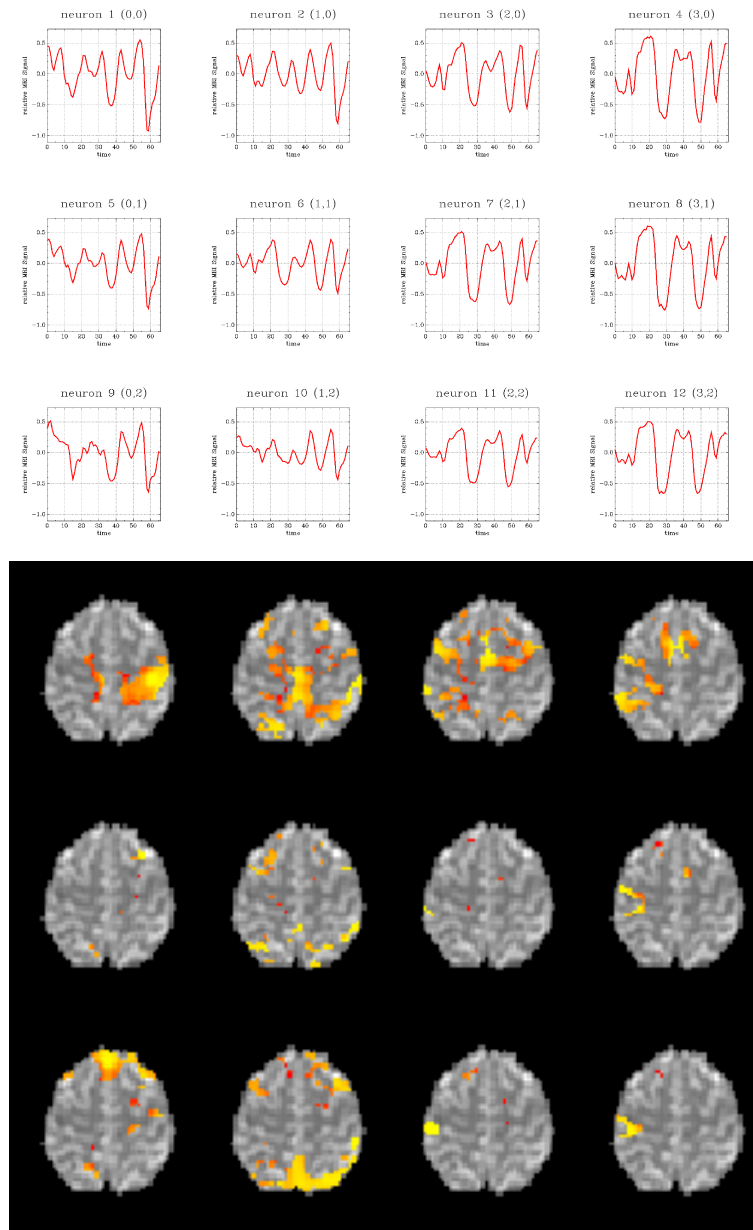


Abbildung 4.25: **Schichten-SOM der Ebene +57 (1094 Voxel): M1 und PM:** Neuronen 3, 4, 7, 8, 11 und 12. **SMA:** Stark verrauscht in Neuron 3. **Kontralaterale Deaktivierung:** Neuronen 1, 5 und 9. Sehr schön ist die Ausbreitung des BOLD-Signals vom Kernbereich der Aktivierung (Neuron 1) über Neuron 12 und weiter nach Neuron 8 zu beobachten.

4.1. SENSORIMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

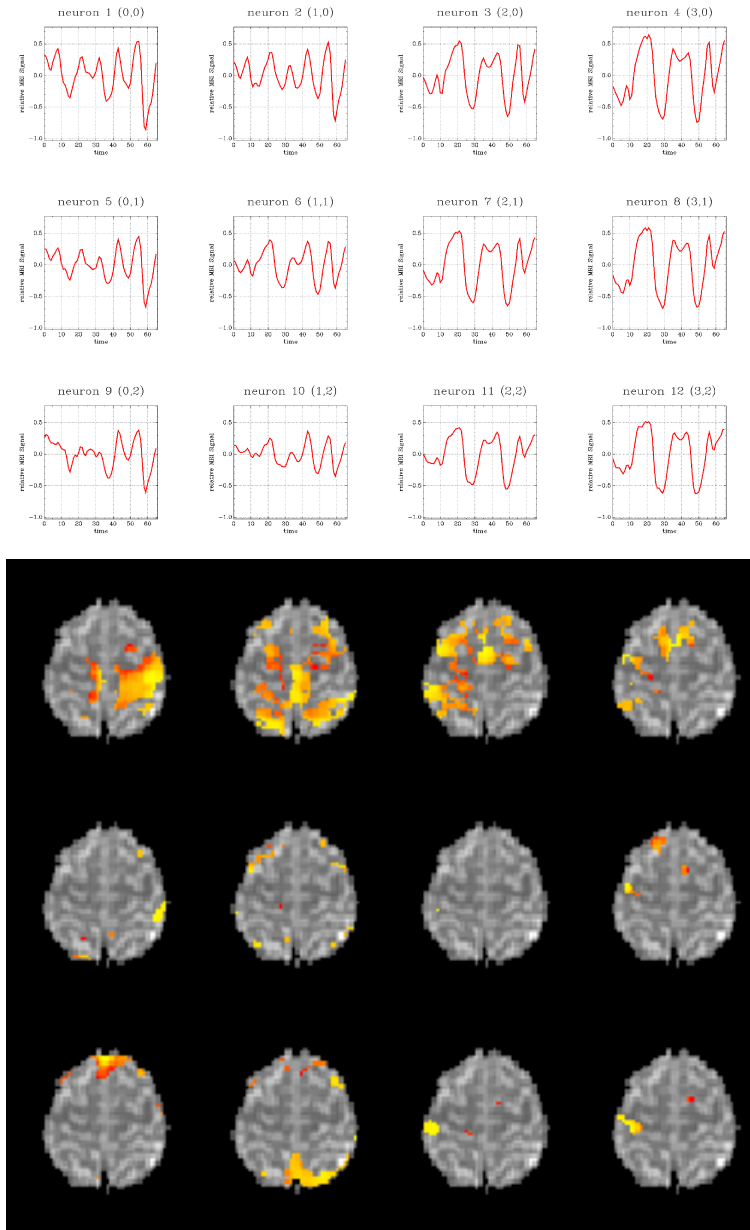


Abbildung 4.26: **Schichten-SOM der Ebene +60 (964 Voxel): M1 und PM:** Neuronen 3, 4, 7, 8, 11 und 12. **SMA:** Neuronen 3 und 4. **Kontralaterale Deaktivierung:** Neuronen 1, 5 und 9. Interessant sind die lokal begrenzte sich mit größerem QE kreisförmig ausbreitende frontale *Deaktivierung* in Neuron 9 und die Klassifikation von Teilen des visuellen Kortex in Neuron 10.

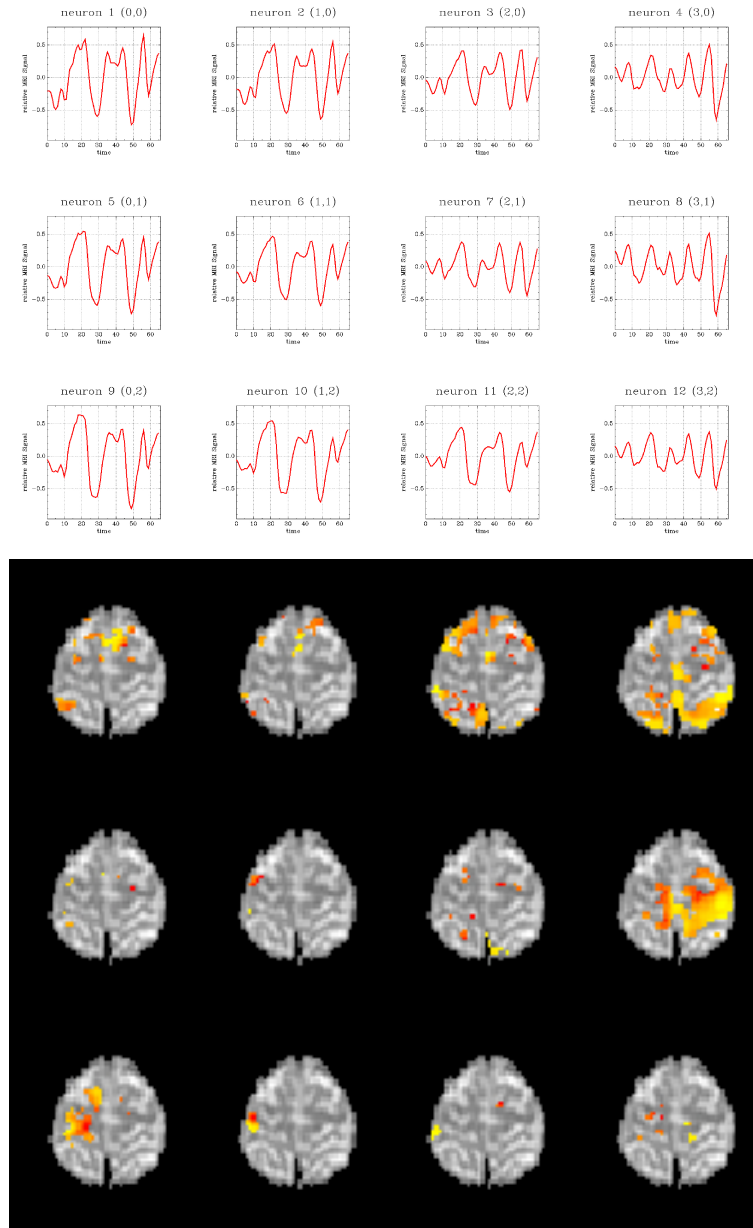


Abbildung 4.27: **Schichten-SOM der Ebene +63 (811 Voxel): M1 und PM:** Neuronen 5, 6, 9, 10 und 11. **SMA:** Verrauscht in Neuronen 1 und 3. **Kontralaterale Deaktivierung:** Stark verrauscht in Neuron 8. Gut erkennbar ist die schwächere Amplitude im Kernbereich der Aktivierung in Neuron 11, die mit dem Auslaufen des BOLD-Effektes in den größeren drainierenden Venen an Signal immer mehr zunimmt (Neuron 10 und dann Neuron 9).

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

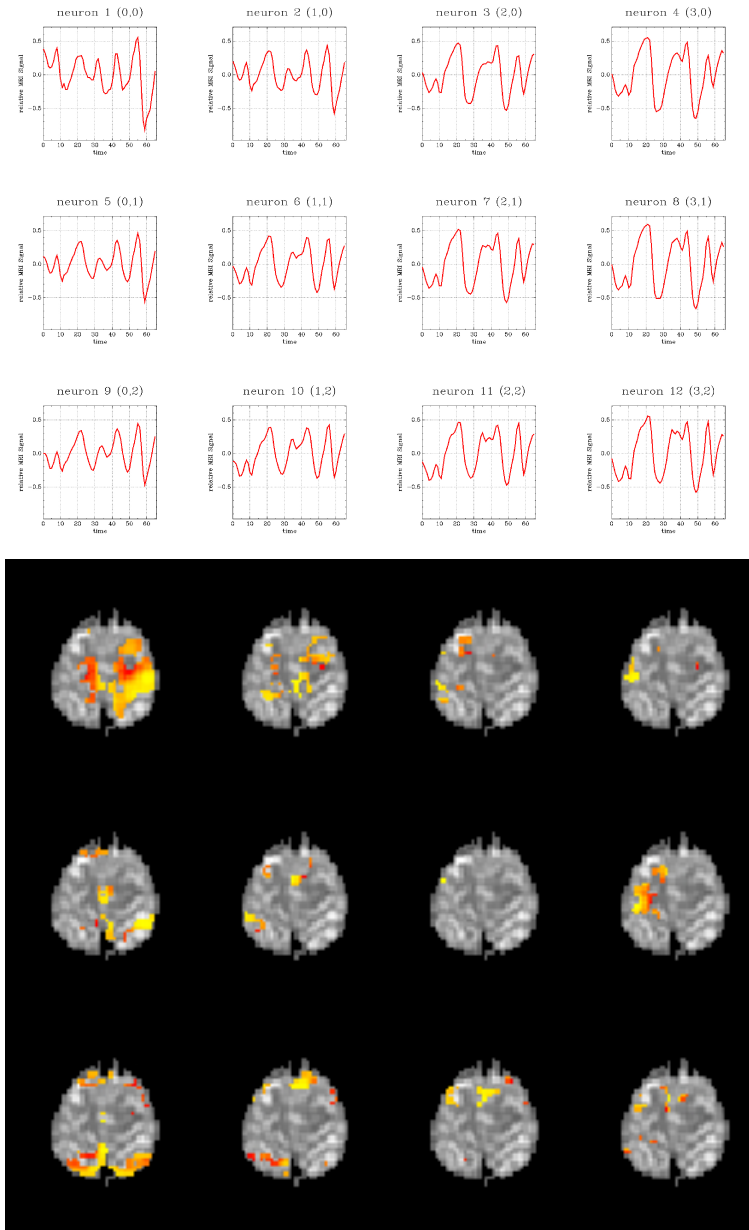


Abbildung 4.28: **Schichten-SOM der Ebene +66 (659 Voxel): M1 und PM:** Neuronen 3, 4, 7, 8 und teilweise in 12. **SMA:** Neuronen 5 und 6, teilweise in 11. **Kontralaterale Deaktivierung:** Nur schwaches Signal in Neuron 1, mit unklarer Abgrenzung. Wieder erscheint u.a. eine visuelle *Aktivierung* in Neuron 9, teilweise in Neuron 10 fortgesetzt.

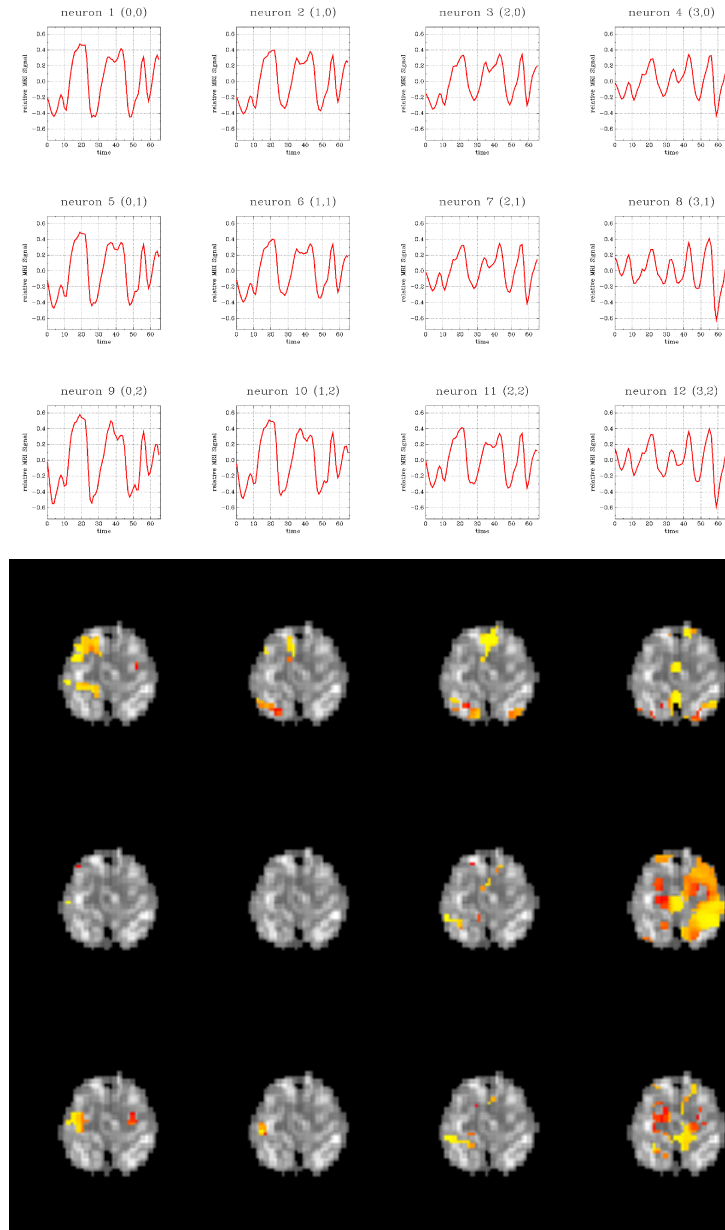


Abbildung 4.29: **Schichten-SOM der Ebene +69 (520 Voxel): M1 und PM:** Neuronen 1, 5, 9, 10 und 11. **SMA:** Schwach in Neuronen 4, 7 und u.a. in 11, mit einem frontal gerichteten Auslaufen in den Neuronen 2 und 3. **Kontralaterale Deaktivierung:** Nicht mehr eindeutig differenzierbar.

4.1. SENSORIMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

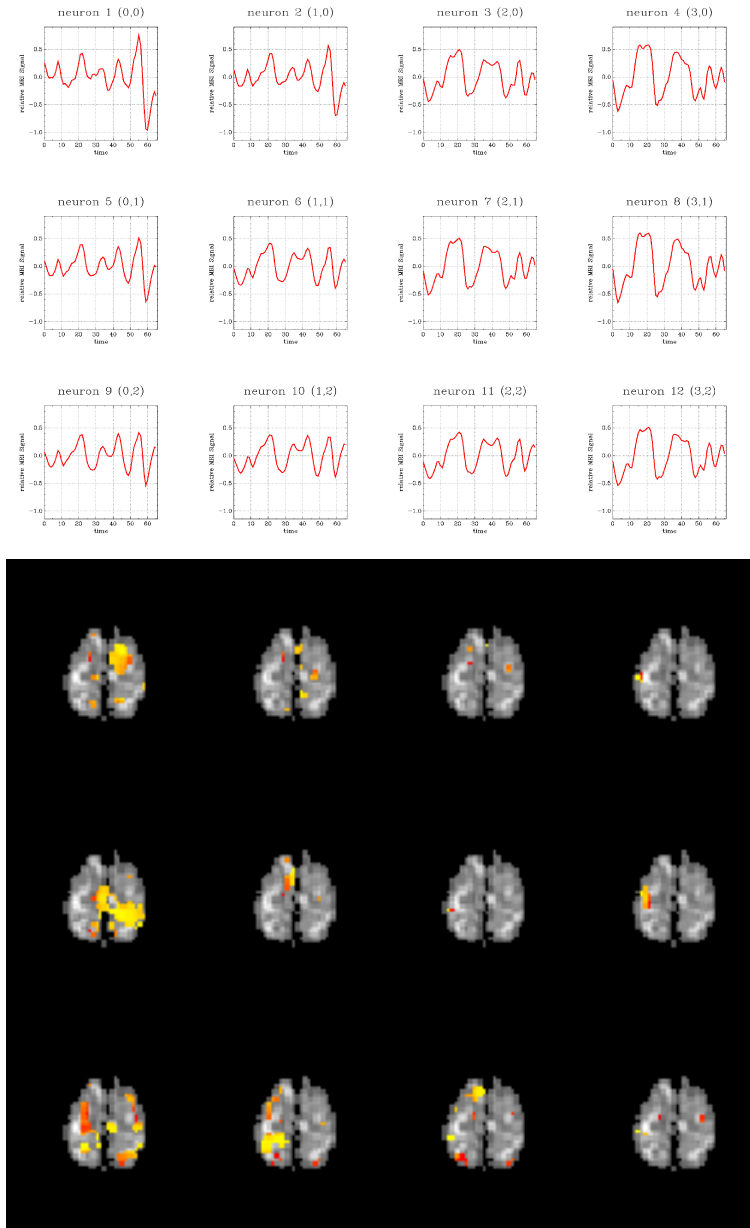


Abbildung 4.30: **Schichten-SOM der Ebene +72 (348 Voxel)**: Die räumliche Ausbreitung des mit dem Paradigma korrelierten Signals nimmt weiter zu, bedingt durch die geringere Gesamtanzahl an Voxeln. Die rechte Hälfte der Karte weist jetzt ausschließlich Aktivierungszeitreihen auf. Durch das insgesamt immer schwächer werdende Signal in den höheren Schichten werden größere Cluster ähnlicher Zeitreihen zusammengefasst. Trotz des geringeren SNR im sensorimotorischen Kortex, ist *Aktivierung* in den Neuronen 4 und 8, sowie in Neuron 6 des SMA, zu erkennen.

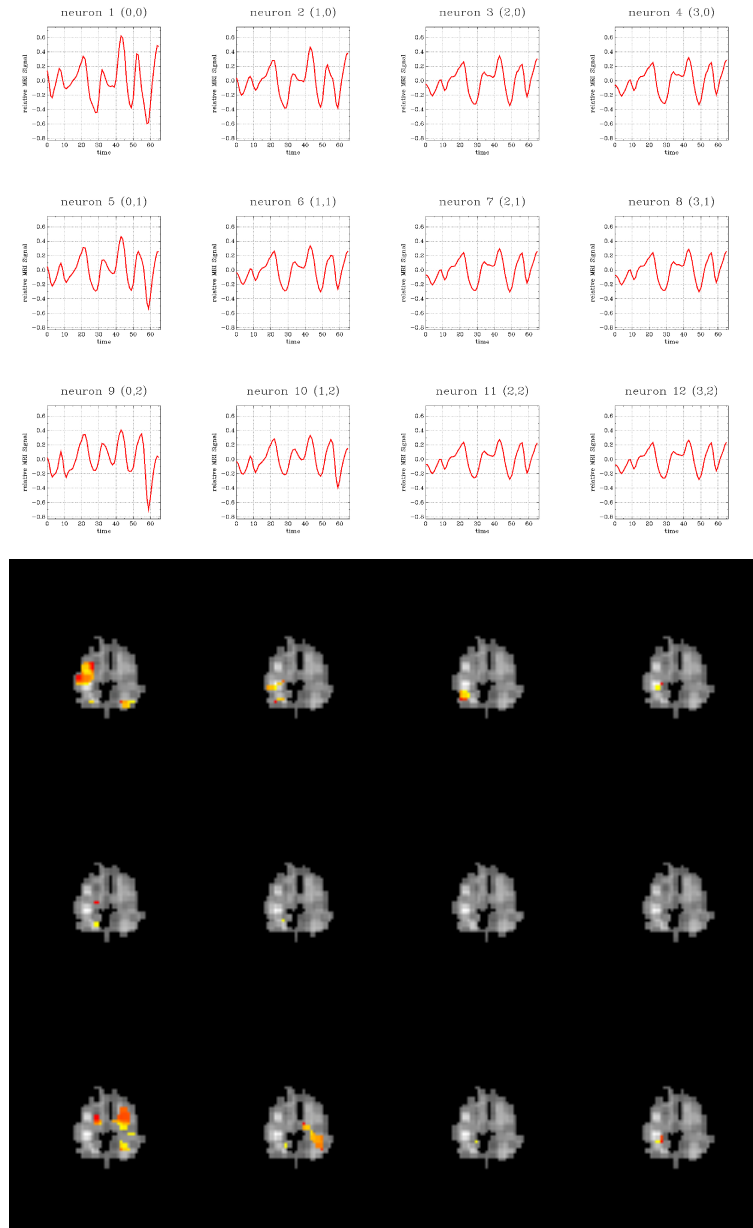


Abbildung 4.31: **Schichten-SOM der Ebene +75 (109 Voxel)**: Die letzte Schichtebene zeigt kaum zum Paradigma korrelierte Zeitreihen, da hier kein primäres Aktivierungszentrum mehr vorhanden ist. Eine regionale Differenzierung ist jedoch immer noch erhalten, z.B. Neuron 1 für das linke sensomotorische Areal, ohne dass der zeitliche Verlauf mit dem Block-Design übereinstimmt.

Diskussion der Ergebnisse

Betrachtet man die Volumenkarte (Abb. 4.8), ist die Differenzierung der Merkmalsklassen recht eindeutig, unterstützt durch die bekannt hohe Signalausbeute bei motorischen Paradigmen. Die Merkmalsverteilung nach den drei Klassen *Aktivierung*, *Deaktivierung* und *Baseline* in Tabelle 4.2 zeigt, dass die *Aktivierung* mit dem niedrigsten Voxel/Neuronen-Verhältnis ein sehr gut abtrennbares Merkmal ist, das durch die Autokorrelationsgewichtung erreicht wird. Die Volumenkarte weist auch das Auslaufen des BOLD-Signals auf; eine Information die im modellbasierten SPM nicht verfügbar ist. Die *Deaktivierung* ist auch eine Beobachtung, die die modellfreie Analyse ohne weitere Information auffinden kann, wo hingegen beim modellbasierten Ansatz diese Information zunächst fehlt. Erst durch eine zusätzliche Analyse mittels eines Deaktivierungsmodells (z.B. negativer Kontrastvektor c in 3.2.2) lassen sich die deaktivierten Regionen finden.

Wegen der guten Signalausbeute ist eine lokale Klassifikation mit schichtweisem SOM-Training eigentlich in diesem Fall nicht notwendig, aber auch hier zeigt die Schichtkarte eine feinere Aufteilung und Anpassung an die Voxelzeitreihen. Die Verteilungen der Klassen (Tab. 4.3 und 4.4) der einzelnen Schichten liegt in den unteren Schichten mit durchschnittlich ca. 5% unter der der Volumenkarte (Tab. 4.2). Dies zeigt, dass die Aktivierungsmerkmale nicht wesentlich von der größeren Kapazität profitieren können. In den oberen Schichten ändert sich die Situation etwas zu Gunsten einer breiteren Aktivierungsausprägung, bedingt durch den Wegfall von *Deaktivierung* und der Abnahme an Hirnvoxeln pro Schicht, bei der ein günstigeres Aktivierungs/Rausch-Verhältnis entsteht. Betrachtet man die Referenzvektoren und die Klassifikation in den oberen Schichten, stellt man fest, dass hier eine insgesamt schwächere Signalausprägung und hierdurch eine großflächigere Zusammenfassung von Voxeln zu finden ist. Die oberen Schichten beinhalten nicht mehr den primär motorischen Kortex, so dass hier das Auslaufen des BOLD-Effektes in z-Richtung klassifiziert ist.

Vergleicht man die Ergebnisse mit denen des modellbasierten SPM (Abb. 4.7), fehlen die zusätzlichen Informationen über die *Deaktivierung*, die Ausbreitung des BOLD-Signals in den Venen und die visuelle Koaktivierung. Das t -Wert Niveau lässt auch keine Aussage über zeitliche Varianzen in den Voxelzeitreihen zu, wie im nächsten Abschnitt dargestellt wird.

4.1.4 Auswertung von Patient p0500

Die fMRI Untersuchung wurde mit einem 42-jährigen männlichen Patienten der Neurochirurgie durchgeführt. Zur Bildaquisition wurde eine Gradienten-Echo Sequenz mit einer Multi-Shot Echo Planar Auslesetechnik mit axialer Schichtführung verwendet (TR 4000ms, TE 40ms, FOV 256mm², interpolierte Bildmatrix 128 × 128 × 15, 66 Dynamiken, anisotrope Voxelauflösung 4 × 4 × 7mm³). Der Patient hat einen Tumor (Abb. 4.32) in der linken Hemisphäre, der kurz nach der fMRI Untersuchung entfernt wurde. Die fMRI Untersuchung sollte zeigen, wo u.a. die vom Tumor verdrängte Handmotorik liegt. Das so gefundene Handareal kann dann beim operativen Zugang zum Tumor ausgespart werden. Der Fall zeigt die klinische Anwendbarkeit der fMRI, jedoch sind fMRI Untersuchungen an Patienten meist schwierig und weisen fast immer stärkere Bewegungsartefakte durch Kopfbewegung auf. Der vorgestellte Fall weist ungewöhnlich wenige Kopfbewegungen auf (Abb. 4.33), die Signaldifferenzierung ist daher gut möglich.

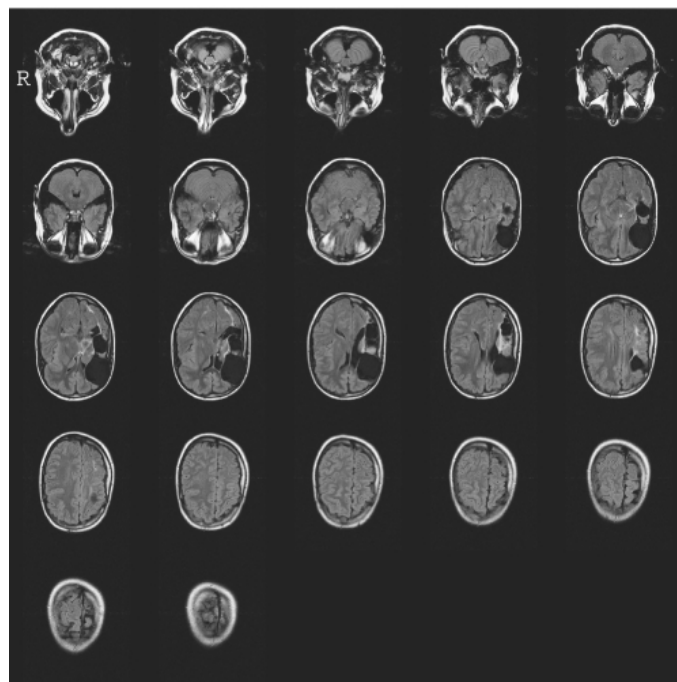


Abbildung 4.32: FLAIR (FLuid-Attenuated Inversion Recovery) Sequenz zur Differenzierung von Tumor und gesundem Gewebe. Deutlich ist die Läsion in der linken Hemisphäre zu erkennen. Zur Schonung des motorischen Areals ist eine fMRI Untersuchung angeordnet worden, um das durch den Tumor verdrängte Areal aufzufinden.

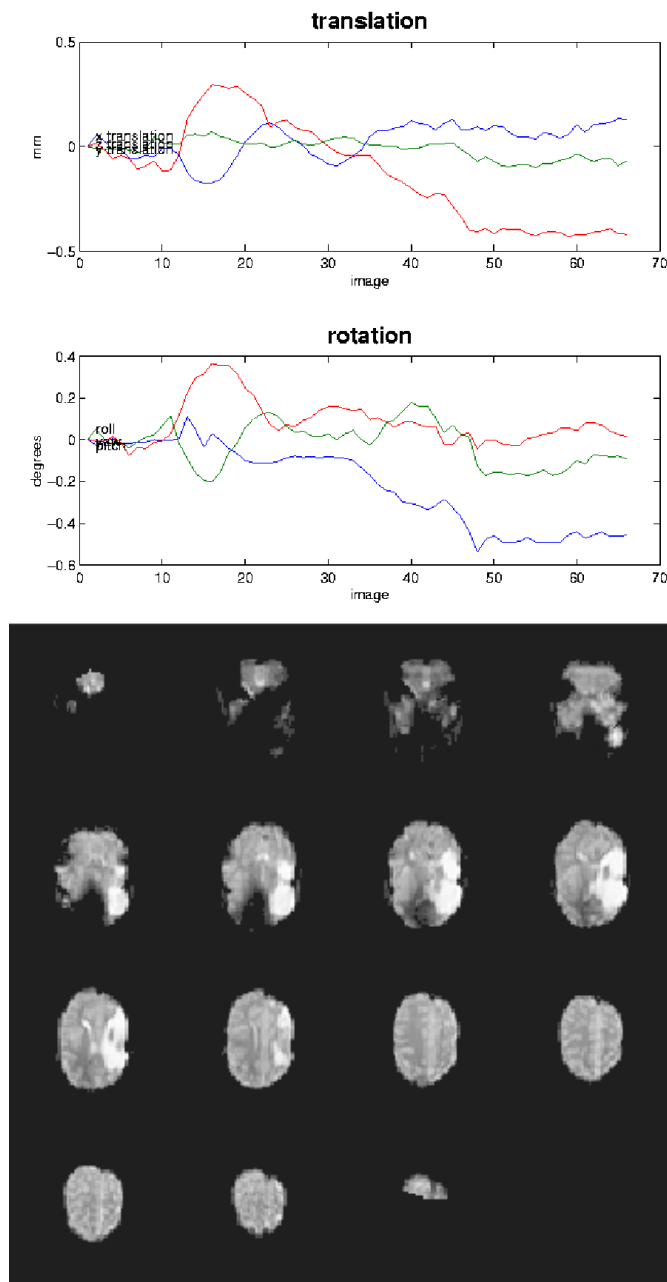


Abbildung 4.33: **Vorverarbeitung: Oben:** Graph der 3D Transformationsparameter (Translation und Rotation) nach Festkörper (rigid body) Koregistrierung (vgl. 3.1.1) zwischen dem ersten Volumen als Referenz und jedem weiteren Volumen des Scans von Patient p0500. **Unten:** Axiale Schichten eines EPI Volumens aus der funktionellen MR-Serie. Die Schichten sind hintergrundbereinigt, bewegungskorrigiert, jedoch wegen der großen Läsion nicht in den MNI-Raum transformiert (normalisiert).

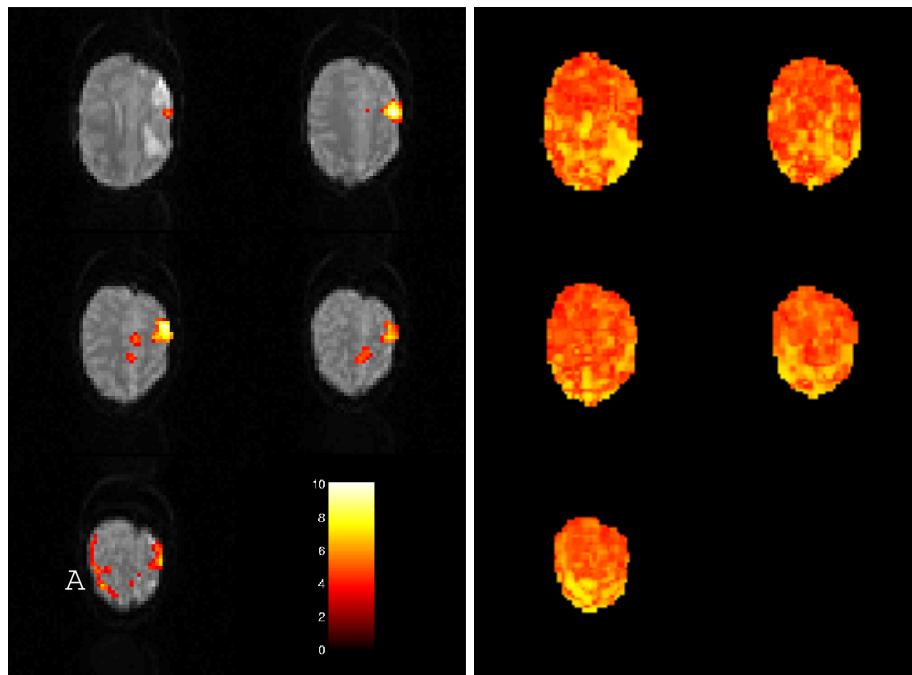


Abbildung 4.34: **Links:** Auswahl der relevanten Schichten (M1, PM und SMA) mit Überlagerung des t -Test Ergebnisses. Der M1, der PM und die SMA sind deutlich aktiviert. Es zeigt sich eine falsch-positive Aktivierung in der obersten Schicht durch Kopfbewegung - die *Korona* (A). **Rechts:** Zeitlich geglättete Autokorrelationskarte der ausgewählten Schichten, die als Gewichtungskarte zum Training des Neuronalen Netzwerks verwendet wird. Die aktivierten Regionen sind im Unterscheid zu Regionen mit starken Bewegungsartefakten hier kaum gewichtet.

Dennoch sind die typischen Bewegungsartefakte, z.B. die *Korona* (Abb. 4.34, A), erkennbar (vgl. Abschnitt 2.3), die bei Patienten häufiger als bei Probanden als rhythmische, mit dem Aufgabenparadigma korrelierte, Bewegung auftritt, und so ein falsch-positives Ergebnis liefert. Auch die Autokorrelationsfunktion (Abb. 4.34) ist sehr empfindlich für bewegungsbedingte Artefakte. Alternativ würde man hier das Ergebnis des F -Tests aus der SPM-Analyse ($SPM\{F\}$) als Gewichtungsfunktion einsetzen (vgl. 3.3.6). Die Ergebnisse der SOM sind jedoch trotz der verwendeten Autokorrelationsgewichtung, die hier sehr unspezifisch gewichtet sind, stabil. Dies liegt an der höheren Signalausbeute, bedingt durch die größere Schichtdicke. Sie ist hier mit $7mm$ mehr als doppelt so groß wie beim vorherigen Fall mit $3mm$. Da hier kein Vergleich im Rahmen einer Gruppenuntersuchung erfolgt und für die Neuronavigation nur die individuelle Anatomie von Interesse ist, wird bei Patienten auf eine Normalisierung der Daten verzichtet. Klinische Gruppenstudien mit Läsionspatienten, bei denen zum interindividuellen Vergleich die Transformation in den Talairachraum notwendig ist, können mit dem in [KEK⁺99] vorgestellten

Verfahren durchgeführt werden. Die Lageorientierung des Kopfes ist daher auch in der radiologischen Konvention, d.h. Links und Rechts sind vertauscht.

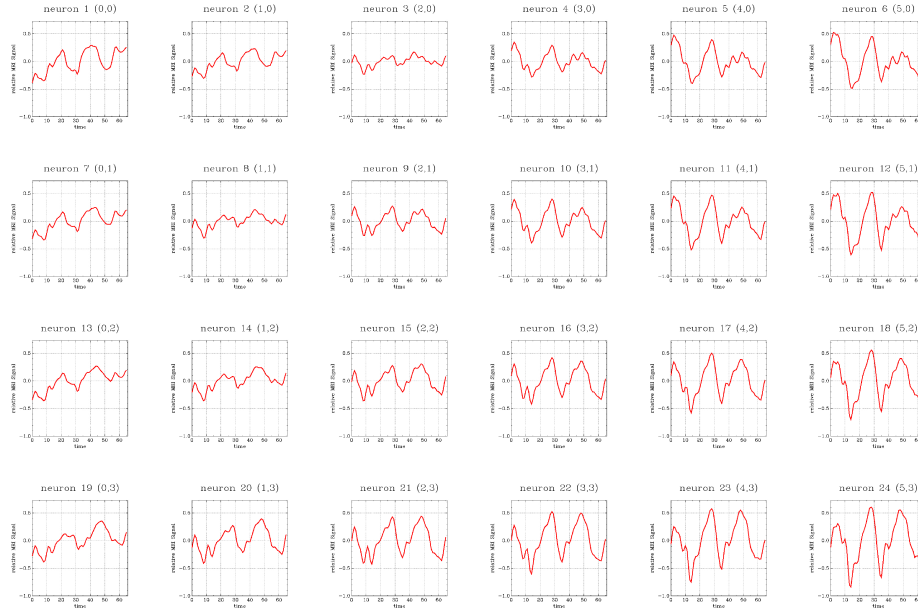


Abbildung 4.35: **4 × 6 Neuronen Volumen-SOM (3471 Voxel)**: Die Karte zeigt das Trainingsergebnis unter Verwendung aller ausgewählter und gewichteter Voxel. In der rechten Hälfte der Karte sind starke Deaktivierungsmerkmale zu erkennen, deren Zeitreihen dem Paradigma gegenläufig sind.

Volumen-SOM

In Abbildung 4.35 ist die SOM über alle Hirnvoxel des Volumens abgebildet. Deaktivierungszeitreihen sind wieder im kontralateralen Handareal zu finden und mit 40,1% Voxelanteil sehr stark vertreten (Tab. 4.6). Eine mögliche Erklärung könnte die synchrone Inhibition der kontralateralen Motoneuronen sein, deren Wirkung durch den Tumor verstärkt wird. Insgesamt scheint die Signalausbeute schwächer als beim vorhergehenden Probanden. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass Patienten im präoperativen Stadium meist schon leichte Paresen, d.h. Bewegungsbehinderungen, durch den Tumor aufweisen, wodurch die Leistungsfähigkeit und Kontrolle der Handmotorik beim Durchführen der fMRI Aufgabe reduziert ist. Eine Bewegungsbehinderung führt häufig zu einer unkontrollierteren Bewegung mit zusätzlichen Bewegungsartefakten. Diese Artefakte überlagern die Signaländerungen des BOLD Effektes, wodurch das SNR deutlich verschlechtert wird. Die Verteilungen der Voxel und Neuronen ist in Tabelle 4.5 zusammengefasst.

Neuron	Voxel	Voxelanteil	μ_{QE}	σ_{QE}^2
1	110	3,17%	1,933	1,576
2	52	1,50%	1,503	1,322
3	358	10,31%	1,605	0,726
4	127	3,66%	2,098	1,034
5	98	2,82%	2,089	1,493
6	112	3,23%	2,894	1,727
7	21	0,61%	1,563	0,947
8	137	3,95%	1,493	0,460
9	97	2,79%	2,262	1,173
10	43	1,24%	2,182	1,404
11	10	0,29%	2,706	2,472
12	87	2,51%	3,099	0,826
13	501	14,43%	1,737	0,911
14	77	2,22%	1,738	0,723
15	84	2,42%	2,074	1,019
16	55	1,58%	2,679	1,363
17	26	0,75%	2,916	1,197
18	21	0,61%	3,118	0,699
19	824	23,74%	2,223	1,143
20	162	4,67%	2,264	1,193
21	157	4,52%	3,036	1,234
22	109	3,14%	3,038	1,381
23	104	3,00%	2,934	1,177
24	99	2,85%	3,912	1,067

Tabelle 4.5: Trainingsergebnis aller 3471 Voxel mit der SOM in Abbildung 4.35, aufgeteilt nach Anzahl der Voxel, Voxelanteil und Mittelwert (μ_{QE}) und Varianz (σ_{QE}^2) des durchschnittlichen Quantisierungsfehlers zwischen allen klassifizierten Voxeln des Neurons und dem Referenzvektor des Neurons.

Typisches Erkennungsbild für starke Bewegungsartefakte ist die schon erwähnte *Korona* (Abb.4.40 Neuron 3) um den Kortex. Durch den großen Grauwertgradienten am Geweberand treten hier, bedingt durch die mit dem Aufgabenparadigma synchrone Kopfbewegung (Nickbewegung), starke falsch-positive Merkmale auf. Selbst ein erfahrener Neuroradiologe kann Bewegungsartefakte, die nicht an der Hirnoberfläche auftreten, nur schlecht differenzieren, so dass fast immer eine Nachmessung notwendig wird. Die SOM klassifiziert diese Bewegung als eine eigene Merkmalsklasse (Neuron 3), separiert von *Aktivierung* und *Deaktivierung*. Das spezifische $SPM\{T\}$ weist hier eine falsch-positive Korrelation mit dem Aufgabenparadigma auf (Abb. 4.34, A).

Trotz des schwächeren SNR sind mit dem Aufgabenparadigma korrelierte Regionen in der SOM abgebildet (Neuronen 1 und 2). In den Abbildungen 4.36 bis 4.40 sind die klassifizierten Ergebnisse zu sehen. Die Neuronen 1 und 2 sind hier eindeutig dem motorischen Areal in der linken Hemisphäre zuzuordnen. Neuron 2

ist dem Kernbereich der *Aktivierung* zugeordnet, Neuron 1 dem Auslaufen des BOLD-Signals in den drainierenden Venen.

	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1,2,7,8	4-6,9-12,15-24	3,13,14,19
Neuronenanzahl	4 (16,7%)	16 (66,7%)	4 (16,7%)
Voxelanzahl	320 (9,2%)	1391 (40,1%)	1760 (50,7%)
Voxel/Neuronen	80	87	440
mittlerer QE	1,62	2,71	1,83

Tabelle 4.6: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der Volumen-SOM (Abb. 4.35).

Neuronen 2 und 10 zeigen auch eine schwache SMA *Aktivierung* (Abb. 4.37 und 4.38). Durch die Multi-Shot Aufnahmetechnik, bei der zwei EPI Auslesephasen gemittelt werden, entsteht eine zeitliche Glättung zwischen den Auslesezeitpunkten. Dies könnte u.a. eine mögliche Ursache für die schwächere Differenzierbarkeit zwischen SMA und M1 sein.



Abbildung 4.36: **Schichtebene 10:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.35

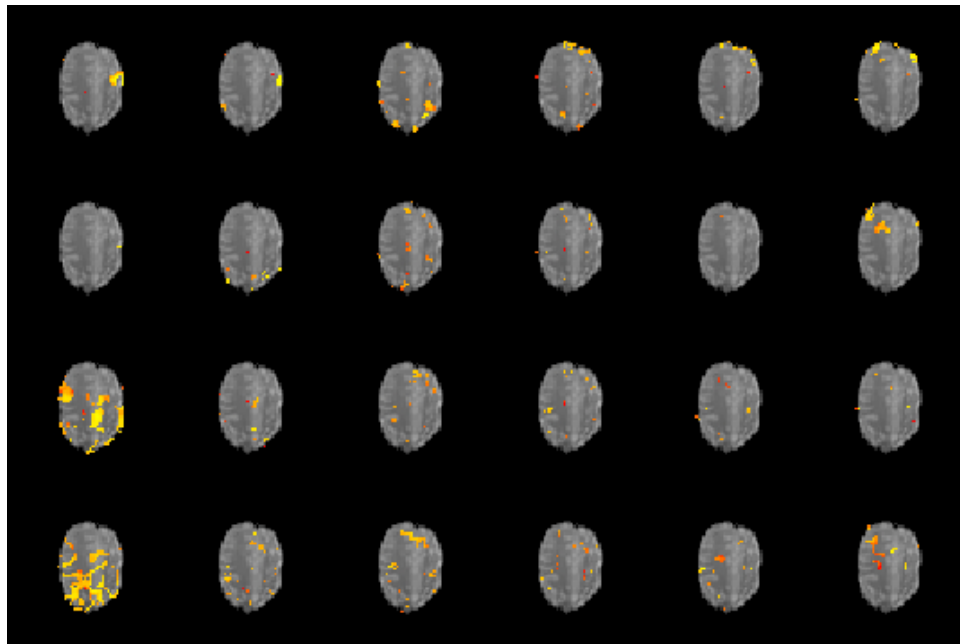


Abbildung 4.37: **Schichtebene 11:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.35

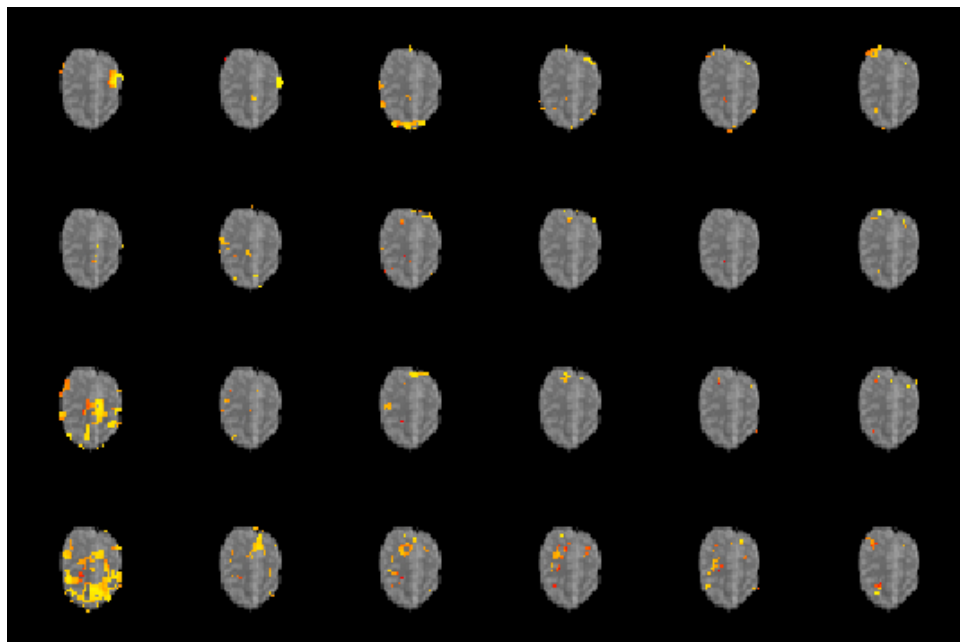


Abbildung 4.38: **Schichtebene 12:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.35

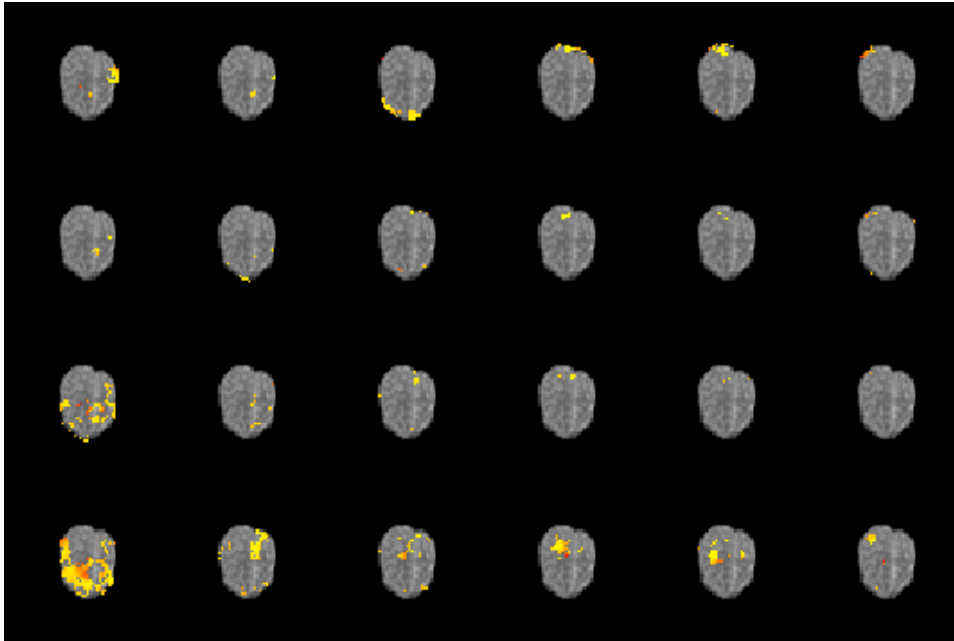


Abbildung 4.39: **Schichtebene 13:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.35

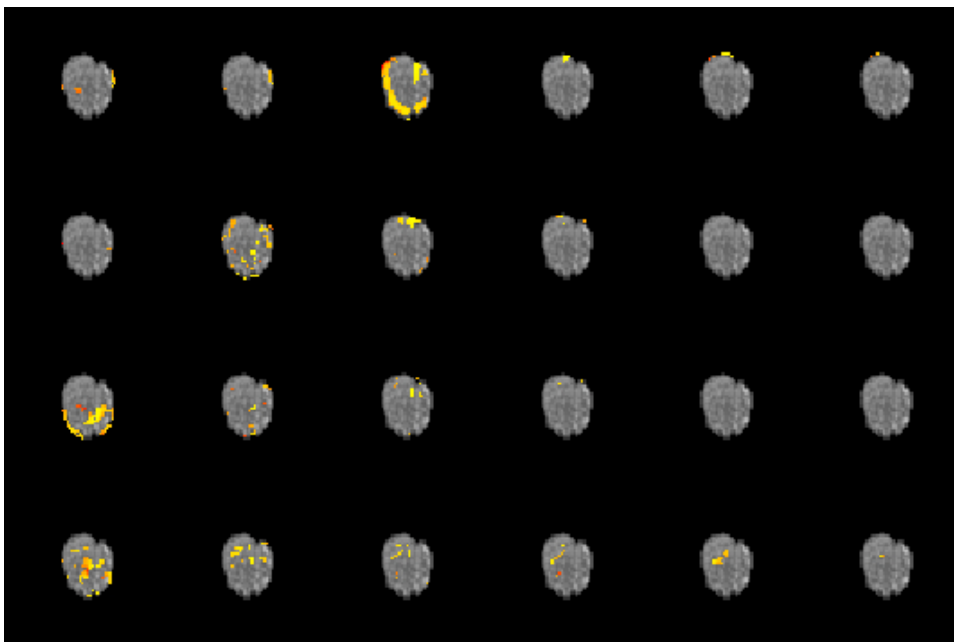


Abbildung 4.40: **Schichtebene 14:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.35

Schichten-SOM

Wie beim vorherigen Probanden sind auch hier die SOMs für jede Schicht einzeln berechnet worden. Durch die geringere Anzahl an Voxeln können sich feinere Merkmalsunterschiede ausprägen, da effektiv mehr Kapazität im Netzwerk zur Verfügung steht. Im Vergleich mit SPM (Abb. 4.34) sind die Hauptaktivierungen in den Schichten 11 und 12 zu finden. Hier zeigt sich ein weiterer Vorteil der SOM: Sie ist in der Lage, Signalamplitudenunterschiede (vgl. Abb. 4.42 und 4.43) und ein Quantitätsmaß, im Gegensatz zur modellbasierten Auswertung mit SPM99, darzustellen. Man kann jedoch SPM um ein Maß für die Effektstärke $SPM\{d\}$ erweitern, wie von Specht et al. [SSZJ00] vorgestellt wurde. Solche Unterschiede sind jedoch nur mit einer regionalen Karte, wie der hier vorgestellten Schichtkarte, auffindbar. In der Volumenkarte geht diese feinere Granulierung der Merkmale zugunsten der globalen Merkmalsähnlichkeit verloren. Wegen der in der Volumen-SOM beobachteten insgesamt schwächeren Signalausbeute, sind die Schichtkarten mit 15 statt 12 Neuronen trainiert worden. Die Verteilung der Voxel und Neuronen der Schichten ist hier noch einmal exemplarisch in Tabelle 4.7 zusammengefasst.

Die Karten und die klassifizierten Ergebnisse sind direkt bei den Abbildungen 4.41 bis 4.45 beschrieben.

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

Schicht 10	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen		1-5,7-10,13-15	6,11,12
Neuronenanzahl		12 (80,0%)	3 (20,0%)
Voxelanzahl		261 (29,6%)	620 (70,4%)
Voxel/Neuronen		22	207
mittlerer QE		3,24	2,23
Schicht 11	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	5,9,10,15	1,2,3,6,7,11,12,13	4,8,14
Neuronenanzahl	4 (26,7%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)
Voxelanzahl	102 (12,6%)	244 (30,0%)	466 (57,4%)
Voxel/Neuronen	26	31	156
mittlerer QE	1,74	3,09	2,53
Schicht 12	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	4,5,9,10,15	1,2,6,7,11,12,13	3,8,14
Neuronenanzahl	5 (33,3%)	7 (46,7%)	3 (20,0%)
Voxelanzahl	101 (14,1%)	276 (38,6%)	338 (47,3%)
Voxel/Neuronen	21	40	113
mittlerer QE	1,62	2,80	2,00
Schicht 13	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1	1,2,3,6,7,11,12	4,8,9,10,13,14,15
Neuronenanzahl	1 (6,7%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)
Voxelanzahl	41 (6,8%)	257 (42,8%)	286 (47,7%)
Voxel/Neuronen	41	37	41
mittlerer QE	2,30	2,04	1,39
Schicht 14	Aktivierung	Deaktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	11,12,13	3,4,5,8,9,10,14,15	1,2,6,7
Neuronenanzahl	3 (20,0%)	8 (53,3%)	4 (26,7%)
Voxelanzahl	181 (39,1%)	100 (21,6%)	182 (39,3%)
Voxel/Neuronen	61	13	46
mittlerer QE	1,78	2,08	1,07

Tabelle 4.7: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der Schichten-SOM für die Schichten 10 (Abb. 4.41) bis 14 (Abb. 4.45).

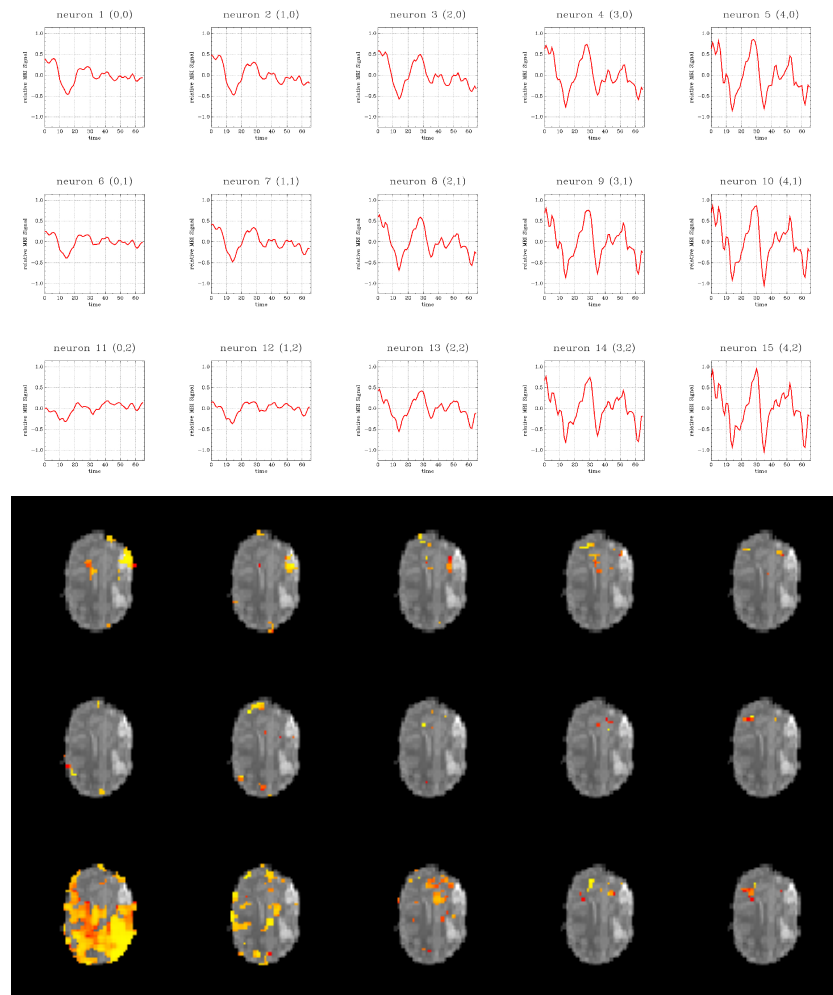


Abbildung 4.41: **Schichtebene 10 (881 Voxel)**: Im Vergleich mit der modellbasierten Auswertung von SPM (Abb. 4.34) in dieser Schicht, die eine *Aktivierung* neben dem Tumor zeigt, ist hier keinerlei *Aktivierung* zu finden. Neuron 2 repräsentiert diese von SPM aktivierte Region, wie in der klassifizierten Karte (unten) erkennbar ist. Der Zeitverlauf entspricht aber nicht dem Aufgabenparadigma. Eine Ursache für diese falsch-positive *Aktivierung* von SPM könnte im Mittelwertsvergleich des t -Tests liegen. Der Referenzvektor der SOM liefert hier die entscheidende Information. Im Weiteren differenziert sich sehr stark die *Deaktivierung* in der kontralateralen Hemisphäre (rechte Hälfte der SOM), jedoch ist keine SMA *Aktivierung* zu finden.

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

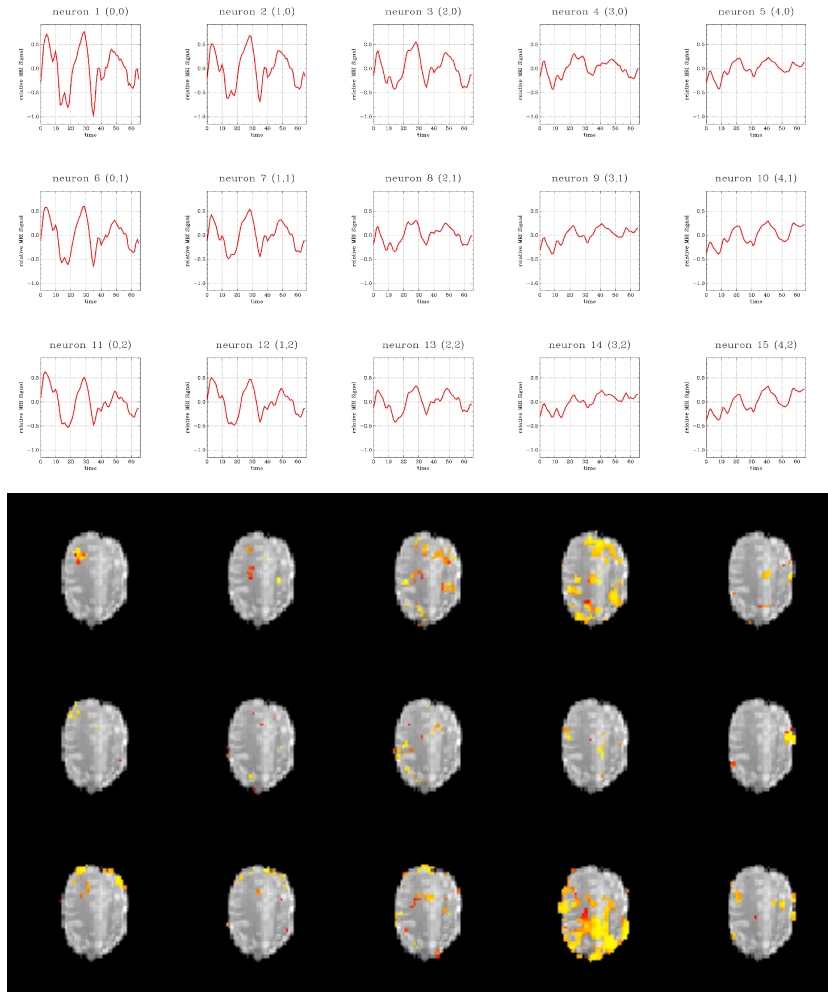


Abbildung 4.42: **Schichtebene 11 (812 Voxel)**: In Neuron 10 finden sich die aktivierte Zeitreihen. Zeitreihen, die von den Neuronen 5 und 15 repräsentiert werden, umranden das aktivierte M1 in der linken Hemisphäre und zeigen das Auslaufen des BOLD-Signals (vgl. Abb. 2.2). Die SMA ist jetzt differenziert und befindet sich in den Neuronen 5 und 9. Zu beobachten ist, dass trotz der insgesamt schwächeren Aktivierungsmuster, die Merkmalsdifferenzierung erfolgreich ist. Starke Amplituden sind wieder bei der *Deaktivierung* zu sehen. Diese ist mit den Neuronen 1, 2, 3, 6, 7, 11, 12 und 13 wieder ein sehr dominantes Muster in der Merkmalskarte.

KAPITEL 4. ANWENDUNGSBEISPIELE DER FMRI BILDVERARBEITUNG

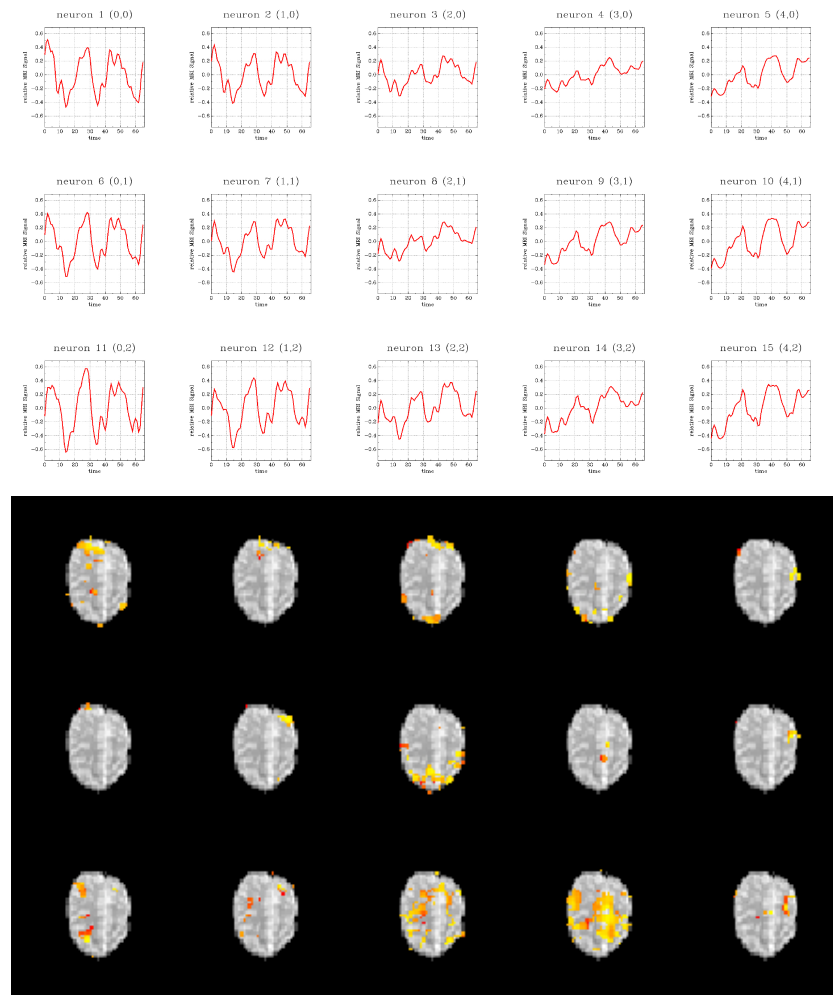


Abbildung 4.43: **Schichtebene 12 (715 Voxel)**: In Neuron 5 ist der Kernbereich der *Aktivierung* zu finden. Neuronen 10 und 15 zeigen wieder das Auslaufen des BOLD-Signales. SMA *Aktivierung* ist in den Neuronen 3 und 9 zu finden. Im Unterschied zur vorherigen Schicht ist eine stärkere Signalamplitude in den Referenzvektoren zu erkennen. Die SOM ermöglicht es, neben der Differenzierung in *aktiviert*, *deaktiviert* und *Baseline* (Qualität), auch Signalcharakteristika (Quantität), wie die Höhe der Amplitude, zu finden.

4.1. SENSOMOTORISCHE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

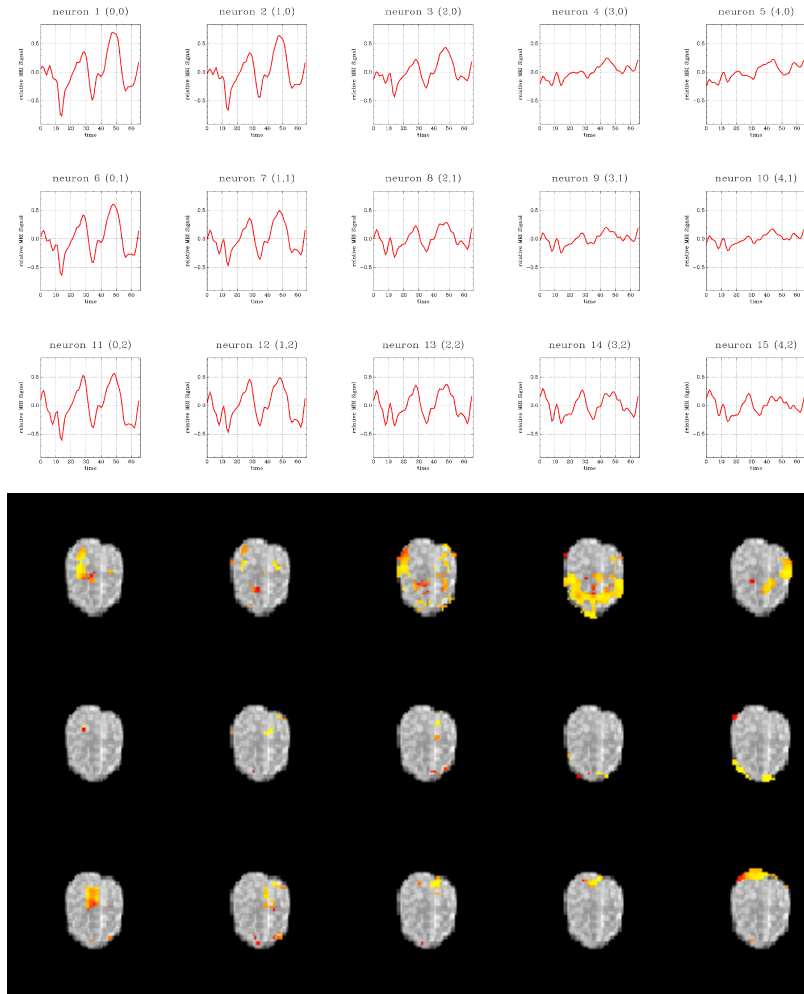


Abbildung 4.44: **Schichtebene 13 (600 Voxel)**: Die Signalausbeute nimmt in den höheren Schichten wieder deutlich ab, da der Bereich des M1 und PM, die für die Handmotorik verantwortlich sind, verlassen wird. Nur noch schwache Signale über der *Baseline* sind für die *Aktivierung* des linken M1 und der SMA in Neuron 5 zu finden. *Deaktivierung* ist wieder in der linken Hälfte der SOM repräsentiert.

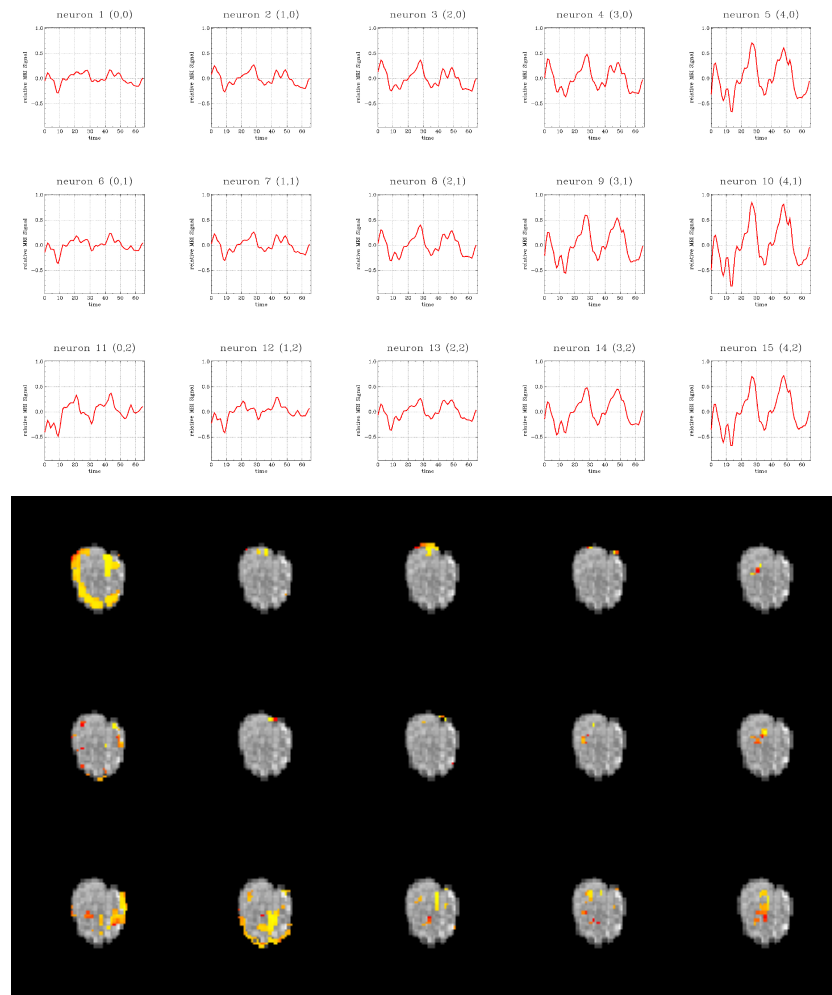


Abbildung 4.45: **Schichtebene 14 (463 Voxel)**: In der obersten Schicht der Aufnahme ist die Signalausbeute so schwach, dass in Neuron 11 neben der erwarteten Region eine weitere Einbeziehung von nicht aktivierten Voxeln mit ähnlichen, fast *Baseline*-Mustern erfolgt. Neuron 1 zeigt nochmals die typische *Korona*, verursacht durch Mikrobewegung des Kopfes, die im SPM-Ergebnis als falsch-positive *Aktivierung* markiert ist (Abb. 4.34). Wieder ist auch eine *Deaktivierung* in den Neuronen 3, 4, 5, 8, 9, 10, 14 und 15 zu erkennen.

Diskussion der Ergebnisse

Die Vorstellung der Auswertung dieses Falles war dadurch motiviert, dass zum einen es sich um einen typischen Patienten mit Bewegungsartefakten handelt, die bei der modellbasierten Auswertung zu *falsch-positiven Aktivierungen* führen, zum anderen führt die geringe Signalausbeute die SOM an die Grenzen der Anwendbarkeit.

Die wegen der Mikrobewegung verrauschte Autokorrelationsgewichtung (Abb. 4.34, rechts) unterstützt die schwachen Aktivierungsmuster nicht, sondern gewichtet sogar bewegungsbedingte *falsch-positive* Voxel. Als Alternative kann in solchen Fällen auch die Gewichtung mit dem *F*-Wert (vgl. Abschnitt 3.3.6) verwendet werden, wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird.

Die starke *Deaktivierung* bei diesem Fall zeigt, dass es notwendig ist, auch diese Arte des Zustandwechsels zu erfassen. Daher ist es ratsam, bei der Verwendung eines modellbasierten Ansatzes auch ein Deaktivierungsmodell mitzuberechnen. Vergleicht man die Signalcharakteristika zwischen dem Patienten (Abb. 4.35) und dem vorherigen Probanden (Abb. 4.8), stellt man fest, dass die Signalflanken bei gleicher Abtastrate (TR-Zeit) sehr viel flacher verlaufen, d.h. zeitlich langsamer ablaufen. Dieser Effekt ist in der individuellen Physiologie der untersuchten Person begründet, den die SOM aufzeigen kann, ohne eine individuelle Modellierung vornehmen zu müssen.

4.2 Auditive Aktivierungsexperimente

In der zweiten Kategorie von fMRI Experimenten beschäftigt sich dieser Abschnitt mit der auditiven Verarbeitung und ihrer Darstellung mittels der fMRI. Wie leicht vermutet werden kann, sind, im Gegensatz zur Sensomotorik des vorherigen Abschnitts, die Aufgaben des auditiven Systems ungleich schwieriger und komplexer. Hierbei wird nicht nur eine Hirnregion aktiviert, sondern ein Netzwerk von Regionen (Abb. 4.46 und 4.47) für die unterschiedlichen Aufgaben. Der primär auditive Kortex (Heschl'scher und temporaler Gyrus) ist für das Hören, das Broca und Wernicke Areal für die Spracherkennung und lexikalische Analyse, und der präfrontale Kortex, das posteriore Cingulum, der Gyrus angularis und der ventral temporale inferiore Lobulus sind für die semantische Sprachanalyse zuständig.

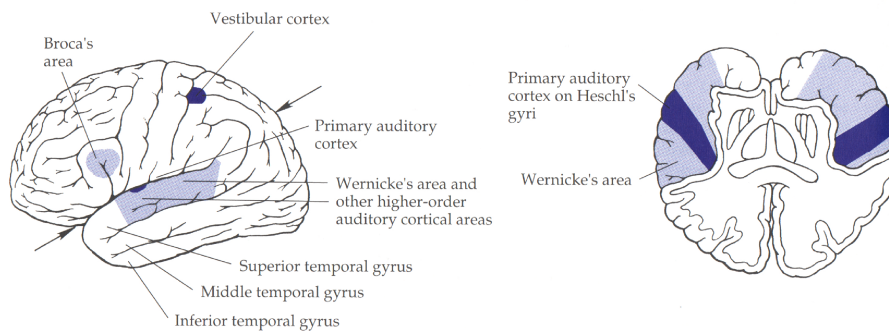


Abbildung 4.46: **Links:** Darstellung wichtiger Regionen des auditiven Systems (Primärer auditiver Kortex, Wernicke Areal, Broca Areal). **Rechts:** Axialer Schnitt durch den primären auditiven Kortex, mit Wernicke Areal. Grafik aus [Mar96], ©1996 Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.

Die ersten Untersuchungen zum Verständnis der auditiven Verarbeitung wurden an Patienten mit Hirnläsionen Mitte bis Ende des 19. Jahrhunderts betrieben. Die neurologische Anamnese des Patienten musste nach dem Tod des Patienten mit dem pathologischen Befund verglichen werden, um so Rückschlüsse auf die Funktion des geschädigten Hirnareals ziehen zu können. Vor allem die Arbeiten von Broca [Bro61], nach dem die Region, die für die Planung und Ausführung des Sprechens und der Schreibkoordination verantwortlich ist, benannt ist, und die Arbeiten von Wernicke [Wer74], nach dem die Region, die für die Analyse und Identifikation von linguistisch-sensorischen Stimuli verantwortlich ist, benannt ist, sind für das Verständnis der Sprachfunktionen von entscheidender Bedeutung gewesen. Erst mit der PET und seit neuerem mittels der fMRI stehen bildgebende Methoden zur Verfügung, mit deren Hilfe die Sprachfunktionen an normalen Probanden und Patienten in vivo untersucht werden können. In den letzten Jahren hat sich mit Hilfe der fMRI ein verfeinertes Modell der Spracherkennung (Abb. 4.48) entwickelt

[RTH95] [DGT⁺96] [BRea94] [BFH⁺96] [BFH⁺97] [BCea97] [IKM⁺97].

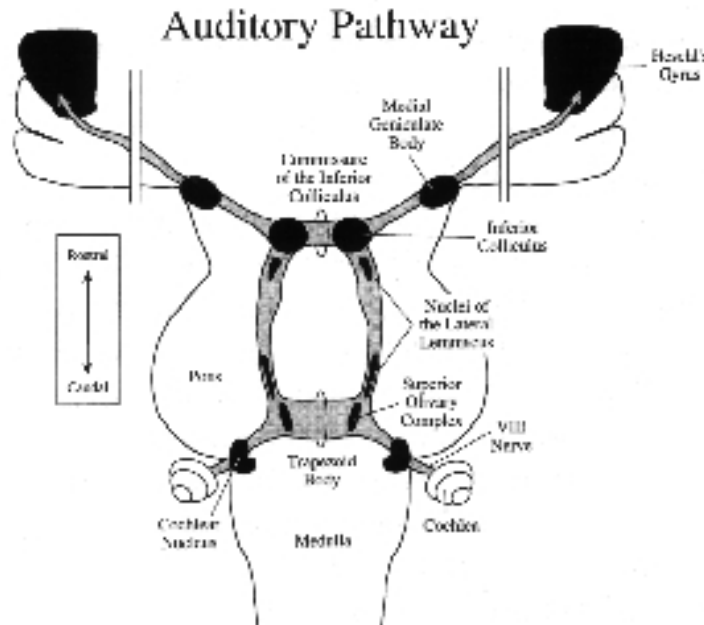


Abbildung 4.47: Schema des auditiven Verarbeitungsweges im menschlichen Gehirn von der Hörschnecke (Cochlea) bis zum primären auditiven Kortex (Heschl'scher Gyrus; Gyrus temporalis). Grafik aus [MB99], ©1999 Springer, Berlin.

Zunächst stellt sich bei auditiven fMRI Experimenten immer das Problem, wie der Einfluss der akustischen Geräuschkulisse eines MR minimiert werden kann. Heutige Hochfeld-MR-Systeme arbeiten ausschließlich mit supraleitenden Magneten, deren Spulen mit flüssigem Helium gekühlt werden, um den supraleitenden Effekt zu erreichen. Eine Heliumpumpe direkt über dem MR sorgt für den benötigten Druck, verursacht dabei aber ein permanent pulsierendes Geräusch. Noch größeren Einfluss hat das Schalten der Gradientenspulen während der Auslesephase. Letzteres erzeugt ein hochfrequentes Geräusch mit einer Stärke von 118 bis 134 dB [RM98], das auch durch die für akustische Experimente verwendeten Kopfhörer hörbar bleibt. Da man für die fMRI schnelle und sehr starke Gradientenimpulse verwendet, tritt dieses Problem besonders stark bei Gradienten-Echo EPI Sequenzen auf. Das Schwingen der Spulen überträgt sich auch auf die gesamte Konstruktion und den Patiententisch. Diese Störquellen überlagern alle auditiven Stimuli. Zum einen führt dies zu einer Maskierung des Stimulus [ETLW98] [vdMCDB98], zum anderen hebt es die hämodynamische Grundlinie (Baseline), wodurch das SNR eines auditiven Stimulus absinkt, da sich die Neuronen des auditiven Systems nicht in einem Ruhezustand befinden [SBS97] [BWH⁺98] [ETLW98] [TELW98] [UBYea98]. Als weiteres Problem ergibt sich mit zunehmender Aquisitionsrate,

dass der von der zu untersuchenden Person akustisch wahrnehmbare Frequenzbereich verringert wird [SJGR⁺97] [ETLW98].

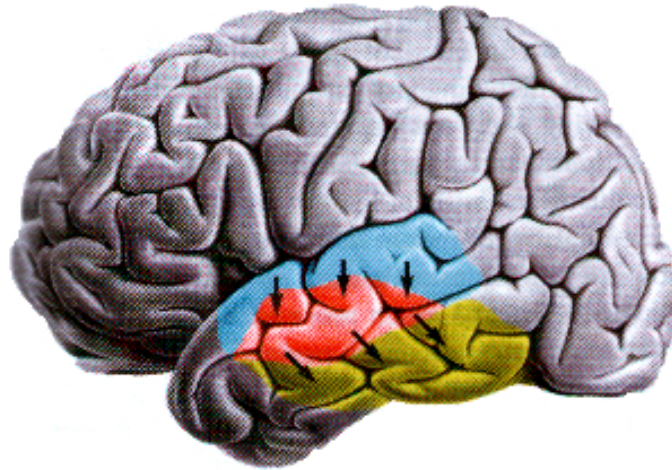


Abbildung 4.48: Hypothetisches Modell der Spracherkennung im linken temporalen Lobulus. Auditive Signale fließen von dorsal nach ventral durch den superioren temporalen Gyrus (STG; blau) zur frühen auditiven Verarbeitung, weiter zum superioren temporalen Sulcus (STS; rot) zur phonetischen Mustererkennung und schließlich zur ventrolateralen lexikalisch-semantischen Verarbeitung (gelb). Grafik aus [MB99], ©1999 Springer, Berlin.

Um diese Störung zu minimieren, haben sich zwei Strategien etabliert. Zum einen kann man eine Sequenz verwenden, deren Auslesephase für alle Schichten am Anfang einer TR gebündelt wird, anstatt eine gleichmäßige Anregungsverteilung für jede Schicht über der TR-Zeit zu verwenden (Abb. 4.49). Dies bewirkt eine Pause zwischen den Auslesephasen zweier TR-Zeiten, die zum Einspielen eines akustischen Stimulus genutzt werden kann [BZH⁺98] [ETLW98] [ETLW99]. Der Nachteil dieses Verfahrens ist die nur sehr kurze Einspielzeit des Stimulus. Verlängert man diese, also die TR-Zeit, verlängert sich die gesamte Messzeit, reduziert sich die Effizienz des Paradigmas [FZJ⁺99] und die homogene Anregung der Protonenspins zwischen zwei TR-Zeitpunkten geht verloren, wodurch sich Signalunterschiede zwischen den TR-Zeitpunkten ergeben. Mit kurzen Einzelreizen, die in die Pausen passen, bietet sich die ereigniskorrelierte fMRI (efMRI) für solche Sequenzen an [Buc98]. Auch hier ist der Nachteil, dass die Dauer der fMRI Untersuchung wegen der größeren Anzahl von Einzelreizen für Patienten zu lang wird. Bei längeren Untersuchungen nimmt auch die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsartefakten zu, die die Untersuchung unbrauchbar machen können.

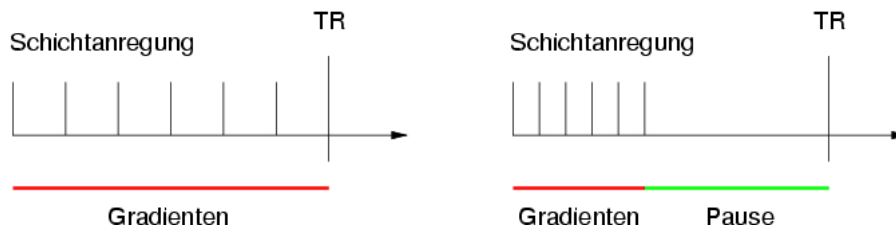


Abbildung 4.49: **Links:** Gleichmäßige Verteilung der Schichtanregungen, wodurch über die gesamte TR-Zeit Auslesegradienten geschaltet werden. **Rechts:** Cluster von Schichtanregungen zu Beginn der TR. Hier ergibt sich eine Pause ohne Störgeräusche der Auslesegradienten.

Zum anderen kann man durch eine bessere Isolierung der Kopfhörer und eine an das MR und das akkustische System angepasste Verstärkung des Stimulus eine deutliche Verbesserung erreichen. Zu diesem Zweck wurde speziell für das Philips Forschungs-MR eine Verstärker- und Lautsprecherkombination mit isolierten Kopfhörern vom Lehrstuhl für Technische Akustik der RWTH Aachen entwickelt (siehe Anhang Abb. A.2). Selbst mit optimaler Audiostimulationsausrüstung bleibt die Geräuschkulisse ein Hindernis für auditive Experimente, auch weil bei komplexeren kognitiven Experimenten, wie der auditiven Verarbeitung komplexer Sprachstimuli, immer, im Vergleich zu motorischen Experimenten, eine insgesamt geringere Signalausbeute erzielt wird.

4.2.1 Experimentelles Design

Im folgenden Experiment wird eine Aktivierung der unteren Ebenen des auditiven Systems (Abb. 4.47, dem primären auditiven Kortex (Heschl'scher Gyrus) initiiert. Zur weiteren Sprachverarbeitung werden dann Regionen zur lexikalischen und semantischen Verarbeitung aktiviert, u.a. auch das Broca Areal. Der Proband soll zufällig verteilte deutsche Wörter von Pseudowörtern durch Knopfdruck (siehe Anhang Abb. A.1) unterscheiden, in Anlehnung an Untersuchungen von Binder [BFH⁺97] für den amerikanischen Sprachraum. Die Pseudowörter sind hierbei rückwärts abgespielte deutsche Wörter, die ein zu normalen Wörtern ähnliches Frequenzspektrum besitzen [ZHD⁺00]. Als Leistungskontrolle dienen die per Knopfdruck richtig beantworteten Schlüsselwörter (deutsche Wörter). In der Kontrollbedingung erfolgt keine auditive Stimulation. Sechs Ruhe/Kontroll- und Aktivierungsepochen wechseln einander nach 44 Sekunden ab (Abb. 4.4).

4.2.2 Klinische Bedeutung

Das beschriebene Paradigma ist der phonologisch-lexikalische Teil einer Sequenz von drei auditiven Paradigmen zur Klang-, Phonologie- und Semantikverarbeitung, die am Lehr- und Forschungsgebiet für Neurolinguistik von Dr. med. R. Zahn und

Professor W. Huber für die Therapiekontrolle bei aphasischen Patienten verwendet wird. Man spricht von einer Aphasie, hervorgerufen z.B durch einen Schlaganfall, Tumor oder ein Schädelhirntrauma, bei einer Beeinträchtigung des Sprachsystems. Sprachabhängige Leistungen wie Lesen, Schreiben, Sprachverständnis oder Rechnen sind ebenfalls oft ganz oder teilweise stark beeinträchtigt. Je nach Schwere und Art der Schädigung kann durch Sprachtherapie eine Reorganisation der verlorenen Funktion erreicht werden. Zur Bestimmung der nicht-betroffenen Areale und später zur Therapiekontrolle kann die fMRI verwendet werden.

4.2.3 Auswertung von Proband p0170

Die fMRI Untersuchung wurde mit einem männlichen 45-jährigen Probanden durchgeführt. Zur Bildaquisition wurde eine Gradienten-Echo Sequenz mit einer Multi-Shot Echo Planar Auslesetechnik mit axialer Schichtführung verwendet (TR 4000ms, TE 40ms, FOV 256mm², Bildmatrix 64 × 64 × 15, 66 Dynamiken, anisotrope Voxelauflösung 4 × 4 × 7mm³). Der Proband wurde, wie in 4.2.1 beschrieben, auditiv stimuliert und reagiert auf korrekte deutsche Wörter mit Knopfdruck (vgl. Abb. A.1, rechts).

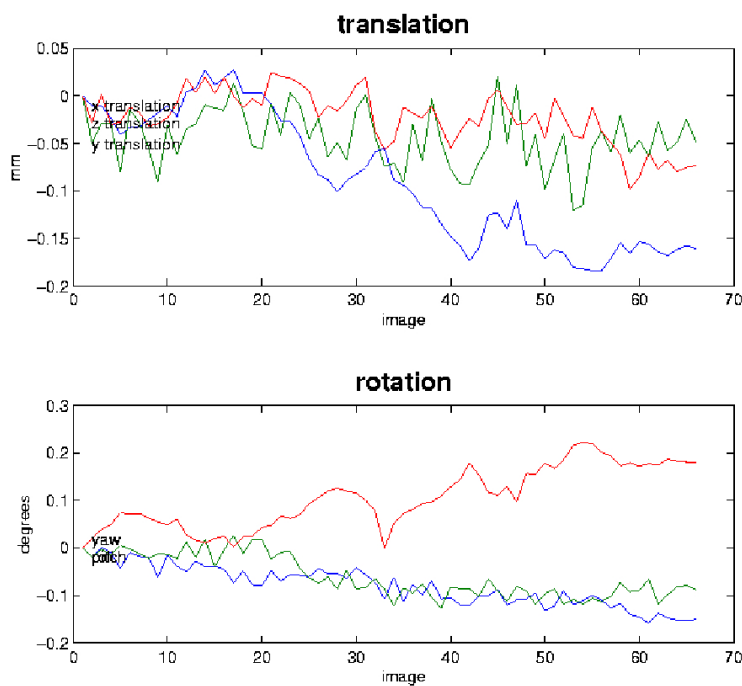


Abbildung 4.50: **Bewegungskorrektur:** Graph der 3D Transformationsparameter (Translation und Rotation) nach Festkörper (rigid body) Koregistrierung (vgl. 3.1.1) zwischen dem ersten Volumen als Referenz und jedem weiteren Volumen des Scans von Proband p0170.

Fünfzehn axiale Schichten, die das gesamte Gehirn (ohne Kleinhirn) abdecken, sind aquiriert worden. Zur Vorverarbeitung gehörte die Bewegungskorrektur (Abb. 4.50), die Transformation in den MNI-Normalraum und die räumliche Glättung mittels 3D-Gaussfilter. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der neurologischen Konvention (Links ist Links). Aus den so vorverarbeiteten Volumen der Zeitreihe (Abb. 4.51) sind diejenigen Schichten ausgewählt worden, in denen die für die primäre auditive Verarbeitung verantwortlichen Areale (Heschl'scher Gyrus und Broca Areal) liegen.

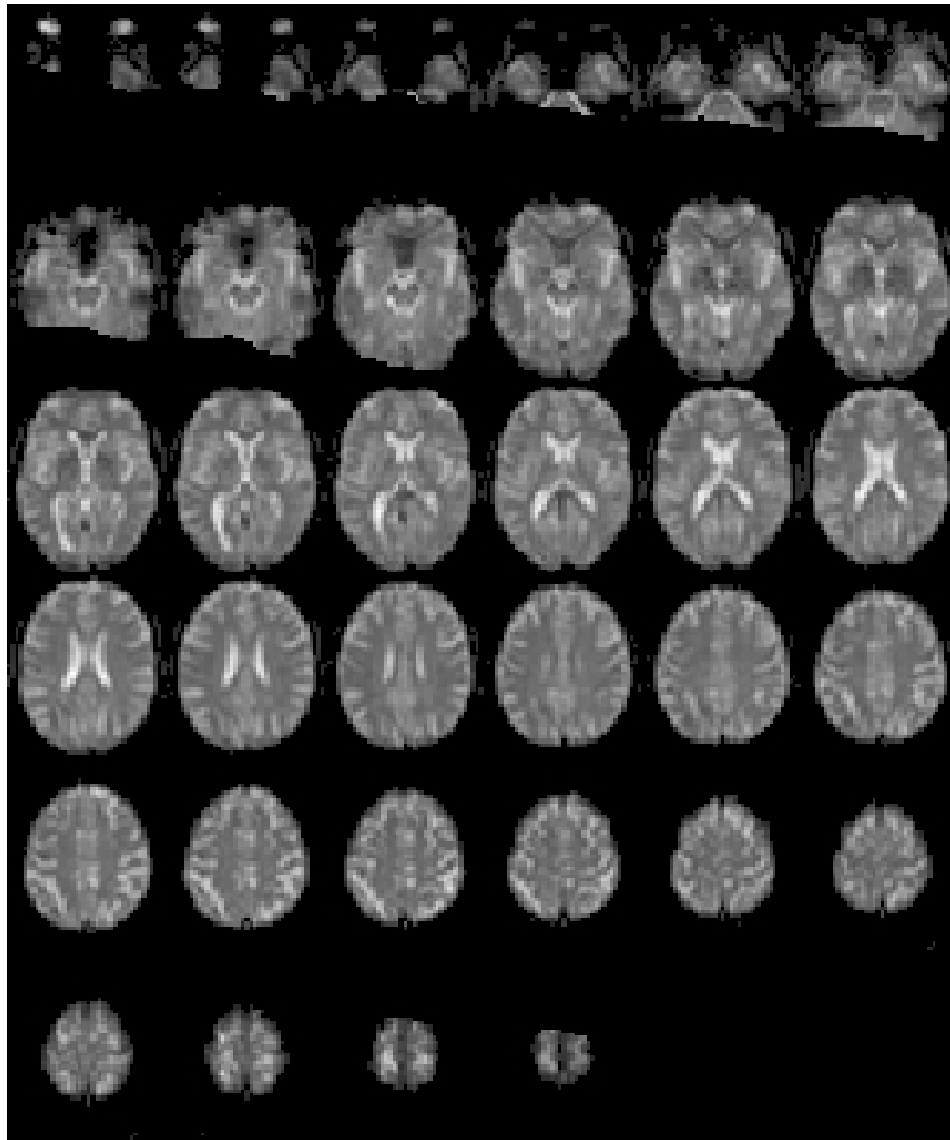


Abbildung 4.51: Axiale Ansicht alle Schichten eines Volumens der MR Aufnahmen. Die Schichten sind hintergrundbereinigt, bewegungskorrigiert und mit einer Voxelauflösung von $4mm^3$ in den MNI Raum transformiert (normalisiert).

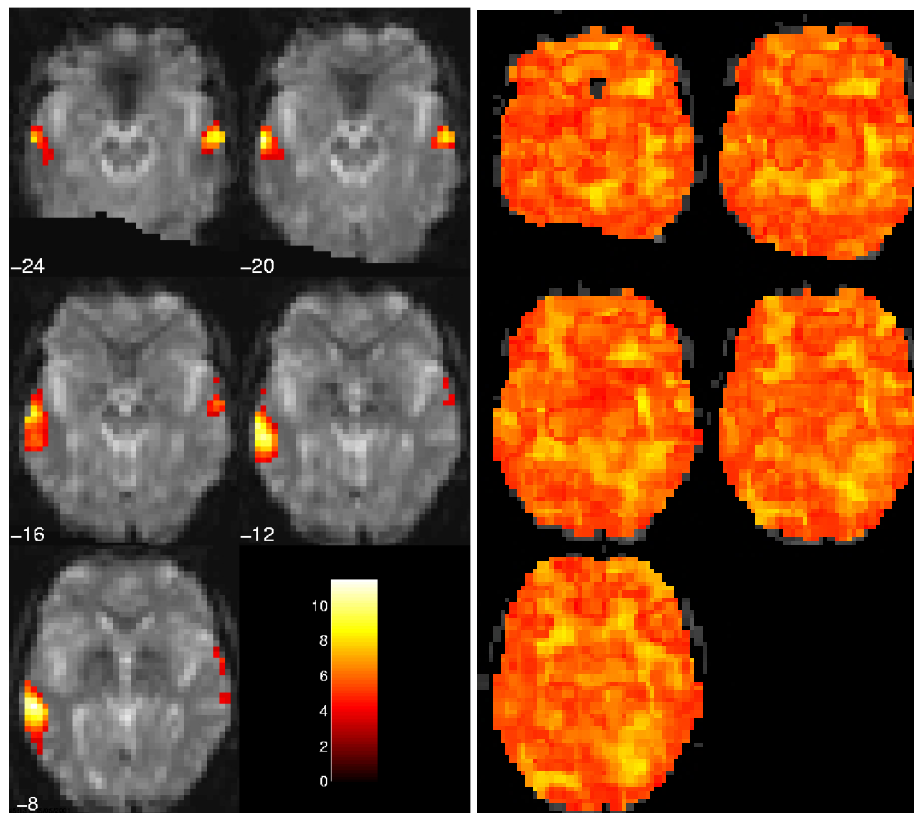


Abbildung 4.52: Auswahl der Schichten nach Talairach [TT88], die den primär auditiven Kortex beinhalten. **Links:** Überlagerung der Voxel, die eine starke Korrespondenz zum Aufgabenparadigma (Abb. 4.4) aufweisen (t -Test, SPM99). **Rechts:** Zeitlich geglättete Autokorrelationskarte der ausgewählten Schichten, die als Gewichtung zum Training des Neuronalen Netzwerks verwendet wird. Im Vergleich mit dem SPM Ergebnis fällt die stärkere Gewichtung von anderen Regionen, als von den zu erwartenden, auf.

Zum Vergleich mit der modellfreien SOM ist auch hier wieder das t -Test Ergebnis in jedem Voxel ($\text{SPM}\{T\}$) und die für die SOM verwendete Autokorrelationsgewichtung (Abb. 4.52) der ausgewählten Schichten dargestellt (Abb. 4.52). Die deutlich undifferenziertere Autokorrelationsgewichtung ist durch das insgesamt schwächere SNR bei komplexen kognitiven Aufgaben bedingt. Eine Gewichtung mittels $\text{SPM}\{F\}$ (Abb. 4.64) kann bei solchen Experimenten geeigneter sein, da hier der gegenüber der AKF stringenter Varianztest zwischen Ruhe/Kontroll- und Aufgabenphase berechnet wird. Beide Gewichtungsfunktionen sind im Nachfolgenden miteinander am selben Datensatz verglichen worden.

Volumen-SOM - Autokorrelationsgewichtung

Wie schon im vorherigen Abschnitt ist eine 6×4 SOM mit allen Zeitreihen der ausgewählten Schichten trainiert worden (Abb. 4.53). In den Abbildungen 4.54 bis 4.58 sind die klassifizierten Voxel nach dem Quantisierungsfehler eingefärbt und mit den Schichtaufnahmen überlagert. Trotz der uneinheitlichen Gewichtung mittels Autokorrelationsfunktion ist eine klare Differenzierung zwischen *Aktivierung* und *Baseline* erkennbar. In der rechten Hälfte der Karte sind Zeitreihenmuster repräsentiert, die dem Aufgabenparadigma folgen. Der Kernbereich der *Aktivierung* liegt im primär auditiven Kortex, getrennt für beide Hemisphären in der SOM abgelegt. Der Kernbereich der linken Hemisphäre ist in Neuron 6, der der rechten Hemisphäre in Neuron 24 repräsentiert. Die unterschiedlichen Signalantworten beider Hemisphären stehen im Einklang mit der bekannten Hemisphärendominanz (meist ist die linke Hemisphäre sprachdominant) bei auditiver Verarbeitung [BFH⁺97].

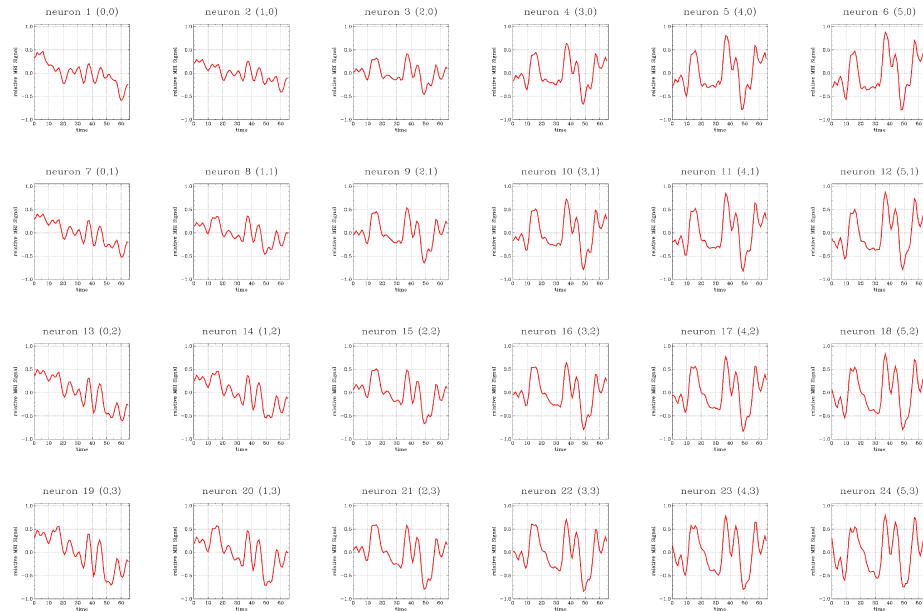


Abbildung 4.53: **6×4 Neuronen Volumen-SOM (6221 Voxel):** In der rechten Hälfte der SOM sind die aktivierten Zeitreihen während des Trainings abgelegt worden. Sonst zeigen sich nur *Baseline*. *Deaktivierungen* sind nicht zu finden.

Tabelle 4.8 zeigt die Voxel und Neuronen Verteilung in der SOM, die nach Merkmalsklassen in der Tabelle 4.9 zusammengefasst sind. Bei Sprachparadigmen muss eine Hemisphärendominanz zu finden sein, daher sind die Klassen in *linke* und *rechte* Hemisphäre und *Baseline* aufgeteilt. Hier scheint eine leicht linkshemisphärische Sprachdominanz (8,8%) vorzuliegen, wie gut in Tabelle 4.9 ersichtlich ist.

4.2. AUDITIVE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

Die SOM zeigt trotz der unspezifischen Autokorrelationsgewichtung eine überwiegende Ausbildung der Aktivierungsmuster (16 Neuronen). Vergleicht man das Voxel/Neuronen Verhältnis, so zeigt sich, dass die Aktivierungsmuster eine sehr starke Ausprägung in der Karte aufweisen und *Baseline* (84,4% aller Voxel) sich nur in 8 Neuronen befindet.

Neuron	Voxel	Voxelanteil	μ_{QE}	σ_{QE}^2
1	534	8,58%	3,203	1,808
2	862	13,86%	2,249	0,632
3	196	3,15%	2,540	1,623
4	31	0,50%	3,167	5,632
5	35	0,56%	4,739	8,729
6	71	1,14%	4,076	5,083
7	200	3,21%	2,296	1,156
8	292	4,69%	1,950	0,703
9	37	0,59%	1,930	1,203
10	10	0,16%	2,536	0,841
11	7	0,11%	4,219	4,706
12	33	0,53%	4,825	3,921
13	1243	19,98%	2,782	1,459
14	268	4,31%	1,944	0,860
15	106	1,70%	1,941	1,196
16	20	0,32%	2,571	2,589
17	12	0,19%	3,550	3,075
18	7	0,11%	3,254	4,181
19	1257	20,21%	3,371	2,611
20	592	9,52%	2,854	2,485
21	210	3,38%	2,787	2,071
22	41	0,66%	2,339	1,637
23	26	0,42%	2,943	1,851
24	131	2,11%	3,525	2,259

Tabelle 4.8: Trainingsergebnis aller 6221 Voxel mit der SOM in Abbildung 4.53, aufgeteilt nach Anzahl der Voxel, Voxelanteil und Mittelwert (μ_{QE}) und Varianz (σ_{QE}^2) des mittleren Quantisierungsfehlers zwischen allen klassifizierten Voxeln des Neurons und dem Referenzvektor des Neurons.

	Aktivierung (L)	Aktivierung (R)	Baseline
SOM-Neuronen	15-17,21-24	3-6,9-12,18	1,2,7,8,13,14,19,20
Neuronenanzahl	7 (29,2%)	9 (37,5%)	8 (33,3%)
Voxelanzahl	546 (8,8%)	427 (6,9%)	5248 (84,4%)
Voxel/Neuronen	78	48	656
mittlerer QE	2,81	3,48	2,58

Tabelle 4.9: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der mit Autokorrelation gewichteten Volumen-SOM (Abb. 4.53).

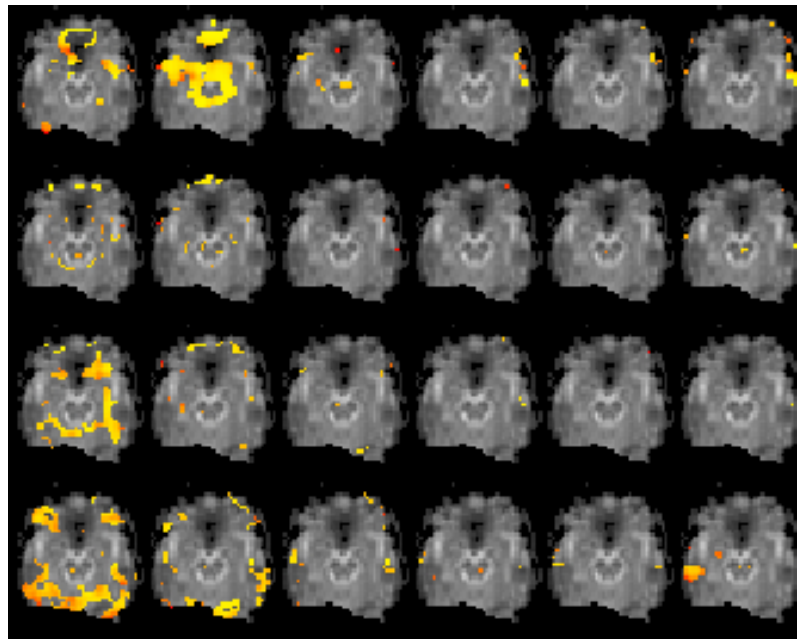


Abbildung 4.54: **Schichtebenen -24:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.53

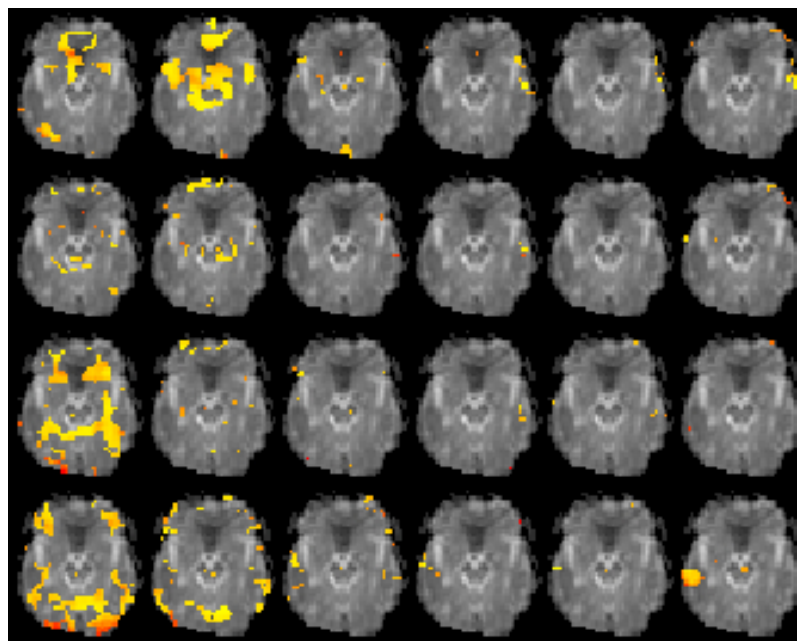


Abbildung 4.55: **Schichtebenen -20:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.53

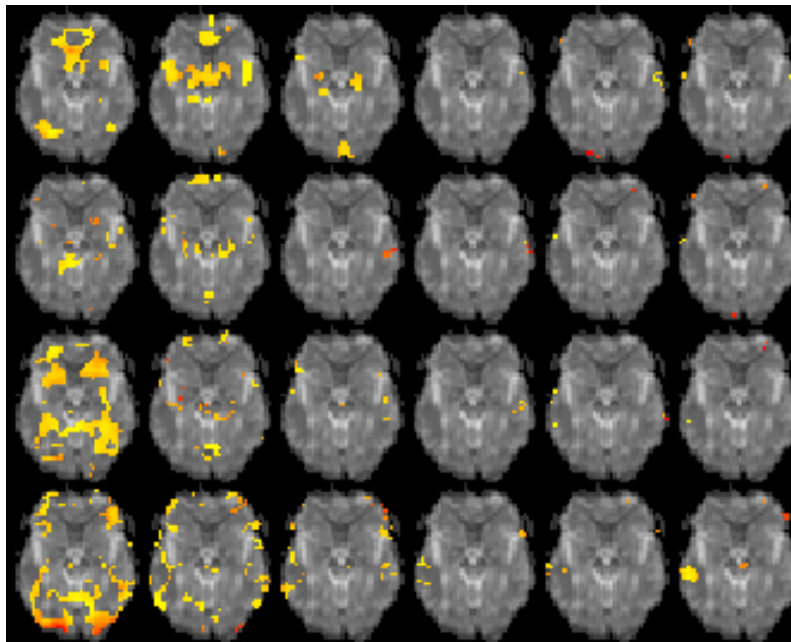


Abbildung 4.56: **Schichtebenen -16:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.53

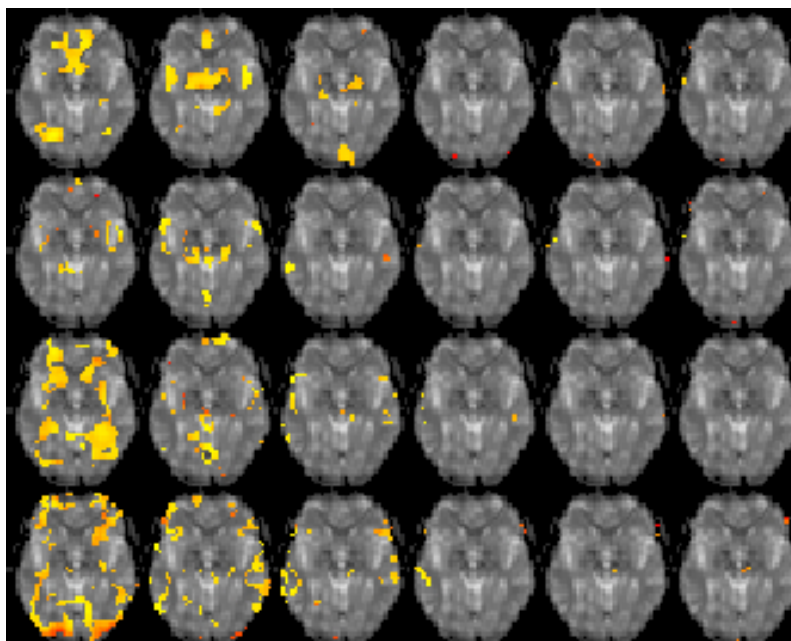


Abbildung 4.57: **Schichtebenen -12:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.53

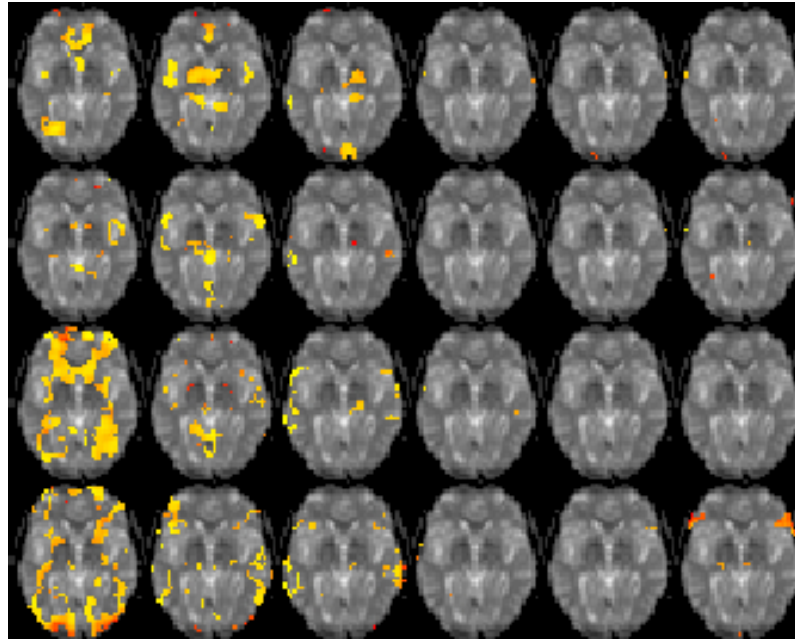


Abbildung 4.58: **Schichtebenen -8:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.53

Schichten-SOM - Autokorrelationsgewichtung

Auch bei diesem Probanden ist wieder eine schichtweise Untersuchung vorgenommen worden, bei der für jede Schicht eine 5×3 Neuronen SOM berechnet wurde. Ziel ist, eine feinere Interpretation des Ergebnisses zu erreichen. In Schichtebene -24 (Abb. 4.59) ist im Vergleich zur Volumenkarte eine weitere Ausprägung der Aktivierungsmerkmale zu erkennen. In Neuron 1 tritt jetzt das Broca Areal in der linken Hemisphäre isoliert hervor, bedingt durch die größere Kapazität der Karte. Der primär auditive Kortex der rechten Hemisphäre ist in den Neuronen 2, 3, 4 und 7 abgelegt, die linke Hemisphäre in den Neuronen 8, 11, 12 und 13. Im Weiteren sind die Ergebnisse direkt bei den Abbildungen 4.59 bis 4.63 zu finden. Die Schichten -24 bis -16 zeigen eine klare Differenzierung der Merkmale, die bei beiden höheren Schichten enthalten sind, sie zeigen jedoch nur noch ein geringes BOLD-Signal, da die aktivierten Regionen verlassen werden.

4.2. AUDITIVE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

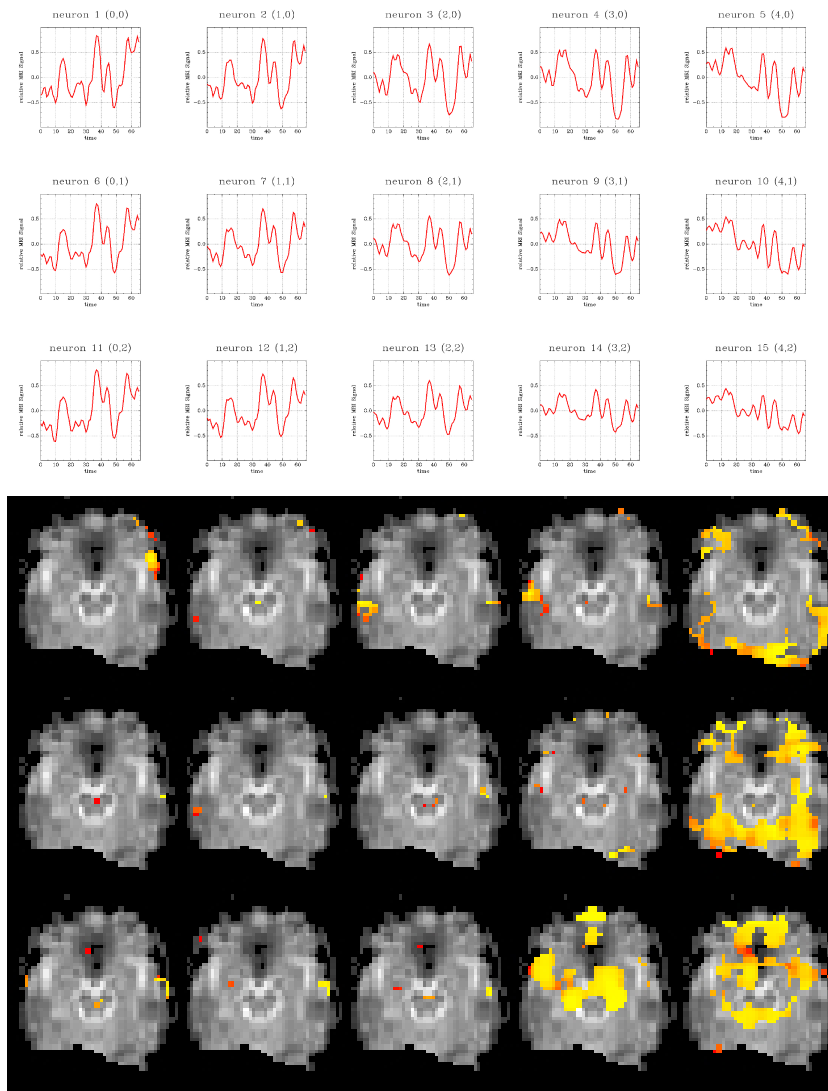


Abbildung 4.59: **Schichtebene -24 (1061 Voxel)**: Neuron 1 enthält die Voxel des aktivierten Broca Areals. Weitere Aktivierungen sind in den Neuronen 2, 3, 4 und 7 (linker auditiver Kortex) und in den Neuronen 8, 11, 12 und 13 (rechter auditiver Kortex) zu erkennen. Erwartungsgemäß zeigt sich durch die geringere Anzahl an Voxeln beim schichtweisen Training eine feinere Differenzierung. Bisher zusammengefasste Merkmale werden nun separat klassifiziert - offensichtlich ein wesentlicher Informationsgewinn.

KAPITEL 4. ANWENDUNGSBEISPIELE DER FMRI BILDVERARBEITUNG

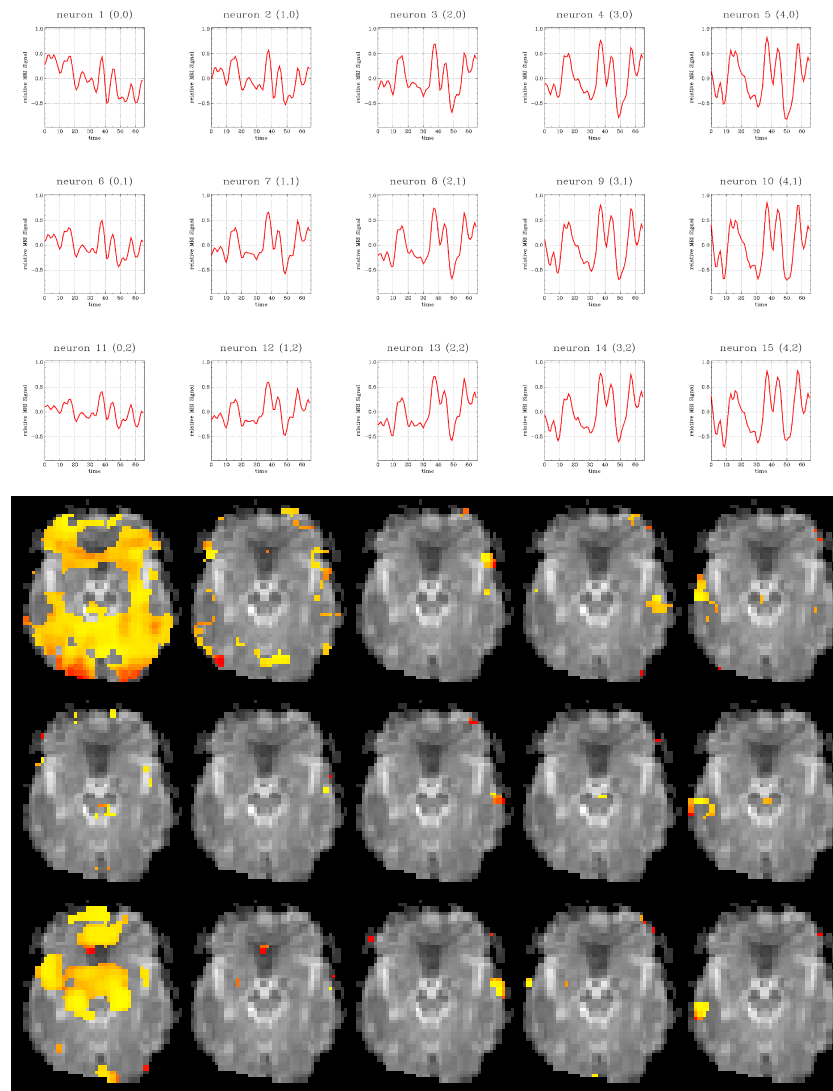


Abbildung 4.60: **Schichtebene -20 (1216 Voxel)**: Neuron 3 repräsentiert hier die Voxel des Broca Areals, die Neuronen 4, 8 14 und 13 repräsentieren den rechten auditiven Kortex und die Neuronen 5, 10, 14 und 15 den linken auditiven Kortex. Im Vergleich mit der vorherigen Schicht sind die Signalcharakteristika der drei Regionen sehr ähnlich geblieben. Neuronen 5 und 10 zeigen, wie der BOLD Effekt vom Kernbereich wegläuft, der in Neuron 15 mit schwächerem Signal repräsentiert ist.

4.2. AUDITIVE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

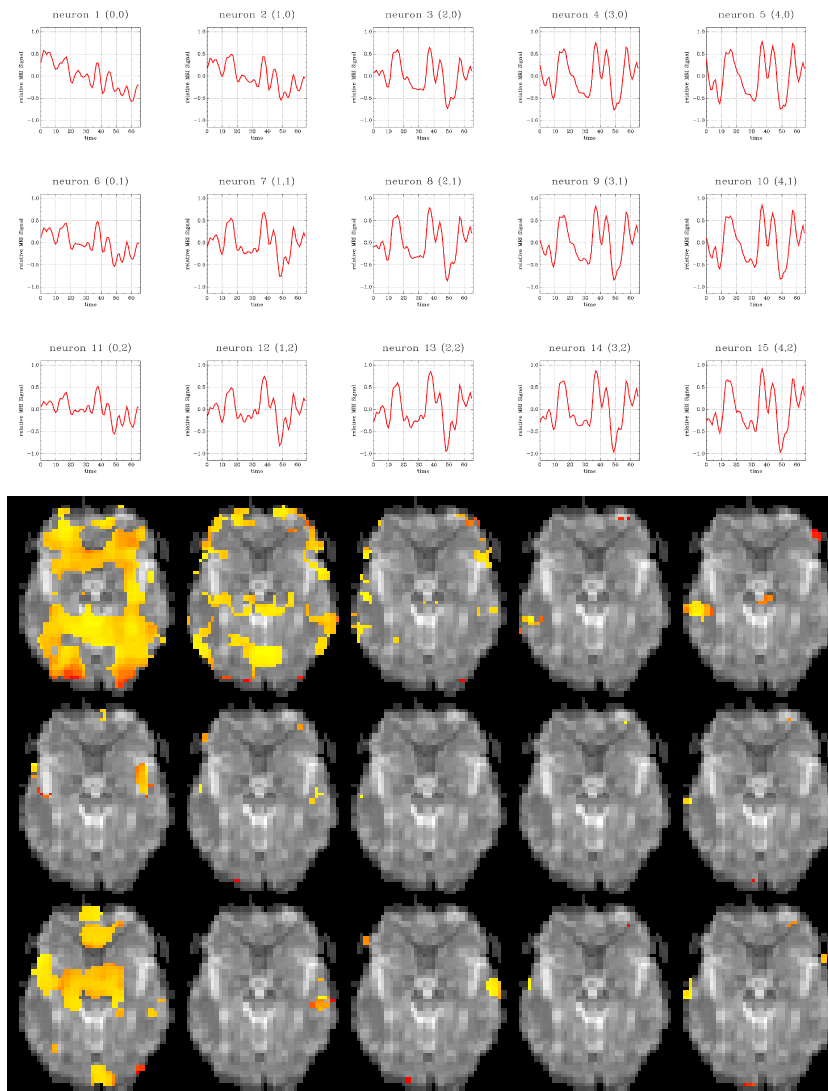


Abbildung 4.61: **Schichtebene -16 (1281 Voxel)**: Diese Schicht ist wieder mit der vorherigen vergleichbar: Neuron 3 Broca Areal, Neuronen 4, 5, 8, 9, 10, 14 und 15 linker, und Neuronen 7, 12 und 13 rechter auditiver Kortex. Der linke auditive Kortex ist hier besonders stark repräsentiert.

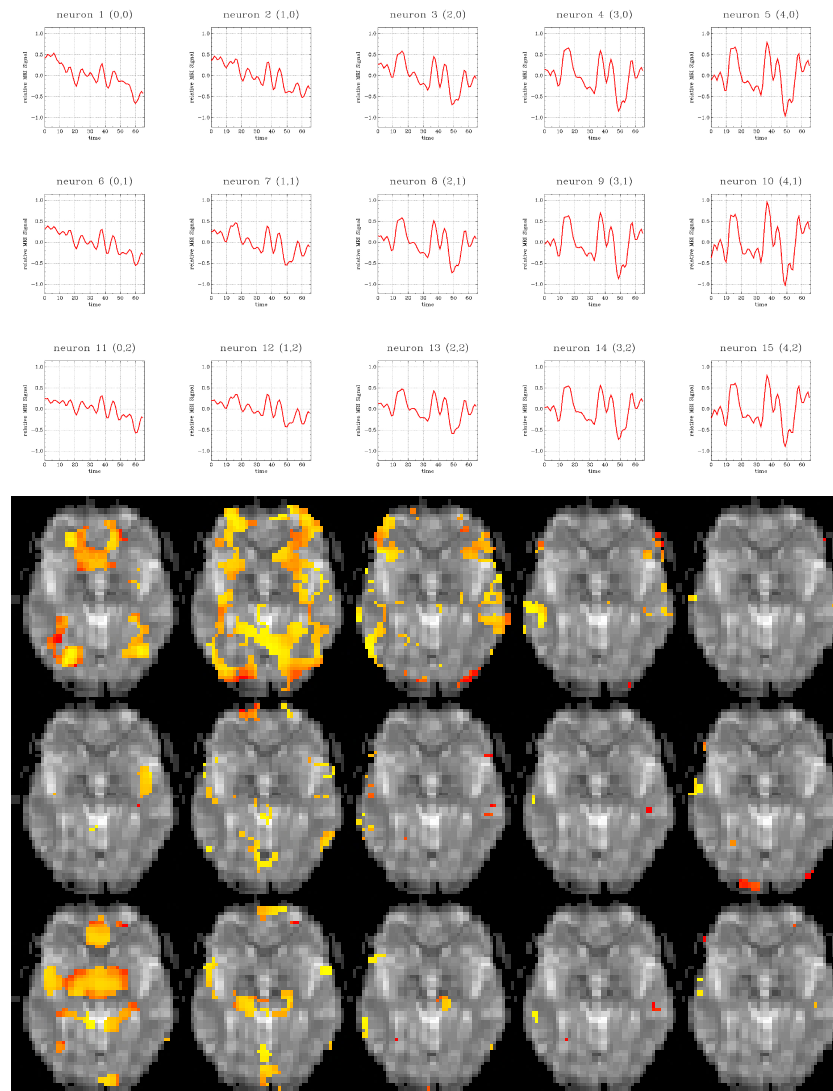


Abbildung 4.62: **Schichtebene -12 (1319 Voxel):** Zunehmende *Baseline*-Voxel zeigen das Verlassen der aktivierten Region an und verhindert so eine präzise Signaldifferenzierung, wie sie bei den unteren Schichten, im Kernbereich der *Aktivierung*, vorhanden ist. Das Broca Areal ist mit Rauschen in den Neuronen 3 und 4 noch zu erkennen, linker und rechter auditiver Kortex sind jetzt, wegen der geringeren Signalausbeute, in der Karte zusammengefallen und in den Neuroren 4, 5, 9, 10, 13, 14 und 15 zu finden.

4.2. AUDITIVE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

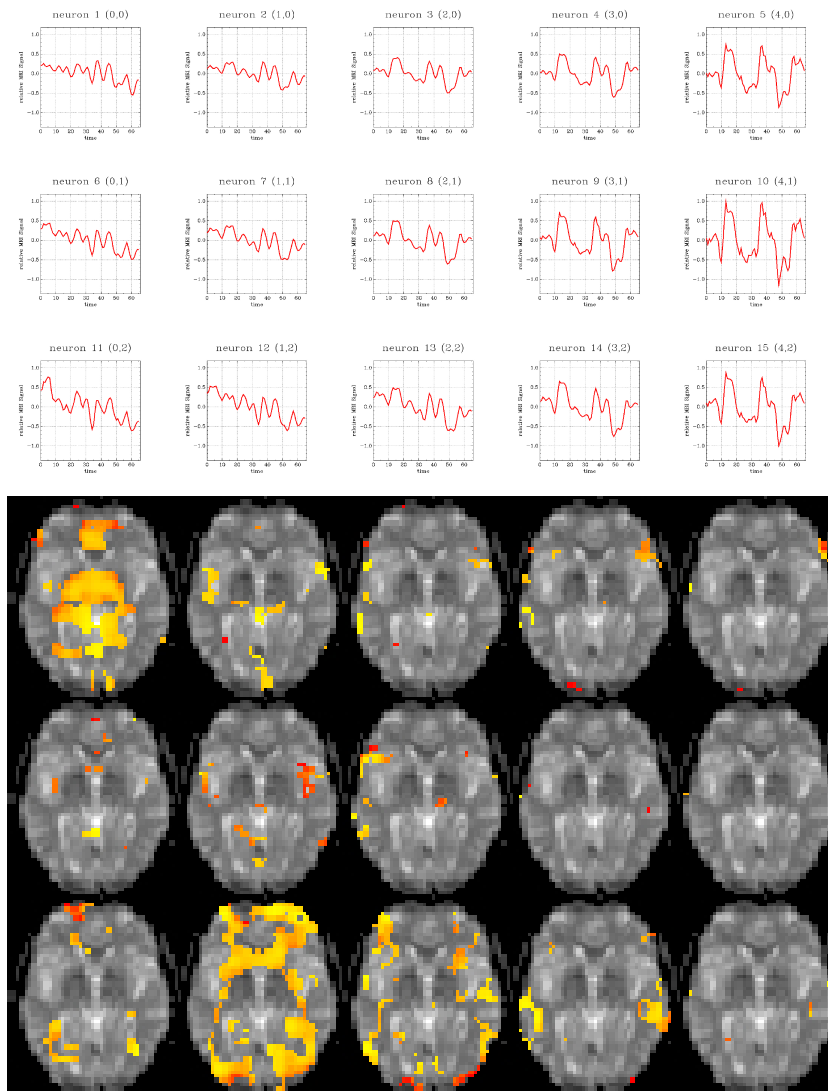


Abbildung 4.63: **Schichtebene -8 (1344 Voxel)**: Wie schon in der Schichtebene -12 sind die Merkmalsmuster im linken und rechten auditiven Kortex nicht mehr separat, sondern gemeinsam in den Neuronen 3, 4, 9, 10, 14 und 15 repräsentiert. Das Broca Areal wird auch durch die Neuronen 3, 4 und 5 klassifiziert, jedoch mit höherem Quantisierungsfehler.

Volumen-SOM - F -Wert Gewichtung

Zum Vergleich der in der Studie vorgestellten Gewichtungsfunktion, der Autokorrelationsfunktion (ACF) und dem F -Test, sind hier nun die Ergebnisse der F -Wert Gewichtung der Zeitreihen beim Training der SOM beschrieben (Abb. 4.64).

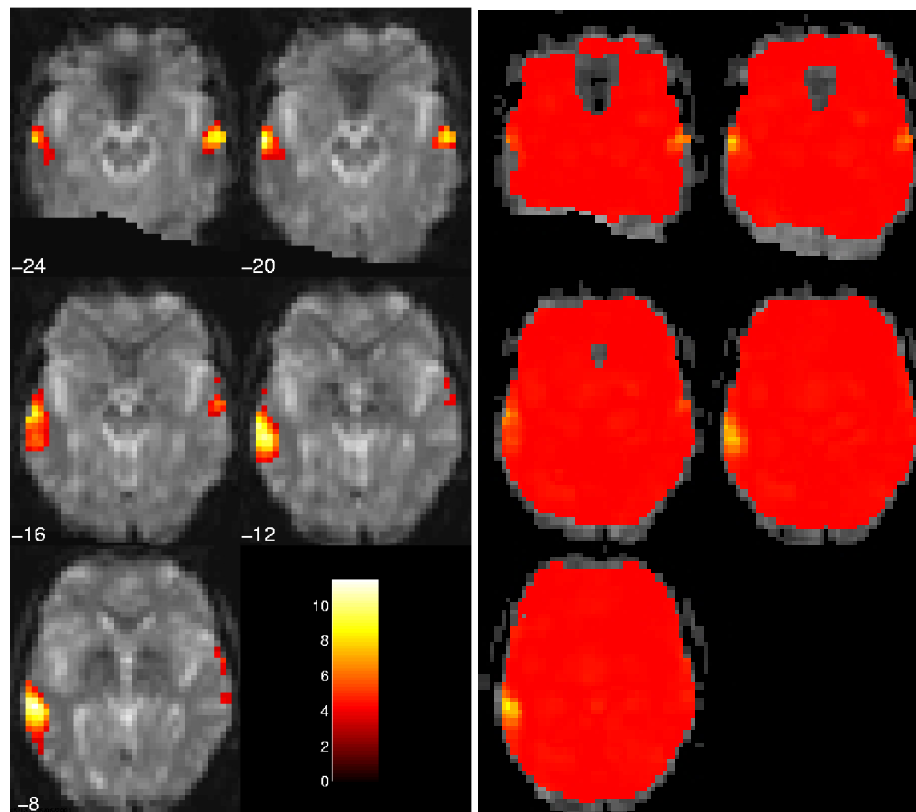


Abbildung 4.64: Auswahl der Schichten nach Talairach [TT88], die den primär auditiven Kortex beinhalten. **Links:** Überlagerung der Voxel, die eine starke Korrespondenz zum Aufgabenparadigma aufweisen (t -Test, SPM99). **Rechts:** Ergebnis des F -Tests, der ein Maß für die Varianz zwischen Ruhe/Kontroll- und Aufgabenphase ist (vgl. Abschnitt 3.2.3). Die Darstellung zeigt die Gewichtung, die zum Training der SOM verwendet wird. Von Rot: einfache Gewichtung (Faktor 1) bis Gelb: stärkste Gewichtung (Faktor 10). Stark aktivierte Regionen, die auch schon von t -Test gefunden wurden, werden so gewichtet.

Betrachtet man die mittels F -Test gewichtete und mit allen Voxeln des Volumens trainierte Neuronenkarte (Abb. 4.65), zeigt sich, dass in der linken Hälfte der Karte die Zeitreihenmerkmale zu sehen sind, die dem Aufgabenparadigma folgen. Neuron 1 beinhaltet den primär auditiven Kortex bilateral und das Broca Areal. Eine Trennung der Regionen ist auch in dieser Volumenkarte nicht vorhan-

den. Im Vergleich mit dem ACF-gewichteten Training (Abb. 4.53) zeigt sich eine Übereinstimmung in den repräsentierten Merkmalsvektoren.

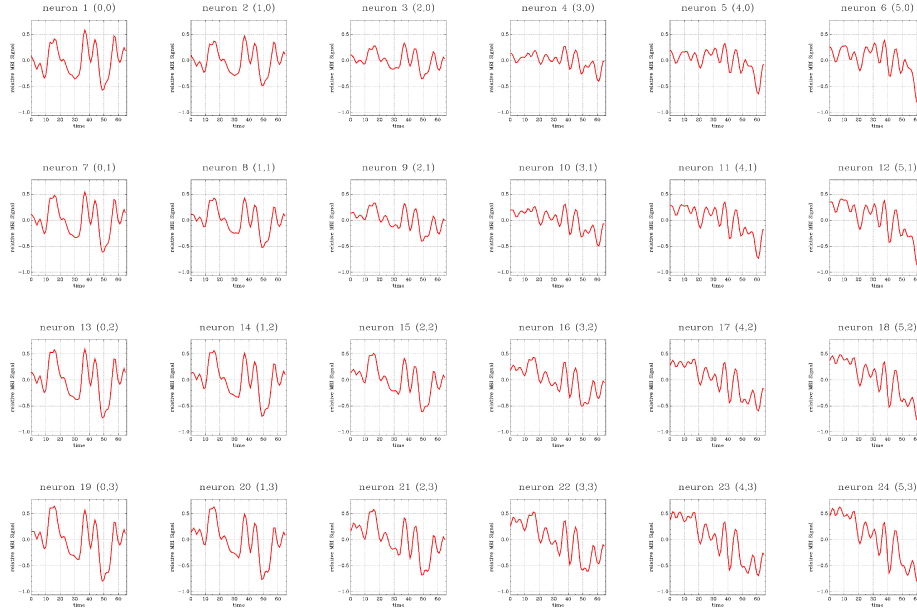


Abbildung 4.65: **6 × 4 Neuronen Volumen-SOM (6221 Voxel)**: Die Karte zeigt das Trainingsergebnis unter Verwendung aller ausgewählter und mit dem F -Wert gewichteter Voxel. In der linken Hälfte der Karte sind die zum Aufgabenparadigma korrelierten Zeitreihen zu erkennen.

Dennoch gibt es bei der Klassifikation starke Unterschiede: Das mit der ACF gewichtete Training der SOM zeigt eine Differenzierung zwischen den Hemisphären (Abb. 4.54, Neuronen 6 und 24), die in Abbildung 4.66 (Neuron 1) nicht vorhanden ist und hier nur gemeinsam repräsentiert wird. Diese Beobachtung kann in allen klassifizierten Schichten in den Abbildungen 4.66 bis 4.70 gemacht werden. Dies ist mit der geringeren Anzahl von gewichteten Voxeln erklärbar, die durch fehlende Gewichtung der *Baseline*-Voxel während des Trainings in ein kleineres Cluster gedrückt werden, bei dem auch unterschiedliche Merkmale zusammenfallen. Diese stringenter Vergabe von Neuronen in der SOM lässt sich auch anhand der Verteilung der Voxel und Neuronen (Tab. 4.10) und an den Merkmalsklassen (Tab. 4.11) belegen - die Anzahl der von *Baseline* belegten Neuronen ist mit F -Wert Gewichtung um fast 50% höher. Auch findet sich mehr *Baseline* in den Neuronen mit aktivierten Merkmalen, das aber über den QE jedes Voxels differenziert werden kann. Das Auslaufen des BOLD-Signals (vgl. Abb. 2.2) ist hier stärker als bei der ACF-Gewichtung hervorgetreten, z.B. in den Neuronen 11 und 16 (Abb. 4.66). Insgesamt sind die als aktiviert anzunehmenden Regionen mittels ACF und F -Wert Gewichtung übereinstimmend.

Neuron	Voxel	Voxelanteil	μ_{QE}	σ_{QE}^2
1	244	3,92%	4,096	4,179
2	15	0,24%	2,839	2,432
3	236	3,79%	1,721	0,815
4	398	6,40%	1,933	0,960
5	411	6,61%	2,333	1,000
6	326	5,24%	2,947	1,321
7	15	0,24%	1,861	1,319
8	25	0,40%	1,732	1,795
9	161	2,59%	1,725	0,556
10	149	2,40%	2,011	0,839
11	43	0,69%	2,473	1,591
12	305	4,90%	3,188	1,676
13	102	1,64%	3,280	2,337
14	25	0,40%	1,706	0,911
15	71	1,14%	1,901	0,833
16	280	4,50%	1,886	0,950
17	201	3,23%	1,852	0,747
18	134	2,15%	2,685	1,222
19	137	2,20%	3,137	2,747
20	199	3,20%	3,067	2,850
21	484	7,78%	2,993	3,147
22	654	10,51%	2,721	1,990
23	501	8,05%	2,581	1,542
24	1105	17,76%	3,207	2,333

Tabelle 4.10: Trainingsergebnis aller 6221 Voxel mit der SOM in Abbildung 4.65, aufgeteilt nach Anzahl der Voxel, Voxelanteil und Mittelwert (μ_{QE}) und Varianz (σ_{QE}^2) des mittleren Quantisierungsfehlers zwischen allen klassifizierten Voxeln des Neurons und dem Referenzvektor des Neurons.

	Aktivierung (L)	Aktivierung (R)	Baseline
SOM-Neuronen	1,2,7,8,13-15,19-21	3,9	4-6,10-12,16-18,22-24
Neuronenanzahl	10 (41,7%)	2 (8,3%)	12 (50,0%)
Voxelanzahl	1317 (21,2%)	397 (6,4%)	4507 (72,4%)
Voxel/Neuronen	132	199	376
mittlerer QE	2,66	1,72	2,48

Tabelle 4.11: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der F -Wert gewichteten Volumen-SOM (Abb. 4.65).

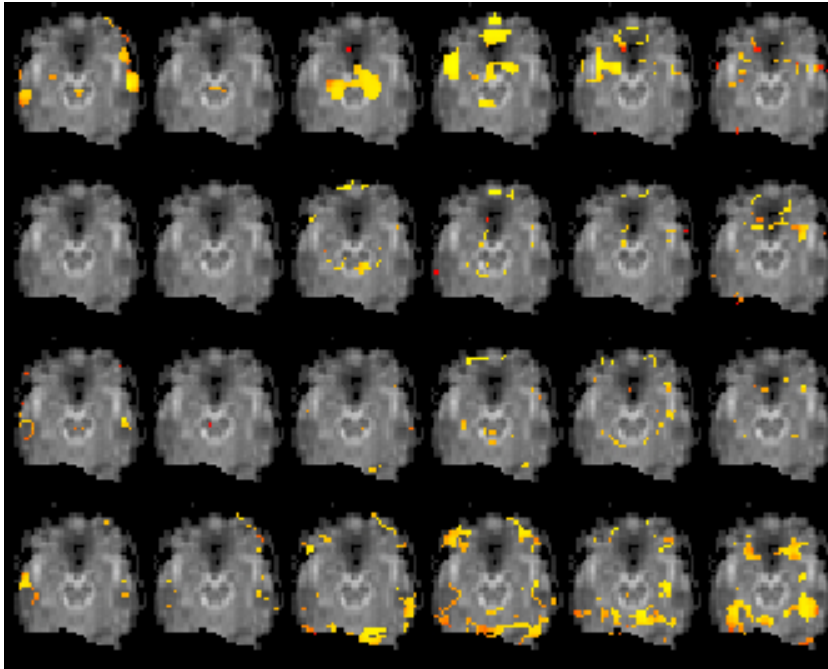


Abbildung 4.66: **Schichtebenen -24:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.65

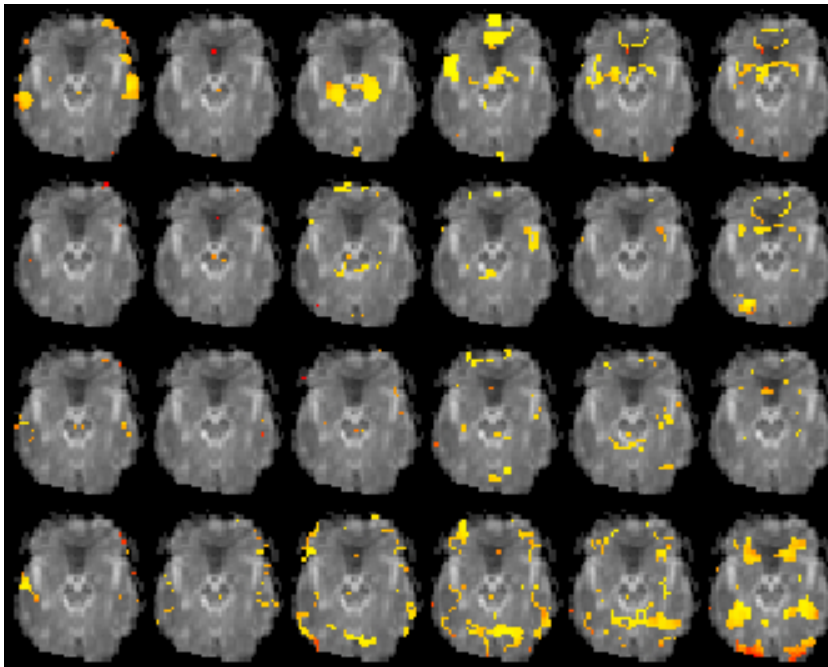


Abbildung 4.67: **Schichtebenen -20:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.65

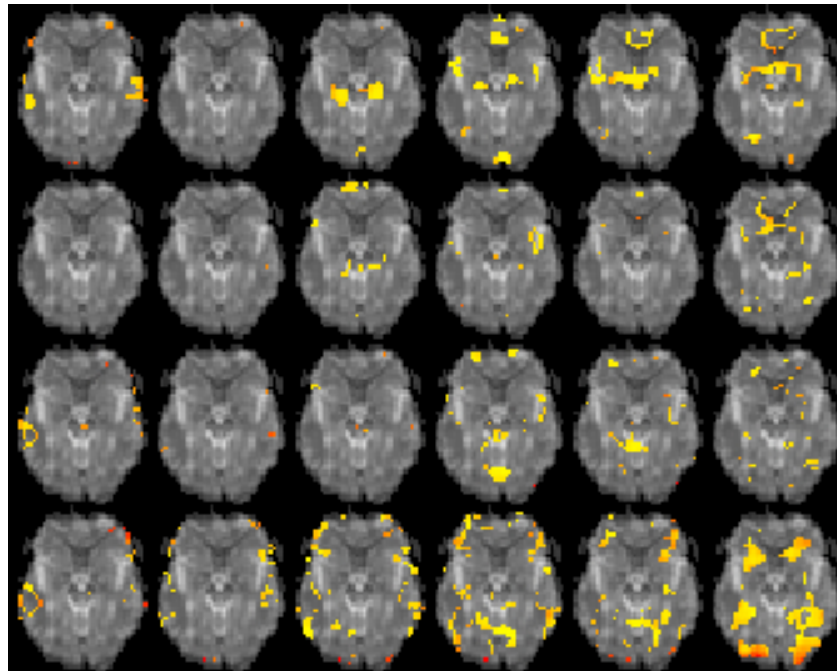


Abbildung 4.68: **Schichtebenen -16:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.65

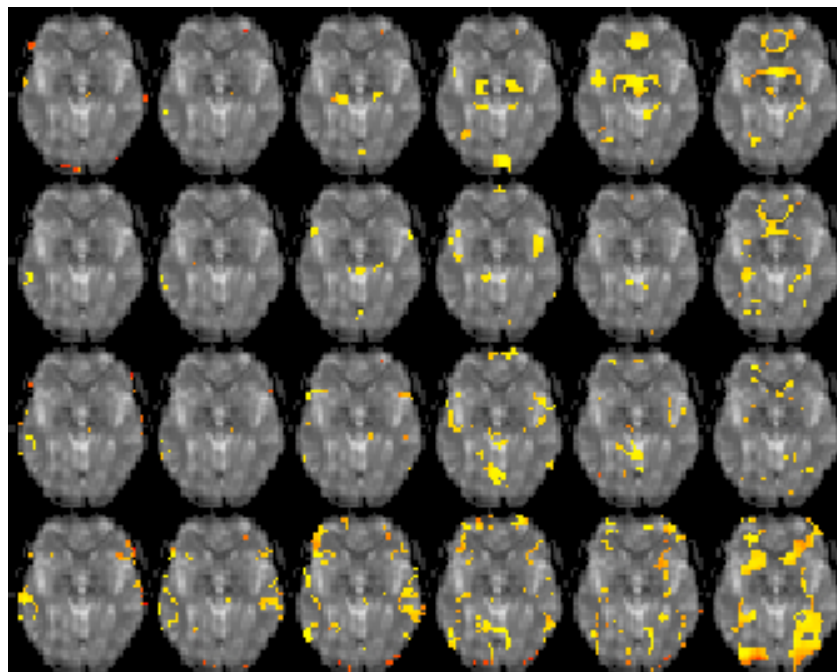


Abbildung 4.69: **Schichtebenen -12:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.65

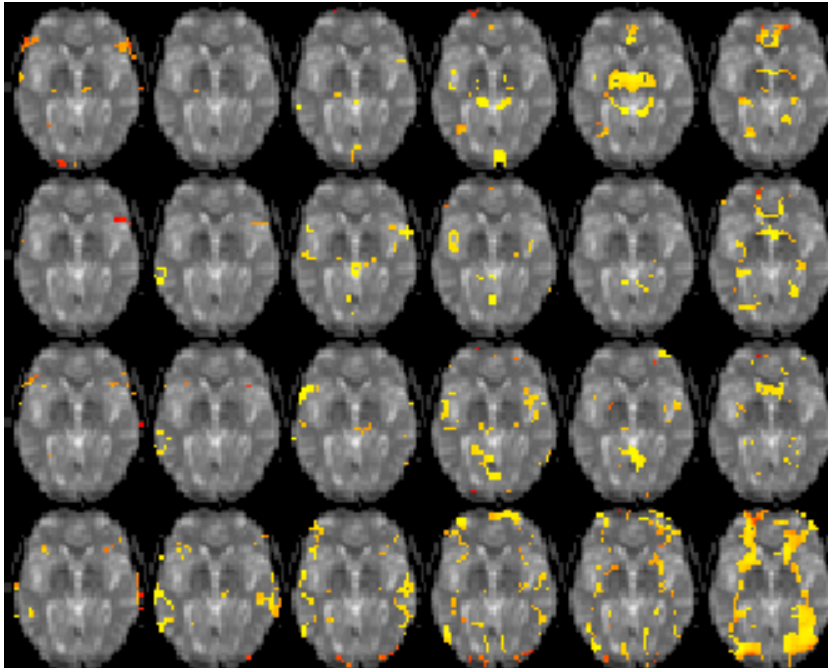


Abbildung 4.70: **Schichtebenen -8**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.65

Schichten-SOM - F -Wert Gewichtung

Beim nun folgenden schichtweisen Lernen sollte sich, wie schon bei den ACF trainierten Schichten-SOMs, eine Differenzierung der Hemisphären und des Broca Areals ergeben (vgl. Abb. 4.59). Die F -Wert Gewichtung ist jedoch sehr viel stringenter als die der ACF, wodurch sich während der Lernphase der Neuronen die Hauptmerkmalsunterschiede (globale Minima) zwischen *Aktivierung* und *Baseline* schneller separieren. Es kommt zu einer stärkeren Polarisierung zwischen diesen Merkmalsklassen, so dass sich feinere Merkmalsunterschiede innerhalb ähnlicher Merkmale (Broca, linker und rechter auditiver Kortex) nicht ausbilden können. Erst mit zunehmendem Signalunterschied und größerer Ähnlichkeit der *Baseline*-Vektoren konkurrieren auch ähnliche Aktivierungsmerkmale um die Kapazität im Netzwerk, so dass zumindestens der linke und der rechte auditive Kortex separiert werden (Abb. 4.72 und 4.73). Mit zunehmender Entfernung vom Kernbereich der *Aktivierung* in den höheren Schichten -12 und -8 ist die Signalausbeute vom BOLD-Effekt zu gering, und so fallen die aktivierten Regionen in der SOM wieder zusammen, und *Baseline* wird zum dominierenden Merkmal. Insgesamt gesehen sind die Unterschiede zwischen ACF und F -Wert Gewichtung jedoch eher gering. Beide Gewichtungen liefern kongruente Regionen für die *Aktivierung*.

KAPITEL 4. ANWENDUNGSBEISPIELE DER FMRI BILDVERARBEITUNG

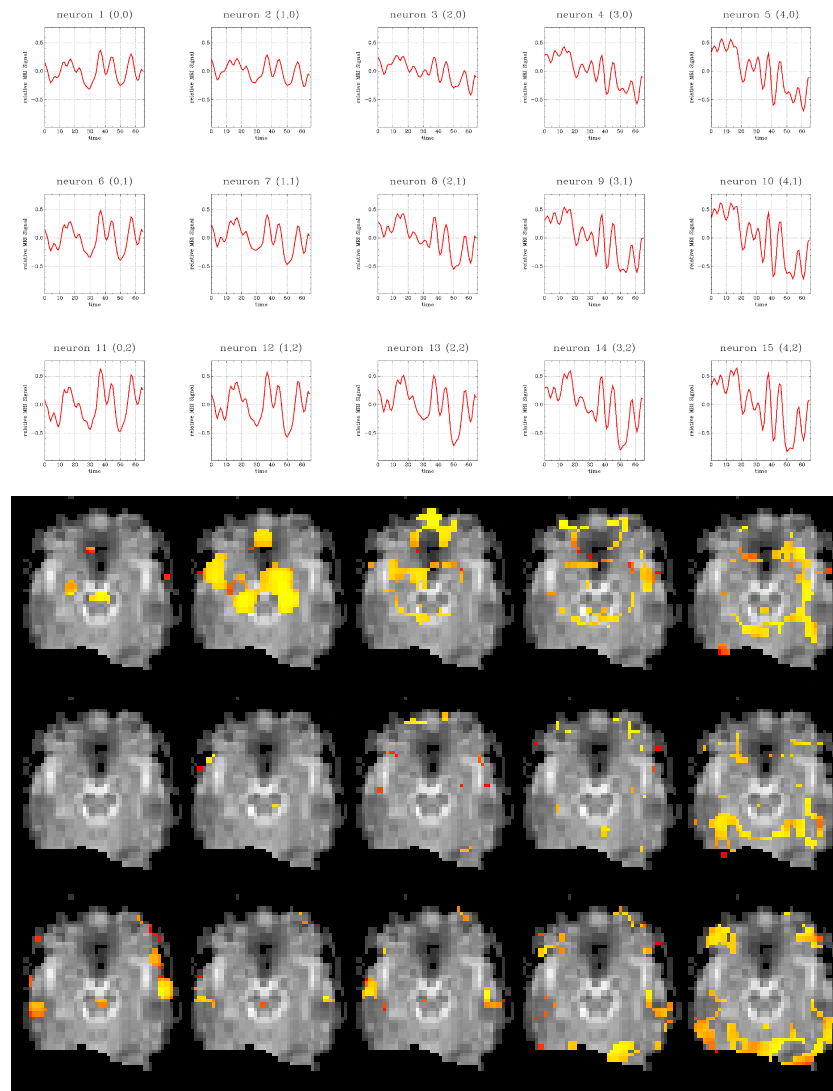


Abbildung 4.71: **Schichtebene -24 (1061 Voxel)**: Neuron 11 enthält den primär auditiven Kortex beider Hemisphären und das Broca Areal. Die Neuronen 12, 13 und 14 zeigen das Auslaufen des BOLD-Signales.

4.2. AUDITIVE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

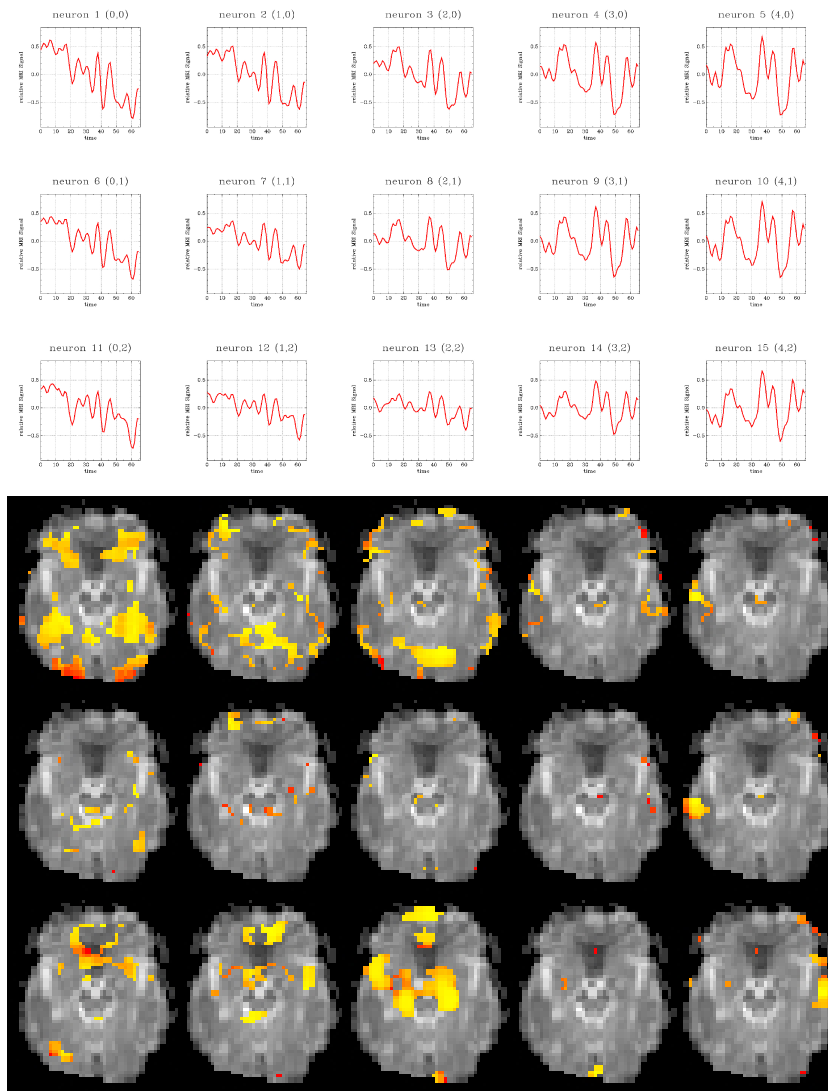


Abbildung 4.72: **Schichtebene -20 (1216 Voxel)**: Die Signalunterschiede zwischen linkem und rechtem auditiven Kortex sind ausreichend, um in den Neuronen 10 und 15 separat repräsentiert zu werden. Der rechte auditive Kortex besitzt eine leicht schwächere Signalamplitude im Vergleich zum linken auditiven Kortex. Das Broca Areal ist auch mit in Neuron 15 repräsentiert und das Auslaufen des BOLD-Signales ist in den Neuronen 4, 5 und 9 zu beobachten.

KAPITEL 4. ANWENDUNGSBEISPIELE DER FMRI BILDVERARBEITUNG

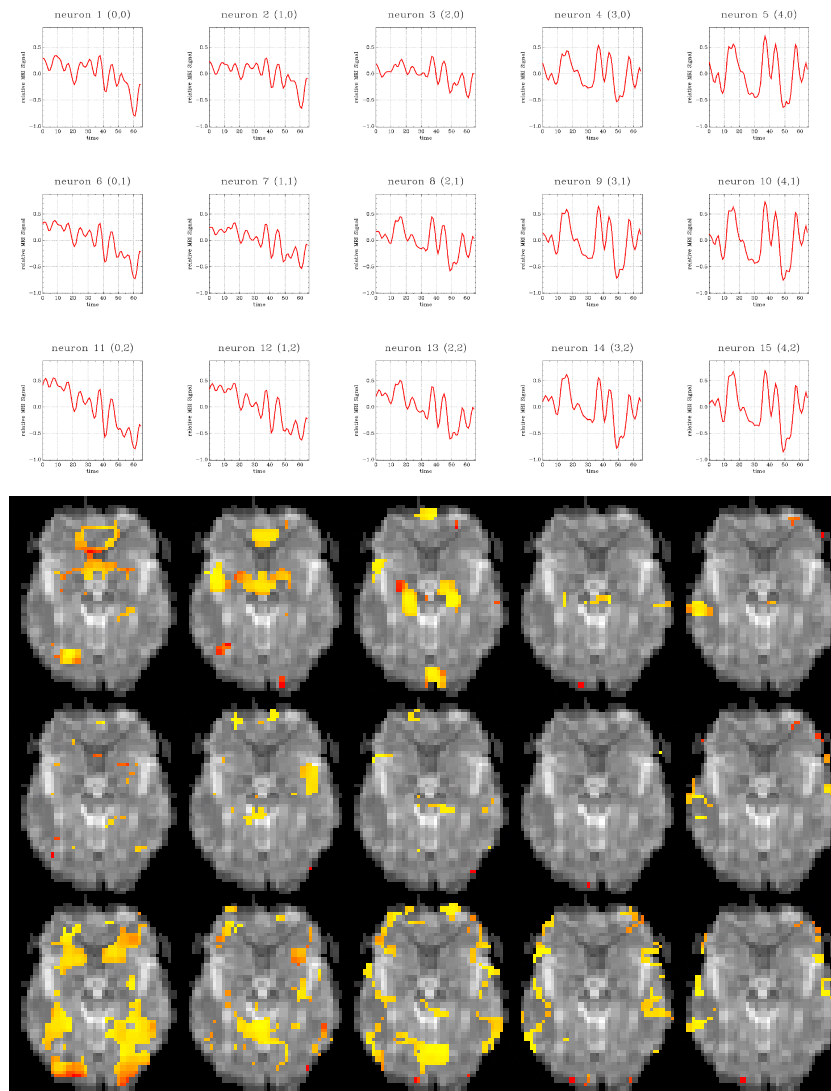


Abbildung 4.73: **Schichtebene -16 (1281 Voxel)**: Wie schon in Schichtebene -20, ist der linke auditive Kortex stärker repräsentiert (Neuronen 5 und 10), der rechte nur noch mit weniger Voxeln und *Baseline* in den Neuronen 14 und 15, in denen sich auch das Broca Areal (rechts) befindet.

4.2. AUDITIVE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

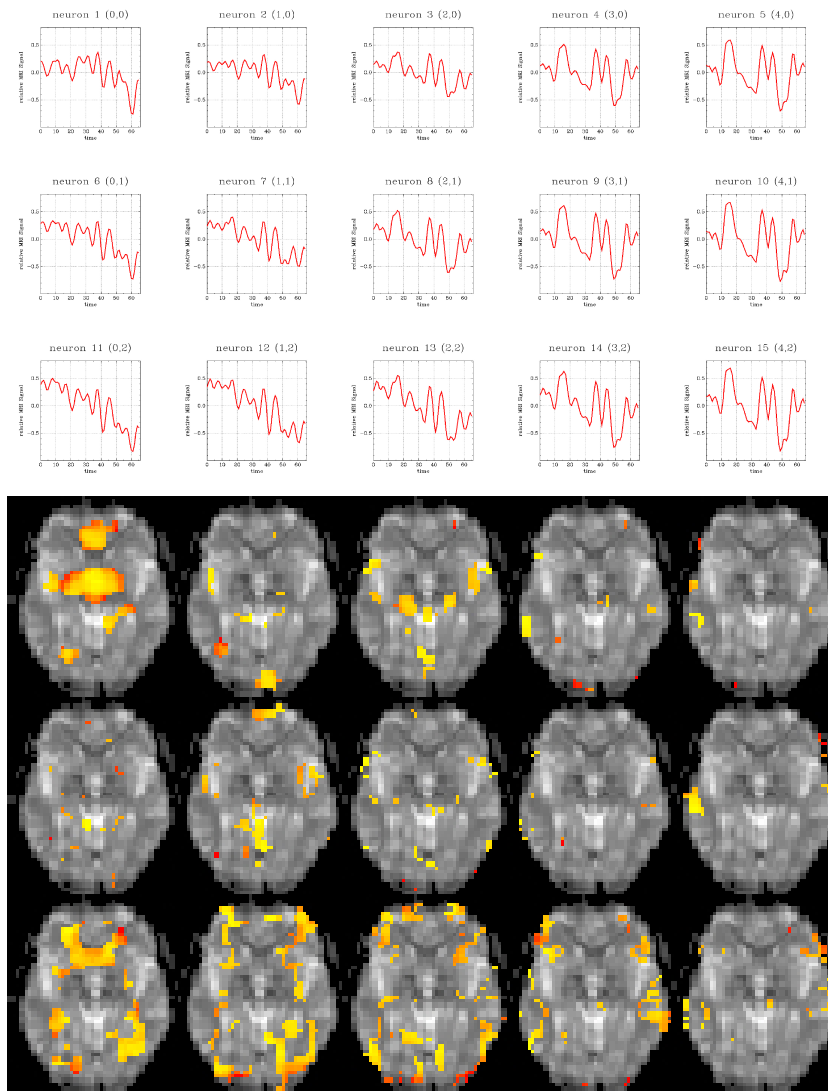


Abbildung 4.74: **Schichtebene -12 (1319 Voxel)**: Weitere Zunahme von *Baseline*, da der aktivierte Bereich langsam wieder verlassen wird. In den Neuronen 4, 5, 8, 9, 10, 14 und 15 sind die aktivierten Regionen noch zu erkennen.

KAPITEL 4. ANWENDUNGSBEISPIELE DER FMRI BILDVERARBEITUNG

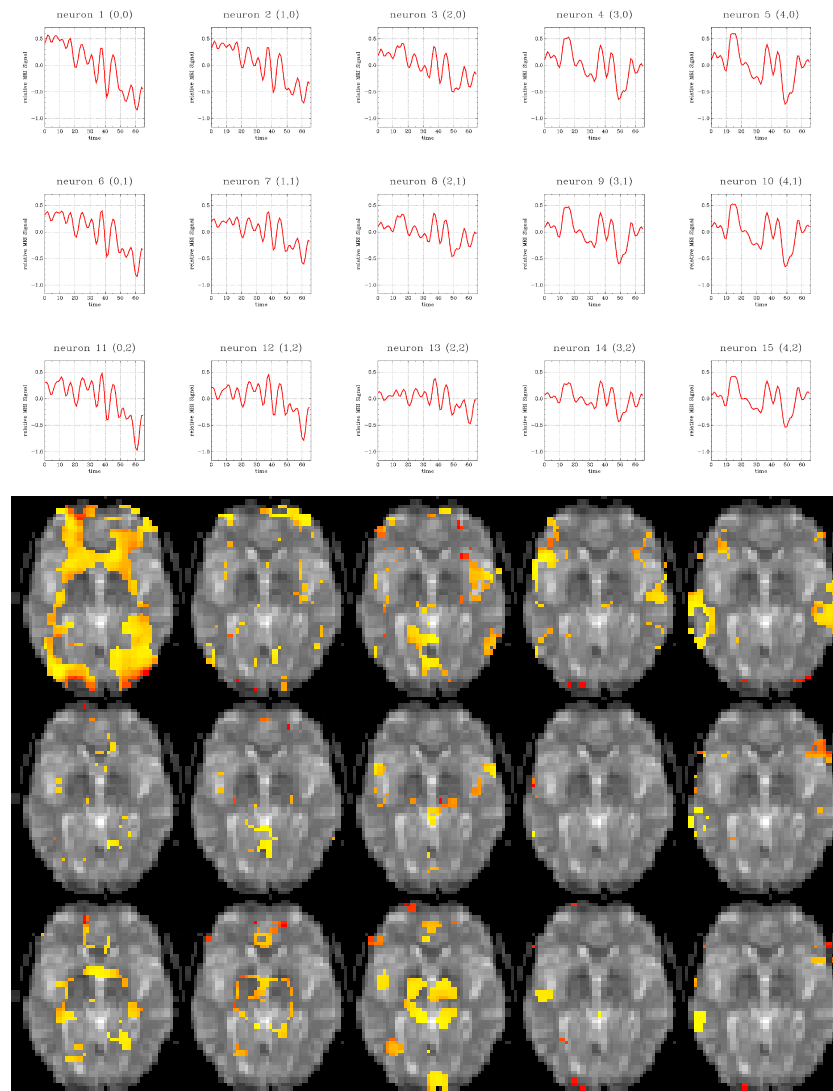


Abbildung 4.75: **Schichtebene -8 (1344 Voxel)**: Der rechte und Teile des linken auditiven Kortex sind in Neuron 5, der Kernbereich des linken auditiven Kortex mit einem schwächeren Signal ist auch noch in Neuron 10 repräsentiert. Das Broca Areal ist zusammen mit Zeitreihen des auslaufenden BOLD-Effektes des linken auditiven Kortex in Neuron 10 repräsentiert.

Diskussion der Ergebnisse

Die beschriebene Auswertung von Proband p0170 wurde gewählt, um zu zeigen, welche Unterschiede bei der Gewichtung auftreten können. Die ACF neigt dazu, eine sehr große Voxelanzahl zu gewichten, so dass *Baseline* aus der SOM mehr verdrängt werden kann. Die *F*-Wert Gewichtung ist stringenter, da nur Voxel mit einem ausreichend hohen *F*-Wert gewichtet werden, wenn sie einen Effekt im Aufgabenmodell (GLM) besitzen, wodurch insgesamt eine geringere Gewichtung stattfindet und so Kapazität an *Baseline* abgetreten wird. Als Folge fallen sehr ähnliche aber dennoch unterschiedliche Merkmale, hier die linken und rechten primär auditiven kortikalen Areale, zusammen, bei der ACF jedoch nicht. Erst beim schichtweisen Training separieren sich diese Regionen wieder, da jetzt mehr Kapazität zur Verfügung steht. Aus diesem Grunde wurde ein auditives Experiment ausgewählt, aber auch, weil im Gegensatz zum sensomotorischen Paradigma des vorherigen Abschnitts, kognitive Aufgaben i.d.R. weniger BOLD-Signal liefern und so die Anwendbarkeit der SOM-Methodik für diese schwierigen Fälle mit wenig Signal getestet werden konnte.

4.3 Visuelle Aktivierungsexperimente

Im letzten Abschnitt der funktionellen Experimente, soll hier die visuelle Verarbeitung behandelt werden. In ihrer Gesamtheit bildet die visuelle Verarbeitung ein weitaus komplexeres Netzwerk aus optischer Wahrnehmung, Verarbeitung von Farbe und Form, Objekterkennung und Bewegungsanalyse, als die zuvor behandelte Sensomotorik und die auditive Verarbeitung. Der visuelle Kortex wird in der Literatur, u.a. von Zeki [Zek93] und Roland [Rol93], eingehend am Rhesus-Affen, und teilweise auch am Menschen, anatomisch und funktionell beschrieben. Er besteht aus Neuronen, die visuelle Rezeptorfelder aufweisen und ist in die Bereiche V1 bis V5 (Abb. 4.76) gegliedert. Zum besseren Verständnis der visuellen Verarbeitung beim Menschen, sei hier kurz der Weg von der optischen Wahrnehmung in der Retina bis zur kortikalen Aktivierung des V1-V5 skizziert, der mit der fMRI an 2 Probanden untersucht wurde.

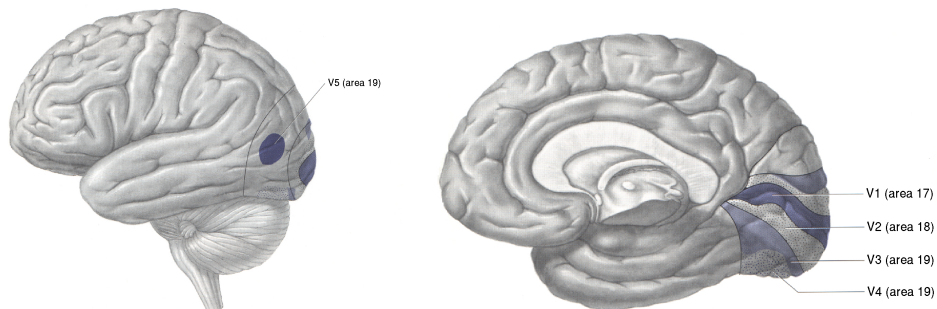


Abbildung 4.76: **Visueller Kortex:** Laterale (links) und mediale (rechts) Ansicht des occipital liegenden visuellen Kortex, aufgeteilt nach V1 bis V5. Grafik aus [Mar96], ©1996 Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.

Die Information der Gesichtsfelder der Retina laufen über die nasal gelegenen Sehnerven der linken und der rechten Retina bis zum primär visuellen Kortex (V1) der rechten Hemisphäre (Abb. 4.77, oben) und über die temporal gelegenen Sehnerven in die linke Hemisphäre. Im Kreuzungspunkt, dem optischen Chiasma (Abb. 4.77, links), übertragen sich die Signale in der Sehbahn weiter zum lateralen Kniehöcker (LGN - corpus geniculatum laterale) (Abb. 4.77, rechts).

Der LGN besitzt eine 6-schichtige Struktur (Abb. 4.77, histologisches Schnittbild oben rechts), die eine Aufteilung der Information der Sehbahnen aufweist. In den Schichten 5, 3 und 2 ist das ipsilaterale Auge und in den Schichten 6, 4 und 1 das kontralaterale Auge repräsentiert [Zek93]. Benachbarte Punkte der linken und rechten Retina werden auf benachbarten Punkten in jeder Schicht des LGN empfangen. Die Schichten des LGN sind so präzise übereinander gelagert, dass sie die linke und rechte Retina punktgenau repräsentieren. Bei sechs Schichten im LGN

ergibt sich so eine 3-fache Redundanz für jede nasale und temporale Information. Warum diese Redundanz besteht, ist bis heute nicht geklärt. Weitere Merkmale des LGN sind in [Zek93] beschrieben. Die Axons der LGN Zellen, in der die optischen Nervenbahnen enden, leiten die Information geordnet in eine Punkt-zu-Punkt Abbildung der Retinaoberfläche (retinotopisch) [FMR⁺86] [FMA⁺87] in den primär visuellen Kortex weiter (Abb. 4.78, rechts). Das obere und untere visuelle Feld (Abb. 4.77, links) wird dabei horizontal verdreht auf den Kortex abgebildet (Abb. 4.78, links).

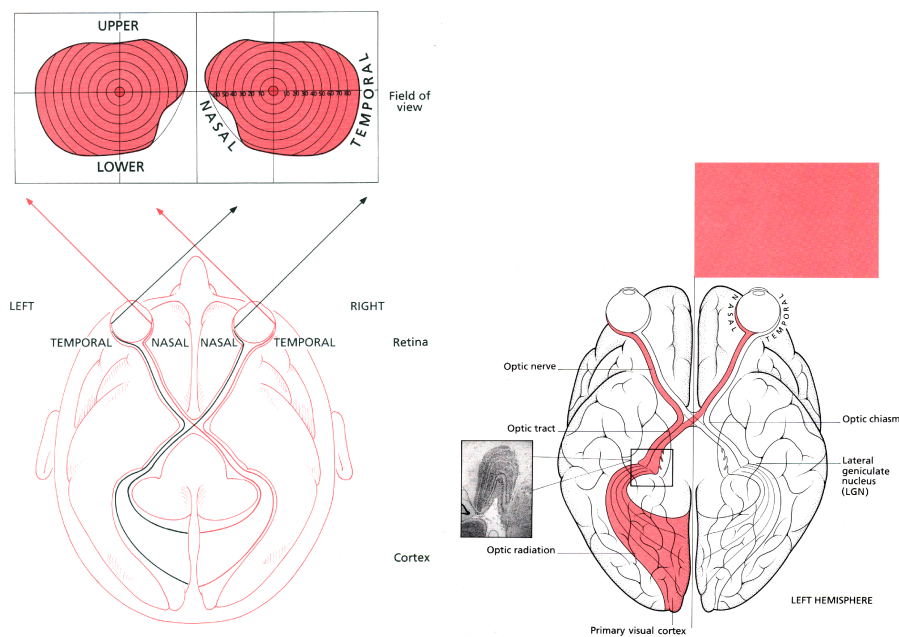


Abbildung 4.77: **Visuelle Wahrnehmung:** Darstellung des Gesichtsfeldes (links) und der Verbindung von der Retina zum primär visuellen Kortex (V1) über die Sehnerven, die Sehbahn und den LGN zum Kortex (rechts). Erläuterung im Text. Grafik aus [Zek93], ©1993 Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Nach der Darstellung, wie die visuelle Information zum visuellen Kortex gelangt, wird nun die kortikale Verarbeitung der empfangenen Signale genauer betrachtet. Neuroanatomisch lässt sich der primär visuelle Kortex an Hand seiner hohen Neuronendichte gut abgrenzen. Er entspricht dem zytologischen Brodmann Areal 17 (Abb. 1.2). V1 ist bei allen visuellen Stimuli aktiviert, vorausgesetzt die Augen sind geöffnet. Untersuchungen zur Reizfähigkeit des V1 zeigten, dass die größte Aktivierung bei Stimulation mit einem flackernden Schachbrettmuster oder mit weißem Licht erreicht wird [PMK⁺81]. Weitere Untersuchungen mit Schachbrettmustern zeigten eine 50% Steigerung des rCBF bei der Verwendung von rot-schwarzen Fel-

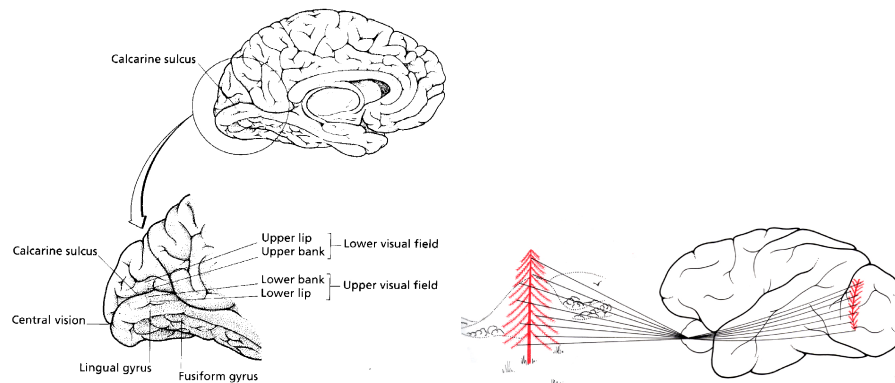


Abbildung 4.78: **Retiontopie des V1**: Darstellung der Punkt-zu-Punkt Verbindung der Retinaoberfläche (rechts). Auf die Neuronen des V1 wird eine horizontal gedrehte Abbildung (links) des Gesichtsfeldes erzeugt. Grafik aus [Zek93], ©1993 Blackwell Scientific Publications, Oxford.

dern mit eine Frequenz von 8 – 10Hz [FMA⁺87] [FMRR88] [FRMD88]. Die Neuroanatomie von V1 weist weitere Unterregionen und Mikrostrukturen auf, die jedoch derzeit mit PET und fMRI nicht weiter räumlich differenziert werden können.

Visual area	Proportion of neurons responding		
V1	Parvo cellular stream:	Color	50%
		Motion	5%
		Orientation	20%
		Disparity	a few %
	Magno cellular stream:	Color	10%
		Motion	50%
		Orientation	85%
		Disparity	a few %
V2	Thin stripes:	Color	85%
		Disparity	20%
	Thick stripe:	Orientation	20%
		Motion	20%
		Orientation	50%
V3		Disparity	70%
		Color	15%
		Motion	40%
		Orientation	70%
V4		Disparity	30%
		Color	50%
		Motion	5%
		Orientation	50%
V5/MT		Disparity	40%
		Color	0%
		Motion	85%
		Orientation	75%
		Disparity	70%

Tabelle 4.12: Reponse Properties of Neurons in Visual Areas of the Rhesus Monkey [dYvE88]

Über die Funktion und Verarbeitungswege der visuell assoziierten Areale [Cow81] V2 (stereoskopisches Sehen), V3 (Orientierung), V4 (Wahrnehmung der Farbe) und V5 (Bewegungsanalyse) kann hier nur ein Überblick (Tab. 4.12) anhand der von de Yoe [dYvE88] am Rhesus Affen gefundenen Ergebnisse gegeben werden.

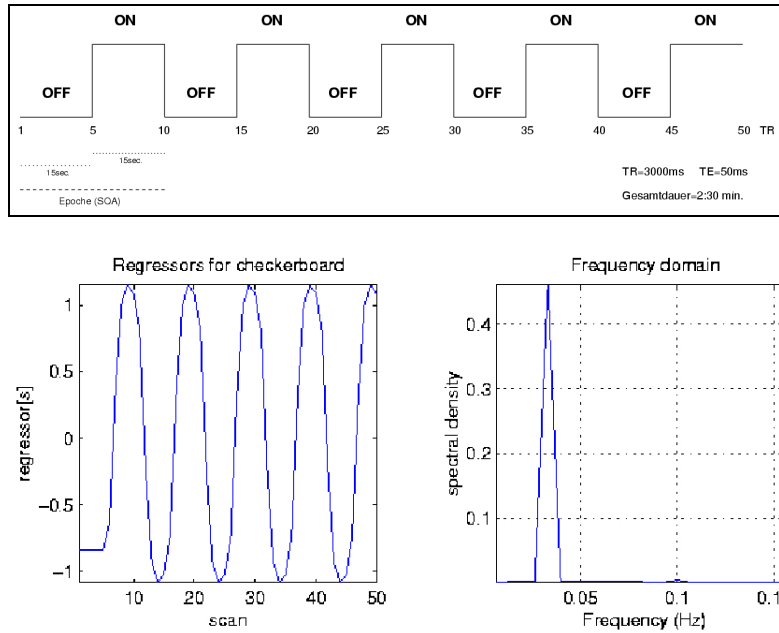


Abbildung 4.79: **Oben:** Schema des Untersuchungsparadigmas, 5 Epochen mit je einer Ruhe- (Off) und Aufgabenphase (On). Die Zeitachse ist in TR Zeitpunkten angegeben. **Unten Links:** Das Untersuchungsparadigma gefaltete an den Phasenübergängen mit dem für die verwendete TR-Zeit angepassten Modell der HRF-Funktion (SPM99) zur Parametrisierung des GLM. **Unten Rechts:** Fourier-Spektrum des Modells mit einer starken Periodizität bei der Periode 10, der Dauer einer Off/On-Epoche. Die Frequenzskale ist in Hz angegeben, womit sich die Periode $P = 1/\text{Frequenz}$ mit der Abtastrate $TR = 3s = 0,3Hz$ aus $\text{Frequenz}(P) = 1/10 * 0,3Hz = 0,03Hz$ berechnet.

4.3.1 Experimentelles Design

Zur Aktivierung des primär visuellen Kortex wurde ein sehr einfaches visuelles Experiment ausgewählt, bei der keine komplexe Verarbeitung (Form-, Farb- oder Bewegungsanalyse) stattfindet. In Anlehnung an das Experiment von Fox [FMA⁺87], wurde ein Schachbrettmuster (8x8 Felder) mit rot-schwarzen Flächen, invertierend mit einer Frequenz von 8 Hz, zur Aktivierung des primär visuellen Kortex verwendet. Als Kontrollbedingung wurde der leere (schwarze) Bildschirm benutzt.

Das Paradigma (Abb. 4.79) ist in fünf gleiche Epochen von jeweils 30 Sekunden unterteilt. Der Proband hat die Aufgabe, während der fMRI Untersuchung passiv, mit offenen Augen, auf die Projektionsfläche zu schauen. Zum Einspielen des visuellen Paradigmas wurde ein spezielles von den Mitarbeitern der Neurofunktionellen Bildverarbeitung entwickeltes MR-kompatibles Videosystem verwendet (Abb. A.3).

4.3.2 Klinische Bedeutung

Am Klinikum der RWTH Aachen wird derzeit kein rein visuelles Experiment zur Diagnostik bei Patienten eingesetzt. Pilotstudien zur visuellen Affektwahrnehmung und -verarbeitung bei Borderline-Patienten [HDW⁺01] von Frau Professor Dr. med. S. Herpertz, Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, befinden sich momentan in der Erprobung.

4.3.3 Auswertung von Proband p0687

Die fMRI Untersuchung wurde, wie in 4.3.1 beschrieben, mit einem 33-jährigen männlichen Probanden durchgeführt. Zur Bildaquisition wurde eine Gradienten-Echo Sequenz mit einer Single-Shot Echo Planar Auslesetechnik mit axialer Schichtführung verwendet (TR 3000ms, TE 50ms, FOV $192mm^2$, Bildmatrix $64 \times 64 \times 35$, 50 Dynamiken, isotrope Voxelauflösung $3 \times 3 \times 3mm^3$).

Ziel der Untersuchung ist eine Aktivierung des primär visuellen Kortex [TT88]. Auch bei dieser rein passiven Aufgabe ist im Bewegungsgraphen (Abb. 4.80) Bewegung erkennbar, jedoch mit einer maximalen Abweichung von nur 0.2mm Translation ist dies deutlich weniger als bei den motorischen Untersuchungen mit 0.62mm (Abb. 4.5) und beim Patienten mit 0.48mm. (Abb. 4.33).

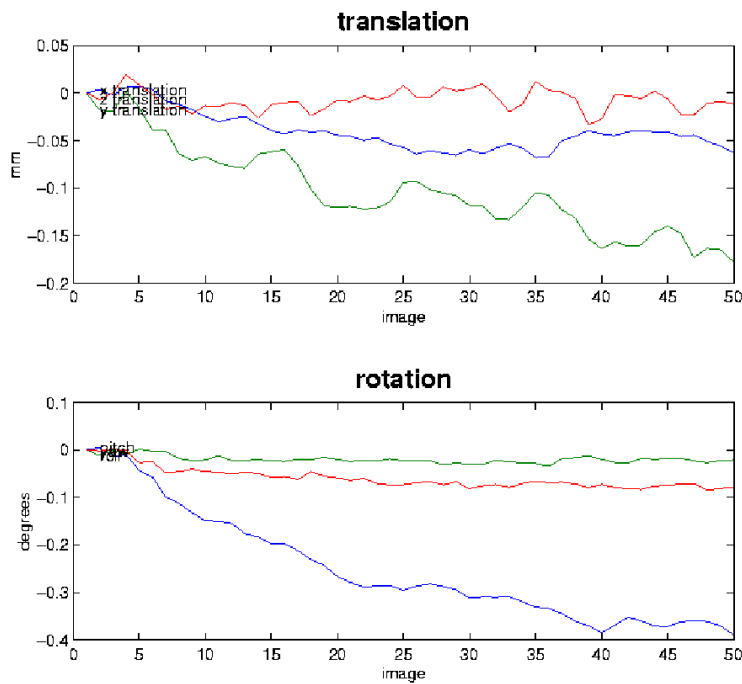


Abbildung 4.80: **Bewegungskorrektur:** Graph der 3D Transformationsparameter (Translation und Rotation) nach Festkörper (rigid body) Koregistrierung (vgl. 3.1.1) zwischen dem ersten Volumen als Referenz und jedem weiteren Volumen des Scans von Proband p0687.

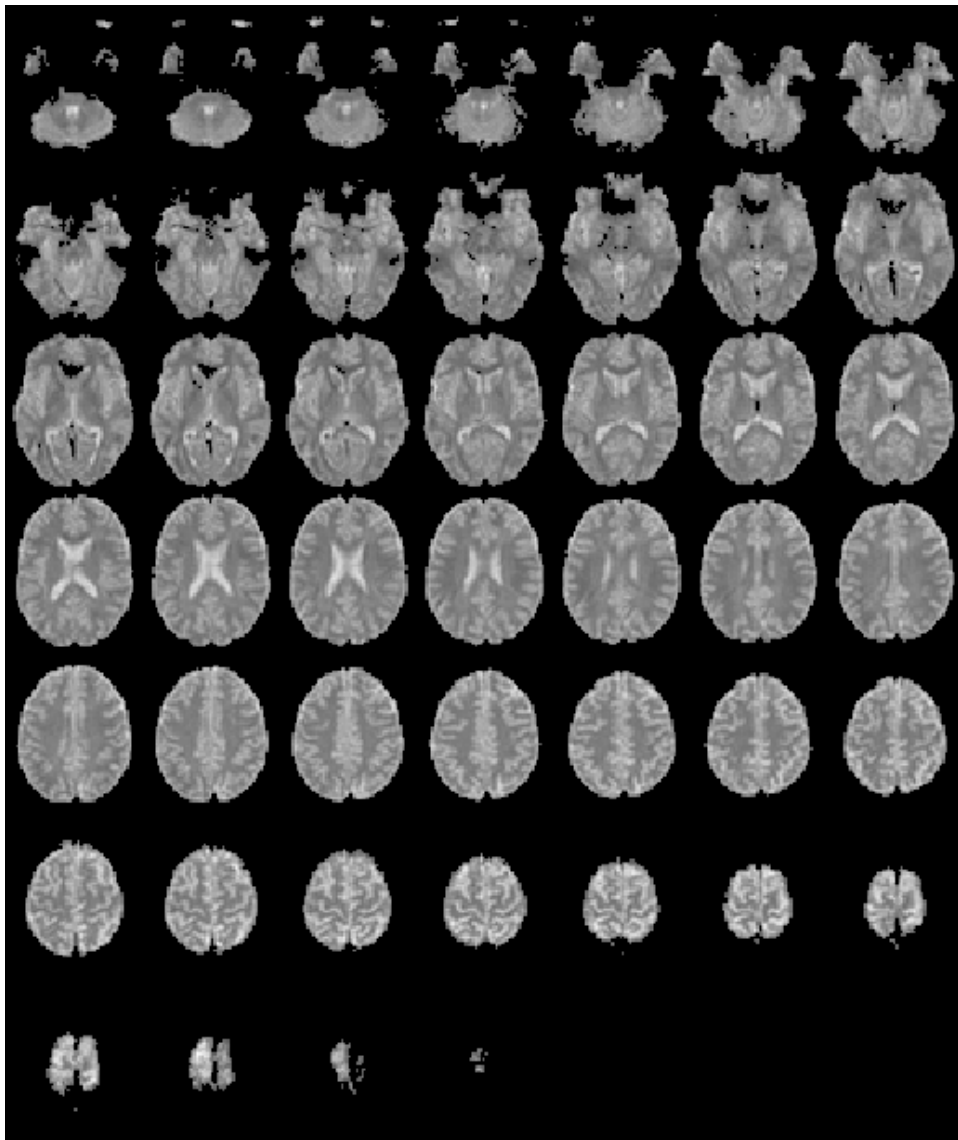


Abbildung 4.81: Axiale Ansicht aller Schichten eines Volumens der MR Aufnahmen. Die Schichten sind hintergrundbereinigt, bewegungskorrigiert und mit einer Voxelauflösung von $3mm^3$ in den MNI-Raum transformiert (normalisiert).

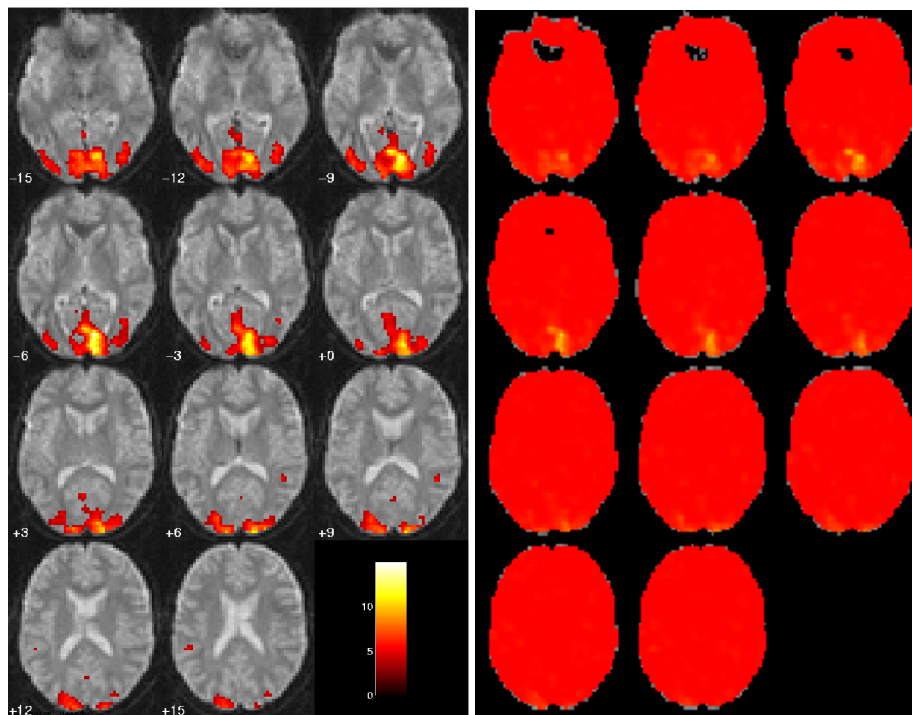


Abbildung 4.82: **Links:** Ergebnis nach dem t -Test (SPM99). Die *Aktivierung* ist bis in die oberen Schichten hin sichtbar. **Rechts:** Ergebnis des voxelweisen F -Test auf dem GLM. Rot: keine Gewichtung, bis gelb: maximale Gewichtung (Faktor 10), die zum Training der SOM verwendet wird.

Abbildung 4.81 zeigt das Ergebnis der Vorverarbeitung von Bewegungskorrektur, Transformation in den MNI-Raum und räumlicher Glättung mittels 3D Gauss-Filter. Die Daten sind im MNI-Raum in der neurologischen Konvention orientiert, d.h links ist links. Zum Vergleich der modellfreien Analyse erfolgte wieder eine Auswertung mit SPM99 (Abb. 4.82, links) auf einer Auswahl von Schichten, die nach dem Talairach Atlas den visuellen Kortex beinhalten [TT88]. Die t -Test Ergebnisse zeigen, wie erwartet, eine deutliche *Aktivierung* des primär visuellen Kortex. Zur Gewichtung interessanter Voxelzeitreihen soll hier einmal der F -Test, anstatt der bisher verwendeten Autokorrelationsfunktion, verwendet werden. Die Gewichtungskarte ist in Abbildung 4.82 (rechts) abgebildet.

Volumen-SOM

Zum Vergleich mit den bisherigen Karten in dieser Studie, ist auch hier wieder eine 24 Neuronen umfassende SOM (Abb.4.83) verwendet worden. Die Zeitreihen aller 11 ausgewählter Schichten sind mit dieser SOM trainiert worden. Die Gewichtung erfolgte mit F -Wert Gewichtung (Abb. 4.82, rechts), bei der nur eine sehr geringe, aber die gesuchte Region umfassende, Gewichtung stattfindet.

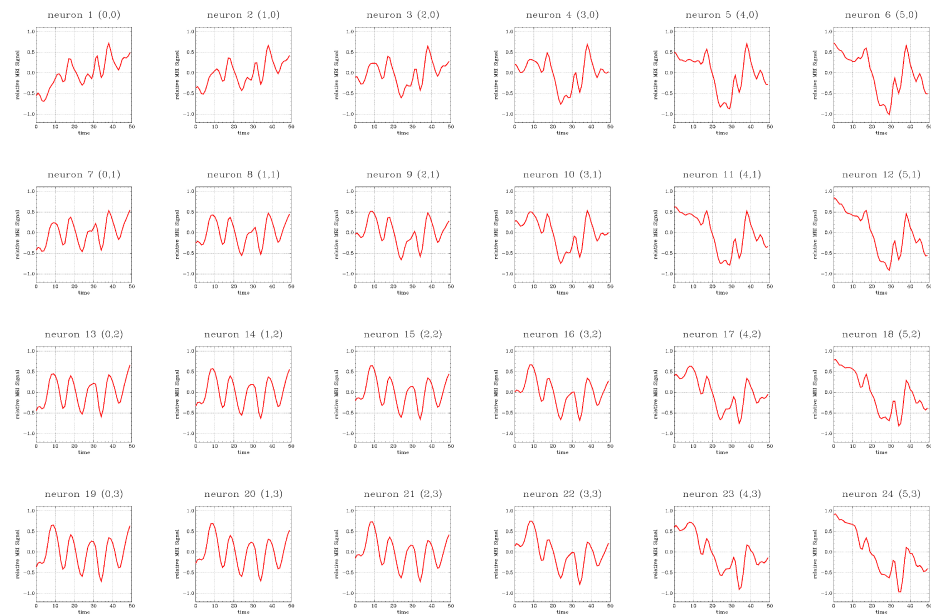


Abbildung 4.83: **6 × 4 Neuronen Volumen-SOM (22352 Voxel)**: Die SOM wurde, wie in 3.3.1 beschrieben, mit allen Voxelzeitreihen der 11 Schichten trainiert. Referenzvektoren mit starker Ähnlichkeit zum Aufgabenmuster sind in der linken Hälfte der SOM zu finden (Neuronen 7-9, 13-16, 19-22).

Ein Cluster von dem Aufgabenparadigma ähnlicher Merkmalsvektoren ist zu erkennen (Abb. 4.83). Die Abbildungen 4.84 bis 4.94 zeigen die mittels der Volumen-SOM (Abb. 4.83) klassifizierten Schichten der fMRI Aufnahme. Die Kernbereiche der *Aktivierung* wechseln von Schicht zu Schicht zwischen den Neuronen 14, 15, 16, 20 und 21. Bei den Neuronen 13 und 19 wird es sich wahrscheinlich nicht um den Abfluß des BOLD-Signals handeln, da das umschriebene Areal für diesen Effekt zu groß ist. Wahrscheinlich handelt es sich um die *Koaktivierungen* der von V1 funktionell angeforderten Areale V2 bis V4. V5 scheint, stark verrauscht, in Neuron 23 mitrepräsentiert zu sein. Insgesamt sind die Signalunterschiede der *aktivierten* Neuronen sehr ähnlich, und das Cluster ist sehr deutlich vom *Baseline* abgegrenzt.

4.3. VISUELLE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

Neuron	Voxel	Voxelanteil	μ_{QE}	σ_{QE}^2
1	4308	19,27%	6,354	5,673
2	455	2,04%	6,233	6,973
3	507	2,27%	6,206	6,435
4	1324	5,92%	5,305	5,216
5	1887	8,44%	5,218	5,059
6	2096	9,38%	5,326	5,672
7	211	0,94%	6,908	8,026
8	110	0,49%	3,436	8,918
9	250	1,12%	4,502	6,379
10	345	1,54%	4,503	5,940
11	410	1,83%	4,670	5,993
12	1749	7,82%	5,303	5,803
13	692	3,10%	5,987	6,900
14	89	0,40%	3,312	11,707
15	84	0,38%	1,960	4,694
16	155	0,69%	3,213	6,347
17	280	1,25%	4,638	6,517
18	465	2,08%	4,618	6,545
19	782	3,50%	5,012	7,178
20	252	1,13%	3,904	11,998
21	497	2,22%	3,810	8,273
22	933	4,17%	5,334	6,955
23	1178	5,27%	5,617	6,500
24	3293	14,73%	5,655	6,350

Tabelle 4.13: Trainingsergebnis aller 22352 Voxel mit der SOM in Abbildung 4.83, aufgeteilt nach Anzahl der Voxel, Voxelanteil und Mittelwert (μ_{QE}) und Varianz (σ_{QE}^2) des mittleren Quantisierungsfehlers zwischen allen klassifizierten Voxeln des Neurons und dem Referenzvektor des Neurons.

	Aktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	7-9,13-16,19-22	1-6,10-12,17,18,23,24
Neuronenanzahl	11 (45,8%)	13 (54,2%)
Voxelanzahl	4055 (18,1%)	18297 (81,9%)
Voxel/Neuronen	369	1408
mittlerer QE	4,31	5,36

Tabelle 4.14: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der F -Wert gewichteten Volumen-SOM (Abb. 4.83).

Eine Erklärung könnte das hochfrequenter Paradigma sein, dass sich stärker als das bisher vorgestellte Paradigma mit der Periode 22 vom Grundrauschen als Merkmal hervorhebt. Bekannt ist auch, dass eine *Aktivierung* des calcarinen Kortex immer starke und stabile Signale liefert [FMA⁺87]. Wahrscheinlich spielen beide Faktoren beim Ausbilden der Referenzvektoren im Neuronalen Netzwerk der SOM

ein Rolle. Weitere Untersuchungen mit verschiedenen Paradigmen an unterschiedlichen Hirnregionen wären zur eindeutigen Klärung dieser Frage notwendig. Insgesamt zeigt sich eine weitgehende Korrespondenz mit dem Ergebnis von SPM99 (Abb. 4.82, links).

In Tabelle 4.13 sind die Verteilungen der Voxel und Neuronen angegeben, die Tabelle 4.14 zeigt die beiden Klasseneinteilung nach *aktivierten* Voxeln und *Baseline*. Basline belegt hier mit 54,2% etwas mehr Kapazität in der SOM.

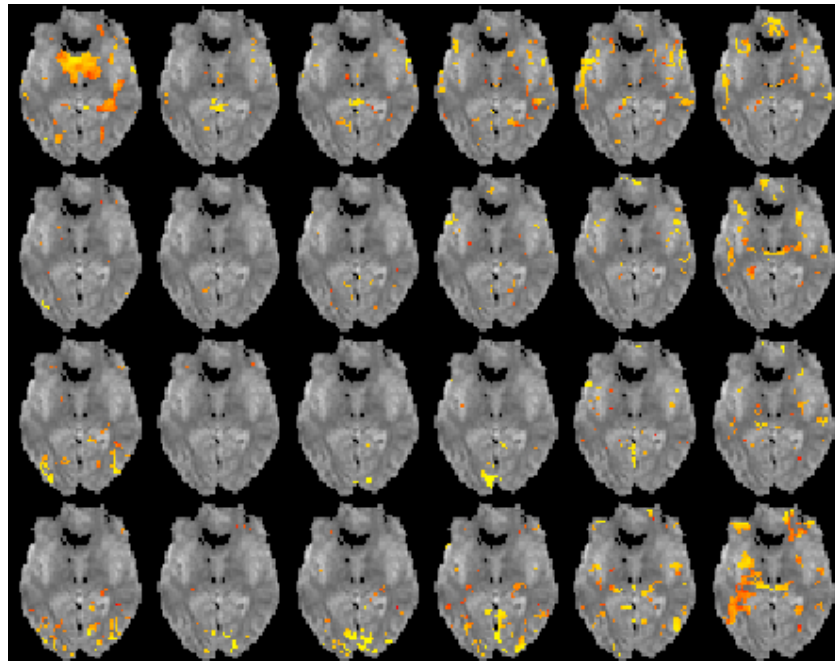


Abbildung 4.84: **Schichtebene -15:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

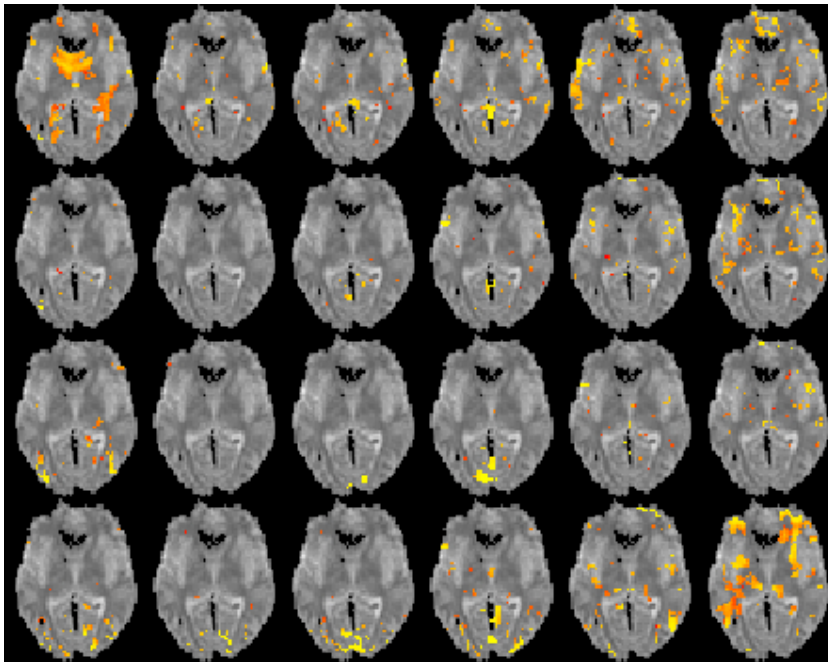


Abbildung 4.85: **Schichtebene -12:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

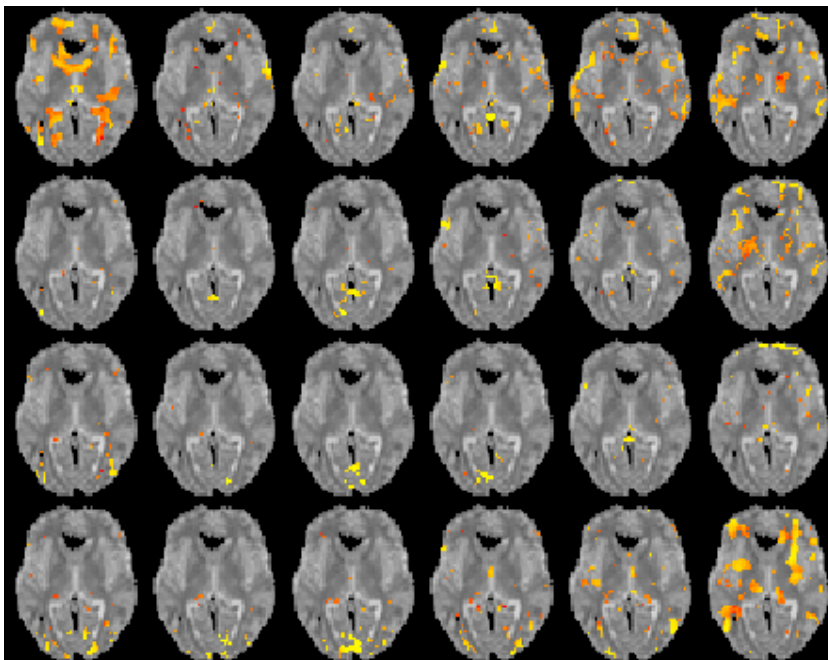


Abbildung 4.86: **Schichtebene -9:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

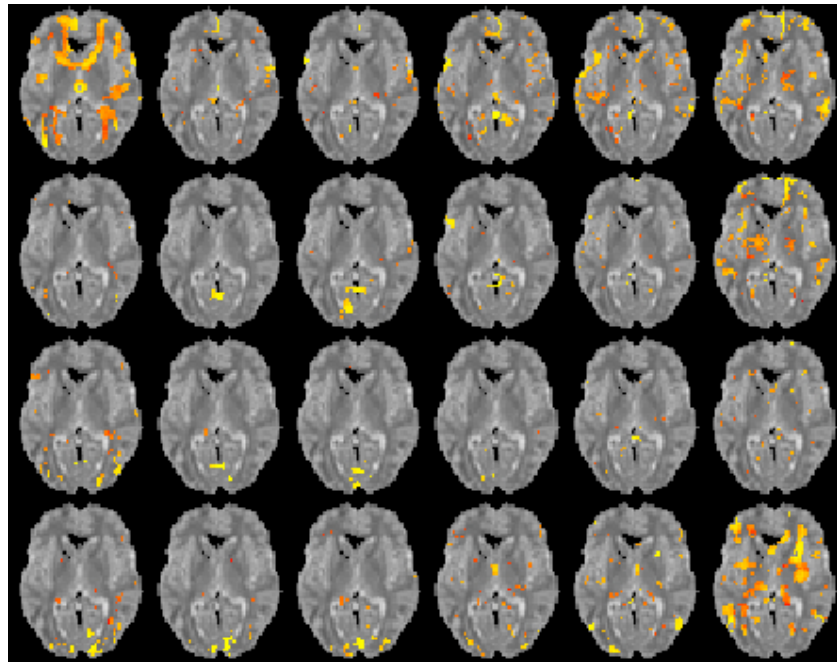


Abbildung 4.87: **Schichtebene -6:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

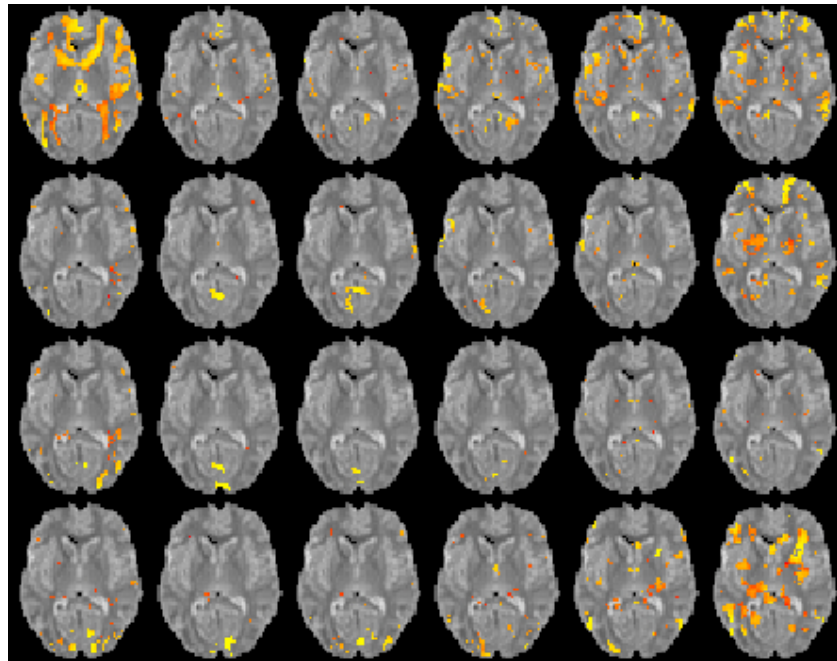


Abbildung 4.88: **Schichtebene -3:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

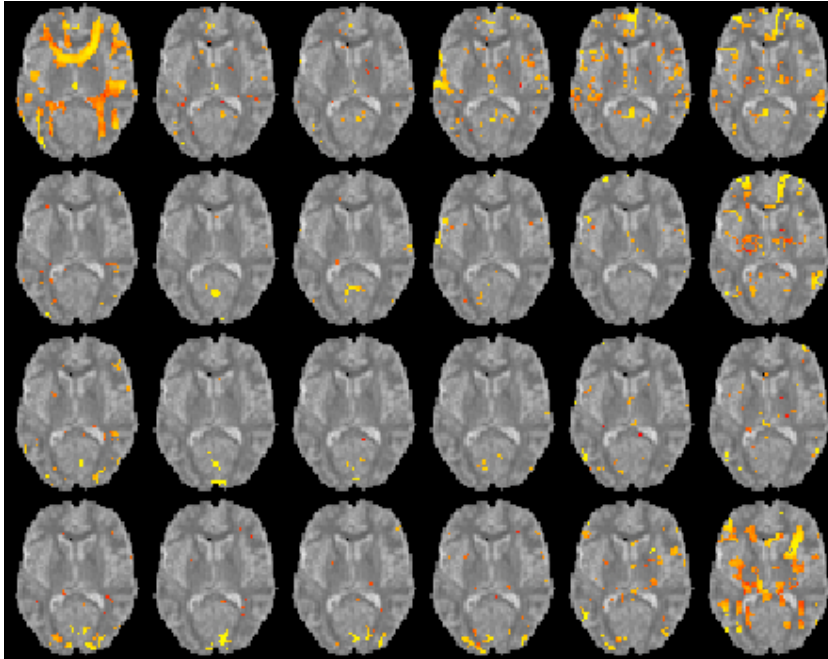


Abbildung 4.89: **Schichtebene 0:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

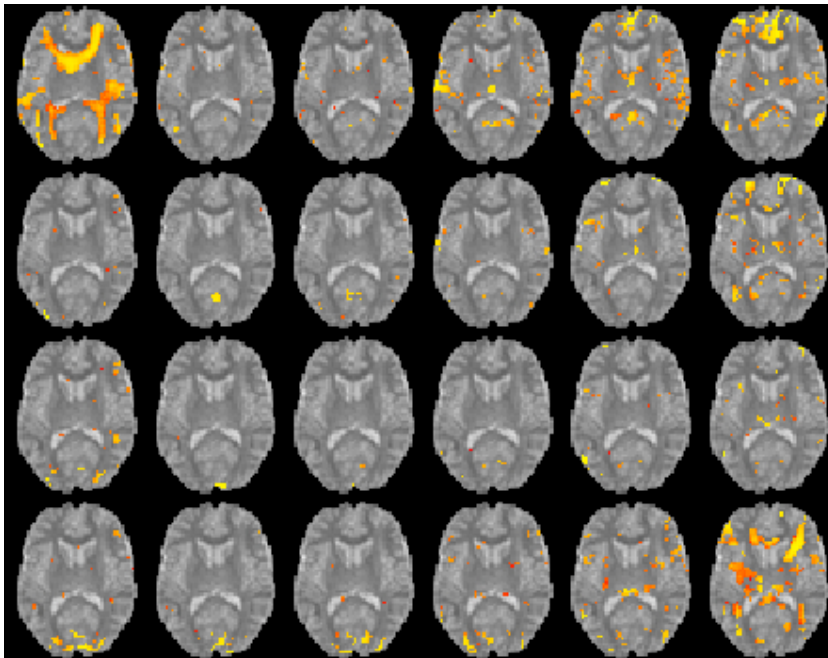


Abbildung 4.90: **Schichtebene +3:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

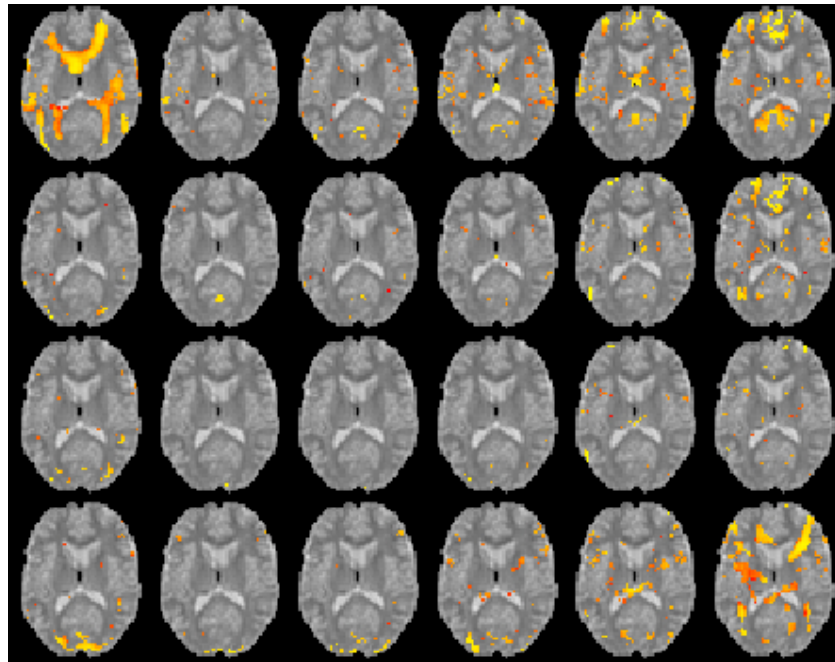


Abbildung 4.91: **Schichtebene +6:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

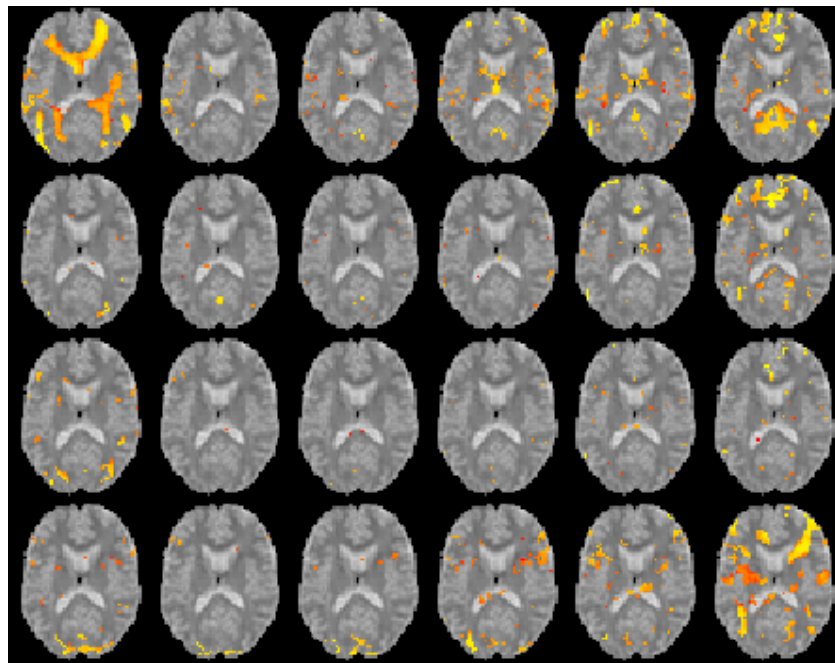


Abbildung 4.92: **Schichtebene +9:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

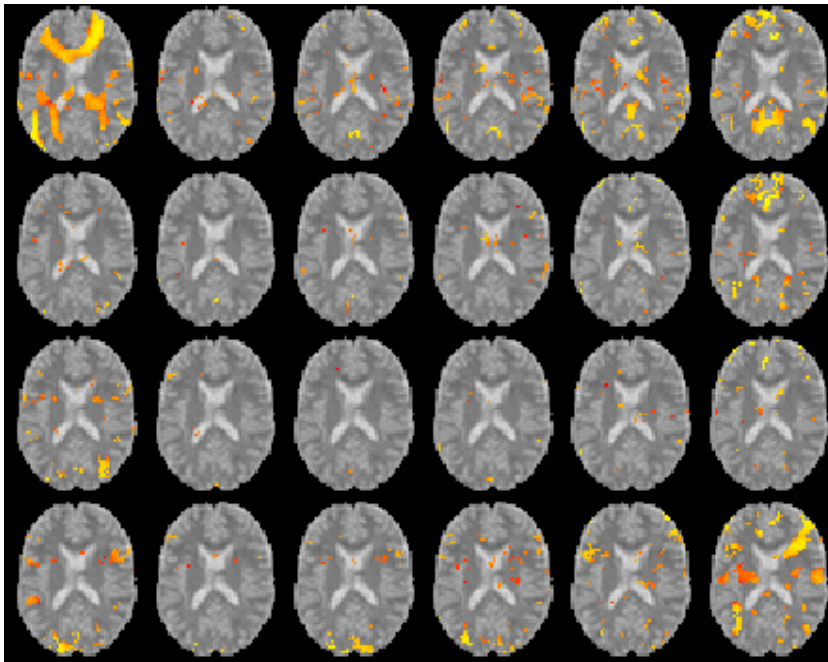


Abbildung 4.93: **Schichtebene +12**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

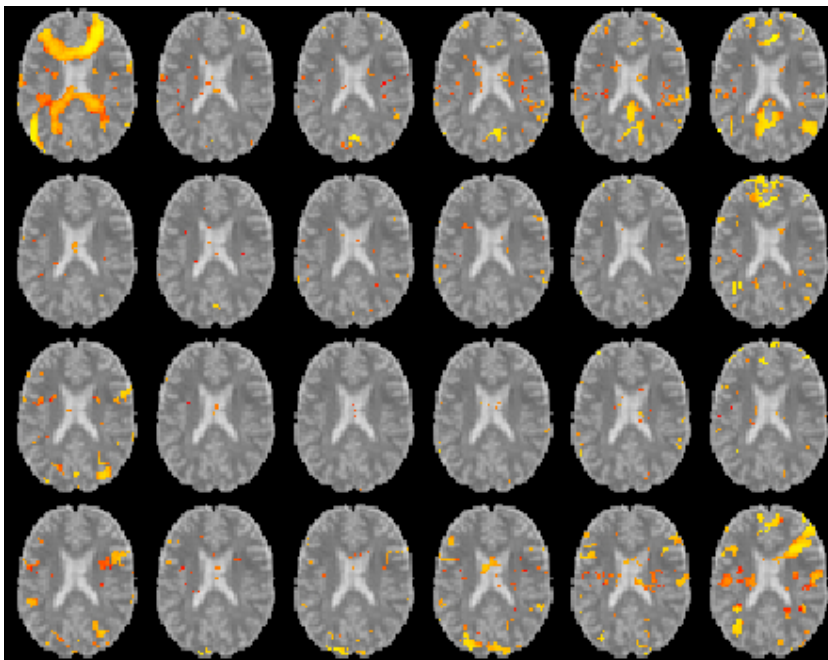


Abbildung 4.94: **Schichtebene +15**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.83

Schichten-SOM

Trotz der schon guten Separierbarkeit soll auch in diesem Fall, zumindest an 2 Schichten des Kernbereiches, ein schichtweises Training mit separater SOM vorgestellt werden. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4.95 und 4.96 zu finden.

Diskussion der Ergebnisse

Das hochfrequente visuelle Paradigma erzeugt ein sehr starkes BOLD-Signal, dass die SOM sehr gut von der *Baseline* trennen kann. Durch die zusätzliche Optimierung des Eingaberaums mit der *F*-Wert Gewichtung wird fast 50% der Volumen-SOM von Aufgabenparadigma korrelierten Merkmalen belegt. Vergleicht man hierzu noch die Voxelanzahl von 4055 (*aktiviert*) zu 18297 (*Baseline*), wird besonders deutlich, wie gut die gewichteten Merkmale in der SOM repräsentiert sind.

4.3. VISUELLE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

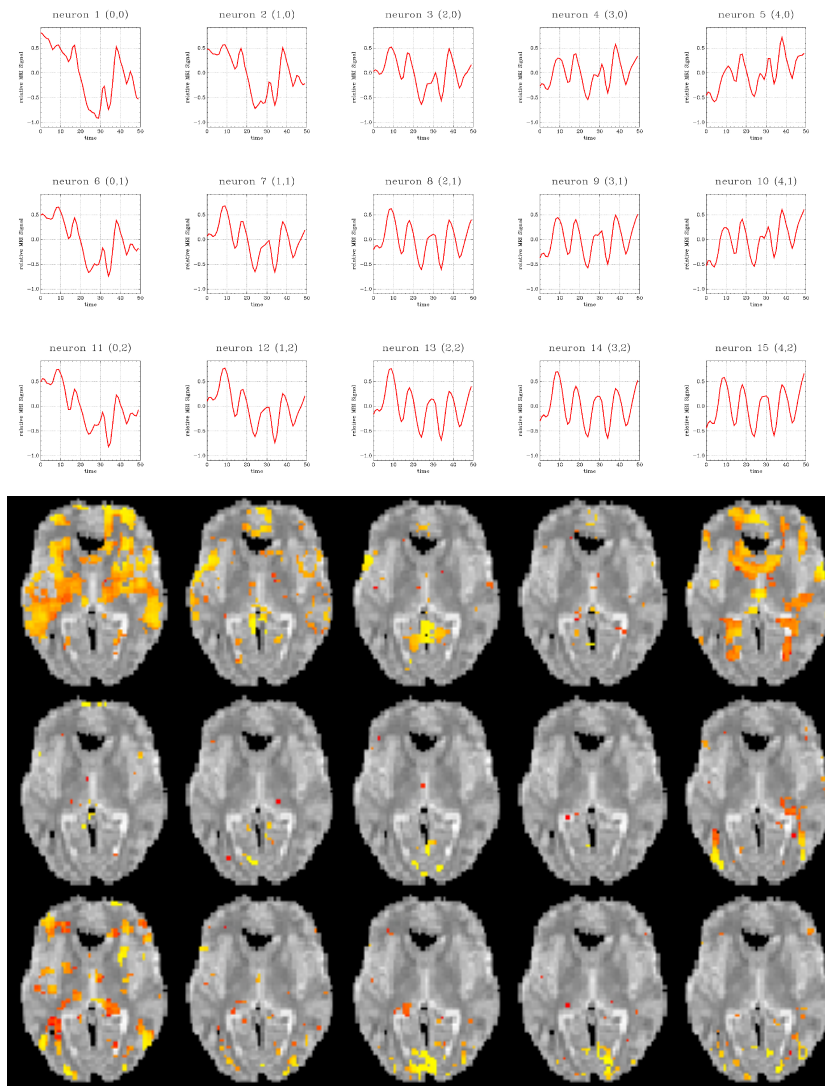


Abbildung 4.95: **Schichtebene -9 (1996 Voxel):** Der Kernbereich der V1 Aktivierung ist in Neuron 13 repräsentiert. Der geringe Quantisierungsfehler (QE) der klassifizierten Voxel im Kernbereich deutet auf ein sehr stabiles und homogenes BOLD-Signal hin. In den Neuronen 6-10, 12, 14 und 15 sind die Aktivierungsmuster in den V1 nachgeordneten Arealen V2-V5 repräsentiert.

KAPITEL 4. ANWENDUNGSBEISPIELE DER FMRI BILDVERARBEITUNG

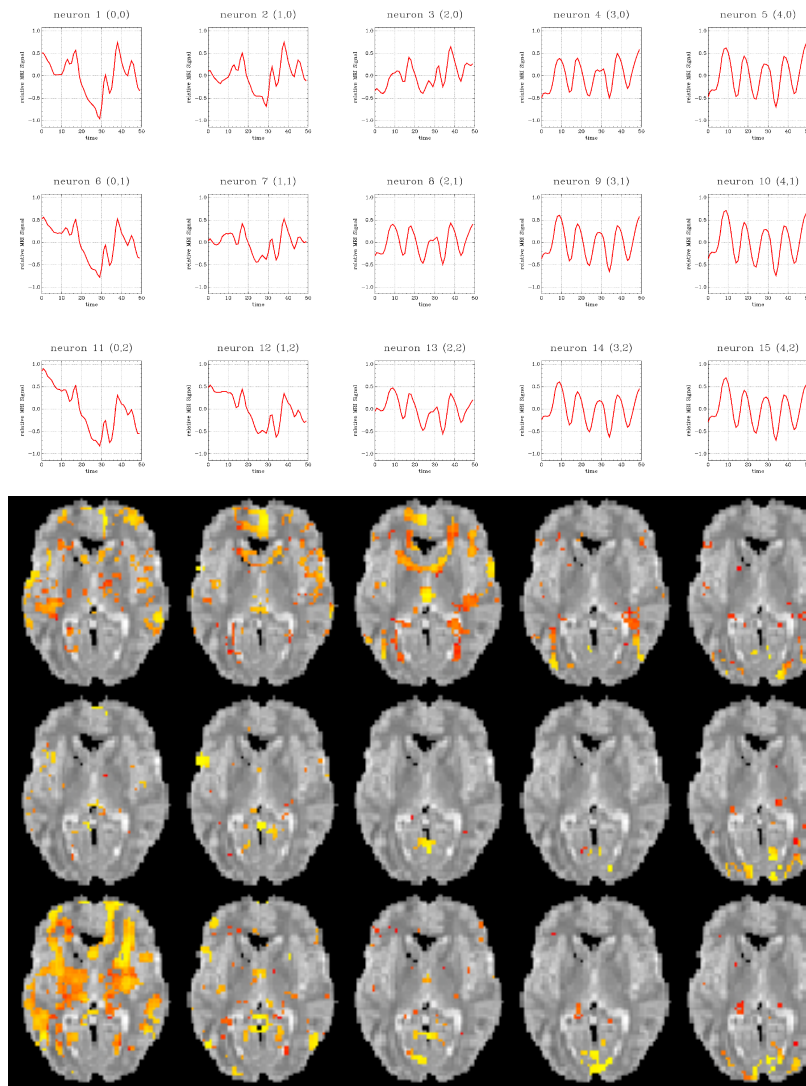


Abbildung 4.96: **Schichtebene -6 (2039 Voxel)**: Hier ist der Kernbereich der V1 Aktivierung in Neuron 14 repräsentiert, wieder mit nur geringem QE. Die Neuronen 4, 5, 8-10, 13 und 15 weisen auch Aktivierungsmuster auf, deren klassifizierte Voxel den Arealen V2-V5 zugesprochen werden können.

4.3.4 Auswertung von Proband p0689

Zum intraindividuellen Vergleich der Reliabilität zweier fMRI-Messungen einer Person wurde die fMRI Untersuchung mit demselben Probanden wie in Abschnitt 4.3.3 nochmals eine Woche später durchgeführt. Mess- und Aufgabenparadigma entsprechen dem der ersten Messung (p0687).

Wieder erfolgte die gleiche Vorverarbeitung mit der Bewegungskorrektur, der Transformation in den MNI-Raum und der räumlicher Glättung mittels 3D Gauss-Filter (Abb. 4.98). Auch bei dieser Messung ist nur eine geringe Bewegung von maximal 0.3mm zu erkennen (Abb. 4.97). Die Ergebnisse der SPM99-Auswertung und die Gewichtung der Voxel für das SOM-Training, zur Vergleichbarkeit wieder mit dem F -Test, sind in Abbildung 4.99 zu sehen. Trotz leichter Veränderungen ist das Ergebnis des t -Tests mit dem eine Woche vorher aufgenommenen Ergebnis (vgl. Abb. 4.82) weitestgehend übereinstimmend.

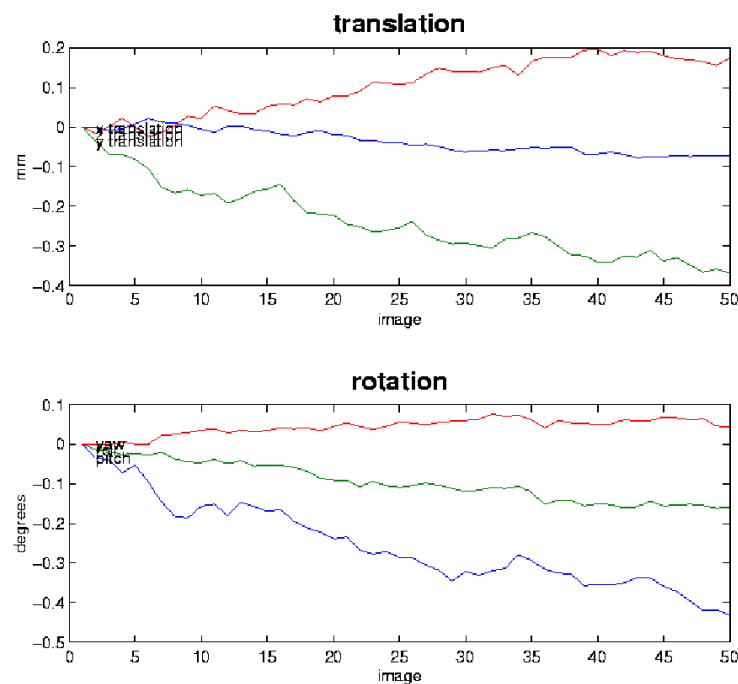


Abbildung 4.97: **Bewegungskorrektur:** Graph der 3D Transformationsparameter (Translation und Rotation) nach Festkörper (rigid body) Koregistrierung (vgl. 3.1.1) zwischen dem ersten Volumen als Referenz und jedem weiteren Volumen des Scans von Proband p0689.

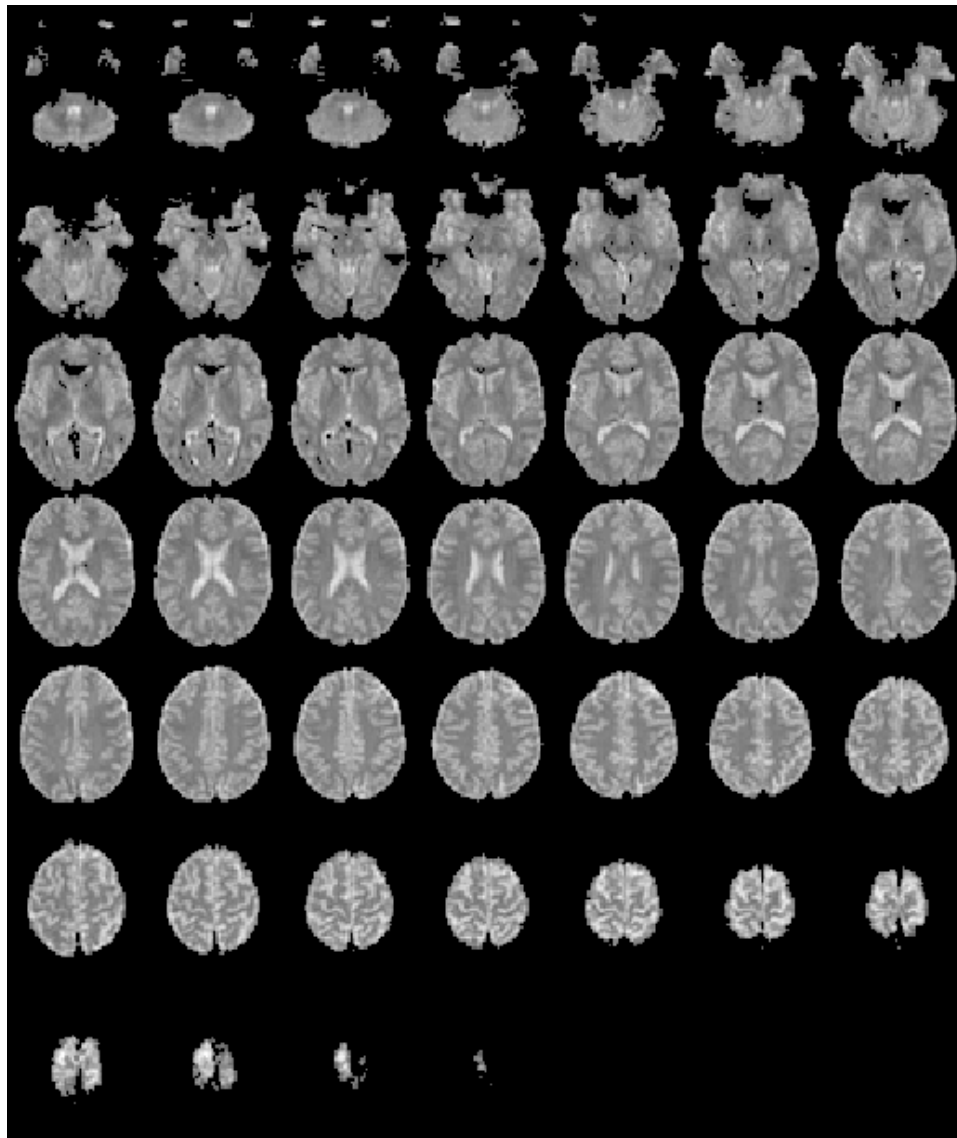


Abbildung 4.98: Axiale Ansicht alle Schichten eines Volumens der MR Aufnahmen. Die Schichten sind hintergrundbereinigt, bewegungskorrigiert und mit einer Voxelauflösung von $3mm^3$ in den MNI-Raum transformiert (normalisiert).

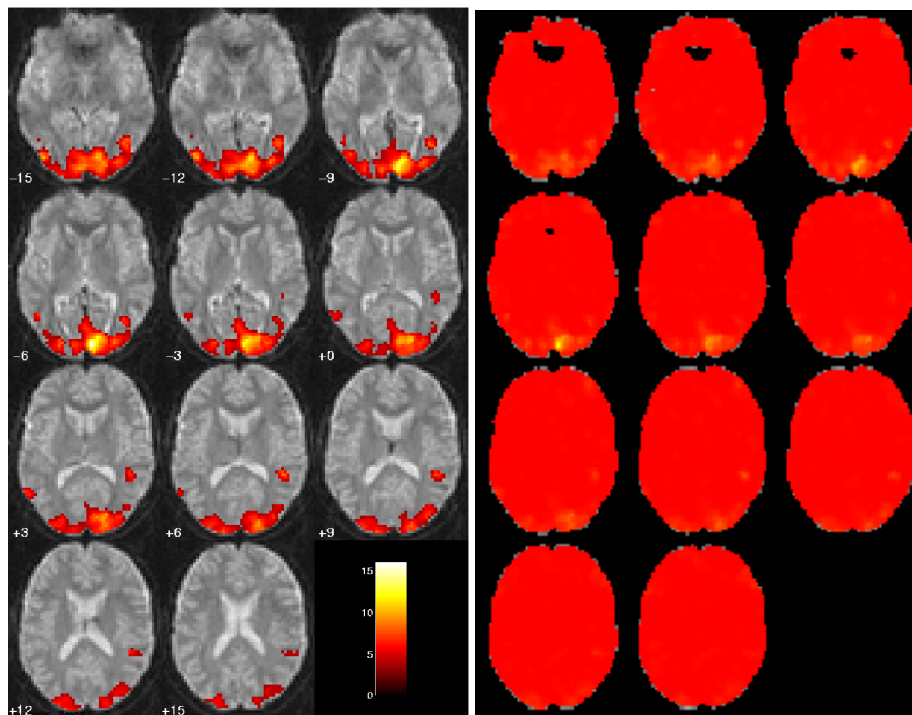


Abbildung 4.99: **Links:** Ergebnis nach dem t -Test (SPM99). *Aktivierung* ist wieder bis in die oberen Schichten hin sichtbar. **Rechts:** Ergebnis des voxelweisen F -Test auf dem GLM. Rot bedeutet keine Gewichtung, gelb maximale Gewichtung (Faktor 10), der zum Training der SOM verwendet wird.

Volumen-SOM

Zum Vergleich mit der ersten Aufnahme (p0687) sind wieder 24 Neuronen für das Training aller Voxel der 11 ausgewählten Schichten verwendet worden. Nach dem Training zeigt die SOM (Abb. 4.100) wieder ein klar abgegrenztes Cluster von Aktivierungsmerkmalen in den Neuronen 1-4, 7-10 und 13-16. Wie aus den Abbildungen der klassifizierten Schichten 4.101 bis 4.111 erkennbar ist, ist der Kernbereich der *Aktivierung* im primär visuellen Kortex in den Neuronen 3 und 8 repräsentiert. Ein kreisförmiges Band von ähnlichen Zeitreihen, repräsentiert in Neuron 2, ist in den Schichten -15 bis -6 zu sehen. Als Erklärung für diese konzentrisch verteilten Voxel kommt eigentlich nur das Auslaufen des BOLD-Signals in Frage (vgl. Abb. 2.2). Insgesamt entsprechen die Ergebnisse, Anzahl an Neuronen mit Aktivierungsmustern, Signalausprägungen und Clusterbildung der klassifizierten Schichten, denen der Voruntersuchung (p0687). Wie schon bei der Voruntersuchung, scheint eine leicht dominante Rechtslateralisierung vorzuliegen, die für die Untersuchung jedoch ohne Bedeutung ist.

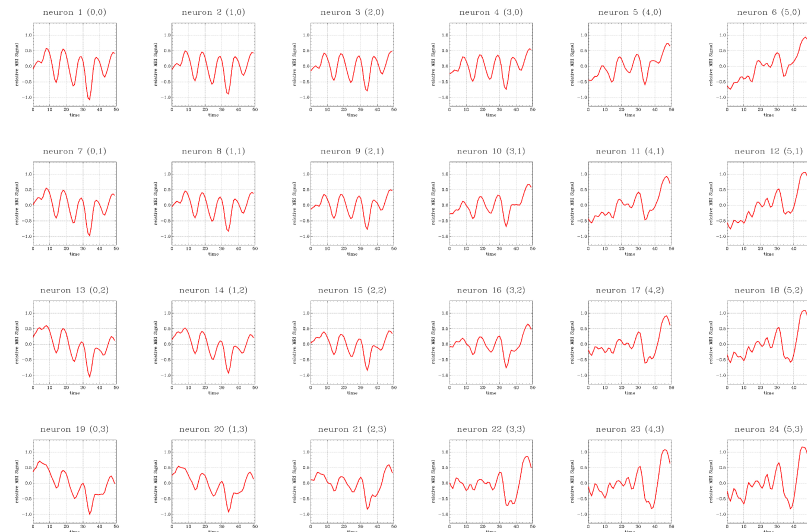


Abbildung 4.100: **6 × 4 Neuronen Volumen-SOM (21885 Voxel)**: Ein Cluster mit Merkmalen, ähnlich dem Aufgabenmuster, ist in den Neuronen 1-4, 7-10 und 13-16 ausgebildet worden. Die Merkmalsvektoren sind, wie schon beim Ergebnis der Voruntersuchung (Abb. 4.83), sehr gut von Baseline abgrenzbar.

4.3. VISUELLE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

Neuron	Voxel	Voxelanteil	μ_{QE}	σ_{QE}^2
1	882	4,03%	4,400	6,247
2	126	0,58%	2,858	11,576
3	232	1,06%	3,946	17,763
4	335	1,53%	5,323	11,839
5	612	2,80%	6,605	8,664
6	2336	10,67%	5,453	6,893
7	169	0,77%	2,884	9,045
8	188	0,86%	1,921	7,502
9	110	0,50%	3,669	13,342
10	150	0,69%	5,551	7,948
11	502	2,29%	4,298	5,934
12	2791	12,75%	4,880	5,232
13	690	3,15%	5,061	8,384
14	137	0,63%	3,240	8,320
15	158	0,72%	4,159	9,906
16	213	0,97%	4,973	8,925
17	422	1,93%	4,888	6,905
18	581	2,65%	4,329	5,421
19	3438	15,71%	5,701	6,543
20	539	2,46%	4,989	8,614
21	1031	4,71%	5,278	7,717
22	1922	8,78%	5,858	6,139
23	1802	8,23%	5,585	5,420
24	2519	11,51%	5,470	5,244

Tabelle 4.15: Trainingsergebnis aller 21885 Voxel mit der SOM in Abbildung 4.100, aufgeteilt nach Anzahl der Voxel, Voxelanteil und Mittelwert (μ_{QE}) und Varianz (σ_{QE}^2) des mittleren Quantisierungsfehlers zwischen allen klassifizierten Voxeln des Neurons und dem Referenzvektor des Neurons.

	Aktivierung	Baseline
SOM-Neuronen	1-4,7-10,13-16	5,6,11,12,17,18,19-24
Neuronenanzahl	12 (50,0%)	12 (50,0%)
Voxelanzahl	3390 (15,5%)	18495 (84,5%)
Voxel/Neuronen	283	1542
mittlerer QE	4,00	5,28

Tabelle 4.16: Verteilung der Referenzvektoren nach Klassen in der F -Wert gewichteten Volumen-SOM (Abb. 4.100).

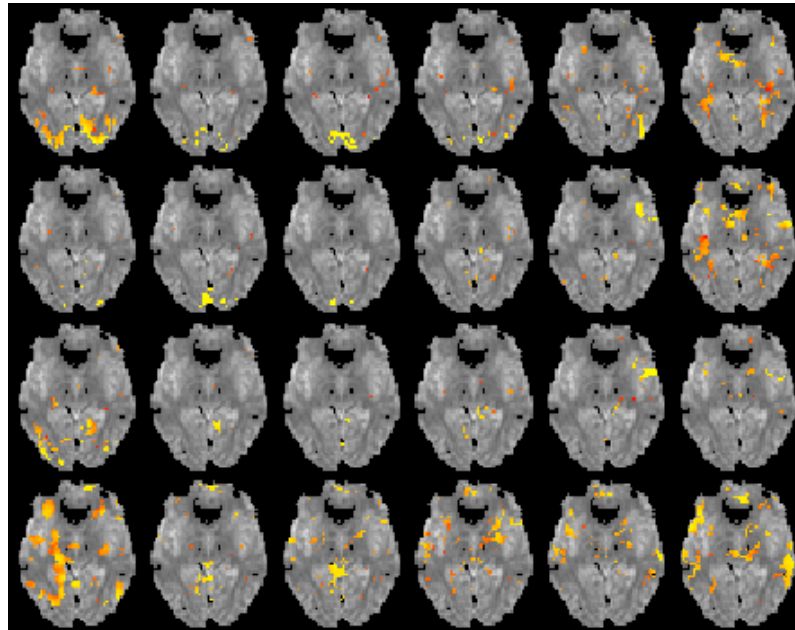


Abbildung 4.101: **Schichtebene -15**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

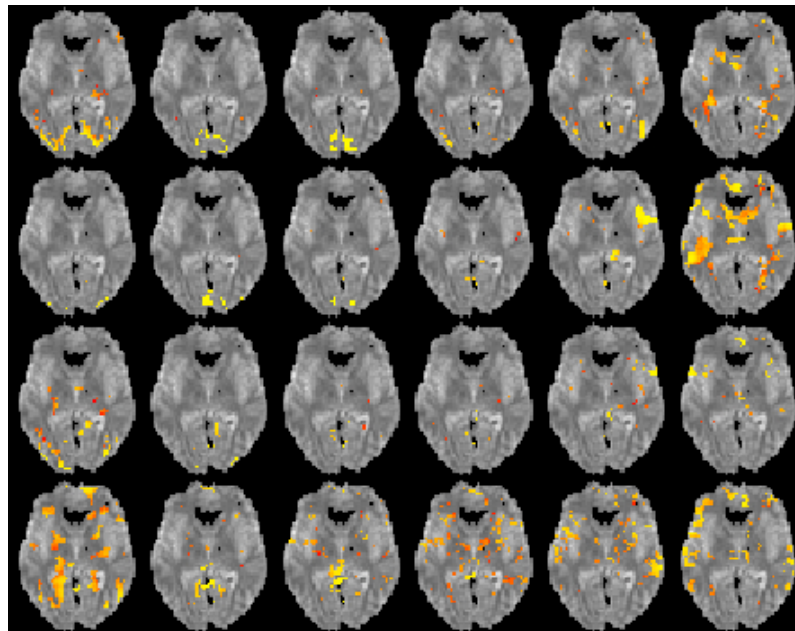


Abbildung 4.102: **Schichtebene -12**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

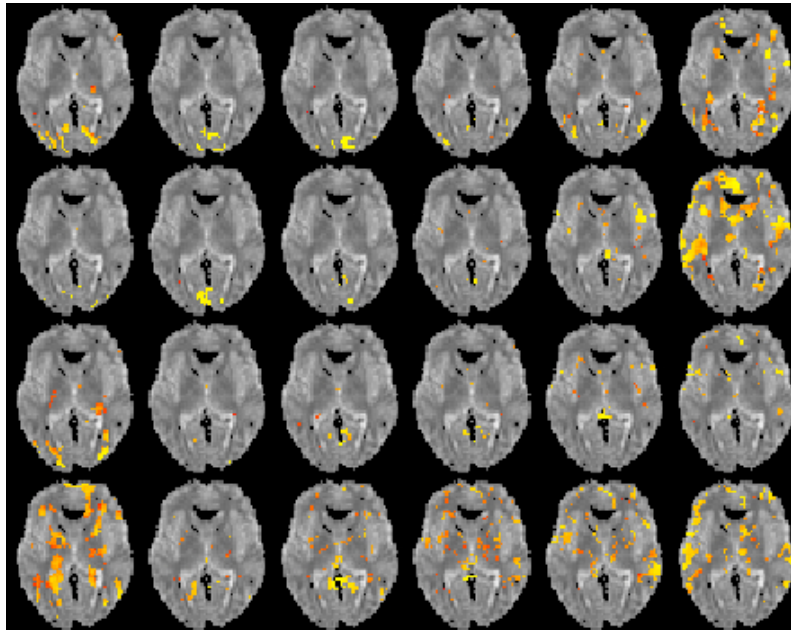


Abbildung 4.103: **Schichtebene -9:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

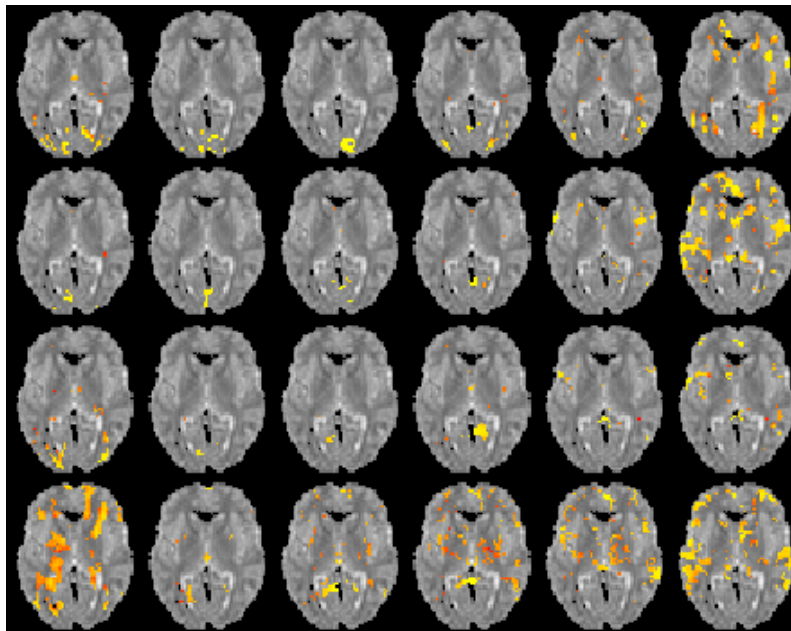


Abbildung 4.104: **Schichtebene -6:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

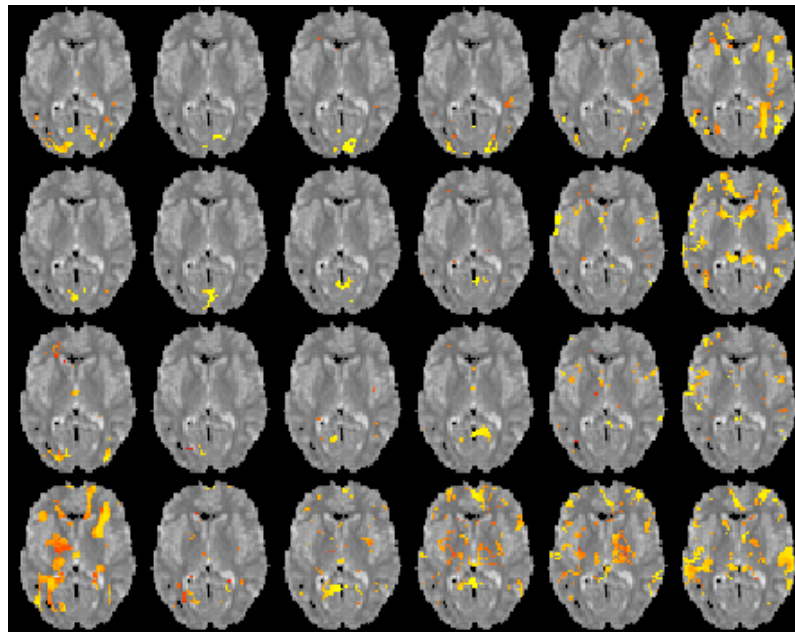


Abbildung 4.105: **Schichtebene -3**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

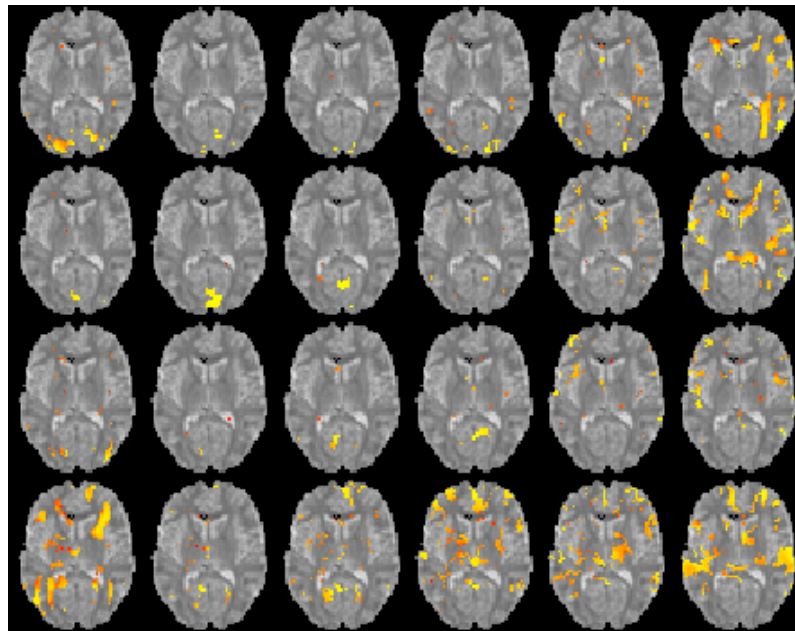


Abbildung 4.106: **Schichtebene 0**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

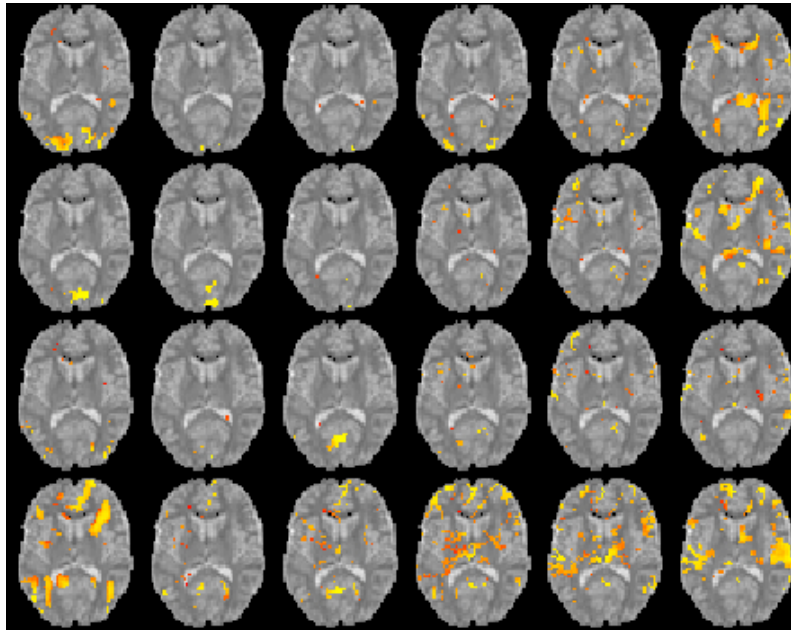


Abbildung 4.107: **Schichtebene +3**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

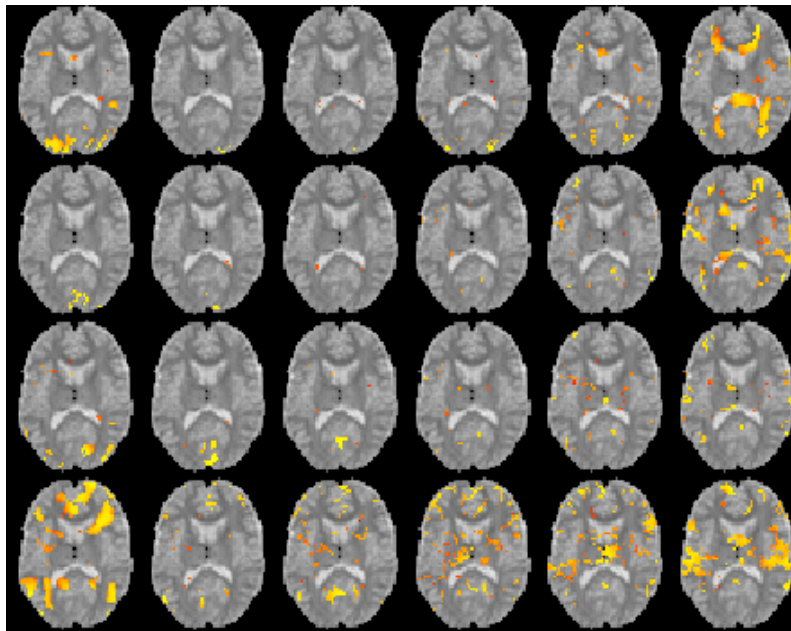


Abbildung 4.108: **Schichtebene +6**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

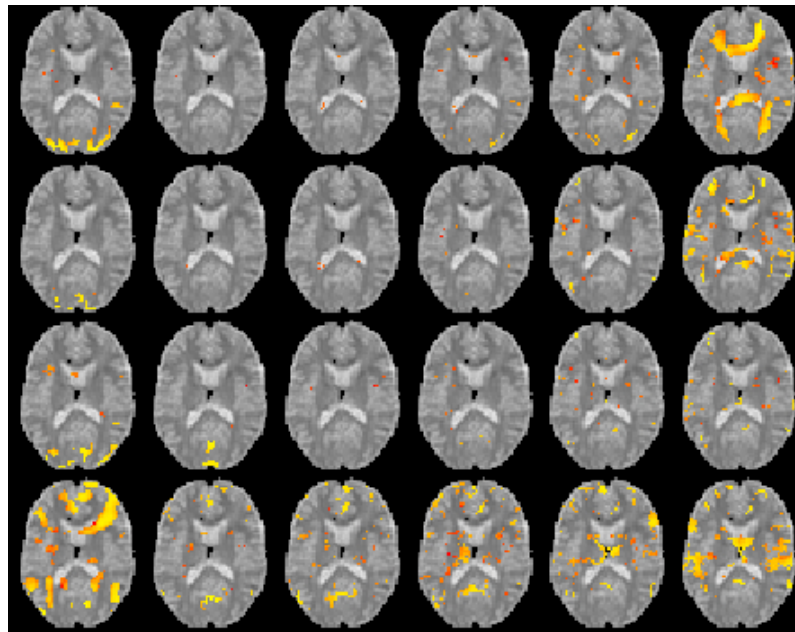


Abbildung 4.109: **Schichtebene +9:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

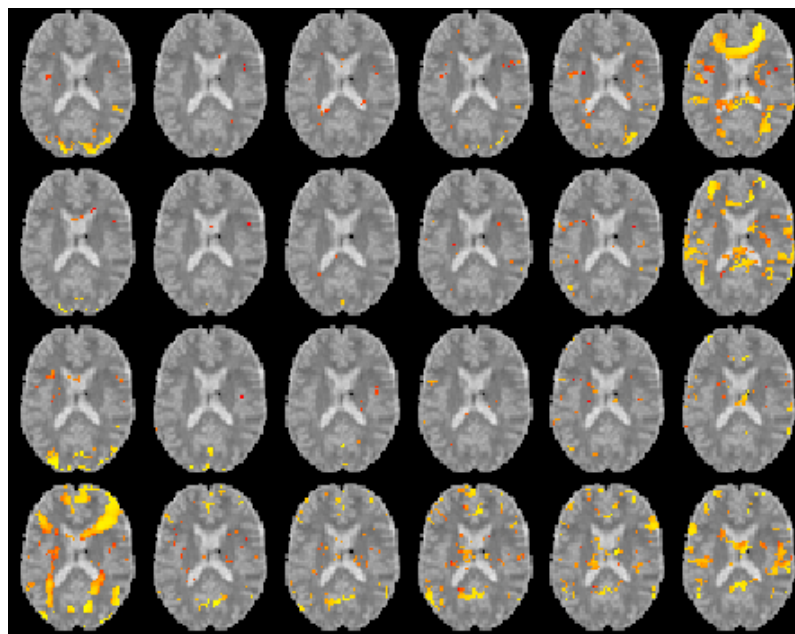


Abbildung 4.110: **Schichtebene +12:** Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

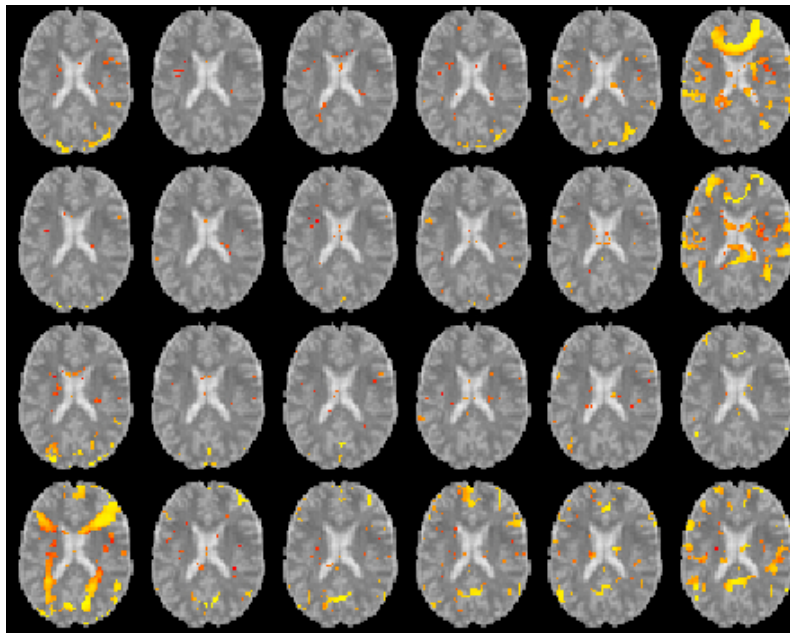


Abbildung 4.111: **Schichtebene +15**: Klassifikation nach SOM in Abb. 4.100

Schichten-SOM

Zum Vergleich mit der eine vorher durchgeführten Untersuchung sind hier die selben Schichten wie in den Abbildungen 4.112 und 4.113 nach Talairach-Koordinaten (Schichtebene -6 und -9) ausgewählt worden. Die Schichten-SOMs, die klassifizierten Voxel und die Ergebnisse von Proband p0689 sind in den Abbildungen 4.112 und 4.113 dargestellt.

Diskussion der Ergebnisse

Wie schon bei der vorherigen Messung und Auswertung dieses Probanden, ist eine sehr gute Trennung der Merkmale möglich. Die Wiederholungsuntersuchung ist weitestgehend vergleichbar mit der vorherigen Messung. Ebenso reliabel zeigt sich die Auswertung mit der SOM. Das Auslaufen des BOLD-Effektes in Abbildung 4.112 ist wieder ein sehr schönes Beispiel dafür, wie die SOM mehr Information aus dem Datenmaterial sichtbar macht, als es das modellbasierte Verfahren mit einem starren Modell vermag. Eine höhere zeitliche Auflösung unter Verwendung eines ereigniskorrelierten Paradigmas würde helfen, die Frage, wie die zeitliche BOLD-Signalausbildung sich verteilt (Abb. 4.112), noch klarer herauszuarbeiten.

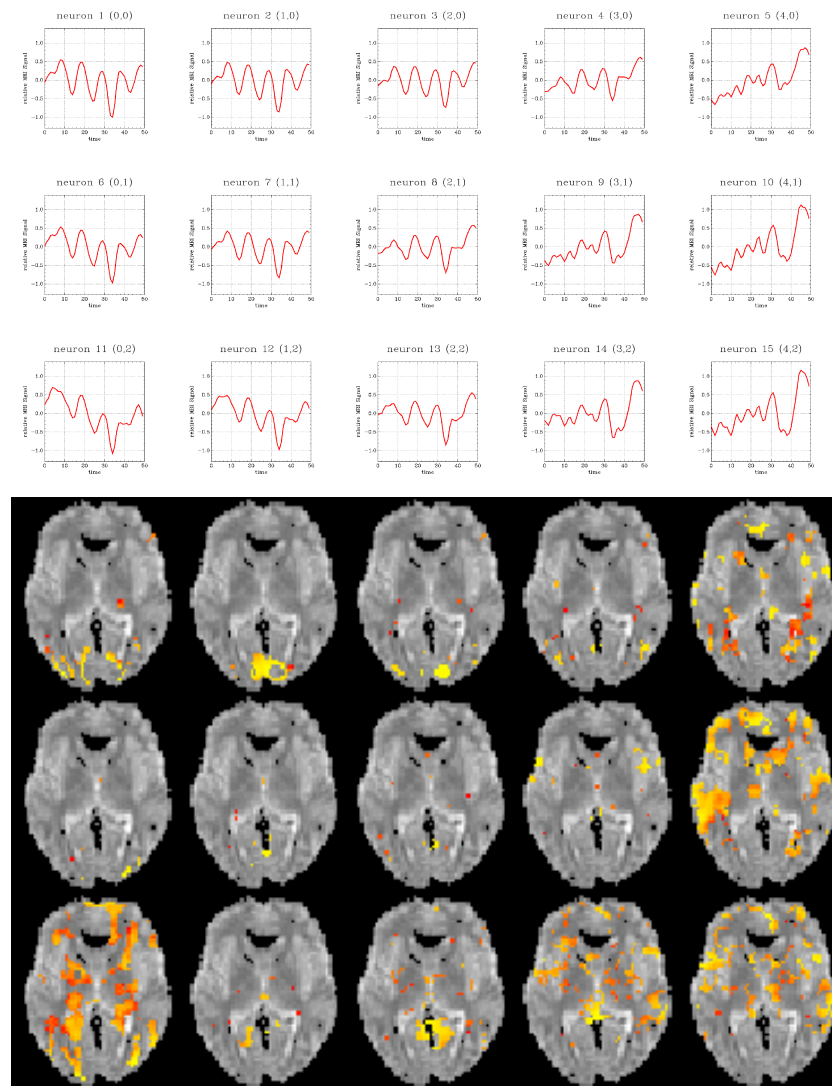


Abbildung 4.112: **Schichtebene -9 (1928 Voxel)**: Die Neuronen 2 und 3 repräsentieren V1. Bei genauer Betrachtung fällt die fast ideal kreisförmige *Ausstanzung* der Voxel von Neuron 3 auf. Sie steht in unmittelbarem Zusammenhang mit den Voxeln in Neuron 2, von denen sie umschlossen wird. Die *Aktivierung* muss daher von Neuron 3 ausgegangen sein und sich in die Region von Neuron 2 fortgepflanzt haben, entweder durch das Auslaufen des BOLD-Signals von Neuron 2 oder als Teil einer Netzwerkaktivierung. Letzteres würde gut zur gefundenen Rechtslateralisierung und den gängigen Modellen der Verarbeitungswege im visuellen Kortex [Zek93] passen. Auch scheint eine nicht kreisförmige *Aktivierung*, wie sie in Neuron 2 zu finden ist, im Widerspruch zur hämodynamischen Antwort und deren Ausbreitung über das venöse System zu sprechen.

4.3. VISUELLE AKTIVIERUNGSEXPERIMENTE

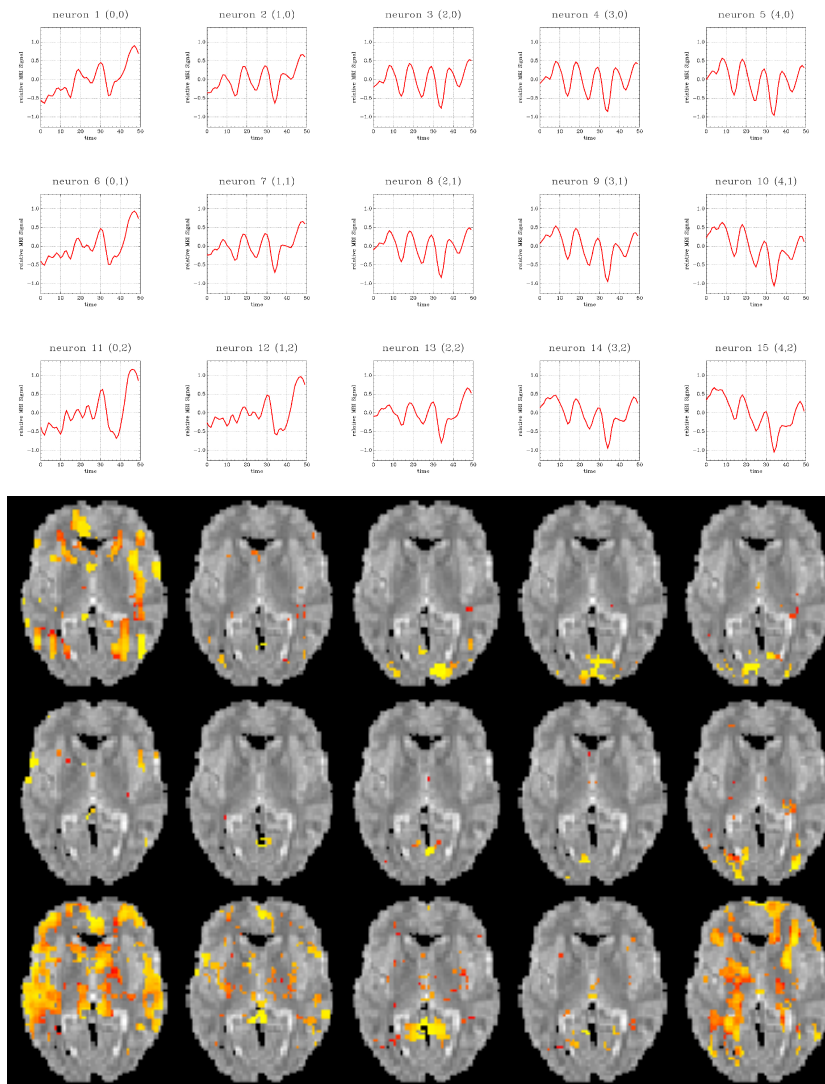


Abbildung 4.113: **Schichtebene -6 (1989 Voxel)**: In den Neuronen 3 und 4 findet sich ein ähnliches Bild wie in der vorherigen Schicht. Die Voxel von Neuron 3 werden von den Voxeln in Neuron 4 fast vollständig umringt. Da es sich um denselben Effekt wie in der benachbarten, nur 3mm entfernten, Schicht 15 handeln muss, scheidet das Auslaufen des BOLD-Signales auch hier als Erklärung aus. Im Weiteren zeigen die Neuronen 5 und 7-9 auch Aktivierungsmuster, deren Voxel sich im visuellen Kortex befinden.

4.3.5 Auswertung von Proband p0841

Die in der vorherigen Untersuchung (Abb. 4.112 und 4.113) geforderte höhere zeitliche Genauigkeit der Abtastung der hämodynamischen Antwort steht im Mittelpunkt des letzten Abschnitts der funktionellen Experimente zur visuellen Verarbeitung - der ereigniskorrelierten fMRI. Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, gibt es neben dem Block-Design auch das ereigniskorrelierte Design (efMRI), das mit dem in Abschnitt 3.4 beschriebenen Verfahren auch mit der SOM-Methodik ausgewertet werden kann.



Abbildung 4.114: Zwei gleiche, aber verdrehte 3D Objekte, von insgesamt 16 Objekten, die die Probandin mental zur Deckung bringen soll.

Bei der hier verwendeten Aufgabe [DKN⁺01] handelt es sich um eine mentale Rotationsaufgabe nach Shepard et al. [SM71] und Cohen et al. [CKB⁺96]. Die untersuchte Person, eine 24-jährige Probandin, bekommt in zufällig verteilten Zeitabständen zwei gleiche, aber verschieden orientierte 3D Objekte (Abb. 4.114) für jeweils 4 Sekunden visuell präsentiert. Die Probandin soll nun eine mentale Rotation des rechten 3D Objektes durchführen, bis sich beide Objekte in Deckung befinden. Nach jedem Stimulus folgt eine Pause zwischen 6 und 12 Sekunden, um die BOLD-Antwort der Einzelreizung abklingen zu lassen. Über die Gesamtdauer der Untersuchung von 8 Minuten 20 Sekunden wurden sechzehn 3D Objektpaare präsentiert (Abb. 3.35). Durch die variablen Pausen zwischen den Stimuli ergibt sich eine variable zeitliche Abtastung der hämodynamischen Antwort mit effektiv mehr Stützstellen als im TR-Zeitraster (Abb. 3.35). Zur Bildaquisition wurde eine Gradienten-Echo Sequenz mit einer Single-Shot Echo Planar Auslesetechnik mit axialer Schichtführung verwendet (TR 2000ms, TE 50ms, FOV 192mm², Bildmatrix 64 × 64 × 24, 170 Dynamiken, isotrope Voxelauflösung 3 × 3 × 3mm³).

Nach der Untersuchung sind die Daten bewegungskorrigiert (Abb. 4.115), in den MNI-Raum transformiert (3mm³ Voxelauflösung) und mit einem 3D Gauss-Filter räumlich geglättet worden. Die so räumlich vorverarbeiteten Rohdaten sind für die Parameterbestimmung des GLM (vgl. Abschnitt 3.2.1) unter der Aufgabenbedingung (Abb. 3.35) verwendet worden.

Zur Optimierung des Eingaberaumes werden zum Training der SOM nur Voxelizeitreihen verwendet, die in SPM{F} eine ausreichend starke Varianz unter dem Aufgabenparadigma zeigen, der mit einem liberalen p -Wert Niveau von $p < 0.01$

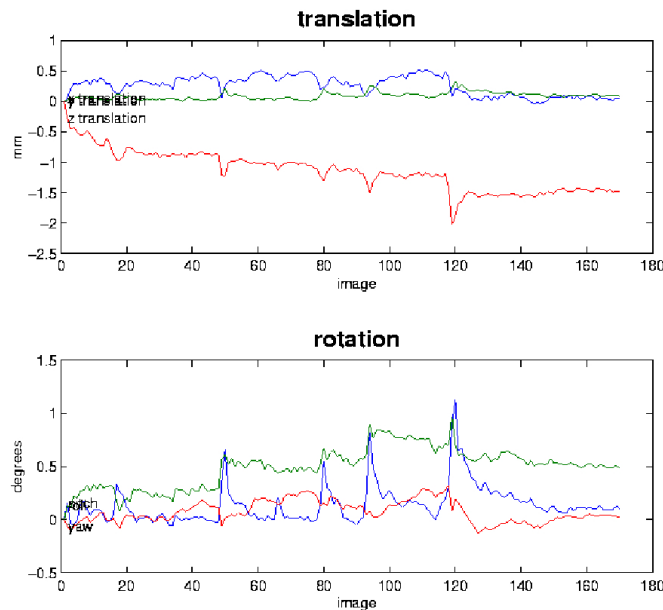


Abbildung 4.115: **Bewegungskorrektur:** Graph der 3D Transformationsparameter (Translation und Rotation) nach Festkörper (rigid body) Koregistrierung (vgl. 3.1.1) zwischen dem ersten Volumen als Referenz und jedem weiteren Volumen des Scans von Probandin p0841. Durch die mehr als doppelt solange Untersuchungsdauer als bei den bisher vorgestellten Fällen, kann man die Bewegungszunahme im Laufe der Untersuchung deutlich erkennen.

angenommen wird. Abbildung 4.116 zeigt die Auswahl der Voxel für das Training des Neuronalen Netzwerks.

Für jedes Voxel wurden die mittels des GLM gefitteten hämodynamischen Antworten aller Abtastpunkte der Events in ein gemeinsames Zeitraster (Koordinatensystem), Zeitachse (x -Achse) in 133ms (1/15 TR) Schritten aufgelöst, übertragen (vgl. Abschnitt 3.4.2, Abb. 3.36). Jeder Event-Startpunkt liegt im Ursprung dieses Koordinatensystems. Durch Interpolation der gemessenen Abtastpunkte, gewonnen durch Mittelung wiederholt gemessener Zeitpunkte, erhält man eine geglättete Kurve für die gefittete hämodynamische Antwort jedes Voxels. Die Kurvenwerte für jedes Voxel sind als Eingabevektoren zum Training einer 6 Neuronen umfassenden SOM verwendet worden (Abb. 4.117). *Aktivierung* ist in Neuron 6, abgeschwächt in den Neuronen 5 und 6, *Deaktivierung* in Neuron 1, abgeschwächt in den Neuronen 2 und 4 zu finden. Bei den Abbildungen 4.118, 4.119 und 4.120 sind die wichtigsten Ergebnisse erklärt.

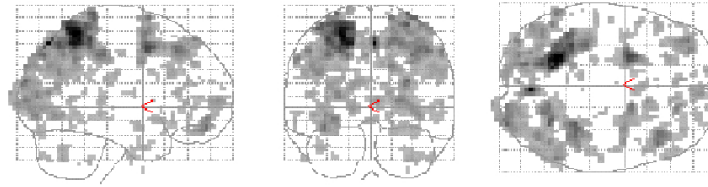


Abbildung 4.116: Auswahl von Voxeln nach dem Varianzmaß $SPM\{F\}$. Die Darstellung zeigt das sagittale, koronare und axiale Glass Gehirn von SPM mit den ausgewählten Voxeln. Deutlich sind die zu erwartenden Regionen des visuellen Systems, der primär visuelle Kortex und der superiore parietale Lobulus (SPL), erkennbar. Die Grauwerte geben die p -Werte über der Schwelle von $p \leq 0.01$ an.

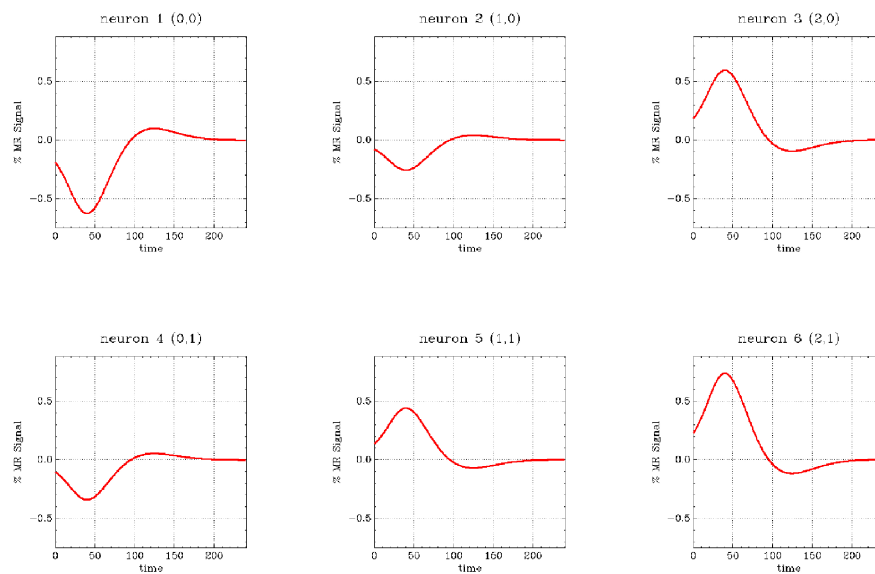


Abbildung 4.117: **3 × 2 Neuronen Volumen-SOM**: Eine deutliche Clusterbildung beider Merkmale - *Aktivierung* und *Deaktivierung* - ist zu erkennen. Wieder findet sich eine Polarisierung der gegensätzlichen Merkmale in den Eckneuronen der Karte, in denen sich die Zentren, *Aktivierung* (Neuron 6) und *Deaktivierung* (Neuron 1), befinden. Die Zeitachse (x-Achse) gibt die Anzahl (226) der HRF-Abtastpunkte (133ms Schritte) über den Zeitraum zwischen zwei Stimuli (Inter Stimulation Intervall, 30s) des gemittelten und gefitteten MR-Signals aller Zeitpunkte der Messung an.

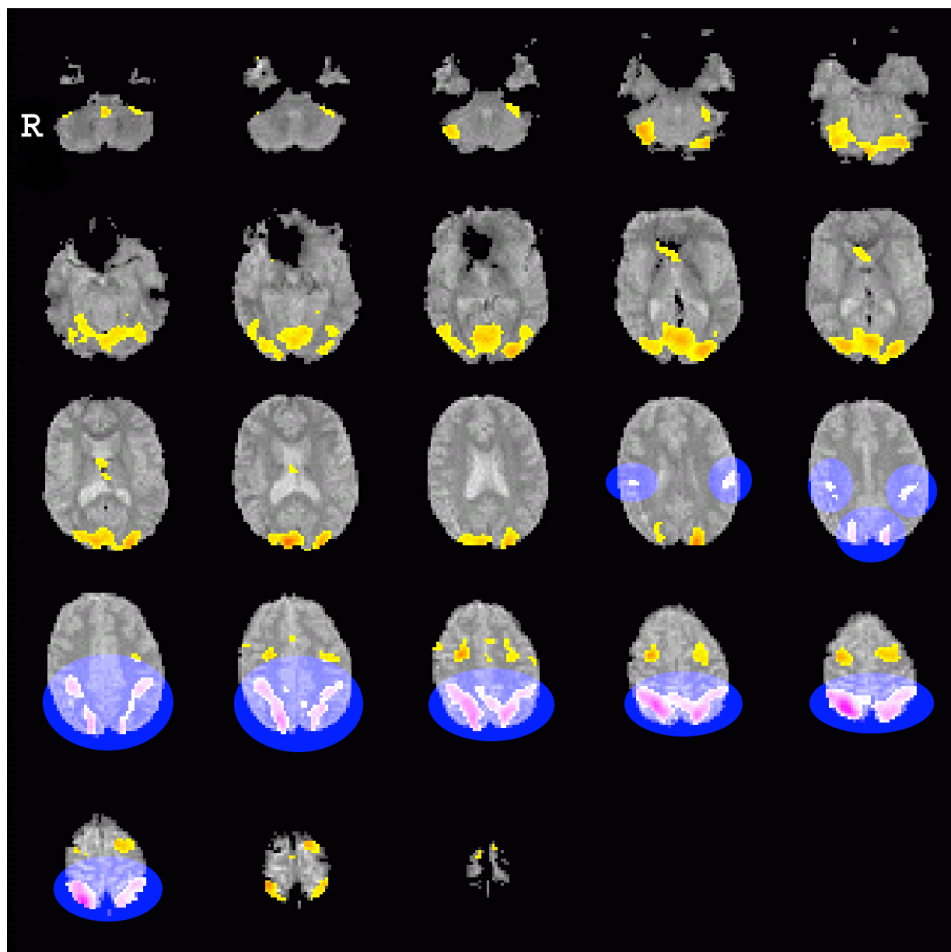


Abbildung 4.118: **Klassifikation von Neuron 6:** Darstellung aller klassifizierten Schichten der Untersuchung. Deutlich ist die *Aktivierung* im primär visuellen Kortex und im superioren parietalen Lobulus (Brodmann Areal 7) zu erkennen (Aktivierung in blau hervorgehobenen Bereichen). Letzterer ist für die Verarbeitung von räumlichen Eindrücken verantwortlich [CKB⁺96]. Die Einfärbung gibt wieder den Quantisierungsfehler (QE) und die Ähnlichkeit der Voxelzeitreihe zur gelernten Referenzfunktion an, wobei gelb Gleichheit und rot Abweichung bedeutet. Stärkere QE finden sich in den Kernbereichen wieder, deren Ähnlichkeit zum Referenzmuster durch die räumliche Ausbreitung des Signals abnimmt (Auslaufen des BOLD-Signals, vgl. Abb. 2.2).

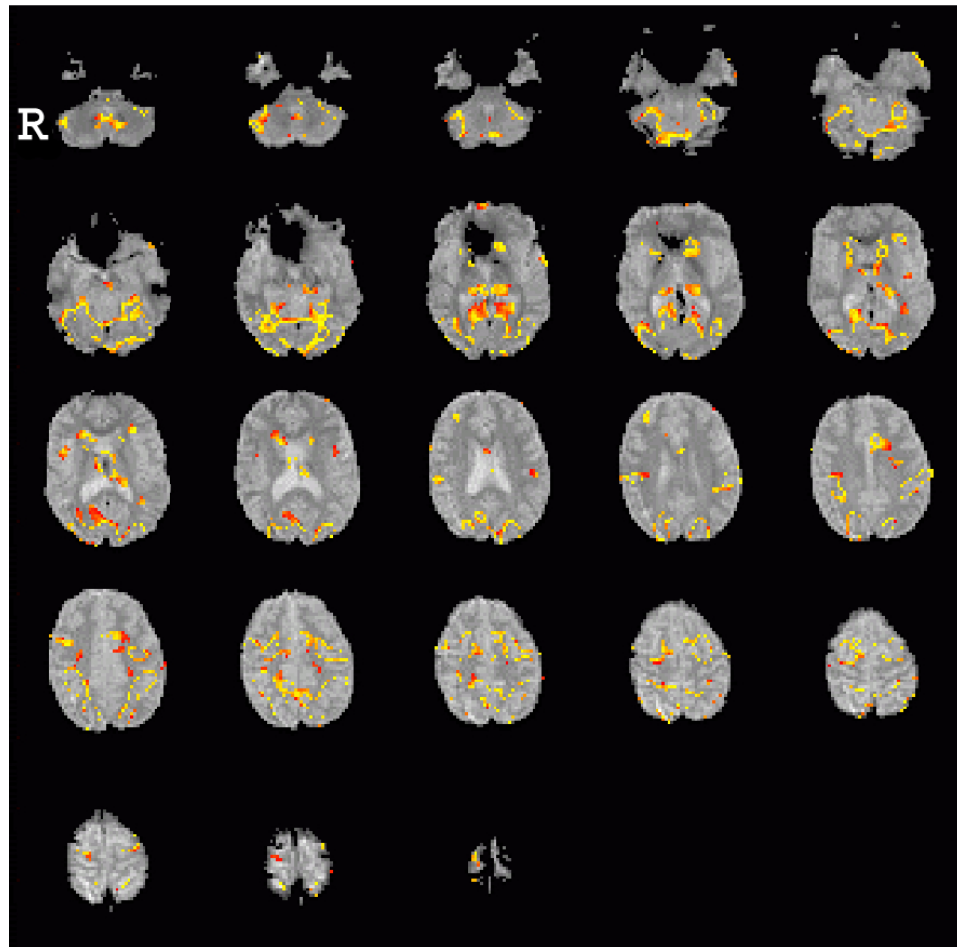


Abbildung 4.119: **Klassifikation von Neuron 5:** Die weitere kreisförmige Ausbreitung des BOLD-Signales vom Kernbereich (Neuron 6) ist deutlich erkennbar. Die klassifizierten Voxel von Neuron 5 umranden die Voxel von Neuron 6.

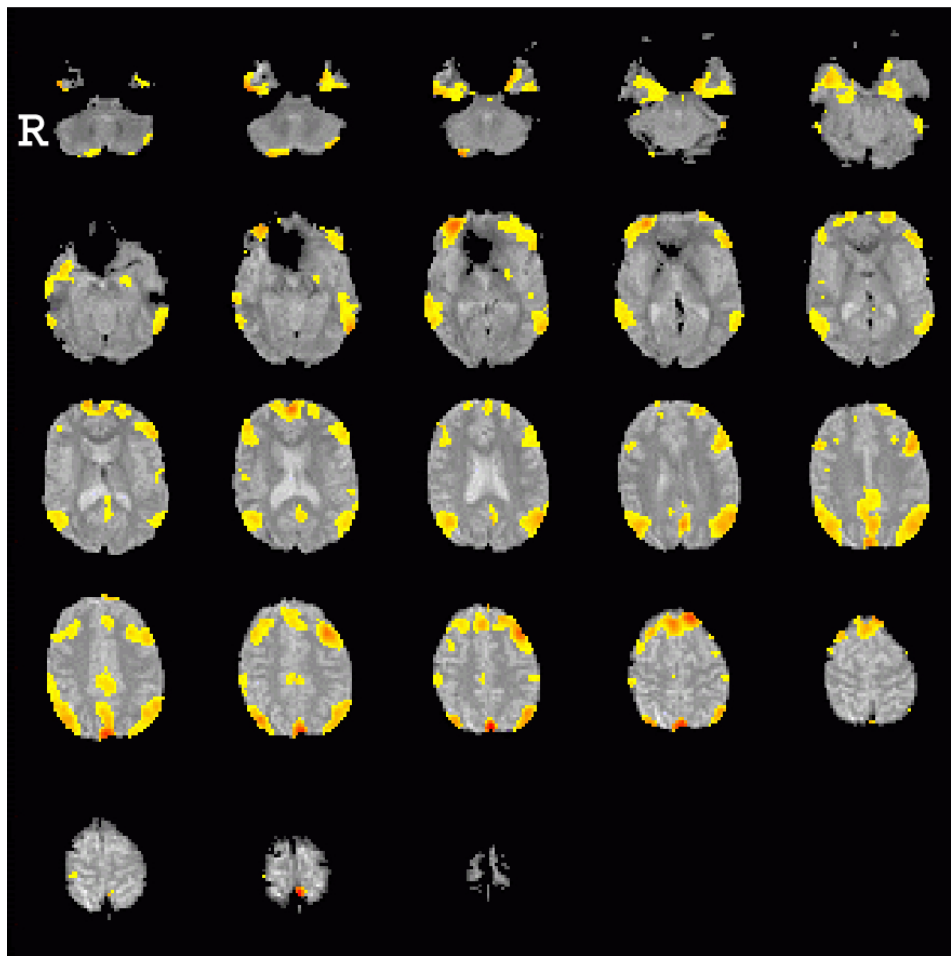


Abbildung 4.120: **Klassifikation von Neuron 1:** Die Grafik zeigt die Klassifikation der Voxel, deren gemittelte und angepasste HRF dem von Neuron 1 am ähnlichsten ist. Die markierten Regionen weisen eine starke *Deaktivierung*, d.h. Inhibition der rCBF, auf. Wodurch diese *Deaktivierung* bedingt ist, vielleicht ein physiologischer Regulierungsmechanismus der die *Aktivierung* begleitet oder eine gezielte neuronale Hemmung, ist bisher nicht bekannt. Nur der Nachweis der Existenz solcher Regionen kann, wie hier, gezeigt werden.

Diskussion der Ergebnisse

Die Auswertung der ereigniskorrelierten fMRI mit der SOM ist eine hybride Methodik. Sie basiert zum eine auf Daten, die auf ein allgemeines lineares Modell des rCBF gefitteten sind, zum anderen werden diese modellbasierten Daten mit dem modellfreien Verfahren der SOM klassifiziert, d.h. nicht-linear in disjunkte Klassen verteilt. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass man auch die efMRI Paradigmen auswerten kann und so eine alternative Information zum rein modellbasierten Ansatz erhält. Auch sind wieder die drei Grundzustände *Aktivierung*, *Deaktivierung* und *Baseline* gefunden, für das das SPM alleine schon 2 Modelle benötigt. Die Zwischenzustände und die Quantisierungsfehler unterstützen die Interpretation der efMRI Ergebnisse. Der Nachteil dieses Ansatzes ist, dass Ausreißer, die nicht im GLM modellierbar sind, an das Modell gefittet werden und so verloren gehen. Die multiple Regression, die hier verwendet wird, kann nur die Effekte modellieren, die in den Regressoren vorgegeben sind, wodurch sich nur eine starre Modell-orientierte Klassifikation ergeben kann.

Kapitel 5

Diskussion

Nach der Vorstellung der fMRI Untersuchungen, der Analyse der Voxel-Zeitreihen mit der SOM-Methodik und der spezifischen Diskussion der einzelnen Anwendungen im vorangegangenen 4. Kapitel, soll nun eine generelle Aussage zur hier erstmals vorgestellten Auswertetechnik mit dem selbstorganisierenden Neuronalen Netzwerk erarbeitet werden.

Zu Beginn motivierten vier zentrale Fragen die Studie, anhand derer die Diskussion über die SOM-Methodik geführt werden soll.

1. Ist die selbstorganisierende Merkmalskarte (SOM) in der Lage, funktionelle Magnetresonanztomographien (fMRI) zu differenzieren und wenn, ist die gefundene Differenzierung sinnvoll, d.h. ist eine Trennung der Merkmale Aktivierung, Deaktivierung und Baseline möglich ?

Die Auswahl der hier vorgestellten Daten repräsentiert typische Paradigmen von fMRI Untersuchungen am Klinikum der RWTH Aachen. Daher ist es für die Anwendung der Methode notwendig, dass die SOM in der Lage ist, diese Auswahl zu klassifizieren, wobei nicht notwendigerweise das Ergebnis der Modellanalyse von SPM99 reproduziert werden muss. Betrachtet man die Ergebnisse der Sensomotorik von Proband p0382 (Abb. 4.8), kann die Frage eindeutig positiv beantwortet werden.

Beim Patienten p0500 (Abb. 4.35) erfolgt durch das geringere SNR eine schwächere Trennung, jedoch ist auch hier die *Aktivierung* und zusätzlich *Deaktivierung* gefunden worden. Bei den höher kognitiven Aufgaben der auditiven Verarbeitung, bei der ein insgesamt schwächeres BOLD-Signal erreicht wird, sind spezifische Merkmale, wie die Hemisphärendominanz, die Trennung des linken und rechten auditiven Kortex anhand zeitlicher Merkmalscharakteristika und die Separierung des Broca Arealen ein Beleg für die Leistungsfähigkeit der SOM-Methodik. Auch die Auswertung zur visuellen Verarbeitung, Abbildungen 4.83 und 4.100,

zeigen stabile Cluster von *Aktivierung* in der Karte. Die Abbildung von zeitlichen Abläufen (vgl. Abb. 4.112), die sich aus den leicht unterschiedlichen Voxelzeitreihen ergeben, sind eine wichtige Zusatzinformation für den Neurowissenschaftler, da so Aktivierungsabläufe kognitiver Netzwerke visualisiert werden können. Die modellbasierten Verfahren können eine solche Information nur durch zusätzliche Berechnung geeigneter zeitlich versetzter HR-Modelle liefern.

Neben den Block-Paradigmen ist auch die Anwendung der SOM für die Auswertung von efMRI vielversprechend; auch hier (vgl. Abb. 4.117) sind die wichtigen Merkmale ohne Modellwissen aus den Daten gelernt worden. Die Stabilität des Verfahrens wird durch die vergleichbaren Ergebnisse der Wiederholungsmessung (p0687 und p0689) unterstrichen. Korrespondierende Ergebnisse finden sich insgesamt auch zwischen den Volumen- und den Schichten-SOMs. Letztere bilden durch die etwas höhere Kapazität feinere Merkmale aus, die zur weiteren Separierung der Merkmale, und so zu einer erleichterten Interpretation der Ergebnisse, führen kann (vgl. Abb. 4.60). Anhand der Voxel/Neuronen-Verteilung zeigt sich aber auch (vgl. Seite 131), dass von größeren Karten mit größerer Kapazität nicht unbedingt die interessanten Aktivierungsmerkmale profitieren, sondern vor allem die überrepräsentierte Baseline. Durch die wissensbasierte Gewichtung kann man die Stärke der Verdrängung von Aktivierungsmerkmalen durch die Baseline-Voxel beeinflussen, je nach Beschaffenheit der Gewichtungsfunktion, wie der exemplarische Vergleich von AKF und *F*-Wert Gewichtung bei Proband p0170 (Seite 153) zeigt. Weitere wissensbasierte Gewichtungsfunktionen sind denkbar, ggf. für bestimmte Paradigmen spezifische Funktionen. Neben der Gewichtung ist auch eine reine Selektion, z.B. anhand von Talairach-Labels, denkbar.

Da es sich bei den vorgestellten Auswertungen jedoch nur um eine sehr kleine Anzahl handelt, bleibt an dieser Stelle offen, ob die SOM-Methodik generell für fMRI-Studien eine Bedeutung besitzen wird. Nach fast 4 Jahren Erfahrung mit der fMRI kommt man zu der Erkenntnis, dass die fMRI ein hochgradig experimentelles Untersuchungsverfahren ist, welches von sehr vielen kontrollierbaren und nicht kontrollierbaren Einflüssen, z.B. der individuellen Physiologie und Psyche der zu untersuchenden Person (Tagesperformance), dem Zustand des MR-Scanners (Thermisches Rauschen) und der Sorgfalt des Messpersonals bei der Vorbereitung (vgl. Abb. A.4) und bei der Durchführung der Messung, abhängig ist. Gemeinsam beeinflussen diese Faktoren das Ergebnis entscheidend. Dies ist u.a. auch ein Grund für das Fehlen von klaren Sollwerten, die zum Vergleich der Ergebnisse herangezogen werden könnten. Daher fehlen in dieser Arbeit auch die in der Informatik und in der Medizin üblicherweise angegebenen Gütemaße, die die Leistung der SOM-Methodik eindeutig belegen oder widerlegen würden.

Die vom Individuum geprägte Signalantwort der fMRI kann selbst im intra-individuellen Fall (vgl. Abb. 4.82 und 4.99; Abb. 4.83 und 4.100) bei gleicher Auswertetechnik keine 100% Kongruenz der Resultate liefern. Der Untersucher ist daher

immer auf seine *subjektive* Interpretation angewiesen. Aus diesem Grund ist eine weitergehende Auswertung, z.B. eine Zusammenfassung von Merkmalsclustern in der SOM durch Segmentierung, nicht sinnvoll.

Unter dieser Voraussetzung, der Beantwortung der letzten Frage vorgreifend, ist die SOM eine weitere Methodik, die dem Untersucher eine andere Art der Datenaufbereitung für seine Interpretation liefert. Sie stellt disjunkte Merkmalsklassen und den relativen Quantisierungsfehler zwischen Merkmalsvektor und jeder gemessenen Zeitreihe als Information zur Verfügung; die statistischen modellbasierten Verfahren liefern ein Korrelationsmaß für die Ähnlichkeit zwischen den gemessenen Zeitreihen und dem Aufgabenmodell (Paradigma).

Zurückkommend auf die Ausgangsfrage sollte noch bemerkt werden, dass die Trennung der Merkmale nur dann sinnvoll möglich ist, wenn ein ausreichender Signal-Rausch-Abstand (SNR) erreicht wird. Ist dies nicht der Fall, wie z.B. in Bereichen, in denen die *aktivierte* Region verlassen wird und das BOLD-Signal ausläuft (Abb. 4.31, 4.45 und 4.62), kann weder mit der SOM noch der Inferenzstatistik eine sinnvolle Aussage getroffen werden. Das SNR spielt die entscheidende Rolle bei der Frage, wie gut Signale separiert werden können. Die verwendete Auswertemethodik, ob modellbasiert oder modellfrei, ist daher eher von untergeordneter Bedeutung. Bei den derzeit verwendeten MR-Scannern mit 1.5 Tesla Feldstärke (B_0 -Feld konstant), mit der auch die hier vorgestellten Ergebnisse aufgenommen wurden, liegt das SNR zwischen 2-5%. Erst mit der neuen Generation von 3-4 Tesla Magneten, ist ein doppelt so hohes SNR technisch erreichbar. Allerdings steigt auch der Störeinfluss von Artefakten, wie z.B. Bewegungsartefakten, ebenfalls linear mit dem Signal an.

2. Sind die mit der SOM erzielten Ergebnisse vergleichbar mit denen von existierenden und schon etablierten Methoden ?

Die Ergebnisse, die mit Hypothesentests im Allgemeinen Linear Modell (GLM) gefunden wurden, korrespondieren mit den Ergebnissen der SOM, trotz der unterschiedlichen Verfahrensweisen. Aktivierte Bereiche, z.B. bei Proband p0382 (vgl. Abb. 4.7, rechts und 4.10, Neuronen 1 und 2), wurden von beiden Methoden an derselben Position gefunden. Das GLM konnte keine *Deaktivierung* finden, z.B. in Abbildung 4.10 Neuron 24, da sie im verwendeten Modell nicht vorgesehen ist. Die starke Differenzierung der Merkmale bei der SOM-Methodik beweist, dass die Annahme eines HR-Modells für das gesamte Gehirn falsch ist. Daher ist ein direkter Vergleich mit dem auf dem GLM basierenden SPM99 auch nur in einer pauschalen Gesamtaussage möglich, da ein voxelweiser Vergleich der Karten nicht sinnvoll ist. Die starre Modellabhängigkeit ergänzt die SOM mit der individuellen Differenzierung, z.B. das Auslaufen des BOLD-Signals (vgl. Abb.4.23). Da die modellbasierten Verfahren, so auch das GLM, nur eine bestimmte Annahme über

die Daten machen, d.h. eine feste Vorgabe für die Regressoren aller Voxel treffen, ist es möglich, dass Voxel, die zeitlich versetzt (vgl. Abb. 4.112) sind oder eine nicht modellierte Merkmalscharakteristik aufweisen, z.B. *Deaktivierung* (Abb. 4.8), nicht gefunden werden können. Es ist natürlich möglich für jede erdenkliche hämodynamische Antwort eine passende Modellierung zu finden, jedoch ist dies nicht praktikabel. Bei Verwendung eines Deaktivierungsmodells könnten diese Regionen aber auch mit dem GLM gefunden werden.

Diese sehr starke Vereinfachung entspricht nicht der regional unterschiedlichen Hämodynamik. Letzteres motiviert die zweite Kategorie der Auswertungsmethoden - die der datengetriebenen modellfreien Verfahren, die die modellbasierten Verfahren offensichtlich sehr gut ergänzen können.

3. Welchen Beitrag liefert die fMRI-Analyse mit der SOM und welche zusätzlichen sinnvollen Informationen, z.B. Zeit- oder Amplitudencharakteristika der Zeitreihen, können mit der SOM gewonnen werden ?

Es ist gerade die Stärke der SOM, Merkmale aufzufinden und sie anhand ihrer Charakteristik in die Karte zu übernehmen. Diese Merkmale werden dabei durch die Daten selbst beschrieben und sind nicht durch ein Modell beschränkt. Die schon erwähnten *Deaktivierungen* bei Proband p0382 (Abb. 4.8) und Patient p0500 (Abb. 4.35) zeigen sehr schön die modellfreie und datengetriebene Merkmalsausbildung.

Auch das Auslaufen des BOLD-Signals im Parenchym, z.B. in den Abbildungen 4.24 und 4.25, gibt zum einen Information über die individuelle Vaskularisierung und deren Beziehung zum BOLD-Effekt, zum anderen belegt dieses Auslaufen (vgl. Abschnitt 2) die Theorie der BOLD-Antwort [JHT⁺94]. Im Kernbereich der *Aktivierung* weist die BOLD-Antwort eine niedrigere Amplitude auf, bedingt durch das geringe regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV). Anders sind die Verhältnisse in den umliegenden Regionen, deren stärkeres Signal aus den größeren Venen mit mehr rCBV resultiert (vgl. Abb. 2.2); eine Information die bei SPM nicht zur Verfügung steht.

Eine weitere Information liefert die SOM bei Proband p0170 (Abb. 4.61), bei dem in der linken und rechten Hemisphäre unterschiedliche Aktivierungsmuster im primär auditiven Kortex zu sehen sind. Hier liefert die SOM einen Hinweis auf eine mögliche Hemisphärendominanz bei auditiven Wortstimuli.

Weitere Informationen und damit neue Fragen wirft auch das Ergebnis von Proband p0689 auf (Abb. 4.112). Ist hier eine geringe zeitliche Latenz der Signalantwort verantwortlich für die Trennung der Zeitreihen auf unterschiedliche Neuronen, die auf eine zeitliche Reihenfolge bei der *Aktivierung* der Voxel von Neuron 3 über Neuron 2 und schließlich zu Neuron 1 zurückzuführen ist ?

Es scheint, dass die SOM-Methodik neue Informationen liefert, aus denen sich neue Fragen für die Neurowissenschaften ergeben, die mit dem modellbasierten Ansatz bisher nicht gestellt wurden. Die Beantwortung der aufgetretenen Fragen kann hier nicht weiter betrieben werden, zumal die gefundenen Effekte erst bei mehr als den hier vorgestellten Fällen nachgewiesen werden müssten. Dennoch zeigen diese wenigen Beispiele, dass die SOM zusätzliche Informationen über Zeit- und Amplitudencharakteristik der Zeitreihen aufzeigen kann. Man darf auch hier auf die neue Generation von schnelleren MR-Scannern warten, deren höhere zeitliche Auflösung die schon jetzt von der SOM angedeuteten Latenzen vermutlich noch deutlicher ausprägen werden.

4. Ist die entwickelte Methodik praktikabel, d.h. ist eine routinemäßige Anwendung im wissenschaftlichen und klinischen Alltag möglich ?

Um diese Frage beantworten zu können, muss zunächst zwischen wissenschaftlicher und klinischer Anwendung differenziert werden. Für wissenschaftliche Fragestellungen steht das Unbekannte, das noch nicht Erklärte, im Vordergrund. Die SOM kann hierzu, wie schon beschrieben, einen Informationsbeitrag leisten.

Die klinische Anwendung beruht i.d.R. auf festen und gut reproduzierbaren diagnostisch verwertbaren Ergebnissen. Die hier vorgestellte Studie beschreibt einen Algorithmus, der bisher nicht für die fMRI-Auswertung verwendet wurde. Der Schwerpunkt der Studie liegt somit auf der Einführung und dem Beweis der prinzipiellen Anwendbarkeit der Methodik für die fMRI. Für eine Aussage über die klinische Anwendbarkeit müssen noch größere Fallzahlen mit einem noch zu definierenden Gütekriterium gemessen werden und auch mit den bisher verwendeten Methoden SPM [SPM], XDS [Dav], AFNI [Cox96] und Brain-Voyager [Bra] verglichen werden - eine logische Anschlussarbeit.

Neben einer noch größeren Fallzahl ist auch eine vergleichende Untersuchung bekannter Netzwerktopologien von Interesse. Die Frage, ob z.B. toroidale oder hierarchische Topologien (vgl. Abschnitt 3.3.2) für die fMRI-Auswertung vorteilhafter sind, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden. Das die Ränder der Karte einen sehr starken Effekt auf die Merkmalsausbildung haben wurde ja schon gezeigt (vgl. Abschnitt 4.1.3, Volumen-SOM).

Die SOM-Auswertung von Patienten, wie z.B. von p0500 in 4.1.4, zeigt aber, dass die SOM auch für klinische Routinefälle prinzipiell geeignet ist. Wie groß der Einfluss der bekannt vermehrten Bewegung bei Patienten auf die sensitive SOM ist, kann hier nicht befriedigend beantwortet werden. Durch die Parallelisierung auf einem Cluster, zumindest bei der Auswertung mit Schichten-SOMs, ist auch eine sehr schnelle Auswertung von Patientendaten möglich.

Insgesamt betrachtet, vermag die SOM eine Trennung der Zeitreihen nach deren wichtigsten Merkmalen zu liefern. Sie stellt eine nicht-lineare Auswertetechnik dar, die im Gegensatz zum Vergleich mit einem linearen Modell immer den Vorteil bietet, individuelle Merkmale, die gerade bei der fMRI eine große Rolle spielen, aufzufinden und so dem Betrachter eine zweite Ansicht der Zeitreihendaten aufzuzeigen. Die kurzen Laufzeiten von ca. 5 Minuten (bei typischen 40.000 Voxelzeitreihen) für alle Verarbeitungsschritte nach der räumlichen Vorverarbeitung, machen die SOM als Zusatzinformation attraktiv und in einem klinischen Umfeld auch anwendbar.

Kapitel 6

Zusammenfassung und Ausblick

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI, *functional Magnetic Resonance Imaging*) eröffnet als eine nicht invasive in vivo Bildgebung der Funktionen des menschlichen Gehirns ein neues Kapitel in den Neurowissenschaften. Mit einer hohen räumlichen Auflösung von derzeit bis zu $1,5\text{mm}^2$ und einer zeitlichen Auflösung von derzeit 70ms pro Schichtebene, schließt die fMRI die Lücke zwischen der langsamen und invasiven Positronenemissionstomographie (PET) (ca. 1min pro Volumen) als bildgebendes Verfahren und den zeitlich hochauflösenden aber räumlich wenig auflösenden elektrischen Messmethoden Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetoenzephalographie (MEG) ohne Bildgebung (ca. 10ms Abtastrate). Diese neue Methodik stellt interdisziplinäre Anforderungen an die Bereiche Physik (MR-Sequenzentwicklung und -optimierung), Neuropsychologie (Paradigmen-Design), Medizin (Diagnostik und funktionelle Neuroanatomie) und Informatik (Bildverarbeitung und IT).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Anforderungen der fMRI an die Informatik und im Besonderen mit der Bildverarbeitung der funktionellen 4D MR-Daten. Die wesentliche Information der fMRI beruht auf der BOLD-Signaländerung (Blood Oxygen Level Dependent), d.h. einem Anstieg des MR-Signals in einem Zeitraum von 4-6s durch eine Sauerstoffübersversorgung des Gewebes. Diese Signalveränderung entsteht durch eine regional begrenzte veränderte magnetische Suszeptibilität des Blutes in einer neuronal aktiven Region (vgl. Kapitel 2). Dabei handelt es sich um ein indirektes Messverfahren, da nicht die neuronale Aktivität direkt, sondern die hämodynamische Antwort (HR, *hemodynamic response*) auf die neuronale Aktivität gemessen wird. Mittels alternierender Ruhe-/Aktivierungsphasen eines spezifischen Aufgabenparadigmas können bestimmte Regionen im Gehirn aktiviert werden und so zum Aufgabenparadigma korrespondierende Signalmuster, d.h. Zeitreihen des MR-Signals in jedem Voxel, gefunden werden. Die so bestimmten aktivierten Regionen führen zu einer funktionellen Beschreibung (funktionellen Kartierung) des menschlichen Gehirns. Das Signalrauschverhältnis (SNR) zwischen dem Signalanstieg und dem Ruhepegel ist bei der fMRI jedoch

sehr gering und beträgt i.a. nur 2-5% bei den heute üblichen 1.5 Tesla Magneten.

Prinzipiell lassen sich die bisher verwendeten Verfahren zum Auffinden aktivierter Voxel in zwei Kategorien einteilen. Die modellbasierten Verfahren testen jede MR-Zeitreihe auf Korrelation mit einer modellierten Antwortfunktion, der Modellfunktion. Eine häufig verwendete Modellfunktion besteht aus dem Aufgabenparadigma, welches mit einem empirisch ermittelten Modell der HRF gefaltet wird. Als Korrelationstest zwischen der modellierten Antwortfunktion und der MR Zeitreihe kann der Student'sche *t*-Test verwendet werden, wie er beim *Statistical Parametric Mapping* (SPM) ab Seite 44 beschrieben ist. Als Resultat des *t*-Tests erhält man eine Wahrscheinlichkeitsaussage für die Korrespondenz mit der Modellfunktion in jedem Voxel. Der Nachteil dieser Verfahrensweise ist die starre Modellabhängigkeit, bei der meist nur ein Modell für alle Hirnregionen verwendet wird. Offensichtlich ist dies eine sehr starke Vereinfachung und entspricht nicht der regional unterschiedlichen Hämodynamik. Letzteres motiviert die zweite Kategorie der Auswertungsmethoden - die der datengetriebenen modellfreien Verfahren. Zu ihnen gehören die in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Verfahren der *Independent Component Analysis* (ICA), der *Fuzzy Cluster Analysis* (FCA) und der *Self-Organizing Maps* (SOM). Ziel der modellfreien Verfahren ist die Trennung der Zeitreihen anhand von charakteristischen Merkmalen und somit auch eine Separierung der mit dem Aufgabenparadigma korrelierten Voxel. Regionale Unterschiede werden bei diesen Verfahren berücksichtigt, z.B. die zeitliche Latenz oder die Amplitude der HR.

Die vorliegende Arbeit untersucht die für die Mustererkennung entwickelte *Self-Organizing Map* (SOM), die als neuer vielversprechender Ansatz zur modellfreien Analyse von fMRI-Zeitreihen in Abschnitt 3.3.1 ausführlich vorgestellt wird. Die SOM ist ein Netzwerk aus artifiziellen mathematischen Neuronen, das in der Lage ist, einen hochdimensionalen Raum auf einem 2D Gitter - der Karte - nach seinen charakteristischen Merkmalen zu repräsentieren. Dabei wird mit Hilfe eines Abstandsmaßes, z.B. der Euklidischen Distanz, die Ähnlichkeit der Vektoren des Eingaberaumes, der MR-Zeitreihen, definiert. Wichtige Merkmale lernt die SOM durch wiederholte Anpassung der Neuronengewichte des Netzwerks an den Eingaberaum. Als Ergebnis ergibt sich eine Karte von disjunkten Referenzvektoren, die die Eigenschaften der MR-Zeitreihen repräsentieren. Bedingt durch das sehr geringe SNR, ist eine direkte Anwendung der SOM auf den MR-Zeitreihen nicht erfolgversprechend. Erst die geeignete Vorverarbeitung, die wissensbasierte Aufbereitung und die Auswahl der Zeitreihen an Hand ihrer Periodizität führen zur erfolgreichen Anwendung der SOM, wie die aufgeführten Experimente belegen. Vermögens der Trennung von lokalen Unterschieden und nicht modellierter Effekte, wie dem Auffinden von *Deaktivierung*, zeigen, dass die SOM-Methodik als Auswerteverfahren für die fMRI nicht nur geeignet ist, sondern auch neue, bisher nicht modellierte Aussagen über die MR-Daten liefern kann. Sie stellt eine alternative Betrachtungsweise des Datenmaterials zur Verfügung und ergänzt kritisch die

etablierten modellbasierten Verfahren.

Die Experimente mit der SOM-Methodik in Kapitel 4 zeigen aber auch die Grenzen der modellfreien Verfahren. Ist das SNR zu gering, kann die Signalanalyse nicht erfolgreich sein.

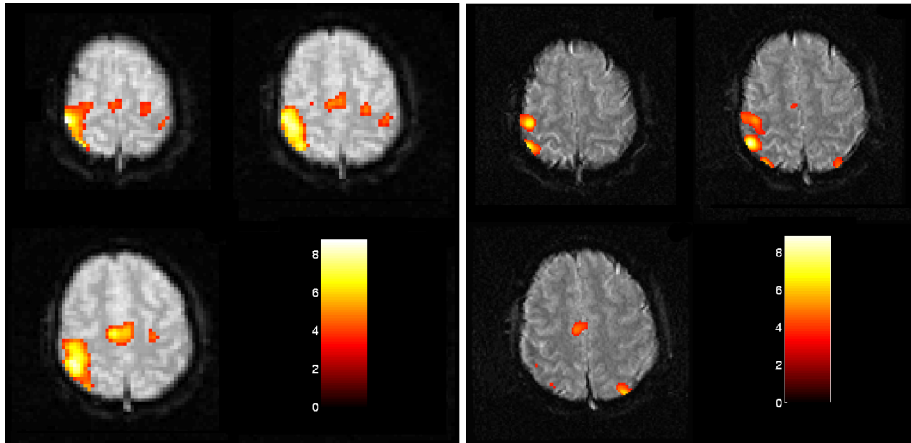


Abbildung 6.1: Sensomotorische Fingeroppositionsauflösung eines jugendlichen Probanden mit 64^2 Matrix (3mm^2 Voxel) (links) und 128^2 Matrix (1.5mm^2 Voxel) (rechts), aufgenommen am *Childrens Hospital Los Angeles* mit einem neuen Kardio-/Neuro-MR (General Electric CV+) mit 50mT Gradientensteilheit. Bei der 4-fachen Auflösung ist eine Differenzierung der Finger in zwei isolierten Regionen möglich, die bei der niedrigeren Auflösung nur als eine große gemeinsame Aktivierung darstellbar ist. (Grafiken mit freundlicher Genehmigung von Professor Dr. Huang, Department of Radiology, am *Childrens Hospital Los Angeles, University of Southern California*)

Verbesserungen sind hier von der nächsten MR-Generation zu erwarten, die über ein stärkeres Primärmagnetfeld von 3 Tesla und noch steilere Anregungsgradienten von 50mT (Abb. 6.1) und mehr verfügen. Die fMRI wird sich weiterentwickeln, nicht zuletzt wegen der immer größeren Verbreitung von klinischen MR-Systemen, die mittlerweile die Fähigkeiten der bisherigen Forschungsgeräte besitzen. Aus heutiger Sicht ist die klinische Anwendung der fMRI in der Diagnostik vor allem bei der Neuronavigation in der Neurochirurgie sehr erfolgversprechend. Das Hauptanwendungsgebiet bleibt jedoch weiterhin die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung, bei der die Informatik im interdisziplinären Verbund eine zunehmend bedeutende Rolle einnimmt. Mit der Beherrschung der technischen Grundlagen der fMRI und der aktuellen Auswerteverfahren können auch bisher nur schwer untersuchbare Patienten- und Probandenkollektive, z.B. Jugendliche oder Kinder (Abb. 6.1), mit der fMRI untersucht werden. Aktuelle Veröffentlichungen [GGX01] zeigen eindeutig den diagnostischen Wert der fMRI zur pädiatrischen

Grundlagenforschung im Bereich des Lernens und der Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen. Klinische Applikationen werden, wie schon bei den Erwachsenen, folgen. Die fMRI ist trotz ihres Alters von über 10 Jahren mehr denn je eine aktuelle diagnostische Methode zum Verständnis der komplexen funktionellen Vorgänge im menschlichen Gehirn.

Anhang A

Stimulationsausrüstung



Abbildung A.1: **Reaktionszeittaster:** MR-kompatible Reaktionszeittaster mit definiertem Druckpunkt, die von den Mitarbeitern der Neurofunktionellen Bildverarbeitung des Universitätsklinikums der RWTH Aachen entwickelt wurden. Das Halbschalendesign minimiert die benötigte motorische Bewegung, um Bewegungsartefakte, die sich zum Kopf hin ausbreiten können, zu verhindern. Durch Einsatz eines PE-Lichtwellenkabels (Durchmesser: $1000\mu\text{m}$) wird ein Antenneneffekt, d.h. eine HF-Frequenzeinstrahlung über das Kabel in den abgeschirmten MR-Raum, verhindert. Die optischen Wandler haben eine zeitliche Genauigkeit von $< 1\text{ms}$, die für die fMRI Messung ausreichen ist. Die Reaktion der linken und rechten Hand kann unabhängig von einem Messrechner erfasst werden (Parallelport) und für das Monitoring, die Leistungskontrolle oder ähnliches verwendet werden.



Abbildung A.2: **Audioeinspielsystem:** Das Bild zeigt das vom Institut für Technische Akustik der RWTH Aachen entwickelte MR-kompatible Audiosystem. Über einen digitalen Filter wird das Frequenzspektrum des eingespielten Signals an das Dämpfungsverhalten des Luftleiters angepasst und bestimmte Frequenzbereiche werden verstärkt. Das so vorbereitete Signal wird über einen Verstärker an zwei leistungsstarke Drucklautsprecher (linker und rechter Kanal) weitergegeben, die das Signal über Luftleiter an den gekapselten Kopfhörer ausgeben. Der Luftleiter und die Kopfhörer sind passiv (ohne magnetische oder elektrische Komponenten) und können ohne Gefahr im starken Magnetfeld des MR betrieben werden. Die rote Sicherheitsleine dient zum Befestigen des Treibermoduls im MR-Raum.

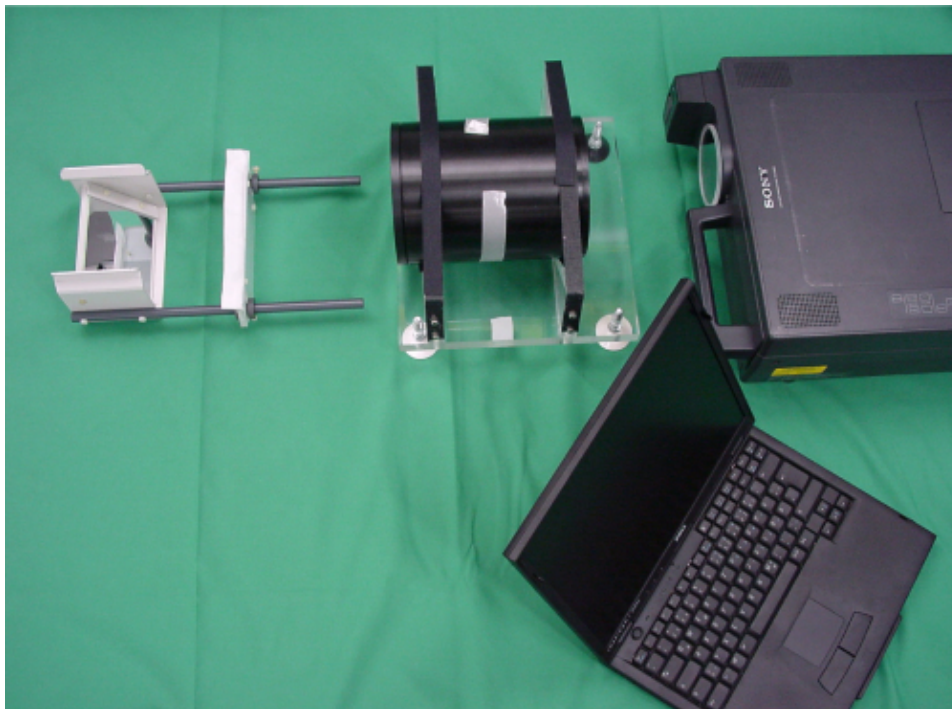


Abbildung A.3: Komponenten eines von zwei MR-kompatiblen Videosystemen, die von den Mitarbeitern der Neurofunktionellen Bildverarbeitung des Universitätsklinikums der RWTH Aachen entwickelt wurden. Das Videosignal wird über ein Notebook an einen Video Beamer (Sony EPL-500) geleitet, der ohne eigene Linse die Abbildung der $4 \times 3\text{cm}^2$ LCD-Matrix mit 500 ANSI-Lumen auf eine sich im MR-Raum befindliche Linse (siehe Bild) projiziert. Die Linse dient zur Tiefenschärfekorrektur und zur Anpassung der Abbildungsgröße, und projiziert das Bild in die Röhre des MR auf eine $9 \times 6\text{cm}^2$ große Mattscheibe. Der Patient/Proband sieht das projizierte Bild über einen 45° -Spiegel (siehe Bild), der oberhalb der Kopfspule montiert ist.



Abbildung A.4: **Instruktion und Kontrolle vor einer fMRI Untersuchung:**
Links: Zur Vorbereitung eines fMRI Experiments mit dem 1.5 Tesla Philips Gyroscan NT MR-System wird ein Patient vor Beginn der Untersuchung auf sein Wohlbefinden im Scanner befragt und nochmals auf die Aufgabe instruiert.
Rechts: Endgültige Lage des Patienten im Magnetfeld der Primärspule (B_0 -Feld). Für Gehirnaufnahmen wird eine kleinere RF-Kopfspule zum Senden und Empfangen der HF-Impulse verwendet (Bild). Über das Audiosystem können während der Untersuchung weitere Instruktionen gegeben oder auditive Paradigmen eingespielt werden.



Abbildung A.5: **Visuelle Präsentation im MR:** Neben dem im Abbildung A.3 vorgestellten System wird auch eine vergrößerte Projektion des Videobeamerbildes auf eine Leinwand im MR-Raum verwendet (Bild). Der Patient/Proband sieht das spiegelverkehrt projizierte Bild über den 45° Umlenkspiegel wieder korrekt. Das Bild zeigt die Vorbereitung zu einer visuellen fMRI Untersuchung mit einem Aphasie-Patienten.

Anhang B

fMRI Aufklärungsbogen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM RHEINISCH-WESTFÄLISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE AACHEN
NEURORADIOLOGIE

Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Thron

Aufklärungsbogen fMRI für Probanden

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie zur Untersuchung der Gehirnfunktion und Gehirnmotivierung. Im Rahmen dieser Studie hoffen wir, tieferes Verständnis bezüglich der Funktionsweise des gesunden Gehirns zu gewinnen und dieses Wissen in der akuten Patientenversorgung anzuwenden.

Untersucht wird die Reaktion des Gehirns, während Sie bestimmte Aufgaben durchführen, wie z.B. bei akustischen oder visuellen Reizen. Ihnen werden vor der Untersuchung diese Aufgaben erklärt, die Sie dann während der Messungen durchführen sollen. Wir messen die Funktionsweise des Gehirns mit Hilfe der Kernspintomographie, kurz MRT genannt. Die Kernspintomographie ist nach heutigem Stand der Wissenschaft eine ungefährliche Untersuchungsmethode, bei welcher Schnittbilder des Körpers mittels rhythmisch wechselnder Magnetfelder aufgenommen werden. Diese Untersuchungstechnik wird routinemäßig in unserer Abteilung jährlich bei mehr als 4000 Patienten angewandt.

Wegen der technischen Natur der Untersuchung dürfen Personen, die Metall im Körper tragen (wie z.B. Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Clips, Hörgerät) nicht im Kernspintomographen untersucht werden. Sie sollten weiterhin alle metallenen Gegenstände während der Untersuchung im Vorraum ablegen (Portemonnaie, Schlüssel, Münzen, Haarspangen, metallische Kleinteile usw.). Schwangere sollten wegen der bisher nicht erwiesenen Ungefährlichkeit für die Leibesfrucht ohne zwingende medizinische Indikation ebenfalls nicht im MRT untersucht werden, weshalb bei unseren Probandinnen eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein muss.

Sollten Sie noch Fragen zur Untersuchung haben, wenden Sie sich bitte an den untersuchenden Arzt oder Ärztin, sowie an das Messpersonal. Die Teilnahme an dieser Studie ist völlig auf freiwilliger Basis. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aufhören. Ihre personenbezogenen Daten werden gespeichert und für rein wissenschaftliche Zwecke verarbeitet. Die Daten unterliegen dem Datenschutz und der ärztlichen Schweigepflicht.

Wir machen Sie darauf aufmerksam, dass bei ca. 3% aller gesunden Menschen Normvarianten der Anatomie bestehen, in der Regel ohne Krankheitswert für den Patienten, und selten auch einmal behandlungsbedürftige Zufallsbefunde. Um ein zufälliges Krankheitsbild auszuschließen, werden Ihre Aufnahmen von einem Neuroradiologen auf mögliche Zufallsbefunde hin untersucht.

Ich bin über die fMRI Untersuchung aufgeklärt worden und willige der Untersuchung ein

Aachen, den

Unterschrift

Anhang C

Parallelrechner-Cluster



Abbildung C.1: **Parallelrechner-Cluster:** Der Cluster besteht aus 24 Prozessor SMP-Systemen (Dual Pentium-III 500 MHz) mit 22 Knotenrechnern. Jeder Knoten ist mit 1GB PC100-RAM Arbeitsspeicher und einer 100Mbits Fast-Ethernet Netzwerkkarte ausgestattet, die 2 Server verfügen zusätzlich über 2x34GB U2W-SCSI (RAID level 1) Festplatten, eine zweite Netzwerkkarte, Grafikkarte, Tastatur und Maus. Als Betriebssystem wird SuSE Linux 7.2 für SMP verwendet. Alle 22 Knoten booten das Betriebssystem über die bootp/tftp-Protokolle im 100Mbits-switched Netzwerk (3Com SuperStack-II 3300) in eine lokale RAM-Disk. Das fehlertolerante Design ermöglicht den Austausch jedes Knoten im laufenden Betrieb ohne Programmfehler. Zur Programmentwicklung wird PVM eingesetzt [PVM].

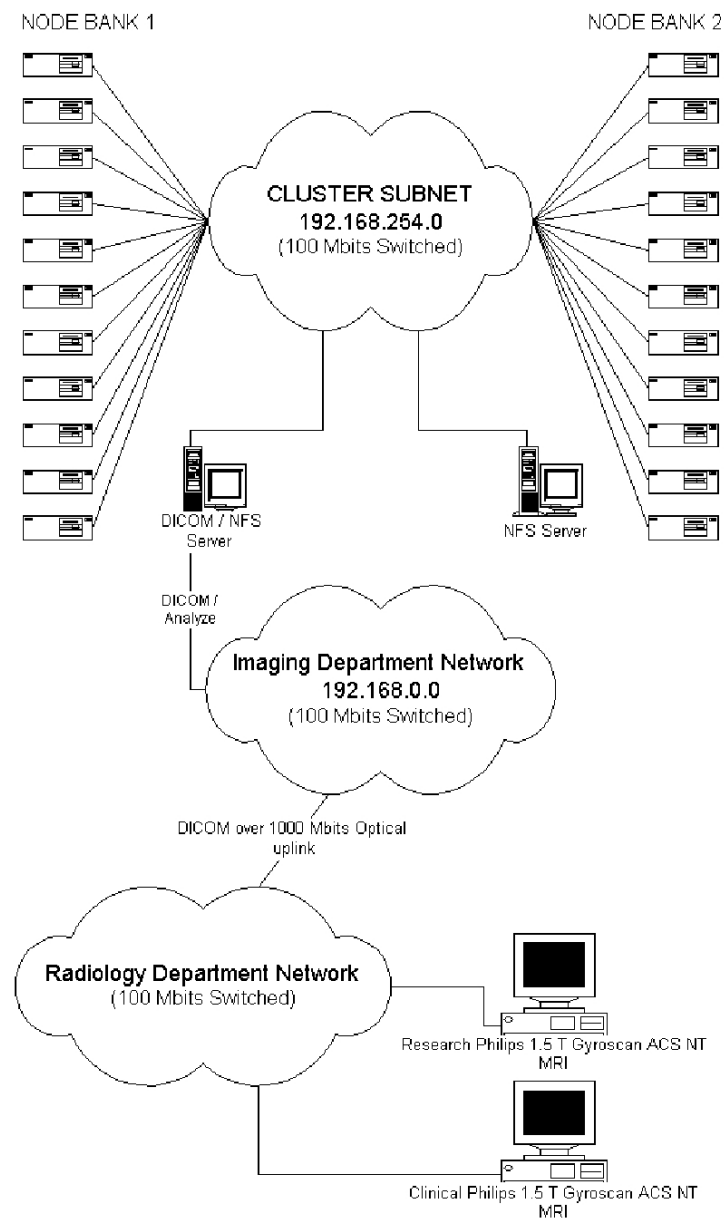


Abbildung C.2: **Netzwerktopologie der fMRI Bilddatenübertragung zur Bildauswertung:** Die fMRI-Bilddaten werden nach der Untersuchung im DICOM-Bildstandard [DIC] über das Radiologienetzwerk zum DICOM-Server im Abteilungsnetzwerk der Neurofunktionellen Bildverarbeitung übertragen. Dort werden die Daten automatisch in das Analyze- und NetCDF-Bildformat konvertiert und die Untersuchungsdaten in die Patientendatenbank aufgenommen. Die Bildauswertung mit SPM erfolgt an den Workstations der Abteilung, die Bewegungskorrektur und SOM-Auswertung wird automatisch auf dem Cluster durchgeführt.

Cluster Hardware 44 Client- and 8 Server-Processors (1/2000)		SUN Ultra 80 Workstation Single Processor (2/2000)	
Server	\$3000	450 Mhz Ultra SPARC-II	\$22.000
Client	\$800		
Switch	\$2500		
Rack, etc.	\$700		
Total	\$26.800		
SpecINT95 (\$/Spec)	910.8 (\$29)	SpecINT95	19.7 (\$1117)
SpecFloat95 (\$/Spec)	646.8 (\$41)	SpecFloat95	27.9 (\$789)

Abbildung C.3: **Kostenmodell:** Die Tabelle zeigt die Kosten für die Clusterkomponenten im Vergleich zu einer üblicherweise verwendeten SUN Workstation (Stand 2/2000). Bei etwa vergleichbaren Preisen erhält man beim Cluster die 46-fache Integer-Leistung, bzw. die 23-fache Fließkomma-Leistung. Diese theoretischen Werte können jedoch nur annähernd bei geeigneten Problemen erreicht werden, bei denen eine gute Parallelisierbarkeit vorliegt.

Glossar

Affine Transformation *Vollständige lineare Transformation eines Volumens bestehend aus Translation, Rotation, Skalierung und Scheerung im Raum.*

Aktivierung *Durch ein Aufgabenparadigma neuronal aktive Hirnregion mit positivem BOLD-Signal.*

Anisotrope Voxelauflösung *Ungleiche inhomogene x,y,z-Auflösung eines Voxels, meist anisotrope z-Auflösung (Schichtdicke).*

Aphasie *Meist durch einen Schlaganfall bedingte Beeinträchtigung des Sprachsystems.*

Aufgabenbedingung *Phase, in der der Patient/Proband eine aktive oder passive Aufgabe im MR durchführt, die mit der Ruhe/Kontrollbedingung verglichen wird.*

Aufgabenparadigma *Beschreibung der Aufgabe und des Ablaufplanes einer funktionellen Untersuchung.*

Baseline *Neurales Grundsignal oder Grundpegel des BOLD-Signals.*

Bewegungskorrektur *Korrektur der Kopfbewegung während der Untersuchung durch anschließende Koregistrierung der MR-Volumen.*

Block-Design *Experimentelles Design mit alternierenden Blöcken aus Ruhe/Kontroll- und Aufgabenbedingung.*

Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) *BOLD-Signal oder BOLD-Kontrast entsteht durch veränderte Suszeptibilität und Blutfluss in den Venen einer aktivierten Hirnregion.*

Corpus Callosum *Quere Faserverbindung zwischen den beiden Hemisphären des Gehirns.*

Deaktivierung *Durch ein Aufgabenparadigma neuronal inhibierte Hirnregion mit negativem BOLD-Signal.*

Dephasieren *Nach Abschalten den HF-Impulses geraten die Protonen aus Phase; sie dephasieren willkürliche zurück in die longitudinale Ausrichtung zum B_0 -Feld.*

Desoxyhämoglobin *Sauerstoffarmes Hämoglobin der Venen.*

Ereigniskorreliertes Design *Experimentelles Design bestehend aus Einzelreizen (Events) mit Pausen zwischen den Reizen zum Abklingen der hämodynamischen Antwort.*

Experimentelles Design *Zeitlicher Ablaufplan der Ruhe/Kontroll- und Aufgabenbedingungen.*

Festkörpertransformation *Transformation der Lage (Translation und Rotation) eines Volumens.*

Free Induction Decay *Abklingen der freien Induktion beim dephasieren der Protonenspins.*

Frequenzkodiergradient *siehe Gradientenfeld.*

Funktionelle Aufgabe *Aufgabe, die der Patient/Proband während der fMRI-Untersuchung ausführt.*

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) *MR-Bildgebung zur Darstellung von Blutvolumen und Blutflussveränderungen in neuronal aktiven Hirnregionen.*

Gradientenfeld *Zum B_0 -Feld überlagertes Magnetfeld zur Auswahl der x– (Phasenkodiergradient), y– (Frequenzkodiergradient) oder z– (Schichtselektionsgradient) Position eines Voxels.*

Gyrus *Windung der Oberfläche des Gehirns, pl. Gyri.*

Hämodynamische Antwort (HR) *Messbare Veränderung des Blutes in einer neuronal aktivierten Hirnregion.*

Hämodynamische Antwortfunktion (HRF) *Modellfunktion der hämodynamischen Antwort.*

Hemisphäre *Bezeichnung für den linken oder rechten Teil des Gehirns, getrennt durch den Hemisphärenspalt.*

Hirnatlas *Standardisiertes Hirnvolumen mit einheitlichem Koordinatensystem, z.B. Talairachraum oder MNI-Raum.*

Hirnkartierung *Zuordnung von Hirnfunktion zu Hirnstruktur.*

In vivo *Am lebenden Gewebe.*

- Isotrope Voxelauflösung** Gleiche homogene x, y, z -Auflösung eines Voxels.
- Kapillaren** Sehr feine Blutgefäße.
- Kontralateral** Hemisphärengekreuzt.
- Konvergenzphase** Zweite Phase beim Training einer SOM, bei der die Merkmalsausbildung in den Neuronen der Karte verfeinert wird (typisch sind bis zu 100000 Schritte).
- Koregistrierung** Lage- und Formanpassung eines Objektvolumen an ein Referenzvolumen.
- Kortex** Hirnrinde bzw. Oberfläche des Gehirns.
- Kubisierung** Transformation anisotroper in isotrope Voxel durch Voxelreplikation.
- Lateral** Seitlich gelegen oder gesehen.
- Lernrate** Faktor, der zur Steuerung der Gewichtung beim Update eines Referenzvektors verwendet wird.
- Longitudinalmagnetisierung** Magnetisierung (Vektor) entlang des externen B_0 -Feldes.
- Longitudinalrelaxationszeit** siehe **T1-Relaxation**.
- Magnetresonanztomographie** Diagnostische Untersuchungsmethode, die anhand der Spineigenschaften der Protonen eine Gewebetypisierung ermöglicht.
- Medial** Mittelwärts, nach der Mittelebene des Körpers zu gelegen oder gesehen.
- Metabolismus** Stoffwechsel.
- MNI-Raum** siehe **MNI-Template**.
- MNI-Template** MR-Referenzvolumen (Standardatlas), erstellt aus 150 MR-Volumen, das ein zum Talairachraum ähnliches Koordinatensystem verwendet und in SPM benutzt wird.
- MR-Signal** Grauwertkodierte Signal, bestimmt aus der Präzessionsfrequenz der Protonen im untersuchten Voxel.
- Ordnungsphase** Erste Phase beim Training einer SOM, bei der innerhalb der ersten 1000-10000 Schritte eine grobe Merkmalsausbildung in der Karte stattfindet.
- Oxyhämoglobin** Sauerstoffangereichertes Hämoglobin der Arterien.
- Paradigma** siehe **Aufgabenparadigma**.

Parenchym *Hirngewebe.*

Paresen *Bewegungsbehinderungen.*

Partialvolumeneffekt *Grauwertänderung bei Schichtaufnahmen, bei dem ein Voxel nicht mehr vollständig zu einem Gewebe gehören.*

Periodogramm *Graph, der die Perioden (Phasenlängen) einer Zeitreihe angibt, berechnet aus dem Kehrwert der Frequenz.*

Phasenkodiergradient *siehe Gradientenfeld.*

Positronenemissionstomographie (PET) *Diagnostisches Messverfahren, u.a. zur Darstellung des Metabolismus, unter Verwendung von Radioisotopen als Marker.*

Präfrontaler Kortex *Stirnseitig gelegene Hirnoberfläche.*

Präzession *siehe Protonenspin.*

Präzessionsfrequenz *Rotationsgeschwindigkeit der Protonenspins.*

Primär Auditiver Kortex *Region in der linken und rechten Hemisphäre, die für die auditive Wahrnehmung verantwortlich ist.*

Protonenspin *Kreiselförmige Bewegung der Protonen jedes Atoms, beeinflussbar durch ein externes Magnetfeld.*

Quantisierungsfehler *Maß für die Ähnlichkeit zweier Vektoren, berechnet aus dem Skalarprodukt der Vektoren.*

Regional Cerebral Bloodflow (rCBF) *Regionaler zerebraler Blutfluß - Blutfluss im Gehirn.*

Rigid Body Transformation *siehe Festkörpertransformation.*

Ruhe/Kontrollbedingung *Phase, in der der Patient/Proband keine oder eine Kontrollaufgabe durchführt, die mit der Aufgabenbedingung verglichen wird.*

Schichtkarten *SOM-Training und Klassifikation beschränkt auf eine Schicht aus dem Hirnvolumen pro Karte.*

Schichtselektionsgradient *siehe Gradientenfeld.*

Sezieren *Kunstgerechtes Öffnen einer Leiche.*

Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) *Relatives Maß für die effektive Signalstärke, die das Verhältnis zwischen Signal und Rauschen des Aufnahmeprozesses angibt.*

- SOA** Zeitraum zwischen den Startzeitpunkten zweier aufeinanderfolgender Aufgabenbedingungen (Blöcke oder Events).
- SOM** Selbstorganisierende Merkmalskarte - ein Netzwerk aus artifiziellen Neuronen.
- Somatotopisch** Direkte Repräsentation einer Funktion auf der Hirnoberfläche.
- Statistical Parametric Mapping (SPM)** Statisches Verfahren zur Analyse von funktionellen Hirnaktivierungsdaten (fMRI und PET), basierend auf dem allgemeinen linearen Modell (Regressionsmodell).
- Sulcus** Furche der Oberfläche des Gehirns, pl. Sulci.
- Superiore Parietale Lobulus (SPL)** Hirnregion, verantwortlich für die räumliche Wahrnehmung, Bild- und Bewegungsverarbeitung.
- Suszeptibilität** Magnetische Instabilität/Artefakt an Gewebeübergängen oder bei veränderter Blutzusammensetzung.
- T1-Relaxation** Zeit, die die Longitudinalmagnetisierung braucht, um wieder ihren Ausgangswert zu erreichen (Signalanstieg).
- T1-Zeit** siehe **T1-Relaxation**.
- T2-Relaxation** Zeit, die die Transversalmagnetisierung braucht, um wieder ihren Ausgangswert zu erreichen (Signalabfall).
- T2-Zeit** siehe **T2-Relaxation**.
- Talairach-Atlas** Hirnatlas mit festem Koordinatensystem, Ursprung in der Anterioren Commissur, zum standardisierten Vergleich der Hirnvolumen unterschiedlicher Personen.
- Talairach-Raum** siehe **Talairach-Atlas**.
- Template** Volumen, das als Referenz für die Koregistrierung verwendet wird.
- Time to Echo (TE)** Zeit, nach dem das Signal (Spin-Echo) der Protonenspins gemessen wird.
- Time to Repeat (TR)** Zeit, nach der eine weitere Schicht oder ein weiteres Volumen angeregt wird.
- Transversalmagnetisierung** Magnetisierung (Vektor) quer zum externen B_0 -Feld.
- Transversalrelaxationszeit** siehe **T2-Relaxation**.
- Ventrikel** Hohlräume, gefüllt mit Hirnflüssigkeit.

Volumenkarten *SOM-Training und Klassifikation mit allen Voxeln eines Hirnvolumens.*

Voxel *Volumenelement.*

Zeitreihe *Vektor aller MR-Messwerte in der Zeit in einem Voxel.*

Zytoarchitektur *Lehre vom Aufbau und der Struktur der Zellen.*

Literaturverzeichnis

- [ACV97] G Andreu, A Crespo, and JM Veliente. Selecting the toroidal self-organizing feature maps (TSOFM) best organized to object recognition. In *International Conference on Neural Networks (ICNN'97)*, volume 2, pages 1341–1346. IEEE Press, 1997.
- [AF97] J Ashburner and KJ Friston. Multimodal image coregistration and partitioning - a unified network. *NeuroImage*, 6:209–217, 1997.
- [AF99] J Ashburner and KJ Friston. Nonlinear Spatial Normalization Using Basis Functions. *Human Brain Mapping*, 7:254–266, 1999.
- [And95] JLR Andersson. A rapid and Accurate Method to Realign PET scans utilizing image edge information. *Journal of Nuclear Medicine*, 36:657–669, 1995.
- [aRBWF96] AP Holmes an RC Blair, JDG Watson, and I Ford. Non-Parametric Analysis of Statistic Images From Functional Mapping Experiments. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16:7–22, 1996.
- [AZD] GK Aguirre, E Zarahn, and M D’Esposito. A critique of the use of the Kolmogorov-Smirnov statistic for the analysis of BOLD fMRI.
- [BB67] P Buser and J Bancaud. *Atlas d’Anatomie Stéréotaxique du Télencéphale*, chapter Bases techniques et méthodologiques de l’exploration fonctionnelle stéréotaxique du télencéphale, pages 251–319. Masson, Paris, 1967.
- [BBH⁺96] M Blinkenberg, C Bonde, S Holm, C Svarer, J Anderesen, and OB Paulson et al. Rate dependence of regional cerebral activation during performance of a repetitive motor task: A PET study. *Cereb Blood Flow Metab*, 16:794–803, 1996.
- [BCea97] D Bavelier, D Corina, and P Jezzard et al. Sentence reading: A functional MRI study at 4 Tesla. *J Cogn Neurosci*, 9:664–686, 1997.
- [BD96] PJ Brockwell and RA Davis. *Time Series: Theory and Methods*. Springer, New York, 2. edition, 1996.

- [BEGH96] GM Boyton, SA Engel, GH Glover, and DJ Heeger. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci*, 16:4207–4221, 1996.
- [BFH⁺96] JR Binder, JA Frost, TA Hammeke, SM Rao, and RW Cox. Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain*, 119:1239–1247, 1996.
- [BFH⁺97] JR Binder, JA Frost, TA Hammeke, RW Cox, SM Rao, and T Prieto. Human brain language areas identified by functional MRI. *J Neurosci*, 17:353–362, 1997.
- [BJ76] GEP Box and GM Jenkins. *Time Series Analysis*. Holden-day, Oakland, 1976.
- [BJWH93] PA Bandettini, A Jesmanowicz, EC Wong, and JS Hyde. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *MRM*, 30:161–173, 1993.
- [Bli] Blitz C++ class library for scientific computing. <http://oonumerics.org/blitz>.
- [Bra] Brainvoyager Software. <http://www.brainvoyager.de>.
- [BRea94] JR Binder, SM Rao, and TA Hammeke et al. Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Ann Neurol*, 35:662–672, 1994.
- [Bri40] RM Brickner. A human cortical area producing repetitive phenomena when stimulated. *J Neurophysiol.*, 3:128–130, 1940.
- [Bro61] P Broca. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé; suivies d’une observation d’aphémie. *Bull Soc Anat Paris*, 6:330–357, 1861.
- [Bro09] K Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Barth, Leipzig, 1909.
- [BS91] IN Bronstein and KA Semendjajew. *Taschenbuch der Mathematik*, volume 25. Verlag Nauka, Moskau, 1991.
- [BST⁺97] R Baumgartner, G Scarth, C Teichtmeister, R Somorjai, and E Moser. Fuzzy Clustering of gradient-echo functional MRI in human visual cortex: Part I: Reproducibility. *JMRI*, 7:1094–1101, 1997.
- [Buc98] RL Buckner. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Human Brain Mapping*, 6:373–377, 1998.

- [BWH⁺] PA Bandettini, EC Wong, RS Hinks, RS Tikofsky, and JS Hyde. Time course EPI of human brain function during task activation.
- [BWH⁺98] PA Bandettini, EC Wong, RS Hinks, RS Tikofsky, and JS Hyde. Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Mag Res Med*, 39:410–416, 1998.
- [BWM98] R Baumgartner, C Windischberger, and E Moser. Quantification in functional magnetic resonance imaging: Fuzzy clustering vs. correlation analysis. *Mag Res Imag*, 16(2):115–125, 1998.
- [BZH⁺98] P Belin, RJ Zatorre, R Hoge, B Pike, and AC Evens. Event-related fMRI of the auditory cortex. *Neuroimage*, 7:369, 1998.
- [CDP⁺91] JG Colebatch, M-P Deiber, RE Passingham, KJ Friston, and RSJ Frackowiak. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol.*, 65:1392–1401, 1991.
- [Chr96] R Christensen. *Plane Answers to complex Questions: The Theory of Linear Models*. Springer, New York, 1996.
- [Chr97] R Christensen. *Linear Models for Multivariate, Time Series, and Spatial Data*. Springer, New York, 2. edition, 1997.
- [CJ99] RW Cox and A Jesmanowicz. Real-time 3D image registration for functional MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42:1014–1018, 1999.
- [CKB⁺96] MS Cohen, SM Kosslyn, HC Breiter, GJ DiGirolamo, WL Thompson, AK Anderson, SY Bookheimer, BR Rosen, and JW Belliveau. Changes in cortical activity during mental rotation: A mapping study using functional MRI. *Brain*, 119:89–100, 1996.
- [CMN⁺97] R Cabeza, J Mangels, L Nyberg, R Habib, S Houle, AR McIntosh, and E Tulving. Brain regions differentially involved in remembering what and when. *Neuron*, 19:863–870, 1997.
- [Coh97] M Cohen. Parametric Analysis of fMRI data using linear system methods. *NeuroImage*, 6:93–103, 1997.
- [Com94] P Common. Independent component Analysis: A new concept ? *Signal Processing*, 36:11–20, 1994.
- [Cow81] A Cowey. *The Organization of Cerebral Cortex*, chapter Why are there so many visual areas ?, pages 395–413. MIT Press, Cambridge, MA, 1981.

- [Cox96] RW Cox. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 29:162–173, 1996. <http://afni.nimh.nih.gov/afni/index.shtml>.
- [CRM94] GE Christensen, RD Rabbitt, and MI Miller. 3D brain mapping using a deformable neuroanatomy. *Phys Med Biol*, 39:609–618, 1994.
- [CVCea95] LP Clarke, RP Velhuizen, MA Camacho, and JJ Heine et al. MRI Segmentation: methods and applications. *Mag Reson Img*, 13(3):343–368, 1995.
- [Dal99] AM Dale. Optimal Experimental design for event-related fMRI. *Human Brain Mapping*, 8:109–114, 1999.
- [Dav] Tim Davis. XDS Software. NMR Imaging Center, Massachusetts General Hospital, Boston, U.S.A. <http://www.nmr.mgh.harvard.edu>.
- [DB97] AM Dale and RL Buckner. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping*, 5:329–340, 1997.
- [DGT⁺96] H Damasio, TJ Grabowski, D Tranel, RD Hichawa, and AR Damasio. A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380:499–505, 1996.
- [DIC] Digital Imaging and Communications in Medicine Standard. <http://www.nema.org/standards>.
- [DKN⁺01] T Dietrich, T Krings, J Neulen, K Willmes, SG Erberich, a Thron, and W Sturm. Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. *NeuroImage* 13, 13:425–432, 2001.
- [DLWK92] JA Detre, JS Leigh, DS Williams, and AP Koretsky. Perfusion Imaging. *Magn Reson Med*, 23:37–45, 1992.
- [dYvE88] EA de Yoe and DC van Essen. Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Int J Neurosci*, 11(5):219–226, 1988.
- [EDK⁺00] SG Erberich, T Dietrich, S Kemeny, T Krings, K Willmes, A Thron, and W Oorschelp. Analysis of short single rest/activation epoch fMRI by self-organizing map neural network. In *Medical Imaging: Physiology and Function from Multi-Dimensional Images*, volume 3978, pages 258–264. SPIE, 2000.

- [EFK⁺99] SG Erberich, M Fellenberg, T Krings, S Kemeny, W Reith, K Willmes, and W Oberschelp. Unsupervised Time course analysis of functional magnetic resonance imaging (fMRI) using self-organizing maps (SOM). In *Medical Imaging: Physiology and Function for Multi-Dimensional Images*, volume 3660, pages 19–25. SPIE, SPIE, 1999.
- [EHJ⁺01] SG Erberich, M Hoppe, C Jansen, T Schmidt, A Thron, and W Oberschelp. Hospital-integrated parallel cluster for fast and cost-efficient image analysis - clinical experience and research evaluation. In *Medical Imaging: PACS Integrated Medical Information Systems: Design and Evaluation*, page in press. SPIE, SPIE, 2001.
- [EHL⁺00] SG Erberich, M Hoppe, M Liebert, T Schmidt, C Jansen, and A Thron. A Clinical Research Framework for fast Parallel Analysis of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *NeuroImage*, 11(5):560, 2000.
- [EKK⁺00] SG Erberich, S Kemeny, T Krings, S Weis, K Willmes, A Thron, and W Oberschelp. *Bildverarbeitung für die Medizin*, chapter Wissensbasierte Optimierung von selbstorganisierenden Merkmalskarten (SOM) zur Analyse von funktionellen Magnetresonanztomographien (fMRT). Springer, Berlin, 2000.
- [ELW⁺01] SG Erberich, M Liebert, K Willmes, A Thron, and W Oberschelp. Analysis of event-related fMRI using a non-linear regression self-organizing map neural network. In *Medical Imaging: Physiology and Function from Multi-Dimensional Images*, page in press. SPIE, SPIE, March 2001.
- [ESW⁺00] SG Erberich, K Specht, K Willmes, S Kemeny, and W Reith. Reliability of Motor, Sensory, and Language Paradigms in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *NeuroImage*, 11(5):555, 2000.
- [ETLW98] WB Edmister, TM Talavage, PJ Ledden, and RM Weisskoff. Auditory cortical activation affected by temporal organization of noise. *Neuroimage*, 7:367, 1998.
- [ETLW99] WB Edmister, TM Talavage, PJ Ledden, and RW Weisskoff. Improved auditory cortex imaging using clustered volume acquisition. *Human Brain Mapping*, 7:89–97, 1999.
- [EWD⁺00a] SG Erberich, K Willmes, T Dietrich, T Krings, A Thron, and W Oberschelp. Analysis of Blocked Single Control-Activation Epoch functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) by Self-Organizing Map Neural Net. *NeuroImage*, 11(5):559, 2000.

- [EWD⁺00b] SG Erberich, K Willmes, T Dietrich, T Krings, A Thron, and W Oorschelp. Self-Organizing Map (SOM) Neural Net for the Analysis of Event-Related functional Magnetic Resonance Imaging (efMRI). *NeuroImage*, 11(5):558, 2000.
- [EWK⁺99] SG Erberich, S Weis, S Kemeny, K Willmes, and W Oorschelp. Preprocessing strategies for fMRI data analysis by self-organizing map (SOM) neural network. *NeuroImage* 9, 20, 1999.
- [FAF⁺95] KJ Friston, J Ashburner, CD Frith, J-B Poline, JD Heather, and RSJ Frackowiak. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3:165–189, 1995.
- [FC80] EE Fetz and PD Cheney. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol.*, 44:751–772, 1980.
- [FFF⁺97] R Frackowiak, KJ Friston, CD Frith, R Dolan, and J Mazziotta. *Human Brain Function*. Academic Press, 1997.
- [FFLF93] KJ Friston, CD Frith, PF Liddle, and RSJ Frackowiak. Functional connectivity: the principal component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 13:5–14, 1993.
- [FFRB85] PT Fox, JM Fox, ME Raichle, and RM Burde. The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: A positron emission tomographic study. *J Neurophysiol*, 54:348–369, 1985.
- [FFT] FFTW C subroutine library for computing the Discrete Fourier Transform. <http://www.fftw.org>.
- [FH99] H Fischer and J Henning. Neural Network-Based Analysis of MR Time Series. *Mag Res Med*, 41:124–131, 1999.
- [FHW⁺95] KJ Friston, AP Holmes, KJ Worsley, J-P Poline, CD Frith, and RSJ Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2:189–210, 1995.
- [FJRT98] KJ Friston, O Josephs, G Rees, and R Turner. Nonlinear Event-related responses in fMRI. *MRM*, 39:41–52, 1998.
- [FJT94] KJ Friston, P Jezzard, and R Turner. Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping*, 1:153–171, 1994.
- [FJZ⁺00] KJ Friston, O Josephs, E Zarahn, AP Holmes, S Rouquette, and JB Poline. To smooth or not to smooth ? - Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *NeuroImage*, 12:196–208, 2000.

- [FLTG90] RD Frostig, RR Lieke, DY Ts'o, and A Grindvald. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high resolution imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:6082–6086, 1990.
- [FMA⁺87] PT Fox, FM Miezin, JM Allmann, DC van Essen, and ME Raichle. Retinotopic organization of human visual cortex mapped with positron-emission tomography. *J Neurosci*, 7:913–922, 1987.
- [FMR⁺86] PT Fox, MA Mitun, ME Raichle, FM Miezin, JM Allman, and DC van Essen. Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature*, 323:806–809, 1986.
- [FMRR88] PT Fox, MA Mitun, EM Reiman, and ME Raichle. Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and change-distribution analysis of subtracted PET images. *J Cereb Blood Flow Metab*, 8:642–653, 1988.
- [FR84] PT Fox and ME Raichle. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol*, 51:1109–1120, 1984.
- [FRMD88] PT Fox, ME Raichle, MA Mitun, and C Dence. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241:462–464, 1988.
- [FvDFH90] JD Foley, A van Dam, SK Feiner, and JH Hughes. *Computer Graphics - Principles and Practice*. Addison-Wesley, New York, 2. edition, 1990.
- [FWF96] PA Freeborough, P Woods, and NC Fox. Accurate Registration of Serial 3D MR Brain Images and its Application to Visualizing Change in Neurodegenerative Disorders. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 20(6):1012–1022, 1996.
- [FWH⁺96] KJ Friston, S Williams, R Howard, RSJ Frackowiak, and R Turner. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Res Med*, 35:346–355, 1996.
- [FZJ⁺99] KJ Friston, E Zarahn, O Josephs, RNA Henson, and AM Dale. Stochastic Design in event-related fMRI. *NeuroImage*, 10:607–619, 1999.
- [Gel81] HJ Gelmers. Cortical organization of voluntary motor activity as revealed by measurement of the regional cerebral blood flow. *J Neurol. Sci.*, 52:149–161, 1981.

- [GGX01] WD Gaillard, CB Grandin, and B Xu. Developmental aspects of pediatric fMRI: Considerations for image acquisition, analysis, and interpretation. *NeuroImage*, 13:239–249, 2001.
- [GHLR01] C Goutte, LK Hansen, MG Liptrot, and E Rostrup. Feature-space clustering for fMRI meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 13:165–183, 2001.
- [GMWP91] ST Grafton, JC Mazziotta, RP Woods, and ME Phelps. Cerebral blood flow responses during visual guided motor task: A positron emission tomography study of normal subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 11(2):438, 1991.
- [GNU] Queue load balancing system. <http://www.gnu.org>.
- [GTR⁺99] C Goutte, P Toft, E Rostrup, FA Nielsen, and LK Hansen. On clustering fMRI time series. *NeuroImage*, 9:298–310, 1999.
- [GWM93] ST Grafton, RP Woods, and JC Mazziotta. Within-arm somatotopy in human motor areas determined by positron emission tomography imaging of cerebral blood flow. *Exp Brain Res*, 95:172–176, 1993.
- [GWMP91] ST Grafton, RP Woods, JC Mazziotta, and ME Phelps. Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: Activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *J Neurophysiol*, 66:735–743, 1991.
- [Han81] DJ Hand. *Discrimination and Classification*. John Wiley & Sons, New York, 1981.
- [Har75] JA Hartigan. *Clustering Algorithms*. John Wiley & Sons, New York, 1975.
- [Hay94] S Haykin. *Neural Networks - A Comprehensive Foundation*. Macmillan College Publishing Company, New York, 1994.
- [HBHF00] JB Hopfinger, C Büchel, AP Holmes, and KJ Friston. A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *NeuroImage*, 11:326–333, 2000.
- [HDW⁺01] S Herpertz, T Dietrich, B Wenning, T Krings, S Erberich, K Willmes, and A Thron. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder - a functional MRI study. *Biological Psychiatry*, 2001. 50:292-298.
- [HE95] Hartung and Elpelt. *Multivariate Statistik*. Oldenburg Verlag, 5. edition, 1995.

- [Heb49] DO Hebb. *The Organisation of Behavior: A neuropsychological Theory*. Wiley, New York, 1949.
- [Hil98] H. Hildebrandt, editor. *Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, 258 edition, 1998.
- [HKKR00] F Höppner, F Klawonn, R Kruse, and T Runkler. *Fuzzy Cluster Analysis*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 2000.
- [HMO⁺94] JV Hajnal, R Myers, A Oatridge, JE Schwieso, JR Young, and GM Bydder. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Res Med*, 31:283–291, 1994.
- [HSS⁺95] JV Hajnal, N Saeed, EJ Soar, A Oatridge, IR Young, and GM Bydder. A registration and interpolation procedure for subvoxel matching of serially acquired MR images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 19(2):289–296, 1995.
- [IKM⁺97] P Indefrey, A Kleinschmidt, K-D Merbolt, G Krüger, C Brown, P Hagoort, and J Frahm. Equivalent responses to lexical and non-lexical visual stimuli in occipital cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 5:78–81, 1997.
- [IP77] DH Ingvar and L Philipson. Distribution of cerebral blood flow in the dominant hemisphere during motor ideation and motor performance. *Ann. Neurol.*, 2:230–237, 1977.
- [JHT⁺94] P Jezzard, F Heineman, J Taylor, D Despres, H Wen, and RS Balaban et al. Comparison of EPI gradient-echo contrast changes in cat brain caused by respiratory challenges with direct simultaneous evaluation of cerebral oxygenation via a cranial window. *NMR Biomed*, 7:35–44, 1994.
- [Jr.69] JW Sammon Jr. A nonlinear mapping for data structure analysis. *IEEE Transaction on Computers*, 18(5):401–409, 1969.
- [JTF97] O Josephs, R Turner, and KJ Friston. Event-Related fMRI. *Human Brain Mapping*, 5:243–248, 1997.
- [KBC⁺92] KK Kwong, JW Belliveau, DA Chesler, IE Goldberg, RM Weisskoff, and BP Poncelet et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:5675–5679, 1992.
- [KEK⁺99] S Kemeny, SG Erberich, T Krings, W Reith, and A Thron. Brain lesion transformation in Talairach stereotaxic space - a computer based approach. In *Medical Imaging: Image Processing*, volume 3661. SPIE, 1999.

- [KER⁺99] T Krings, SG Erberich, F Roessler, J Reul, and A Thron. MR BOLD signal differences in parenchymal and large draining vessels. Implications for functional MR Imaging. *AJNR*, 20:1907–1914, 1999.
- [KHKL96] T Kohonen, J Hynninen, J Kangas, and J Laaksonen. SOM PAK: The Self-Organizing Map program package, 1996.
- [Koh82] T Kohonen. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biological Cybernetics*, 43:59–69, 1982.
- [Koh97] T Kohonen. *Self-Organizing Maps*. Springer, Berlin, 2. edition, 1997.
- [KvC99a] F Kruggel and DY von Cramon. Modeling the hemodynamic response in single-trial functional MRI experiments. *Magn Reson Med*, 42:787–797, 1999.
- [KvC99b] F Kruggel and DY von Cramon. Temporal properties of the hemodynamic response in functional MRI. *Human Brain Mapping*, 8:259–271, 1999.
- [KvCD99] F Kruggel, DY von Cramon, and X Descombes. Comparison of filtering methods for fMRI Datasets. *NeuroImage*, 10:530–543, 1999.
- [LSA⁺99] N Lange, SC Strother, JR Anderson, FÅ Nielsen, AP Holmes, T Kolenda, R Savoy, and LK Hansen. Plurality and resemblance in fMRI data analysis. *NeuroImage*, 10:282–303, 1999.
- [LU01] DN Levin and SJ Ufting. Detecting Brain Activation in fMRI data without prior knowledge of mental event timing. *NeuroImage*, 13:153–160, 2001.
- [Mar96] JH Martin. *Neuroanatomy - Text and Atlas*. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1996.
- [MB99] CTW Moonen and BA Bandettini, editors. *Functional MRI*. Springer, Berlin, 1999.
- [MDB97] E Moser, M Diemling, and R Baumgartner. Fuzzy Clustering of gradient-echo functional MRI in the human visual cortex. Part II: Quantification. *JMRI*, 7, 1997.
- [MG96] D Malonek and A Grinvald. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy-implications for functional brain mapping. *Science*, 272:551–554, 1996.

- [MJP⁺97] DP McGarry, TR Jackson, MB Plantec, NF Kassell, and J Hunter. Registration of functional magnetic resonance imagery using mutual information. In *Medical Imaging: Image Processing*, pages 621–629. SPIE, 1997.
- [MMB⁺98] MJ McKeown, S Makeig, GG Brown, T-P Jung, SS Kindermann, AJ Bell, and TJ Sejnowski. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6:160–188, 1998.
- [MNI] MNI Brain Template. <http://www.bic.mni.mcgill.ca>.
- [MPMN90] C Meyer, J Pauly, A Macovski, and D Nishimura. Simultaneous spatial and spectral selective excitation. *Magn Reson Med*, 15:287–304, 1990.
- [NBE97] DC Noll, FE Boada, and WF Eddy. A spectral approach to analyzing slice selection in planar imaging: Optimization for through-plane interpolation. *Magn Res Med*, 38:151–160, 1997.
- [Net] NetCDF (Network Common Data Format). <http://www.unidata.ucar.edu/packages/netcdf>.
- [NH99] SC Ngan and X Hu. Analysis of functional Magnetic Resonance Imaging Data using Self-Organizing Mapping With Spatial Connectivity. *Mag Res Med*, 41:939–946, 1999.
- [OF97] JM Ollinger and JA Fessler. Positron-Emission Tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, January 1997.
- [OL90] S Ogawa and TM Lee. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Mag Reson Med*, 16:9–18, 1990.
- [OLKT90] S Ogawa, T Lee, A Kay, and D Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 87:9868–9872, 1990.
- [OS89] AV Oppenheim and RW Schaffer. *Discrete-Time Signal Processing*. Prentice Hall, 1989.
- [OTM⁺92] S Ogawa, DW Tank, R Menon, JM Ellermann, S-G Kim, H Merkle, and K Ugurbil. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:5951–5955, 1992.

- [PB37] W Penfield and E Boldrey. Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Brain*, 60:389–443, 1937.
- [PMK⁺81] ME Phelps, JV Mazziotta, DE Kuhl, M Nuwer, J Packwood, J Metter, and J Engel. Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Visual stimulation and deprivation. *Neurology*, 31:517–529, 1981.
- [PTVF99] WH Press, SA Teukolsky, WT Vetterling, and BR Flannery. *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, 2. edition, 1999.
- [PVM] PVM (Parallel Virtual Machine) software package for heterogeneous distributed computing. <http://www.epm.ornl.gov/pvm>.
- [Rai87] ME Raichle. *Handbook of Physiology - the nervous system*, chapter Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans, pages 643–674. American Physiological Society, 1987.
- [RBD98] BR Rosen, RL Buckner, and AM Dale. Event-related functional MRI: Past, Present and Future. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 95:773–780, 1998.
- [RBH⁺95] SM Rao, JR Binder, TA Hammeke, PA Bandettini, JA Bobholz, and JA Forst et al. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology*, 45:919–924, 1995.
- [RKMvC98] JC Rajapakse, F Kruggel, JM Maisog, and DY von Cramon. Modeling hemodynamic response for the analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping*, 6:283–300, 1998.
- [RLLS80] PE Roland, B Larsen, NA Lassen, and E Skinhöj. Supplementary motor area and other cortical areas in the organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, 43:118–136, 1980.
- [RM98] ME Ravicz and JR Melcher. Imager noise and noise attenuation during fMRI. *Neuroimage*, 7:556, 1998.
- [Rol93] PE Roland. *Brain Activation*. Wiley-Liss, New York, 1993.
- [RSL77] PE Roland, E Skinhöj, NA Lassen, and N Larsen. *Cerebral Vascular Disease*, chapter Perception and voluntary action: Localization of basic input and output functions, as revealed by regional cerebral blood flow increases in the human brain, pages 40–44. Excerpta Medica, 1977.

- [RTH95] JP Rauschenker, B Tian, and M Hauser. Processing of complex sounds in the Macaque nonprimary auditory cortex. *Science*, 268:111–114, 1995.
- [SBS97] K Scheffler, D Bilecen, and J Seelig. Functional imaging of the auditive system. Auditory stimulation of defined frequency with B_0 gradients. *Proc Int Soc Mag Res Med*, 5:1689, 1997.
- [Sch90] H Schild. MRI made easy. Technical report, Schering Diagnostika, 1990.
- [SDT⁺95] JN Sanes, JP Donoghue, V Thangaraj, RR Edelman, and S Warach. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science*, 268:1775–1777, 1995.
- [SE00] T Schmidt and SG Erberich. Vergleich von Algorithmen für die Bewegungskorrektur dreidimensionaler funktioneller Magnetresonanztomographieaufnahmen und deren Implementierung auf einem Cluster. Technical report, Neurofunktionelle Bildverarbeitung, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung - Zentralnervensystem, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, 2000.
- [SEH⁺01] T Schmidt, SG Erberich, M Hoppe, C Jansen, A Thron, and W Oberschelp. Optimized knowledge-based motion correction of fMRI time-series using parallel algorithms. In *Medical Imaging: Physiology and Function from Multi-Dimensional Images*, page in press. SPIE, 2001.
- [SEW⁺00] K Specht, SG Erberich, K Willmes, S Kemeny, and W Reith. Reliability of 2D Single-Shot, 2D Multi-Shot and 3D Echo Planar Imaging Sequences in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *NeuroImage*, 11(5):557, 2000.
- [SID⁺96] N Sadato, V Ibañez, M-P Deiber, G Campbell, M Leonardo, and M Hallett. Frequency dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements. *J Neurosci*, 16:23–33, 1996.
- [SJGR⁺97] NJ Shah, L Jäncke, M-L Gross-Ryken, S Posse, and H-W Müller-Gärtner. On the influence of acoustic masking noise in fMRI of the auditory cortex during phonetic discrimination. *Proc Int Soc Mag Res Med*, 5:350, 1997.
- [SM71] RN Shepard and J Metzler. Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*, 171:701–703, 1971.
- [SMWS95] G Scarth, M McIntyre, B Wowk, and R Somorjai. Detection of novelty in functional images using fuzzy clustering. In *Proceedings of*

- the annual meeting of the Society of Magnetic Resonance and European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*, volume 1, page 238. Society of Magnetic Resonance, 1995.
- [SnC⁺97] N Sadato, V Iba nez, G Campbell, M-P Deiber, D Le Bihan, and M Hallett. Frequency-dependent changes of cerebral blood flow during finger movements. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17:670–679, 1997.
- [SPM] SPM99 Matlab Functional Imaging Toolbox. Wellcome Department of Cognitive Neurosciences, University College, London. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.
- [SRB⁺91] RJ Seitz, PE Roland, C Bohm, T Greitz, and S Stone-Elander. Somatosensory discrimination of shape: Tactile exploration and cerebral activation. *Eur. J. Neurosci.*, 3:481–492, 1991.
- [SS96] G Scarth and R Somorjai. Fuzzy clustering versus principle component analysis of fMRI. In *Proceedings of the annual meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, volume 3, page 1782. Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1996.
- [SST⁺96] G Schlaug, JN Sanes, V Thanagaraj, DG Darby, L Jancke, and RR Edelman et al. Cerebral activation covaries with movement rate. *Neuroreport*, 7:879–883, 1996.
- [SSZJ00] K Specht, NJ Shah, K Zilles, and L Jähncke. Measurement of Reliability in functional MRI using intra-class-correlation coefficient and scatter-plots. *NeuroImage*, 11(5):640, 2000.
- [Ste93] R Steinbrecher. *Bildverarbeitung in der Praxis*. Oldenburg, 1993.
- [SW96] JA Sorenson and Xiaoming Wang. Problem in estimating hemodynamic response parameters from fMRI data. *Human Brain Mapping*, 4:265–272, 1996.
- [TB86] R Turner and RM Bowley. Passive screening of switched magnetic field gradients. *J Phys E*, 19:876–879, 1986.
- [TBM⁺91] R Turner, Le Bihan, CTW Moonen, D Despres, and J Frank. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Mag Reson Med*, 22:159–166, 1991.
- [TELW98] TM Talavage, WB Edmister, PJ Ledden, and RM Weisskoff. Measurement of signal changes induced by fMRI Imaging noise. *Neuroimage*, 7:360, 1998.

- [TM96] AW Toga and JC Mazziotta. *Brain Mapping - The Methods*. Academic Press, San Diego, 1996.
- [TT88] J Talairach and Tournoux. *Coplanar stereo-tactic atlas of the human brain*. Thieme Medical, New York, 1988.
- [UBYea98] JL Ulmer, BB Biswal, FZ Yetkin, and et al. Cortical activation response to acoustic echo planar scanner noise. *J Comput Assist Tomogr*, 22:111–119, 1998.
- [VdB96] MT Vlaardingerbroek and JA den Boer. *Magnetic Resonance Imaging - Theory and Practice*. Springer, Berlin, 1996.
- [vdMCDB98] PF van de Moortele, G Le Clec'H, S Dehaene, and D Le Bihan. Improving auditory comprehension in fMRI: insertion of silent intervals in multi-slice EPI. *Neuroimage*, 7:554, 1998.
- [VHAP00] J Vesanto, J Himberg, E Alhoniemi, and J Parhankangas. SOM Toolbox for Matlab 5. Report A57, Helsinki University of Technology, Neural Networks Research Centre, Espoo, Finland, April 2000.
- [Wer74] C Wernicke. *Der aphasische Symptomenkomplex*. Cohn und Weigert, Breslau, 1874.
- [WF95] KJ Worsley and KJ Friston. Analysis of fMRI time-series revisited - Again. *NeuroImage*, 2:173–181, 1995.
- [WGH⁺98] P Woods, ST Grafton, CJ Holmes, SR Cherry, and JC Mazziotta. Automated Image Registration: I. General Methods and Intrasubject. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(1):139–152, 1998.
- [Wri97] GA Wright. Magnetic Resonance Imaging - From Basic Physics to Imaging Principles. *IEEE Signal Processing Magazine*, 1:1053–5888, January 1997.
- [YSA⁺97] TA Yousrey, UD Schmid, H Alkadhi, D Schmidt, A Peraud, A Buettner, and et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 120:141–157, 1997.
- [YSJ⁺95] TA Yousry, UD Schmid, AG Jassoy, D Schmidt, WE Eisner, HJ Reulen, and et al. Topography of the cortical motor hand area: Prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology*, 195:23–29, 1995.
- [Zek93] S Zeki. *Vision of the Brain*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.

LITERATURVERZEICHNIS

- [ZHD⁺00] R Zahn, W Huber, E Drews, SG Erberich, T Krings, K Willmes, and M Schwarz. Hemispheric lateralization at different levels of human auditory word processing: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 286:1–4, 2000.

Curriculum Vitae

Author: Stephan Günther Erberich, born on the 19th of June 1970 in Aachen, Germany

Education

1998-2002 Ph.D. thesis: *Modellfreie Analyse der Hämodynamischen Antwort in Funktionellen Magnetresonanztomographien (fMRI) des Menschlichen Gehirns*. Neurofunctional Image Processing Laboratory (NFIL), Interdisciplinary Center for Clinical Research - CNS (IZKF/ZNS), University Hospital, University of Technology RWTH, Aachen, Germany

1996-1997 Master thesis: *Knowledge-Based Lung Nodule Detection from Helical CT*. Laboratory for Radiological Informatics, Department of Radiology, University of California at San Francisco (UCSF), San Francisco, USA

1995-1996 Graduate student, specializing in the field of image processing and medical informatics, University of Technology RWTH, Aachen, Germany

1992-1995 Undergraduate student, University of Technology RWTH, Aachen, Germany. Subject: Computer science and medicine

1989-1992 Training: Mathematical-Technical Assistant, University of Technology RWTH, Aachen, Germany

1980-1989 Rhein-Maas Gymnasium (High School), Aachen, Germany

1976-1980 Elementary School, Aachen, Germany