

Datengetriebenes Clustering funktionell tomographischer Daten

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Sven Stausberg

aus

Wissen/Sieg

Bonn 2010

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Lehnertz
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Maier

Tag der Promotion: 28. Januar 2011
Erscheinungsjahr 2011

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulserver der ULB Bonn unter http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe eines datengetriebenen Verfahrens dynamische Eigenschaften von Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) mit dem Ziel analysiert, neuronale Aktivität auf der Basis transienter Interaktionen im menschlichen Gehirn zu detektieren. Eine detaillierte Charakterisierung von Interaktionen zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns ist gerade für das Verständnis der Gesamtdynamik von hoher Relevanz.

Datengetriebene Methoden zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass die Analysen allein auf der zugrunde liegenden Datenbasis durchgeführt werden und keine Vorannahmen in die Analysen einfließen. Das hier verwendete Verfahren besteht aus einem hierarchischen Clustering basierend auf dem Maß der Mutual Information und berücksichtigt somit insbesondere auch mögliche nichtlineare Abhängigkeiten zwischen zwei Systemen sowie nichtlineare Systemdynamiken. Mit dem Clusterfahren kann die gesamte Abhängigkeitshierarchie aller untersuchten Teilsysteme ermittelt werden, wodurch auch Zusammenhänge zwischen Gruppen von Teilsystemen berücksichtigt werden. Mit diesem Verfahren kann somit die Rolle von Teilsystemen innerhalb des gesamten Systems quantifiziert werden.

Umfangreiche Untersuchungen zur generellen Eignung des Clusterverfahrens in Kombination mit einer Aktivitätsclusterdetektion zum Nachweis funktionell abhängiger Areale wurde mit Hilfe von synthetischen fMRT-Daten mit typischen Datenpunktanzahlen ($N < 1000$) durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Effizienz des Verfahrens stark vom Rauschen in den Daten abhängig ist. Zur nichtlinearen Rauschreduktion in kurzen transienten Signalen wurde eine eigens entwickelte Methode genutzt, die die Vorzüge der Wavelet-Transformation mit Techniken der nichtlinearen Zeitreihenanalyse verknüpft. In der Kombination von nichtlinearer Rauschreduktion und den entwickelten Optimierungsverfahren konnte eine Aktivitätsclusterdetektion mit hoher Effizienz für synthetische fMRT-Daten erreicht werden.

Mit den entwickelten Methoden wurden schließlich Interaktionen im menschlichen Gehirn analysiert. Dazu wurde ein motorisches fMRT-Experiment konzipiert und durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass zusätzliche hohe funktionelle Abhängigkeiten in bestimmten anatomischen Arealen detektiert werden können, was mit etablierten Methoden im Bereich der fMRT kaum oder gar nicht möglich war. Zusätzlich wurden Hinweise darauf gefunden, dass sich anatomisch unterschiedliche Hirnareale auch funktionell unterscheiden. Lediglich zwischen zwei Arealen, die anatomisch und funktionell sehr ähnlich aufgebaut sind, konnten nicht unterschieden werden.

Mit der entwickelten datengetriebenen Analysemethoden sind zukünftig völlig neue Experimentdesigns im Bereich der fMRT vorstellbar, die neue Einblicke in die Funktionsweise des Gehirns ermöglichen können.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	7
2. Theoretische Grundlagen	13
2.1. Theorie der magnetischen Kernspinresonanz	13
2.1.1. Kernspin und magnetisches Moment	14
2.1.2. Kernspinresonanz	16
2.1.3. Relaxationszeiten und Bloch-Gleichungen	17
2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)	20
2.2.1. Dreidimensionale Ortskodierung	20
2.2.2. Spinecho	23
2.2.3. Gradientenecho	24
2.2.4. Bildkontrastierung	25
2.2.5. Sättigungseffekte	28
2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	29
2.3.1. BOLD-Effekt	29
2.3.2. Neurovaskuläre Kopplung	30
2.3.3. BOLD-Antwort	31
2.3.4. fMRT Experimentdesign	34
2.3.5. Rauschen in fMRT Zeitreihen	36
2.4. Analysekonzepte zur funktionellen Magnetresonanz	38
2.4.1. Hypothesenbasierende Analysemethoden	38
2.4.2. Hypothesenfreie Analysemethoden	44
2.4.3. Clusterverfahren	44
2.5. Clustering von fMRT-Daten mittels Mutual Information	47
2.5.1. Mutual Information	48
2.5.2. Hierarchisches Mutual Information Clustering (hMIC)	53
2.5.3. Dendrogramme	55
2.5.4. Aktivitätscluster	56
2.5.5. Aktivitätscluster-Signifikanz	59
2.5.6. BOLD-Antwortamplitude und -latenz	60

3. Clustering simulierter fMRT-Daten	63
3.1. Generierung von simulierten fMRT-Daten	63
3.1.1. Abschätzung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses in experimentellen Daten	67
3.2. Bestimmung der Parameter des Clusteralgorithmus	68
3.2.1. k nächste Nachbarn zur MI-Schätzung	69
3.2.2. Abschätzung der Parameterwerte zur Aktivitätsclusterdetektion	72
3.3. Ergebnisse des Clustering anhand simulierter fMRT-Daten	86
3.3.1. Einfluss von Form und Position der Aktivierungsgebiete	89
3.3.2. Einfluss von unterschiedlichen BOLD-Antwortverlaufsformen	95
3.4. Grenzen des Verfahrens	101
3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse	102
4. Clustering experimenteller fMRT-Daten	107
4.1. Experiment Beschreibung	107
4.2. Datenanalyse	110
4.2.1. Hypothesenbasierte Analyse	110
4.2.2. Clusteranalyse	113
5. Diskussion der Ergebnisse	129
6. Zusammenfassung und Ausblick	133
Anhang	137
A. Anhang	139
A.1. Mittlere Signalintensitäten in fMRT Voxel-Zeitreihen	139
A.2. Simulierte fMRT Voxel-Zeitreihen	141
A.3. Simulationsergebnisse zur Wahl von k	142
A.4. Abstands-Histogramme zu verschiedenem Knotenparameter q	146
A.5. Detektionseffizienz in Abhängigkeit von r_c und v_c	147
A.6. Vereinfachtes BOLD-Antwortmodell	149
Literaturverzeichnis	150
Eigene Veröffentlichungen	169

KAPITEL 1

EINLEITUNG

Im Jahre 1952 erhielten Felix Bloch und Edward Purcell den Physik-Nobelpreis für die Entdeckung der Kernspinresonanz in kondensierter Materie (engl. Nuclear Magnetic Resonance - NMR). Seit ihrer Entdeckung hat die NMR Anwendungen in vielen Bereichen, wie in der Chemie, der Biologie und der Medizin gefunden [PTP46, BHP46, Abr61]. Ein großes Anwendungsgebiet der NMR ist die Resonanzspektroskopie. Mit ihrem zerstörungsfreien Nachweis von Inhaltsstoffen einer Probe, der Bestimmung von Molekülstrukturen sowie der Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Molekülen ist sie zu einer unverzichtbaren Methode im Bereich der analytischen Chemie geworden. Neben spektroskopischen Untersuchungen vermittelt die Bestimmung von Kernspin-Relaxationszeiten zusätzliche Informationen über Materialeigenschaften.

Die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) durch Sir Peter Mansfield und Paul C. Lauterbur, die dafür gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin im Jahre 2003 erhielten, stellte einen großen Schritt in der medizinischen Diagnostik dar. Mit der MRT, die auf den Prinzipien der NMR basiert, können biologische Gewebestrukturen dreidimensional dargestellt und Organfunktionen untersucht werden, ohne dass nach heutigem Kenntnisstand gesundheitliche Risiken damit verbunden sind.

Durch die Entdeckung des sogenannten **B**lood **O**xygen **L**evel **D**ependent (BOLD) Effekts im Jahre 1990 durch Ogawa *et al.* [OLNG90] eröffnete sich ein gänzlich neues Anwendungsgebiet der MRT. Der BOLD Effekt bewirkt eine Intensitätsänderung des Kernresonanzsignals in Abhängigkeit des regionalen Blutsauerstoffgehaltes. In Verbindung mit der Hypothese der neurovaskulären Kopplung [RS90] kann dieser Effekt genutzt werden, um Regionen mit einem erhöhtem Zellmetabolismus im Gehirn zu identifizieren. Insbesondere wird dies im Rahmen der funktionellen MRT (fMRT) zur Untersuchung von neuronaler Aktivität und Hirnfunktionen genutzt, da Indizien vorhanden sind, die eine Änderung des regionalen Blutsauerstoffgehaltes aufgrund von erhöhter neuronaler Aktivität beschreiben [LPA⁺01].

Solche Untersuchungen konnten zuvor lediglich mit Hilfe der Positronenemissionstomographie durchgeführt werden. Aus der aktuellen Hirnforschung ist das Hilfsmittel der fMRT nicht mehr wegzudenken [Ber99, Men01, Hue04]. Neben den wissenschaftlichen Fragestellungen wird sie immer häufiger genutzt, um funktionell wichtige Areale im Gehirn vor Hirnoperationen zu identifizieren. Dies ermöglicht eine bessere Planung der Operation und Abgrenzung von Risikostrukturen.

Während einer fMRT Datenakquisition werden mehrere MRT-Volumenaufnahmen des Kopfes in schneller Abfolge sequentiell erfasst [Hue04]. Aus den sowohl zeitlich als auch räumlich aufgelösten Daten können pro akquiriertem Volumenelement (Voxel) fMRT-Voxelzeitreihen rekonstruiert werden.

Parallel zu der fMRT-Datenakquisition werden in einer vorab festgelegten zeitlichen Reihenfolge neuronale Aktivierungen durch einen externen Stimulus im Gehirn induziert. Dies kann eine beliebige Stimulation sein (z. B. visuell, auditiv, etc.) oder eine Aufforderung zu einer speziellen kognitiven Aufgabe.

Eine neuronale Aktivierung macht sich in Form von Intensitätsänderungen in den Voxel-Zeitreihen bemerkbar und wird als BOLD-Antwort bezeichnet. In einer anschließenden Analyse wird versucht, die BOLD-Antwort innerhalb der Voxel-Zeitreihen zu identifizieren und daraus Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität zu ziehen.

Die Messdaten sind von multivariater und hoch komplexer Natur, deshalb ist die Detektion von relevanten topographischen Strukturen bzw. neuronaler Aktivität keine einfache Aufgabe. Zudem weisen die Daten ein geringes Signal zu Rauschverhältnis (SNR) auf und der BOLD-Effekt induziert nur eine sehr kleine Intensitätsänderung. Um diesen Problemen zu begegnen, werden während eines fMRT-Experimentes die Stimulationen häufig wiederholt, um durch Mittelungsverfahren eine SNR Erhöhung zu erreichen und eine neuronale Aktivierung mit Hilfe von statistischen Methoden nachweisen zu können.

Die am häufigsten praktizierte Methode im Bereich der fMRT ist die Analyse einer Voxel-Zeitreihe mittels der Kreuzkorrelation mit einer stimuluspezifischen Referenzfunktion [BJWH93]. Dazu wird jeder Voxelzeitreihe unabhängig voneinander darauf überprüft, ob sie einem hypothetischen Intensitätsverlauf folgt, der zeitlich mit der Stimulusabfolge übereinstimmt. Der hypothetische Intensitätsverlauf wird durch ein mathematisches Modell, der sog. hämodynamischen Antwortfunktion, beschrieben [Glo99].

Diese Methode besitzt jedoch einige Nachteile. Der Experiment-Verlauf ist durch die vorab definierten Zeitpunkte zur Stimulusgabe fest vordefiniert und lässt keine Variationen zu. Eine zu geringe Variabilität in der Stimulusgabe führt jedoch rasch zu einer Gewöhnung an die Aufgabe oder einer Ermüdung des Probanden, welches wiederum zu einer veränderten BOLD-Antwort führen kann [Har43, Hen03, RAB⁺09].

Durch die unabhängige Überprüfung aller Voxel-Zeitreihen bzgl. eines BOLD-Antwortmodells ergibt sich das „Problem der multiplen Vergleiche“. Würden die dazu notwendigen Korrektur-

verfahren (z. B. Bonferroni-Korrektur) genutzt, würden sich aufgrund der hohen Anzahl der Vergleiche nur sehr schwer signifikante Resultate ergeben. Aus diesem Grunde werden weniger stringente Korrekturverfahren eingesetzt oder die Analyse auf ein kleineres räumliches Gebiet (sog. Region of Interest) eingeschränkt, um die Anzahl der Vergleiche zu reduzieren.

Ein zusätzlicher Nachteil besteht darin, dass das BOLD-Antwortmodell als allgemeingültig angenommen wird, d.h. jede neuronale Stimulation führt unabhängig vom Stimulus und Gehirnareal stets zu einer gleichen BOLD-Antwort, die durch das Modell beschrieben werden kann. Eine Veränderung der BOLD-Antwort kann jedoch aufgrund verschiedenster Ursachen erfolgen (z. B. gefäßbeeinflussende Substanzen, Medikamente, Alter oder Hirnerkrankungen, Luftanhalten) [MGMP02, BEZG⁺03, WIPT04, WH05, AOBJ05, WSN08]. All diese Variationen sind nicht homogen über das Gehirn verteilt [IYI⁺00, WIPT04] und können zudem personenspezifisch sein [SBK⁺97, Buc98, AZD98].

Bei der BOLD-Antwort Modellierung wird ein linearer Ansatz zwischen Stimulusdauer und BOLD-Antwort genutzt. Jegliche Abweichung von dieser linearen Verknüpfung würde zu einem falschen Modell und damit falschen Ergebnissen führen. Tatsächlich zeigt die BOLD-Antwort für kurze Interstimulus Intervalle ein nichtlineares Verhalten [VN98, BSB01, MLL⁺01, LRC⁺02] und scheint ein hochdimensionales komplexes Signal zu sein, welches nicht einer einfachen Beschreibung durch ein lineares Modell genügt.

In der Physik wurden viele Konzepte zur Bemessung von Ähnlichkeiten und Korrelationen entwickelt, die in unterschiedlichsten Wissenschaftsbereichen ihren Einsatz gefunden haben. Häufig wird der Pearson Korrelationskoeffizient oder der euklidische Abstand zur Korrelationsmessung zwischen zwei Zufallsvariablen genutzt. Diese Maße zeigen sich jedoch nur sensitiv auf lineare Abhängigkeiten. Nichtlineare Abhängigkeiten bleiben mit ihnen meist unentdeckt. In diesem Rahmen findet das entropiebasierte Maß der Mutual Information (MI) $I(X, Y)$ häufig Anwendung, wie z. B. in der Physik [FS86, FP07, VPcv08, WVHC08, Din09, Wal09], in der Wirtschaftswissenschaft [DMM04], in der Biologie [KSAG05, PMBG07, BSB⁺10, BGCB⁺10, She10] oder den Neurowissenschaften [VH08, RBB10]. Die MI ist ein generelles Maß für Abhängigkeiten zwischen zwei Zufallsvariablen X und Y . Für den Fall $I(X, Y)=0$ gilt, dass X und Y exakt statistisch voneinander unabhängig sind [Kul59, BDGvdM97, CT05, HSPVB07].

In dieser Arbeit wird jedoch der andere Fall betrachtet. Mit dem Ansatz $I(X, Y) \geq 0$ werden jegliche Arten von Abhängigkeiten berücksichtigt, die auch nichtlinear sein können. Jedoch ist die MI meist nur schwer zu bestimmen, da sie auf der Bestimmung von Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen basiert, die nur für große Datenpunkanzahlen ($N \rightarrow \infty$) definiert sind. Kraskov et al. ist es gelungen einen MI Schätzer zu entwickeln, der dateneffizient und adaptiv ist, sowie einen minimalen Bias aufweist [KSG04]. Dies macht den Schätzer für eine Analyse von fMRT-Daten mit sehr wenigen Datenpunkten ($N < 1000$) interessant.

In dieser Arbeit wird nicht der übliche Weg einer Ähnlichkeitsbemessung zwischen einer Voxel-Zeitreihe mit einem BOLD-Antwortmodell, sondern ein datengetriebener Ansatz verfolgt. Die datengetriebenen Ansätze finden seit einiger Zeit größere Bedeutung im Bereich der fMRT

[AGA99, LMA⁺03, JRK⁺10]. Datengetriebene Untersuchungsmethoden unterscheiden sich von Analysen mit einem BOLD-Antwortmodell, indem sie keine a priori Annahmen über das zu detektierende Aktivitätssignal machen und ohne eine BOLD-Antwortmodellierung auskommen. Vielmehr werden die relevanten Informationen aus den Daten selbst extrahiert.

In diesem Zusammenhang zeigten z. B. Biswal und Ulmer in einer Analyse von fMRT Daten auf der Basis von zeitlich unabhängigen Aktivierungssequenzen, dass über eine zeitabhängige Komponentenanalyse (ICA) zwei unabhängige Effekte in der BOLD-Antwort ausgemacht werden konnten: Einerseits einen Stimulus- und andererseits einen CO²-Inhalationsinduzierten Effekt [BU99]. Zudem konnte mit Hilfe der ICA Zeitreiheneigenschaften in den Aktivierungen entdeckt werden, die über eine lineare korrelationsbasierten Methode unentdeckt blieben [LSA⁺99].

Die hohe Konnektivität im menschlichen Gehirn spricht zudem dafür, dass Korrelationen zwischen den BOLD-Antworten zu einem Stimulus vorhanden sein können. Die Korrelationen sollten aufgrund der komplexen Struktur des Gehirns ebenfalls nichtlinearer Natur sein. Um diese stimulusspezifischen Effekte in einer BOLD-Antwort zu detektieren, wurden bereits Clusterverfahren auf fMRT-Daten angewendet [BNF⁺02, WBL⁺03, SJ03, SHW05, GKM⁺06, MYP⁺09]. Sie zeigten vielversprechende Ergebnisse. Die Qualität des Clustering hängt jedoch maßgeblich vom genutzten Ähnlichkeits- oder Abstandsmaß ab [DLS00]. Kraskov *et al.* stellten einen hierarchischen Clusteralgorithmus (hMIC) vor, der die MI als Ähnlichkeits- bzw. Abstandsmaß nutzt [KSAG05].

Ein auf der MI basiertes Clusterverfahren verspricht vor allem bei der Analyse komplexer multivariater Daten mit unterschiedlichsten Korrelationseigenschaften aussichtsreiche Resultate und wurde bereits erfolgreich auf Genexpressions- oder Elektrokardiogramm-Daten angewendet [DLS00, KSAG05, PMBG07, DHX10, GA10]. Basierend auf der hMIC Methode wurde in dieser Arbeit ein Clusterverfahren für fMRT-Daten entwickelt, mit dem neuronale Aktivität und funktionell wichtige Gehirnareale detektiert werden können. Das Verfahren nutzt einzig die Ähnlichkeitsstrukturen in den Voxel-Zeitreihen unter der Annahme, dass der messbare physiologische BOLD-Effekt nicht auf beliebig kleine Orte beschränkt ist, sondern eine räumliche Ausdehnung besitzt. Diese Ausdehnung ist vor allem in der Tatsache begründet, dass Neuronen in Netzwerken aktiviert werden, wobei ein generelles Architekturprinzip im Cortex besagt, dass benachbarte Neuronen einander gegenseitig erregen, während weiter entfernte gehemmt werden [KNM81].

Die Arbeit gliedert sich wie folgt:

Das zweite Kapitel gibt eine Einführung in die Bildgebung mittels Kernspinresonanz und in die neurofunktionelle Bildgebung des Gehirns. Zudem werden Einblicke in die meist genutzten Analysemethoden gegeben und das neue Clusterverfahren vorgestellt.

In Kapitel 3 werden die notwendigen Parameterwerte zum Clusterverfahren anhand simulierter fMRT Daten bestimmt. Zudem werden Analysen zur Effizienz und Validität des Verfahrens

durchgeführt sowie die Verfahrensgrenzen untersucht.

Kapitel 4 beschreibt die Analyse von experimentell erfassten Daten und die Darstellung der Ergebnisse.

In Kapitel 5 folgt eine Diskussion der Ergebnisse. Die Arbeit schließt in Kapitel 6 mit einer Zusammenfassung und einem Ausblick.

KAPITEL 2

THEORETISCHE GRUNDLAGEN

In dem folgenden Kapitel werden die theoretischen Grundlagen zu dieser Arbeit erläutert. Der Theorie zur magnetischen Kernspinresonanz und den Prinzipien der Magnetresonanztomographie folgt eine Einführung in die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Weiterhin werden zur fMRT aktuelle Analysemethoden und daran anschließend die theoretischen Grundlagen zu dem entwickelten datengetriebenen Clusterverfahren vorgestellt.

2.1. Theorie der magnetischen Kernspinresonanz

In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen zur Kernspinresonanz (engl. Nuclear Magnetic Resonance - NMR) erläutert. Eine ausführliche Behandlung ist in [Dös00, Abr61, Rei92, Sli78] zu finden.

Im Jahre 1946 veröffentlichten Purcell, Torrey und Pound [PTP46] sowie unabhängig davon Bloch, Hansen und Packard [BHP46] eine Abhandlung über die Entdeckung der magnetischen Kernspinresonanz. Purcell und Bloch erhielten für ihre Arbeiten im Bereich der NMR im Jahre 1952 den Nobelpreis für Physik. Bis zum heutigen Tage ist die NMR als eines der wichtigen Werkzeuge in der Chemie, Biologie und Medizin fest etabliert. Die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) durch Sir Peter Mansfield und Paul C. Lauterbur, die dafür gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin im Jahre 2003 erhielten, war ein großer Schritt in der medizinischen Diagnostik. Mit der MRT, die auf Prinzipien der NMR basiert, können biologische Gewebestrukturen dreidimensional dargestellt und Organfunktionen untersucht werden, ohne dass nach heutigem Kenntnisstand gesundheitliche Risiken damit verbunden sind.

Um die Theorie der Kernspinresonanz zu erläutern, werden zunächst der Kernspin und das magnetische Moment vorgestellt.

2.1.1. Kernspin und magnetisches Moment

Atomkerne mit ungerader Anzahl von Protonen und/oder Neutronen besitzen im Grundzustand einen von Null verschiedenen Kernspin \vec{I} . Dieser setzt sich aus den Eigen- und Bahndrehimpulsen der Protonen und Neutronen zusammen. Mit dem Kernspin \vec{I} ist zusätzlich ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ verknüpft:

$$\vec{\mu} = \hbar\gamma\vec{I} \quad (2.1)$$

Hierbei bezeichnet γ das gyromagnetische Verhältnis, welches über den Landé Faktor g , der Ladung q und Masse m über $\gamma = \frac{qg}{2m}$ definiert und damit eine charakteristische Größe des betreffenden Atomkerns ist.¹ Das Atomkernsystem kann verschiedene Energiezustände annehmen, die sich jedoch immer nur um den Wert \hbar oder ein Vielfaches davon in den Komponenten des Drehimpulses unterscheiden können (Richtungsquantisierung). In z -Richtung wären dies $2l + 1$ mögliche Einstellungen der z -Komponente mit $I_z = l\hbar, (l-1)\hbar, \dots, -(l-1)\hbar, -l\hbar$ (l =Spinquantenzahl). Befindet sich der Atomkern in einem statischen, homogenen Magnetfeld in z -Richtung mit $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ besitzt er eine zusätzliche potentielle Energie.²

Der Hamiltonoperator \mathcal{H} lautet:

$$\mathcal{H} = -\vec{\mu}\vec{B} = -\hbar\gamma\vec{I}\vec{B} = -\hbar\gamma I_z B_0 \quad (2.2)$$

Mit $I^2 = \vec{I} \cdot \vec{I} = I_x^2 + I_y^2 + I_z^2$ kommutiert \mathcal{H} mit I^2 und I_z und bilden somit einen vollständigen Satz kommutierender Operatoren. Ein Zustand lässt sich daher durch die Spinquantenzahl l und die magnetische Quantenzahl $m = -l, \dots, l$ beschreiben:

$$\begin{aligned} I^2 |l, m\rangle &= \hbar^2 l(l+1) |l, m\rangle \\ I_z |l, m\rangle &= \hbar m |l, m\rangle \end{aligned} \quad (2.3)$$

Mit den Gleichungen 2.2 und 2.3 können die Eigenwerte des Hamiltonoperators bestimmt werden. Diese sind gerade das Vielfache ($\gamma\hbar B_0$) der Eigenwerte von I_z und die erlaubten Energiezustände ergeben sich zu:

$$E_m = -\gamma\hbar B_0 m \quad m = -l, -l+1, \dots, l \quad (2.4)$$

Durch das äußere Magnetfeld \vec{B} wird die $2l + 1$ -fache Entartung der magnetischen Energieniveaus aufgehoben (Zeeman-Effekt). Die Auswahlregeln lassen Übergänge mit $\Delta m = \pm 1$ zu

¹ Für ^1H -Atome ist $\gamma(^1\text{H}) = 2,68 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{T}\cdot\text{s}}$ (z. B. $\gamma(^{13}\text{C}) = 6,73 \cdot 10^7 \frac{1}{\text{T}\cdot\text{s}}$, $\gamma(^{19}\text{F}) = 2,52 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{T}\cdot\text{s}}$) [Hue04]

² In Anlehnung an die in Kapitel 2.1 genannte Literatur, wird durchgehend die Größe B mit „Magnetfeld“ bezeichnet. Dies ist nicht richtig: B ist die magnetische Induktion, das Magnetfeld ist H . Der Unterschied zwischen B und H (im Vakuum: $B = \mu_0 \cdot H$; mit $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \frac{\text{Vs}}{\text{Am}}$) ist für das Verständnis der Kernspinresonanz aber nicht wichtig.

und erfordern die Energie:

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0 = \hbar\omega_0 . \quad (2.5)$$

Für NMR Experimente sind alle Kerne mit $I \neq 0$ geeignet. In der später zu behandelnden Magnetresonanztomographie ist fast ausschließlich der Kern des Wasserstoffatoms ^1H mit der Spinquantenzahl $l = \frac{1}{2}$ von Relevanz. Dies liegt vor allem darin begründet, dass der Kern des Wasserstoffatoms mit Abstand am häufigsten in biologischen Geweben vorkommt³ und von allen stabilen Isotopen das größte gyromagnetische Verhältnis aufweist.

In einem statischen Magnetfeld \vec{B} existieren für das ^1H -Atom zwei verschiedene Energieniveaus mit $m = +1/2$ (Grundzustand mit Ausrichtung in Magnetfeldrichtung) und $m = -1/2$ (angeregter Zustand mit Ausrichtung entgegen der Magnetfeldrichtung). Das Verhältnis der Besetzungszahlen der zwei Energieniveaus folgt im thermischen Gleichgewicht der Boltzmann-Verteilung und berechnet sich mit der Boltzmannkonstanten $k = 1,3806505 \cdot 10^{-23} \text{J/K}$ zu

$$\frac{N_{m=-1/2}}{N_{m=+1/2}} = e^{-\Delta E/kT} = e^{-\hbar\gamma B_0/kT} \quad (2.6)$$

Der Besetzungszahlunterschied ist bei Körpertemperatur sehr gering (Faktor $6,8 \cdot 10^{-6}$ bei $T=37^\circ\text{C}$). Jedoch bildet sich aufgrund der großen Anzahl an ^1H -Atomen eine messbare makroskopische Kernmagnetisierung \vec{M} aus. Sie ist definiert als die Vektorsumme der N magnetischen Kernmomente in der Probe, bezogen auf das Probenvolumen V , und ergibt sich im thermischen Gleichgewicht mit B_0 in z -Richtung durch:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N (\mu_z)_i = \frac{N}{V} \frac{I(I+1)\gamma^2 \hbar^2 B_0}{3kT} . \quad (2.7)$$

An dieser Stelle ist zu bemerken, dass sich zwar nach Gleichung 2.7 die Magnetisierung durch Erhöhung von B_0 linear erhöhen lässt, jedoch der Skin-Effekt diesem Prozess entgegenwirkt und den Vorteil der höheren Magnetisierung nahezu relativiert.⁴

Im Folgenden wird die Bewegung des magnetischen Momentes im statischen Magnetfeld untersucht. Nach Heisenberg gilt für einen zeitunabhängigen quantenmechanischen Operator, wie das magnetische Moment $\vec{\mu}$, folgende Bewegungsgleichung:

$$\frac{d}{dt} \vec{\mu} = \frac{i}{\hbar} [\mathcal{H}, \vec{\mu}] \quad (2.8)$$

Für den Erwartungswert des magnetischen Momentes und mit den Gleichungen 2.1 und 2.2

³ Ein Mensch mit einem Körpergewicht von ca. 68 kg besteht durchschnittlich aus $5 \cdot 10^{27}$ ^1H -Atomen und einem geringen Anteil an anderen mit der NMR nutzbaren Kernen (z. B. ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P) [Hue04].

⁴ Die HF-Einstrahlung, dessen Frequenz linear mit B_0 ansteigt, bewirkt eine Induzierung von Wirbelströmen im Probandenkörper. Bei hohen Frequenzen verteilt sich dieser Strom nicht über den ganzen Querschnitt mit gleicher Dichte. Die Stromdichte drängt infolge innerer Selbstinduktion an die Oberfläche des Probandenkörpers und bewirkt somit eine „Abschirmung“.

gilt:

$$\frac{d}{dt} \langle \vec{\mu} \rangle = \frac{i}{\hbar} \langle [\mathcal{H}, \vec{\mu}] \rangle = \frac{i}{\hbar} \langle [-\hbar\gamma \vec{I} \vec{B}, \hbar\gamma \vec{I}] \rangle \quad (2.9)$$

Mit den Drehimpulsvertauschungsrelationen, welche durch zyklische Permutation von $[I_x, I_y] = iI_z$ generiert werden und der Gleichung 2.1 ergibt sich für den Erwartungswert:

$$\frac{d}{dt} \langle \vec{\mu} \rangle = \langle \vec{\mu} \rangle \times \gamma \vec{B} \quad (2.10)$$

Eine Lösung dieser Differentialgleichung ist eine Präzession des magnetischen Moments $\vec{\mu}$ um das Magnetfeld \vec{B} .

Eine detektierbare, makroskopische Magnetisierung ergibt sich aufgrund des geringen Besetzungszahlunterschiedes nach Gleichung 2.6 erst bei einer großen Anzahl von Atomkernen. Um diese makroskopische Magnetisierung zu beschreiben, werden im Folgenden anstelle einzelner Momente Spin-Ensemble betrachtet. Unter der Voraussetzung, dass die einzelnen Spins innerhalb eines Ensembles nicht miteinander wechselwirken, setzt sich das makroskopische magnetische Moment \vec{m} aus der Summe der Erwartungswerte der magnetischen Einzelmomente $\vec{\mu}_i$ zusammen.

$$\vec{m} = \sum_i \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad (2.11)$$

Für die Bewegungsgleichung der makroskopischen Magnetisierung, die durch das makroskopische magnetische Moment pro Volumeneinheit $\vec{M}(\vec{x}) = \frac{d\vec{m}(\vec{x})}{dV}$ definiert ist, ergibt sich:

$$\frac{d\vec{M}(\vec{x}, t)}{dt} = \gamma \vec{M}(\vec{x}, t) \times \vec{B}(\vec{x}, t) \quad (2.12)$$

Damit beschreibt auch die makroskopische Magnetisierung eine Präzessionsbewegung um das Magnetfeld \vec{B} mit der Larmorfrequenz

$$\omega_L = -\gamma B \quad (2.13)$$

Bisher wurde das Verhalten von Atomkernen mit einem von Null verschiedenen Kernspin \vec{I} in einem statischen Magnetfeld erläutert. Im folgenden Kapitel wird beschrieben, wie sich diese Atomkerne nach einer zusätzlichen Hochfrequenzanregung verhalten und kommen somit zum Phänomen der Kernspinresonanz.

2.1.2. Kernspinresonanz

Eine Kernspinresonanz wird erzeugt, indem zum statischen Magnetfeld B_0 zusätzlich ein in der x - y -Ebene rotierendes Magnetfeld B_1 mit der Frequenz ω_{HF} eingestrahlt wird. Durch die

Einstrahlung dieses Hochfrequenz-Impulses gilt nun für das gesamte Magnetfeld:

$$\vec{B}(t) = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_0 \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

Alle folgenden Rechnungen werden in einem um die z -Achse rotierenden Koordinatensystem S' mit der Frequenz ω_L betrachtet. In diesem System ruht die Komponente B_1 und das Feld in z -Richtung lautet $B_{\text{eff},z} = B_0 - \omega_{\text{HF}}/\gamma$. Die Bewegungsgleichung ergibt sich nun zu:

$$\begin{aligned} \frac{d\vec{M}'(t)}{dt} &= \gamma \vec{M}'(t) \times \vec{B}_{\text{eff}} \\ &= \gamma \vec{M}'(t) \times \begin{pmatrix} 0 \\ B_1 \\ B_0 - \omega_{\text{HF}}/\gamma \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Im Resonanzfall $\omega_{\text{HF}} = \omega_L = \gamma B_0$ verschwindet die z -Komponente in S' und die Gleichung 2.15 beschreibt in diesem Fall eine Drehung der Magnetisierung um die y -Achse. Durch die Einstrahldauer t_{HF} des Hochfrequenz-Impulses, kann der Kippwinkel α_F der Magnetisierung, der sogenannte Flipwinkel, aus der z -Richtung in die x - y -Ebene variiert werden:

$$\alpha_F = \gamma B_1 t_{\text{HF}} \quad (2.16)$$

Somit kann die Magnetisierung durch eine passende Einstrahldauer von der z -Achse in die x - y -Ebene geklappt werden. Ein solcher Hochfrequenz-Impuls wird 90° -Impuls genannt. Durch diese Kippung und die Präzession um die z -Achse wird in einer senkrecht zur z -Achse montierten Spule eine Spannung induziert, welche als Kernresonanzsignal bezeichnet wird.

In der bisherigen Herleitung wurde gezeigt, dass eine Hochfrequenz-Impulsanregung mit der Frequenz ω_L und der Dauer t_{HF} die um die z -Achse rotierende Magnetisierung M um den Winkel α_F kippt. Diese Kippung entspricht letztendlich einer Umverteilung der Besetzungszustände. Ein 90° -Impuls führt dabei zu einer Gleichbesetzung und ein 180° -Impuls zu einer Invertierung der beiden Energieniveaus. Dadurch befindet sich das System in einem angeregten Zustand und nach Beendigung der Hochfrequenz-Einstrahlung kehrt das System in den Grundzustand zurück.

Im folgenden Kapitel soll nun das zeitliche Verhalten des Systems und damit des Kernresonanzsignals vom Übergang vom angeregten in den Grundzustand untersucht werden.

2.1.3. Relaxationszeiten und Bloch-Gleichungen

Das zeitliche Verhalten der makroskopischen Magnetisierung \vec{M} unter dem Einfluss des \vec{B} -Feldes, des Hochfrequenzfeldes B_1 und der Wechselwirkung mit der Umgebung soll im

folgenden untersucht werden.

Im thermischen Gleichgewicht gilt für die Magnetisierung im äußeren \vec{B} -Feld:

$$M_z = M_0 \quad M_x = M_y = 0 \quad . \quad (2.17)$$

Das gemessene Kernresonanzsignal nach einem 90° -Impuls besitzt nur eine endliche Dauer und zerfällt mit der Zeit. Dieses Phänomen wird Relaxation genannt, welches in eine longitudinale (z -Richtung) und transversale (x - y -Ebene) Relaxation aufgeteilt wird. Die longitudinale Relaxation entsteht durch die Rückkehr der einzelnen Spins in den Grundzustand. Dadurch wächst die longitudinale Magnetisierung wieder bis zum ursprünglichen Wert an. Gleichzeitig verringert sich die transversale Magnetisierung, die eine Abnahme des Kernresonanzsignals bewirkt. Die Zeitkonstante, die mit dem longitudinalen Relaxationsprozess verknüpft ist, wird als T_1 oder Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet. Sie beschreibt die charakteristische Zeit, in der Energie aus dem Kernspinsystem an die umgebenden Atome übertragen wird. Die zeitabhängige longitudinale Magnetisierung nach einer 90° -Impuls Anregung ist gegeben durch:

$$M_z(t) = M_0 \left[1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right] \quad . \quad (2.18)$$

Die Einzelmomente der transversalen Magnetisierung beginnen in einer anfänglichen Phasenkohärenz, jedoch verliert sich der kohärente Zustand über die Zeit. Dieser Vorgang wird als transversale Relaxation bezeichnet. Die zugehörige Zeitkonstante T_2 , die als transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet wird, ist ein Maß für die Zeit, während der die individuellen Momente, die zu M_x und M_y beitragen, in Phase bleiben. Nur während dieser Zeit ist eine Quermagnetisierung bzw. ein Kernresonanzsignal messbar. Durch gegenseitige Wechselwirkungen der Spins entstehen mikroskopische Magnetfeldschwankungen und zerstören die anfängliche Phasenkohärenz der Spins, wodurch die Quermagnetisierung dephasiert. Diese Dephasierung ist ein Entropieeffekt. Die zeitabhängige transversale Magnetisierung nach einer 90° -Impuls Anregung ist gegeben durch:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad . \quad (2.19)$$

Die Kombination der freien Bewegungsgleichung (2.12) mit den Relaxationstermen (2.18, 2.19) führt zu der Bloch-Gleichung im Laborsystem:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) - \frac{1}{T_2} (M_x + M_y) \quad . \quad (2.20)$$

Das nach einer Hochfrequenzanregung gemessene Kernspinresonanz- oder MR-Signal $S(t)$ hat die Form einer exponentiell abfallenden Sinusschwingung und wird als Free Induction Decay (FID) bezeichnet (vgl. Abbildung 2.1).

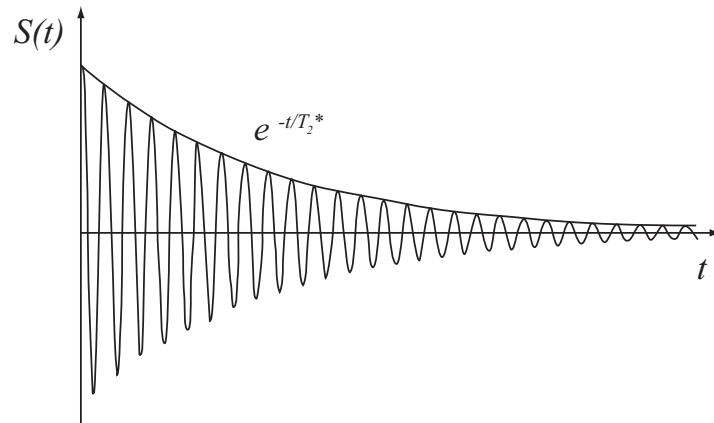


Abbildung 2.1.: Der Free Induction Decay (FID) entspricht einer gedämpften Sinusschwingung mit exponentiell abnehmender Signalamplitude $S(t)$.

Der FID wird in der Empfangsspule als induzierte Spannung gemessen und durch die Präzession der Quermagnetisierung erzeugt, die mit e^{-t/T_2} zerfällt. Im Kernspinresonanz-Experiment ist jedoch das Magnetfeld nicht vollständig homogen und variiert örtlich, so dass unterschiedliche Präzessionsfrequenzen der Quermagnetisierung entstehen. Die Stärke dieses Effekts hängt von der räumlichen Verteilung der Magnetfeldinhomogenitäten ab. Weiterhin bewirken die Inhomogenitäten, dass die Quermagnetisierung nicht mit der Zeitkonstanten T_2 , sondern mit der effektiven Zeitkonstanten T_2^* zerfällt. Sie setzt sich aus T_2 und der Zeitkonstanten T_{2i} , die durch die Inhomogenitäten verursacht wird, zusammen:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2i}} . \quad (2.21)$$

Die Inhomogenitäten des Grundfeldes gehen im Allgemeinen nicht alleine auf die Imperfektion des benutzten Magnetsystems zurück, sondern auch auf den in den Magneten eingebrachte Probenkörper. Er kann durch seine magnetischen Eigenschaften zu lokalen Feldverzerrungen und zu lokalen Änderungen der T_2^* -Zeit führen. Der Effekt der lokalen Änderung von T_2^* aufgrund von Feldinhomogenitäten wird letztendlich in der funktionellen Magnetresonanztomographie genutzt.

Zunächst folgt eine Einführung in die Magnetresonanztomographie.

2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

In der Magnetresonanztomographie wird das Kernresonanzsignal örtlich aufgelöst gemessen. Für diesen Vorgang muss das Kernresonanzsignal für alle benötigten Raumdimensionen ortskodiert werden. Die notwendigen Schritte werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

2.2.1. Dreidimensionale Ortskodierung

Eine Ortskodierung des Kernresonanzsignals wird über zusätzliche lineare Gradientenfelder realisiert. Die Gradientenfelder werden zu bestimmten Zeitpunkten mit der Stärke \vec{G} zum homogenen Hauptmagnetfeld \vec{B} zugeschaltet und führen zu einem ortsabhängigen Magnetfeld:

$$\vec{B}(\vec{x}) = \vec{B} + \vec{G} \cdot \vec{x} \quad (2.22)$$

Der Proportionalitätsfaktor \vec{G} beschreibt die Stärke oder Steilheit der Gradientenfelder (1 - 40 mT/m), wobei Stärke und Schaltdauer unabhängig voneinander wählbar sind. Eine dreidimensionale Ortskodierung gliedert sich in drei Hauptteile:

Schichtselektion: Sowohl die selektive Anregung einer Schicht als auch die Verschlüsselung des Herkunftsortes durch Phasen- und Frequenzkodierung (siehe folgende Abschnitte) basieren auf der Tatsache, dass die Präzessions- oder Larmorfrequenz proportional zur Magnetfeldstärke ist (siehe 2.13). Zudem tritt eine Resonanz nur dann auf, wenn die Anregungsfrequenz gleich der Larmorfrequenz ist ($\omega_{\text{HF}} \approx \omega_{\text{L}}$)⁵. Das zusätzliche Gradientenfeld zur Schichtselektion wird gewöhnlich in Richtung des Hauptmagnetfeldes \vec{B} in z -Richtung generiert. Dadurch ergibt sich in z -Richtung eine ortsspezifische Magnetfeldstärke $B_z = B_0 + G_z \cdot z$ und damit verbunden eine ebenfalls ortsspezifische Larmorfrequenz $\omega_{\text{L}}(z)$. Wenn nun während eines geschalteten Feldgradienten in z -Richtung ein Hochfrequenz-Impuls im Frequenzfenster $\omega_{\text{HF}} \pm \Delta\omega$ eingestrahlt wird, so werden nur die Atomkerne angeregt, für die die Bedingung $\omega_{\text{HF}} \pm \Delta\omega \approx \omega_{\text{L}}(z)$ erfüllt ist. Dies ist nur für eine bestimmte Schicht senkrecht zur z -Richtung erfüllt und nur die Atomkerne in dieser Schicht werden durch die Hochfrequenz-Einstrahlung angeregt. Gleichzeitig ist die Schichtdicke durch $\Delta\omega$ definiert.

Phasenkodierung: Nach einer Schichtselektion ist eine einzelne Schicht in z -Richtung angeregt worden. Eine folgende Messung des Kernspinresonanz-Signals entspricht dem Integral der Magnetisierung von dieser gesamten Schicht. Dies ist jedoch meist nicht das gewünschte Ergebnis, da eine Ortsauflösung in x - und y -Richtung fehlen würde. Um eine Ortskodierung in der verbleibenden x - und y -Richtung durchzuführen, wird daher für den Zeitraum T_p der sogenannte Phasenkodiergradient zugeschaltet. Wenn dieser in

⁵ Tatsächlich treten Resonanzfrequenzen zwischen unterschiedlichen energetischen Zuständen nie streng monochromatisch auf. Sie besitzen aufgrund Frequenzunschärfe und Energieunschärfe eine endliche spektrale Linienbreite mit Lorenzform. Somit treten Resonanzen nicht nur bei $\omega_{\text{HF}} = \omega_{\text{L}}$ auf.

y -Richtung zugeschaltet wird, entsteht eine ortsabhängige Phase $\Phi_p = \gamma G_y T_p y$. Für die Quermagnetisierung der Schicht gilt nun:

$$M'_{x,y} = M_{x,y} e^{-ik_y y} . \quad (2.23)$$

Frequenzkodierung: Die Ortskodierung in x -Richtung wird durch eine Frequenzkodiergradienten G_f erreicht. Dieser wird während der Messung des Kernresonanzsignals zugeschaltet und sorgt für eine ortsabhängige Oszillationsfrequenz $\omega_f = \gamma G_x t x$ entlang der x -Richtung. Die Position ist damit durch die abgestrahlte Signalfrequenz kodiert.

Nach einer erfolgten Schichtselektion, Phasen- und Frequenzkodierung gilt für das gemessene Kernresonanzsignal S :

$$S(t, T_p) = \int_x \int_y M_{x,y} e^{-i\gamma G_x t x - i\gamma G_y T_p y} dx dy . \quad (2.24)$$

Das gemessene Signal $S(t)$ ist somit von der räumlichen makroskopischen Magnetisierungsverteilung $M_{x,y}$ innerhalb der selektierten Schicht und den Phasen der Einzelmomente, die durch die Stärke der Gradientenfelder an der entsprechenden Position definiert sind, abhängig.

Mit $k_x = \gamma G_x t$ und $k_y = \gamma G_y T_p$ folgt:

$$S(k_x, k_y) = \int_x \int_y M_{x,y} e^{-i(k_x x - k_y y)} dx dy . \quad (2.25)$$

Das Signal $S(k_x, k_y)$ lässt sich in einem zweidimensionalen Raum darstellen mit k_x und k_y als Achsen und der Frequenz als Einheit. Dieser wird als \vec{k} -Raum bezeichnet. Somit stellt die Gleichung 2.25 das Kernresonanzsignal in \vec{k} -Raum Koordinaten dar. Der große Vorteil dieser Darstellung ist, dass sie sich durch eine inverse zweidimensionale Fouriertransformation in eine Ortsraumdarstellung überführen lässt. Dadurch ist es möglich aus dem gemessenen Signal $S(t)$ eine ortsaufgelöste Darstellung der Magnetisierungsverteilung $M_{x,y}$ zu erstellen. Dieser Prozess wird als Bildrekonstruktion bezeichnet. Das Ergebnis ist eine Bildmatrix, in der die Intensität jedes Bildpunktes mit der Stärke der gemessenen Magnetisierung verknüpft ist. Das Messen der Kernresonanzsignale wird als Füllen des \vec{k} -Raumes bezeichnet. Die Positionen zum Füllen des \vec{k} -Raumes werden durch die Gradienteneinstellungen definiert und in der Anwendung meist als reguläre Pfade (z. B. zeilenweise) genutzt (s. Abbildung 2.2).

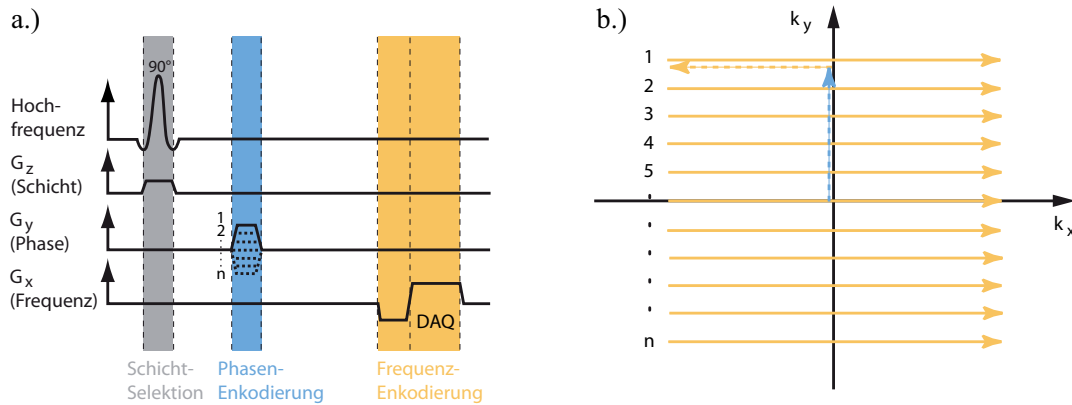


Abbildung 2.2.: Füllen des \vec{k} -Raumes: a.) Typische Messsequenz zur Generierung eines ortskodierten Kernresonanzsignals und b.) das zugehörige Füllen des \vec{k} -Raumes.

Die Aufnahmesequenz beginnt mit der Schichtselektion (grau). Der danach kurz zugeschaltete Phasenkodiergradient G_y wird genutzt, um die entsprechende Zeile im \vec{k} -Raum zu selektieren (blau). Während der Datenaquisition (DAQ) mit zugeschaltetem Frequenzkodiergradienten G_x (orange) wird eine komplette Zeile im \vec{k} -Raum erfasst. Insgesamt werden n Messungen nach dem gleichen Schema durchgeführt, jedoch jeweils mit leicht veränderten Phasenkodiergradienten G_y zur Selektion anderer Zeilen im \vec{k} -Raum.

Pro Einstellung des Phasenkodiergradienten G_y entsteht eine Zeile im \vec{k} -Raum (vgl. Abbildung 2.2). Damit werden in k_y -Richtung lediglich diskrete Werte erfasst. Da auch das gemessene Kernresonanzsignal mit einer bestimmten Rate digital abgetastet wird, werden auch in k_x -Richtung nur diskrete Werte erfasst. Nach der Bildrekonstruktion besitzt ein Bildpunkt eine räumliche Ausdehnung von Δx und Δy mit:

$$\Delta x = \frac{1}{n_{k_x} \frac{\gamma}{2\pi} G_x \Delta t} \quad , \quad \Delta y = \frac{1}{n_{k_y} \frac{\gamma}{2\pi} \Delta G_y T_p} \quad . \quad (2.26)$$

Dabei bezeichnet n_{k_y} die Gesamtanzahl der Phasenenkodierschritte bzw. die Anzahl der diskreten Werte in k_y -Richtung, die mit einem Gradientenunterschied ΔG_y zwischen den Schritten akquiriert werden. Die Anzahl n_{k_x} der diskreten Werte in k_x -Richtung werden mit einer zeitlichen Auflösung von Δt erfasst. Jeder Bildpunkt besitzt zudem eine Ausdehnung in z -Richtung, die während der Schichtselektion vorgegeben wird. Damit ist jedem Bildpunkt ein räumliches Teilvolumen der Messprobe zugeordnet. Es wird daher nicht als Bildpunkt (Pixel), sondern als Voxel (volumetric Pixel) bezeichnet. Durch Akquisition mehrerer aufeinander folgender Schichten in z -Richtung ist eine dreidimensionalen Rekonstruktion der Magnetisierungsverteilung möglich.

2.2.2. Spinecho

Die Messung der Quermagnetisierung erfolgt erst nach der Ortskodierung und bei zugeschaltetem Frequenzkodiergradienten. Der Zerfall der Quermagnetisierung erfolgt jedoch mit der Zeitkonstanten T_2^* sehr schnell, sodass nach der Ortskodierung nahezu kein messbares Signal vorhanden ist. Aus diesem Grunde werden zur Messung der Kernresonanzsignale Spinechos (SE) genutzt, die erstmals durch Hahn [Hah50] im Jahre 1950 beschrieben wurden. Sie entstehen durch eine Abfolge von 90° - und 180° -Impuls, die als SE-Sequenz bezeichnet werden. Durch den 90° -Impuls wird die Magnetisierung in die x - y -Ebene geklappt. Es kommt zu einer Dephasierung der Einzelmomente und die Quermagnetisierung zerfällt mit der Zeitkonstanten T_2^* . Im Folgenden wird nach der Zeit $T_E/2$ ein 180° -Impuls eingestrahlt (T_E =Echozeit), durch den die Spins um die y -Achse des rotierenden Koordinatensystems gedreht werden (vgl. Abbildung 2.3).

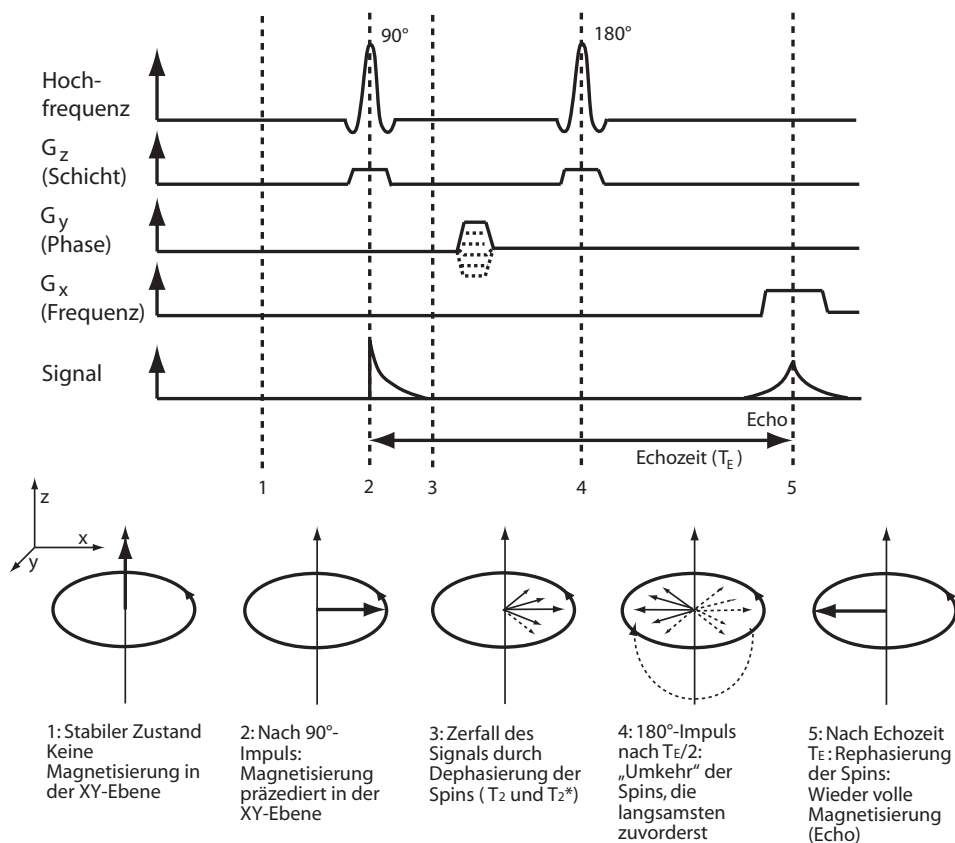


Abbildung 2.3.: Die Spinecho (SE) Sequenz. Oben: Schaltdauer und Zeitpunkte der HF-Impulse und Gradientenfelder. Unten: Symboldarstellung der Spins während der SE-Sequenz nach [WKM09].

Der refokussierende Effekt des 180° -Impulses hebt die Dephasierung der Einzelmomente aufgrund statischer Magnetfeldinhomogenitäten auf und die zuvor auseinanderlaufenden Phasen streben wieder zusammen. Zur Echozeit T_E bildet sich eine erneut maximale Phasenkohärenz

aus und es entsteht ein messbares Spinecho. Der mit der Zeitkonstanten T_2 voranschreitende Zerfall der Quermagnetisierung durch Spin-Spin Relaxation bleibt weiterhin erhalten, sodass das Echo bei T_E nur die Höhe der durch T_2 charakterisierten Zerfallskurve erreicht. Bei einer Folge von mehreren Spinecho-Sequenzen wird die Zeit zwischen den anregenden 90° -Impulsen als Repetitionszeit T_R bezeichnet. Der Vorteil einer SE-Sequenz liegt unter anderem in der Unempfindlichkeit gegenüber statischen Magnetfeldinhomogenitäten.

Für die später folgende funktionelle Magnetresonanztomographie ist jedoch die Sensitivität für Magnetfeldinhomogenitäten von großer Bedeutung. Daher werden für die funktionelle Magnetresonanztomographie Gradientenechos genutzt, die im nächsten Kapitel beschrieben werden.

2.2.3. Gradientenecho

Im Vergleich zur Spinecho-Sequenz wird in der Gradientenecho-Sequenz (GRE) kein refokussierender 180° -Impuls genutzt. Aus diesem Grunde ist die GRE sensitiv für statische Magnetfeldinhomogenitäten. Die Erzeugung eines Signalechos wird über das Gradientensystem realisiert. Während der Phasenkodierung wird ein Phasengang mit $-G_x$ aufgeprägt, der sich während des mit G_x frequenzkodierten Ausleseintervalls zurückbildet und zu einem Gradientenecho führt. Die GRE-Sequenz erlaubt eine deutlich kürzere Messzeit im Vergleich zur SE-Sequenz. Ein Beispiel für eine GRE-Sequenz ist das Echo-Planar-Imaging (EPI) (vgl. Abbildung 2.4), dessen Prinzipien erstmals durch Sir Peter Mansfield im Jahre 1977 beschrieben wurden [Man77]. Erste echo-planare Bilder wurden 1981 und 1982 veröffentlicht [MC81, MDC82]. Mit der EPI-Sequenz ist es möglich eine MRT-Schichtaufnahme in nur Bruchteilen von Sekunden zu akquirieren (20-100ms [Hue04]). Daher muss das komplette Ausleseintervall in einem Zeitraum ablaufen, der in der Größenordnung von T_2^* liegt.⁶ Am Ende des Ausleseintervalls in Frequenzkodierrichtung wird der Phasenkodiergradient nochmals kurz geschaltet, um das nächste Ausleseintervall mit umgekehrten Frequenzkodiergradienten einzuleiten. Durch die Oszillation des Frequenzkodiergradienten zwischen positiver und negativer Amplitude wird ein Zug von Gradientenechos gebildet, in dem jedes Echo unterschiedlich phasenkodiert ist. Aufgrund der mehrfachen Gradientenechos pro HF-Anregung ist lediglich die Angabe einer effektiven Echozeit $T_{E_{\text{eff}}}$ sinnvoll, die als Zeit zwischen HF-Anregung und dem Echo mit der höchsten Intensität definiert ist. In single-shot (snapshot) EPI werden alle Daten nach einer einzigen HF-Anregung erfasst und in Phasen- und Frequenzkodierrichtung bzw. k_y - und k_x -Richtung meist nicht mehr als 128 diskrete Werte akquiriert. Um Vor- und Nachteile von EPI abzuwiegen, verweise ich auf folgende Publikation [PAMB⁺01].

⁶ D.h. die Gradienten G_x und G_y müssen extrem schnell geschaltet werden. Außerdem muss G_y sehr groß sein (25 mT/m) [Hue04], um eine schnelle Abtastung zu ermöglichen.

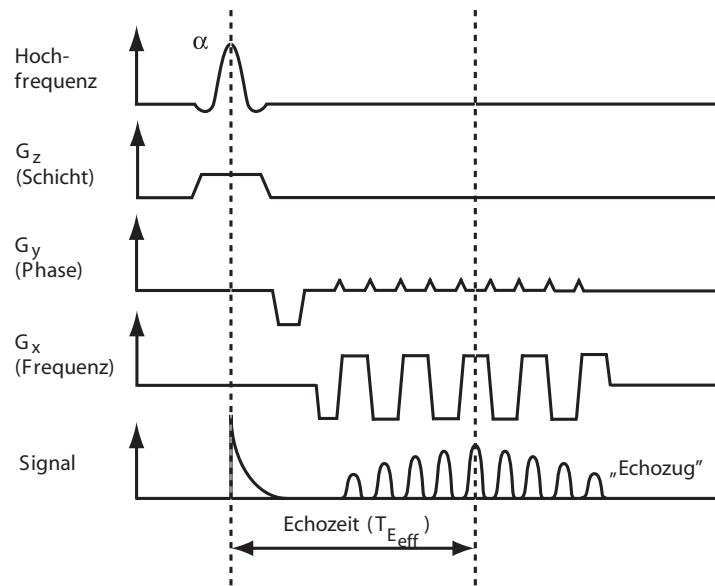


Abbildung 2.4.: Die Echo-Planar Imaging (EPI) Sequenz. Schaltdauer und Zeitpunkte des HF-Impulses und der Gradientenfelder nach [WKM09].

2.2.4. Bildkontrastierung

Bisher wurde beschrieben, wie mit der MRT eine dreidimensionale Darstellung von einer räumlichen Magnetisierungsverteilung erstellt werden kann. Zusätzlich ist es mit der MRT möglich, Bilder mit gewebespezifischer Kontrastbetonung zu erzeugen. Darin liegt das große diagnostische Potential der MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren in der Medizin. Die Kontrastbetonung steht in Zusammenhang mit Art, Anzahl, und Relaxationseigenschaften der untersuchten Atomkerne, die unterschiedlich für verschiedene Gewebearten sind (vgl. Tabelle 2.1).

Gewebe	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Fett	240 ± 70	84 ± 36
Leber	420 ± 90	43 ± 14
Muskel	730 ± 130	47 ± 13
weiße Hirnsubstanz	680 ± 120	92 ± 22
graue Hirnsubstanz	810 ± 140	101 ± 13

Tabelle 2.1.: Typische Relaxationszeiten von verschiedenen Gewebetypen (bei 1 T) aus [Dös00].

Um eine gewebespezifische Kontrastbetonung zu erstellen, müssen die Parameter zur MRT Datenerfassung passend gewählt werden. In der folgenden Auflistung wird dargestellt, wie diese Parameter – insbesondere die Repetitionszeit T_R und die Echo-Zeit T_E – für eine bestimmte Gewichtung des Bildkontrastes gewählt werden müssen.

T_1 gewichtet: Der Bildkontrast wird hauptsächlich durch die Spin-Gitter Relaxationszeit T_1 bestimmt (vgl. Kapitel 2.1.3). Nach einem 90° -Impuls wird die Magnetisierung M_z in z -Richtung in die x - y -Ebene geklappt (vgl. Kapitel 2.1.2). Direkt anschließend relaxiert das System in die Gleichgewichtslage zurück und T_1 ist ein Maß für die Dauer, bis M_z wieder auf die ursprüngliche Größe angewachsen ist. Dies bedeutet, dass sich M_z bei Gewebearten mit einer kleinen T_1 schneller erneut aufbaut, als dies für Gewebearten mit einer großen T_1 der Fall ist. Die Größe des gemessenen MR-Signals ist durch die Größe der Magnetisierung in der x - y -Ebene gegeben, die maximal M_z zum Einstrahlzeitpunkt entspricht. Eine T_1 -gewichtete Kontrastbetonung ergibt sich durch eine entsprechende Wahl der Repetitionszeit T_R . Bei einer kurzen T_R steht bei Gewebearten mit einer kleinen T_1 mehr Magnetisierung in z -Richtung zur Verfügung, die durch eine erneute 90° -Impuls Anregung in die x - y -Ebene geklappt wird. Daher weisen solche Gewebearten im MRT-Bild eine höherer Signalintensität auf und erscheinen im resultierenden MR-Bild heller als Gewebearten mit einer großen T_1 . Um den Einfluss des im Folgenden beschriebenen T_2 -Kontrastes gering zu halten muss die Echozeit T_E möglichst klein gewählt werden (vgl. Abbildung 2.5).

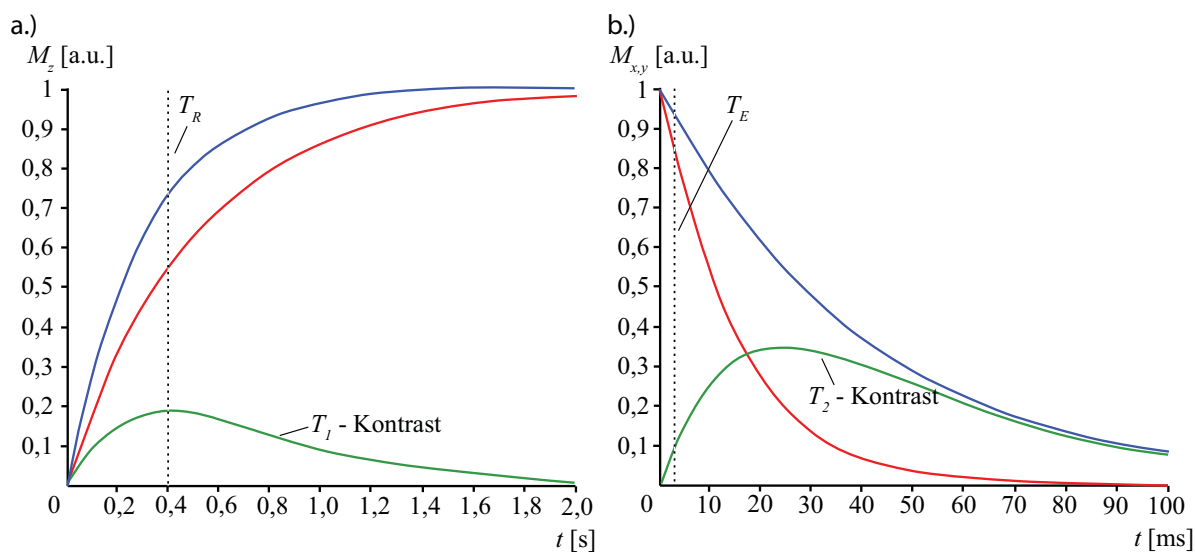


Abbildung 2.5.: Wahl von T_R und T_E für einen T_1 gewichteten Bildkontrast. Eine mittlere T_R (a.) und kurze T_E (b.) (gestrichelte, vertikale Linien) maximiert den T_1 und minimiert den T_2 Kontrast (jeweils grün) für Gewebearten mit kurzer (blau) und langer (rot) T_1 (nach [Hue04]).

T_2 gewichtet: T_2 ist ein Maß für den zeitlichen Zerfall der Quermagnetisierung (vgl. Kapitel 2.1.3) aufgrund gegenseitiger Wechselwirkungen der Spins. Durch Verändern der Echozeit T_E wird der T_2 Kontrast beeinflusst. Das Prinzip einer T_2 -Gewichtung geschieht analog zur T_1 -Gewichtung, nur dass in diesem Falle eine kurze T_E verwendet wird. Eine zu kurze Wahl führt jedoch lediglich zu einem geringen Verlust der Quermagnetisierung für nahezu alle Gewebearten und weist somit keinen T_2 Kontrast auf. Jedoch werden

durch eine leicht längere T_E Unterschiede in der Größe der Quermagnetisierung durch die gewebespezifische T_2 -Zeit sichtbar (vgl. Abbildung 2.6). Um den Einfluss von T_1 in diesem Bildkontrast zu minimieren wird T_R möglichst groß gewählt, damit alle Gewebearten genügend Zeit zur kompletten Regenerierung von M_z erhalten. Eine reine T_2 Gewichtung ist nur durch eine Spinecho Sequenz möglich, die nicht sensitiv auf Effekte aufgrund von Feldinhomogenitäten (T_2^*) ist.

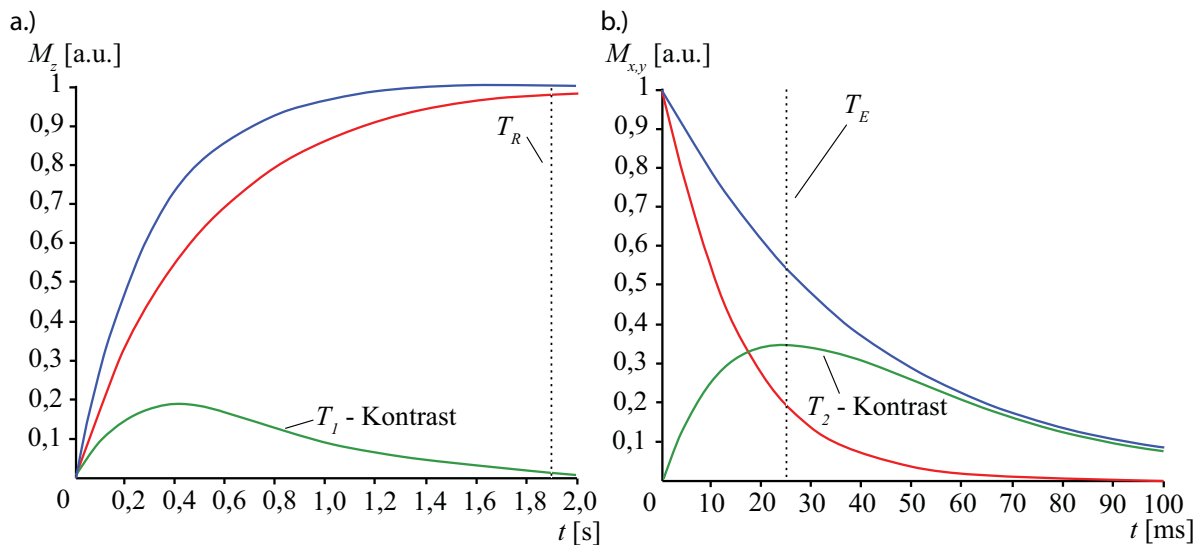


Abbildung 2.6.: Auswahl von T_R und T_E für einen T_2 gewichteten Bildkontrast. Eine lange T_R (a.) und mittlere T_E (b.) (gestrichelte, vertikale Linien) maximiert den T_2 und minimiert den T_1 Kontrast (jeweils grün) für Gewebearten mit kurzer (blau) und langer T_2 (nach [Hue04]).

T_2^* gewichtet: T_2^* ist ein Maß für den zeitlichen Zerfall der Quermagnetisierung bei zusätzlich vorhandenen Feldinhomogenitäten (vgl. Kapitel 2.1.3). Nach Gleichung 2.21 setzt sich T_2^* aus den beiden Zerfallszeiten T_2 (Spin-Spin-Wechselwirkung) und T_{2i} (Feldinhomogenitäten) zusammen und ist damit stets kleiner als T_2 . Eine T_2^* -Gewichtung zeichnet sich wie bei einer T_2 -Gewichtung durch eine mittlere T_E sowie eine lange T_R aus. Anstatt einer Spinecho Sequenz, die nicht T_2^* sensitiv ist und Effekte aufgrund von Feldinhomogenitäten durch einen refokussierenden 180° -Impuls aufhebt, muss für eine T_2^* -Gewichtung eine T_2^* sensitive Sequenz z. B. eine Gradienten-Echo Sequenz gewählt werden.

In den folgenden Kapiteln wird beschrieben, dass für die funktionelle MRT eine T_2^* -Gewichtung benutzt werden muss.

Protonendichte gewichtet: Die Anzahl der anregbaren Spins pro Volumeneinheit definiert das Maximum an Signalintensität, welches ein Gewebe abgeben kann. Ein Protonendichte gewichteter Kontrast wird dadurch generiert, indem die Einflüsse aller anderen Gewichtungen (T_1 , T_2 und T_2^*) minimiert werden. Der Einfluss von T_1 wird entweder durch eine

sehr kurze oder sehr lange T_R minimiert. Zur Minimierung des T_2 Einflusses muss die gewählte Echozeit T_E sehr kurz oder sehr lang sein. Eine sehr kurze T_R oder sehr lange T_E resultiert jedoch in einem sehr kleinen MR-Signal. Daher bleibt nur die Wahl einer langen T_R und sehr kurzen T_E . Dies bedeutet jedoch eine lange Messzeit, im Vergleich zu den anderen Gewichtungen.

Es wurde gezeigt, wie durch eine entsprechende Kombination der Parameter T_R und T_E verschiedene Kontrastgewichtungen in MRT-Bildern generiert werden können. Hiermit ist es möglich, verschiedene Gewebearten zu differenzieren, welche durch unterschiedliche Helligkeiten im MRT-Bild dargestellt werden. Als Beispiel sind in Abbildung 2.7 verschieden gewichtete MRT-Bilder dargestellt.

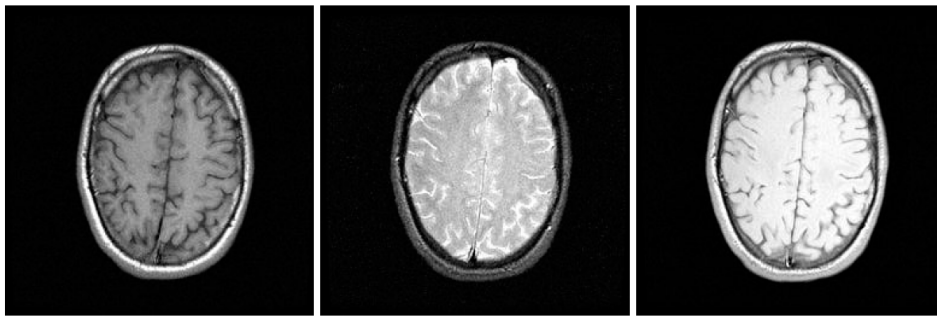


Abbildung 2.7.: Beispiele für T_1 (links), T_2 (mitte) und Protonendichte (rechts) gewichtete Magnetresonanztomographieaufnahmen.

2.2.5. Sättigungseffekte

Im vorherigen Kapitel wurde die Wahl der Parameter für eine gewünschte MRT-Gewichtung erläutert. In der Praxis existieren jedoch zusätzliche Einschränkungen zu dieser Wahl. Eine dieser Einschränkungen sind mögliche Sättigungseffekte.

Durch einen 90° -Impuls wird die Magnetisierung M_z aus der z -Richtung in die x - y -Ebene gekippt. Die Größe des zu diesem Zeitpunkt erfassten MR-Signals ist gegeben durch die ursprüngliche Größe der Magnetisierung M_z in z -Richtung. Sofort nach der Anregung beginnt das System in den Grundzustand zu relaxieren. Erst nach einer vollständigen Relaxation steht die Magnetisierung M_z in der ursprünglichen Größe für eine erneute Anregung zur Verfügung. Werden jedoch zu kurze Repetitionszeiten T_R angewendet, erfolgt eine erneute Hochfrequenz-Anregung bevor das System komplett relaxiert und M_z in der ursprünglichen Größe wiederhergestellt ist. Die Folge ist, dass nur ein kleinerer Anteil der ursprünglichen Magnetisierung M_z in die x - y -Ebene geklappt wird und das gemessene MR-Signal an Intensität verliert (s. Abbildung 2.8). Geschieht dies mehrmals hintereinander, verliert das gemessene MR-Signal immer weiter an Intensität und pendelt sich auf einem niedrigen Niveau ein. Dieser Effekt wird als Sättigung bezeichnet und spielt vor allem bei schnellen MR-Sequenzen mit kurzer T_R , wie sie in der funktionellen Magnetresonanztomographie genutzt werden, eine Rolle.

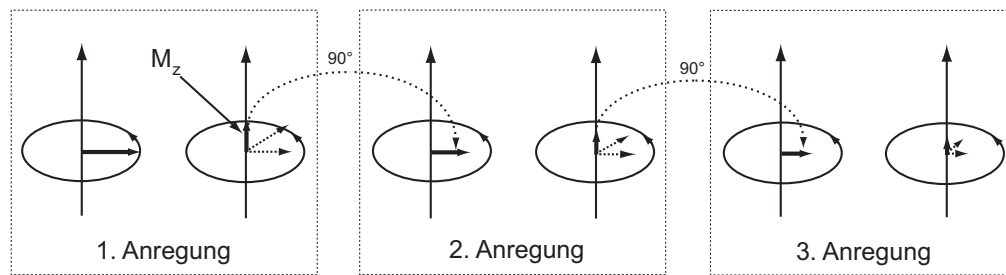


Abbildung 2.8.: Sättigungseffekte bei schneller MR-Bildgebung: Bei einer kurzen T_R baut sich nach jeder Hochfrequenzanregung weniger Magnetisierung in z -Richtung auf, die bei der nächsten Anregung in die x - y -Ebene geklappt werden kann (nach [WKM09]).

2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Bisher wurde gezeigt, wie mittels der MRT anatomische bzw. dreidimensionale statische Aufnahmen in unterschiedlichen Kontrastgewichtungen erfasst werden können. Die funktionelle Magnetresonanztomographie befasst sich mit der Darstellung von dynamischen Prozessen im menschlichen Körper, insbesondere der von Stoffwechselfvorgängen im menschlichen Gehirn, die einen Rückschluss auf neuronale Aktivität gestatten. Die grundlegende Theorie zur funktionellen Magnetresonanztomographie wurde im Jahre 1990 von Siegfried Ogawa eingeführt [OLNG90]. Erste fMRT Experimente folgten im Jahre 1992 [OTM⁺92, KBC⁺92, BWH⁺92]. Sie basiert auf Visualisierung der Veränderungen des regionalen Desoxyhämoglobins, welches Prozesse von neuronaler Aktivität begleitet. Desoxyhämoglobin ist das „sauerstoffabgereicherte“ Hämoglobin und steht im Gegensatz zum oxygenierten „sauerstoffangereicherten“ Oxyhämoglobin⁷. Eine Übersicht zur aktuellen Entwicklung der fMRT wurde durch Logothetis et al. erstellt [Log08].

2.3.1. BOLD-Effekt

In diesem Kapitel soll dargestellt werden, warum es mit der MRT möglich ist, Veränderungen des regionalen Desoxyhämoglobins zu visualisieren.

Hämoglobin weist je nach Sauerstoffan- (oxygeniert) oder Sauerstoffabreicherung (desoxygeniert) unterschiedliche magnetische Eigenschaften auf. Desoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch, oxygeniertes hingegen diamagnetisch [PC36]. Siegfried Ogawa zeigte 1990, dass diese Eigenschaft zu unterschiedlichen Signalintensitäten in T_2^* gewichteten MRT-Aufnahmen führt,

⁷ Als Hämoglobin (Hb) wird der eisenhaltige rote Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) der Wirbeltiere bezeichnet. Es ermöglicht den Sauerstoff-Transport im Körper. Hämoglobin besteht aus dem eisenbindenden Häm als prosthetische Gruppe (ein Protein - meist an ein Enzym - fest gebundene Nicht-Eiweiß-Komponente mit katalytischer Wirkung) und einem Globulin (Globuline sind Proteine des Blutplasmas) [Hue04].

da paramagnetische Substanzen im Vergleich zu diamagnetischen größere lokale Feldinhomogenitäten verursachen [OLNG90, OL90, OLKT90]. Dieser Effekt wurde als *blood oxygenation level-dependent* (BOLD) Kontrast bezeichnet.

Im nächsten Kapitel wird beschrieben, auf welche Weise eine Änderung des regionalen Desoxyhämoglobin durch neuronale Aktivität hervorgerufen wird.

2.3.2. Neurovaskuläre Kopplung

Der Zusammenhang zwischen lokalen Feldinhomogenitäten durch Veränderungen im Blutsauerstoffgehalt und neuronaler Aktivität wird durch die Hypothese der neurovaskulären Kopplung beschrieben. Sie beschreibt die Verknüpfung zwischen cerebralem Blutfluss (CBF) in unmittelbarer Nähe zu Nervenzellen (Neuronen) mit erhöhtem Metabolismus bzw. erhöhter Zellaktivität.

Schon im Jahre 1890 erkannten Roy und Sherington, dass zwischen Gehirnaktivität und CBF ein Zusammenhang besteht [RS90]. Im gleichen Jahr zeigte James, dass die Gehirnaktivität über den CBF kategorisiert werden kann [Jam90]. Die Regulierung des CBF ist ein sehr kompliziertes Phänomen, das eine Vielzahl von gefäßerweiternden Prozessen mit einbezieht. Tatsächlich erhöht sich der CBF in der Nähe von neuronaler Aktivität (neurovaskuläre Kopplung). Der Grund für die Zunahme des CBF liegt in einem erhöhten metabolischen Bedarf der Nervenzellen während neuronaler Aktivität. Diese Zunahme ist entsprechend der Höhe der Aktivität angepasst [FR84]. Der erhöhte Bedarf kann wie folgt erklärt werden: Im erwachsenen menschlichen Gehirn befinden sich ca. 10^{11} Neuronen mit je 10^3 - 10^4 Synapsen. Die Neuronen tauschen geladene Ionen mit ihren Nachbarneuronen aus (hauptsächlich Kalium K^+ und Natrium Na^+). Die Erholung von dieser neuronalen Signalweitergabe benötigt eine Aufnahme und einen Neuaufbau von Neurotransmittern. Während dieses Vorganges wird Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht und die Zellen benötigen eine kontinuierliche ATP Versorgung. ATP wird durch die Oxidation von energiereichem Zucker (Glukose) erzeugt und die Bereitstellung von Glukose und Sauerstoff durch den CBF und cerebralem Blutvolumen (CBV) sichergestellt. Da das Gehirn nicht über ein Sauerstoffreservoir verfügt, ist es auf eine bedarfsangepasste Bereitstellung durch den CBF angewiesen.⁸ Während neuronaler Aktivität erhöht sich in unmittelbarer Nähe der regionale Blutfluss (rCBF) mehr als durch den metabolischen Bedarf der Nervenzellen notwendig ist [FR86, FRMD88, KRL⁺99, HAG⁺99]. Dadurch wird über den rCBF weitaus mehr sauerstoffangereichertes Blut in das Gebiet eingebracht, als dort von den Zellen verbraucht wird. Daraus resultiert eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobin zugunsten des oxygenierten. Eine Vorhersage über einen erhöhten Sauerstoffgehalt des venösen Bluts ist möglich [FR86, FRMD88]. Durch den geringeren Anteil an Desoxyhämoglobin nehmen die lokalen Feldinhomogenitäten ab, was

⁸ Das Gehirn benötigt dazu ca. 15% der gesamten Herzkreislaufblutausgabe, obgleich es nur 2% des Körpergewichtes ausmacht [Bux02].

einer Vergrößerung von T_2^* entspricht und zu einer höheren Signalintensität in T_2^* gewichteten MRT-Aufnahmen führt. Diese Signalintensitätszunahme entspricht dem beschriebenen BOLD-Effekt und Desoxyhämoglobin wirkt somit als ein endogenes Kontrastmittel. Die maximalen relativen Intensitätsunterschiede durch den BOLD-Effekt reichen von $5 \pm 0,5\%$ bei 1.5 T bis zu $20 \pm 3\%$ bei 4 T [TJW⁺93]. Abbildung 2.9 zeigt eine schematische Darstellung des BOLD-Effektes. Es existieren eine Vielzahl von Modellen der neurovaskulären Kopplung [DDA⁺03, SNG⁺04, NSG⁺04]. Zur Zeit gibt es jedoch kein allgemein akzeptiertes Modell.

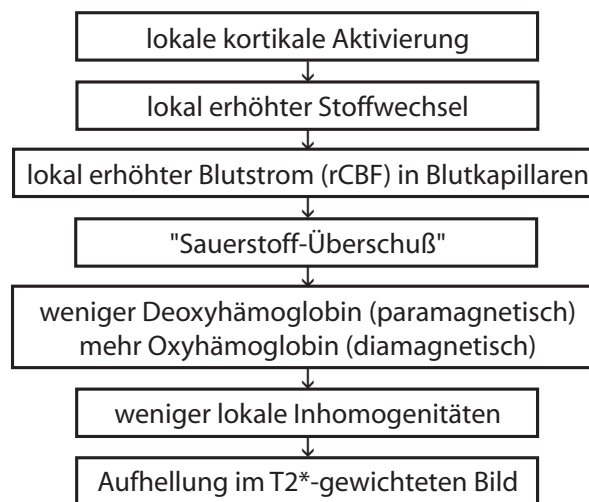


Abbildung 2.9.: Schematische Darstellung zur Entstehung des BOLD-Effektes.

Der BOLD-Kontrast stellt eine Messung des lokalen Blutsauerstoffgehaltes dar, der über die neurovaskuläre Kopplung mit der neuronalen Aktivität verknüpft ist. Untersuchungen zum Zusammenhang von BOLD-Kontrast und neuronaler Aktivität wurden anhand von Vergleichen von lokalen Feldpotentialen (LFP) und fMRT BOLD-Antwort Messungen durchgeführt. Das LFP setzt sich aus vielen unterschiedlichen synaptischen- und zellulären Mechanismen zusammen und stellt eine tiefpassgefilterte mittlere neuronale Aktivität über viele Neuronen dar. Die Ergebnisse weisen auf einen linearen Zusammenhang zwischen BOLD-Effekt und LFP hin. Eine örtliche Erhöhung der BOLD-Antwort spiegelt direkt eine Erhöhung der neuronalen Aktivität wider [LPA⁺01]. Aufgrund der Resultate kann der BOLD-Kontrast als bildgebendes Verfahren zur Kartografierung von menschlichen Hirnfunktionen genutzt werden.

2.3.3. BOLD-Antwort

Der BOLD-Effekt ist ein dynamischer Prozess und prägt sich über die Zeit aus. Da die bisher vorgestellten MRT Aufnahmeverfahren die Bildaquisition lediglich zu einem Zeitpunkt ermöglichen, müssen neue Messverfahren implementiert werden, um die zeitlichen Intensitätsänderungen erfassen zu können.

Jedem Voxel in einer MRT-Aufnahme ist durch die Stärke des MR-Signals eine Intensität zugeordnet. Um zeitliche Intensitätsänderungen zu erfassen, werden während eines fMRT-Experimentes alle R_T Sekunden T_2^* gewichtete Volumenaufnahmen akquiriert. Somit stehen die Intensitätswerte zu diskreten Akquisitionszeitpunkten zur Verfügung. Unter der Voraussetzung, dass die Position des untersuchten Aufnahmevolumens während der gesamten Experimentdauer unverändert bleibt, ergibt sich der zeitliche Intensitätsverlauf eines Voxel aus den Intensitätswerten zu den verschiedenen Akquisitionszeitpunkten (vgl. Abbildung 2.10).

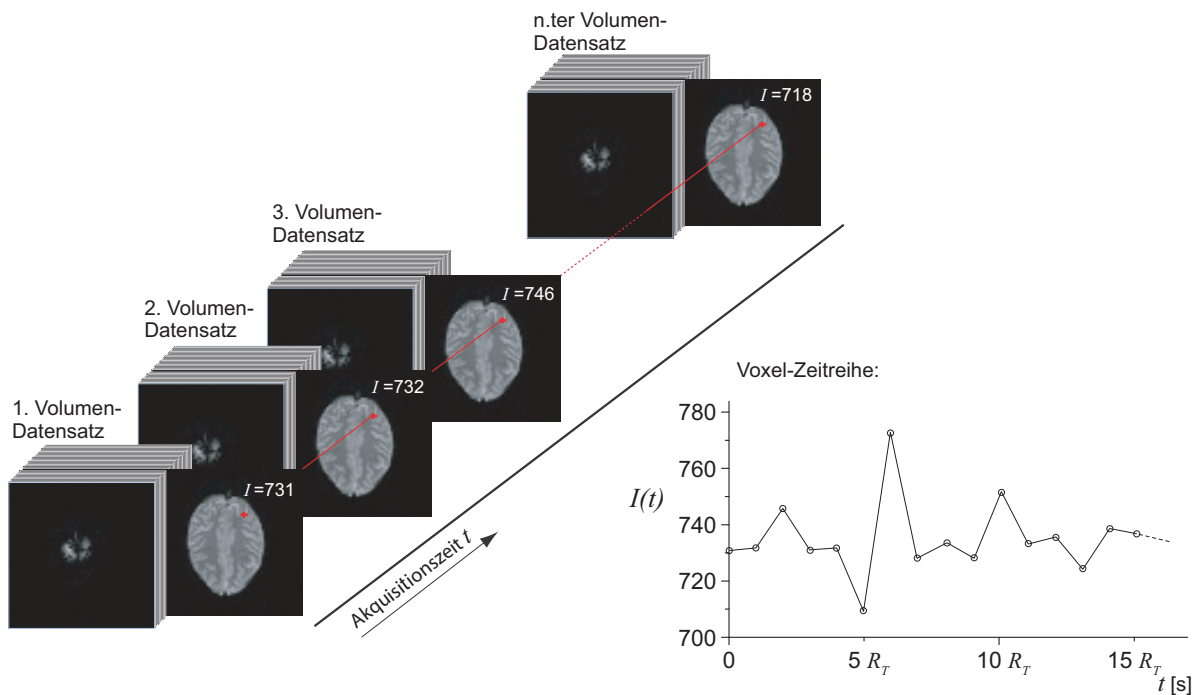


Abbildung 2.10.: Links oben: Alle R_T Sekunden wird eine Volumenaufnahme akquiriert. Eine Voxel-Zeitreihe ergibt sich aus den Signalintensitäten I eines Voxels über alle Volumendatensätze. Rechts unten: Darstellung der Voxel-Zeitreihe mit linearer Interpolation zwischen den diskreten Akquisitionszeitpunkten (Kreise).

Für jedes Voxel lässt sich ein zeitlicher Intensitätsverlauf rekonstruieren, welcher im Folgenden als Voxel-Zeitreihe bezeichnet wird. Eine hohe Akquisitionsgeschwindigkeit spielt aufgrund der zeitlich begrenzten Aktivierungsphase des Gehirns eine wichtige Rolle. Wie bereits in Kapitel 2.2.3 dargestellt, bietet die EPI-Sequenz eine Möglichkeit einer schnellen T_2^* sensitiven Bildakquisition. Während eines fMRT-Experimentes werden typischerweise 100-1000 Volumenaufnahmen erfasst (R_T liegt im Bereich von 1 bis 3 s). Bei einer beispielhaften Bildmatrix-Auflösung von 64×64 pro Schicht und 30 Schichten pro fMRT-Volumendatensatz ergeben sich $64 \times 64 \times 30 = 122880$ Voxel-Zeitreihen. Der idealisierte Intensitätsverlauf eines Voxel, welches mit neuronaler Aktivität in Verbindung steht (*aktiviertes Voxel*), ist in Abbildung 2.11

dargestellt und wird als BOLD-Antwort bezeichnet. Mathematisch wird dieses meist durch die Faltung von einer BOLD-Antwort Basisfunktion, die als hämodynamische Antwortfunktion (HRF) bezeichnet wird, mit einer Stimulus Rechteckfunktion (vgl. Abbildung 2.11) approximiert [Glo99].

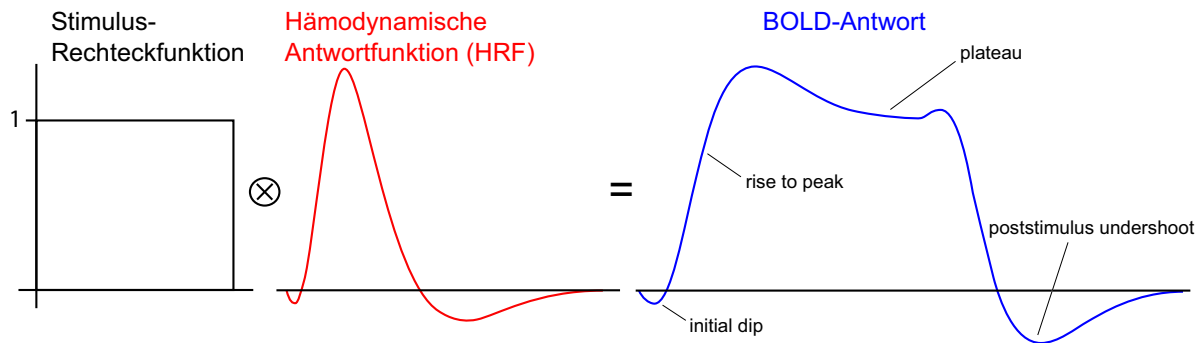


Abbildung 2.11.: Simulierte BOLD-Antwort (blau) als Faltung einer Rechteck-Stimulus Funktion und einer hämodynamischen Antwortfunktion (rot).

Die BOLD-Antwort lässt sich in verschiedene Teilabschnitte unterteilen:

I. initial dip: Kurz nach Stimulusbeginn kann für 2-3 s ein geringer Intensitätsabfall (*initial dip*) beobachtet werden. Auf der Basis von hämodynamischen Prozessen lässt sich dieser Abfall durch einen bereits einsetzenden Sauerstoffverbrauch ohne gleichzeitige Erhöhung des CBF erklären. Damit ist für kurze Zeit der Sauerstoffverbrauch und der CBF entkoppelt [YVA⁺00, YSP⁺01a, RKH⁺02]. Der *initial dip* besitzt eine wesentlich kleinere Amplitude als die folgende positive Maximalamplitude der BOLD-Antwort (in etwa 10% der Maximalamplitude des Hauptsignals) und ist daher schwer zu detektieren. Bei Feldstärken von 7 T ist der *initial dip* besser detektierbar [YSP⁺01a] als bei geringeren Feldstärken.

II. rise to peak: Der Anstieg in der BOLD-Antwort entsteht durch die starke Erhöhung des CBF und CBV (vgl. Kapitel 2.3.2). Das Signalmaximum wird ca. 5-7 s nach Stimulusbeginn erreicht. Als relativer Intensitätsunterschied wird bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T durchschnittlich ein Wert zwischen 1% - 5% zur Baseline⁹ erreicht. Dieser Intensitätsunterschied ist in höheren Feldstärken größer (bis zu 10% bei 3 T). Der resultierende Anstieg zur Maximalamplitude (engl. *rise to peak*) ist die Änderung mit der höchsten Amplitude und im Vergleich zu allen anderen BOLD-Antwort Abschnitten einfacher zu detektieren.

⁹ Die Baseline wird meist als mittlere Signalintensität vor Beginn der BOLD-Antwort definiert.

III. plateau: Bei anhaltendem Stimulus tritt nach ca. 10 s eine Sättigung der BOLD-Antwort ein. Der Bereich wird als *Plateau* bezeichnet.

IV. poststimulus undershoot: Nach Stimulusende kann eine Unterdrückung der BOLD-Antwort beobachtet werden (*poststimulus undershoot*). Untersuchungen haben gezeigt, dass nach Stimulusende der Sauerstoffverbrauch für eine Dauer von durchschnittlich 20 s unverändert anhält, obgleich der CBF und CBV wieder zur anfänglichen Stärke zurückgekehrt sind [LGPVZ04].

Ein Beispiel für eine experimentell erfasste BOLD-Antwort ist in Abbildung 2.12 dargestellt.

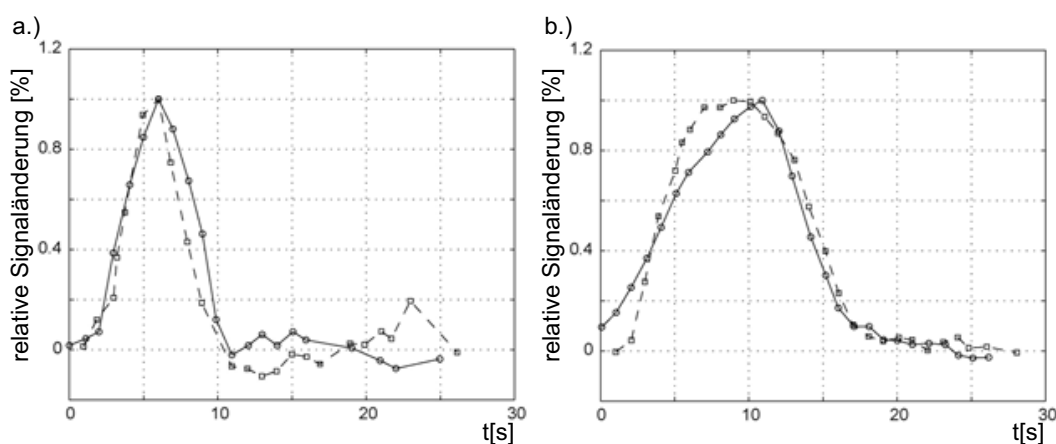


Abbildung 2.12.: Experimentell gemessener zeitlicher Verlauf des BOLD-Effektes:

Die Abbildungen zeigen die gemittelte BOLD-Antwort zu einem visuellen Stimulus (Mittelung über fünf Personen; gestrichelte Linie mit Quadraten) und einer Bewegung (Mittelung über sechs Personen; durchgezogene Linie mit Kreisen) von a.) 2 s und b.) 8 s Dauer. Lineare Interpolation zwischen den Messpunkten. (aus [LW04]).

Eine neuronale Aktivierung führt zu einer BOLD-Antwort, welche durch die fMRT erfasst werden kann. Vor der Durchführung eines fMRT-Experimentes wird ein Experiment-Design erstellt. Der Grund eines solchen Designs wird im folgenden Kapitel beschrieben.

2.3.4. fMRT Experimentdesign

Bevor ein fMRT-Experiment durchgeführt wird, muss das Ziel des Experiments festgelegt bzw. eine Hypothese erstellt werden. Dazu muss der Experimentator klären, welche Hirnfunktionen oder Hirnareale untersucht werden sollen und welche Art von Stimulation zu einer hohen – nur dieses Areal betreffenden – Aktivierung führen könnte. Zusammenfassend wird dies als Experimentdesign bezeichnet, in dem die Aufgaben (engl. *Tasks*), die der Proband während des Experimentes bewältigen muss, definiert werden. Ein *Task* kann zum Beispiel das Hören eines spezifischen Signals oder von Musik sein, das Verfolgen von visuellen Informationen oder motorische Aufgaben (z. B. Fingerbewegen). Der Zeitpunkt (gemessen ab Experimentbeginn),

an dem ein Task beginnt, wird als *Onset* definiert. Da die relative Signaländerung durch den BOLD-Effekt nur wenige Prozent beträgt (vgl. Kapitel 2.3.3), wird ein *Task* meist mehrfach wiederholt, um die Beteiligung einer bestimmten Hirnregion im statistischen Sinne nachweisen zu können. Durch mehrfache Messwiederholungen und einer anschließenden Mittelung des Signals wird eine Steigerung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) erreicht. Dazu wird die Annahme genutzt, dass sich das gemessene Signal $y = x + \epsilon$ aus dem Signal x und additivem Rauschen ϵ zusammensetzt, welches unabhängig von x und stochastisch normalverteilt ist. Aus diesem Grunde wächst die Standardabweichung von ϵ bei einer Summation über n wiederholte Messungen nur um den Faktor \sqrt{n} , während die des Signals x um den Faktor n zunimmt, solange dieses über alle Messwiederholungen eine gleiche Verlaufscharakteristik zeigt. Bezogen auf das SNR bedeutet dies eine Steigerung um den Faktor \sqrt{n} . Weitergehende Informationen zum Experiment-Design können in [Hue04] gefunden werden.

Es existieren hauptsächlich zwei Experiment-Design Kategorien:

Block Paradigma

Block Paradigmen erfolgen kategoriell und geblockt. Sie werden nur von Kontrolldurchgängen unterbrochen. Die Länge eines Tasks t_{stim} beträgt üblicherweise 20-60 s gefolgt von einer Kontrollbedingung. In Abbildung 2.13 ist ein symbolischer Verlauf eines Block Paradigmas dargestellt: Die Intensitätsänderungen eines Voxel, die mit einer neuronalen Verarbeitung des Tasks verknüpft sind, sollten der periodischen Wiederholung des Task folgen. Der limitierende Faktor des Block Paradigmas ist die Fähigkeit des Probanden während des Experimentes identische Tasks ohne größere Bewegungen (<3 mm) durchzuführen (vgl. Kapitel 2.3.5).¹⁰ Des weiteren können die ständigen Wiederholungen eine Adaption (Nachlass der Konzentration) und/oder Habituation (Gewöhnung an den Stimulus) hervorrufen. Beides bewirkt eine Abnahme der neuronalen Aktivierung und damit der Amplitude der BOLD-Antwort [Har43, Hen03, RAB⁺09].

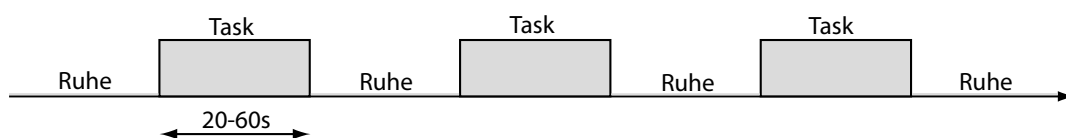


Abbildung 2.13.: Schematische Darstellung eines Block Paradigmas

¹⁰ Als maximal retrospektiv zu korrigierende Abweichung gilt in etwa eine Voxelbreite [FFF⁺03].

Event-Related Paradigma

Eine Alternative zum Block Paradigma ist das Event-Related Paradigma. Es ist charakterisiert durch schnelle, randomisierte Präsentationen von Stimuli, die von unterschiedlichem Typ sein können. Somit ist es möglich, verschiedene Stimulitypen miteinander vermischt zu präsentieren. Das Zeitintervall t_{ISI} zwischen dem Ende und dem Beginn des nächsten Stimulus (Inter-Stimulus Intervall - ISI) kann zufällig gewählt werden und liegt üblicherweise zwischen 6-12 s. Das Event-Related Paradigma hat den Vorteil, dass die neuronale Aktivierung aufgrund von Adaptions- und Habituations-Prozessen nicht so schnell abnimmt. Eine zu schnelle Stimuluspräsentation kann aufgrund der geringen zeitlichen Auflösung der fMRT-Datenakquisition zur Verletzung des Nyquist-Theorems [Nyq28] führen. Das dadurch entstehende Signal-Aliasing führt zu verfälschten Werten bei einer Mittelung über Messwiederholungen und stellt die Interpretierbarkeit der Analyseergebnisse in Frage. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die BOLD-Antwort in einen Sättigungszustand übergeht und weitere Stimulationen keine messbare Amplitudenvariationen generieren.

2.3.5. Rauschen in fMRT Zeitreihen

Die Intensitätswerte einer Voxel-Zeitreihe bestehen zum Teil aus Signalanteilen, die nicht dem zu messenden Signal zugeordnet werden können. Sie werden als Rauschen zusammengefasst. Wird dieser Rauscheinfluss so groß, dass relevante Signalanteile des BOLD-Effekts überdeckt werden, wird eine anschließende Untersuchung auf neuronale Aktivität erschwert. Daher wird versucht, den Rauscheinfluss stets so gering wie möglich zu halten oder durch Anwendung spezieller Filteralgorithmen nachträglich zu reduzieren. Die Hauptquellen für Rauschen sind:

Thermisches Rauschen: Der Proband im Scanner gilt als die dominierende Quelle des thermischen Rauschens [EGHR86]. Thermische Vibrationen von Ionen und Elektronen erzeugen zusätzliche Signalanteile in den Empfängerspulen. Daher ist es wichtig, die Größe der Empfänger-Spule dem aufzunehmenden Objekt anzupassen und so klein wie möglich zu gestalten. Ein Nachteil jedoch ist, dass sehr kleine Spulen eine nicht einheitliche Intensitätsverteilung über die untersuchte Region erfassen. Andere Quellen des thermischen Rauschens sind das Quantisierungsrauschen der Analog-Digital Konverter, Vorverstärker und schließlich der Empfängerspulen selbst [Mac96].

Bewegungen: Bewegungen können erhebliche Signaländerungen bewirken (vgl. Abbildung 2.14). Aus diesem Grunde wird während einer Messung der Kopf des Probanden fixiert. Leichte Bewegungen können jedoch weiterhin durch z.B. Atmungsvorgänge erfolgen und können somit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aufgabenkorrelierte Kopfbewegungen, die Intensitätsänderungen zu den Taskzeitpunkten generieren, wirken sich besonders negativ auf die Analyse aus, da sie fälschlicherweise als Aktivierungen ausgelegt werden können. Zur nachträglichen Korrektur wird nach der Messung eine

zusätzliche Bildrekonstruktion vorgenommen, die Intensitätsänderungen aufgrund von Bewegungen reduzieren kann (Bewegungskorrektur).

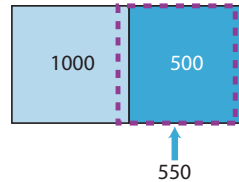


Abbildung 2.14.: *Intensitätsänderung durch Bewegung:* Dargestellt sind zwei benachbarte Voxel mit den Intensitätswerten 1000 und 500. Eine Verschiebung von nur $\frac{1}{10}$ der Voxelbreite (gestrichelte Linie) kann in diesem Fall zu einer Intensitätsänderung von 10% führen. Zeitlich variierende Bewegungen verfälschen die Voxel-Intensität zu jedem Akquisitionszeitpunkt.

Rauschen aufgrund physiologischer Aktivitäten: Herz-Kreislauf-Pulsationen, Atmungsvariationen, Bewegungen von Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit sowie Gewebedeformationen können zu Änderungen in der Signalintensität führen [DIH99].

Niederfrequente Drifts: Niederfrequente Drifts ($\leq 0,015$ Hz) werden häufig in fMRT-Zeitreihen beobachtet. Es ist eine der am wenigsten verstandenen Quellen von Signaländerungen. Untersuchungen zu diesem niederfrequenten Anteil wurden bereits durchgeführt [SLR⁺99, LR99] und deren Effekt auf die statistische Analyse beschrieben [FBLK04, FJZ⁺00, PNPH99, TMT⁺02]. Zudem befassten sich Untersuchungen mit Methoden zur Beseitigung dieser Drifts [BLS⁺01]. Smith *et al.* [SLR⁺99] sehen vor allem Scanner Instabilitäten und nicht Bewegungen oder physiologisches Rauschen als Hauptursache dieser Drifts an.

Bildartefakte in schnellen MRT-Sequenzen: Bildartefakte sind fehlerhafte Bilddarstellungen und haben vielfältige Ursachen. Einige Bereiche im MRT-Bild erhalten durch Artefakte verfälschte Intensitätswerte. Die häufigsten Arten von Artefakten in fMRT-Akquisitionen sind:

- **Nyquist Geist Artefakt (EPI-Sequenz):** Die Zeilen der \vec{k} -Raum Trajektorie werden in der EPI-Sequenz abwechselnd in entgegengesetzter Richtung durchfahren. Ungenaueres zeitliches Erfassen des Signals relativ zur Schaltung der Gradienten verursacht eine Verschiebung der geradzahligen gegen ungeradzahlige Zeilen im \vec{k} -Raum. Die Daten in Phasenkodierrichtung werden dadurch leicht mit einer Frequenz moduliert, die der Nyquistfrequenz entspricht. Dies ergibt ein Geist-Bild (Nyquist Geist), welches um $n_{k_y}/2$ Pixel in Phasenkodierrichtung verschoben ist und n_{k_y} die Gesamtanzahl der Phasenkodierschritte entspricht [SDH01, Cla97].
- **Suszeptibilitätsverzerrungen:** Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität zwischen Luft und wässrigem Gewebe (wie z. B. der untere Teil des Schädels) bewirken Magnetfeldinhomogenitäten. Wird eine EPI-Sequenz zur Bildakquisition genutzt,

führen diese Inhomogenitäten hauptsächlich zu räumlichen Verzerrungen (Änderung der Präzessionsfrequenz aufgrund von Feldinhomogenitäten) wie Verschiebungen, Scherungen, Dehnungen oder Stauchungen des Objektes. Es handelt sich dabei um lokale Effekte. Ein Grund für die Entstehung solcher Verzerrungen/Artefakte ist z. B. Fett. Durch Fett wird ein typisches Off-Resonanz Artefakt generiert, da die Protonen im Fettgewebe um 220 Hz resonanzverschoben präzedieren. Das Problem kann durch eine Fett-Suppressionsmethode gelöst werden, die in allen gängigen EPI-Sequenzen implementiert ist.

2.4. Analysekonzepte zur funktionellen Magnetresonanz

Nach der Datenakquisition eines fMRT Experimentes folgt eine Analyse der Daten zur Detektion von Gebieten mit neuronaler Aktivität. Ein Überblick über die bisherigen Verfahren, die in hypothesenbasierende und hypothesenfreie Analysemethoden unterteilt sind, wird im Folgenden gegeben:

2.4.1. Hypothesenbasierende Analysemethoden

Um eine Signaländerung aufgrund neuronaler Aktivierung und nicht einer zufälligen Variation zu detektieren, werden hypothesengestützte statistische Tests angewendet. Dazu wird eine Hypothese H_1 erstellt, die eine mögliche Abhängigkeit zwischen der Änderung der Messwerte und dem Experiment-Design bzw. der Stimulusdarbietung vorhersagt. Im Gegensatz dazu beschreibt die Nullhypothese H_0 , dass zwischen Intensitätsänderung und Stimulus kein Zusammenhang besteht. Bezogen auf ein fMRT Block-Design Experiment mit zwei Bedingungen (z. B. Bedingung₁=Task, Bedingung₂=Pause) lassen sich H_1 und H_0 folgendermaßen formulieren:

H_1 : Bedingung₁ \neq Bedingung₂

Die Unterschiede zwischen den Werten zur Bedingung₁ und Bedingung₂ sind nicht zufällig und sie lassen sich unterscheiden.

H_0 : Bedingung₁ = Bedingung₂

Die Unterschiede zwischen den Werten zur Bedingung₁ und Bedingung₂ sind zufällig und sie lassen sich nicht unterscheiden.

Das Ergebnis einer statistischen Untersuchung der Nullhypothese H_0 wird in Form einer Wahrscheinlichkeit p ausgedrückt. Mit der Einführung eines Signifikanz-Schwellenwertes α wird festgelegt, ab welchem p Wert die Nullhypothese H_0 akzeptiert oder verworfen wird. Bei $p > \alpha$ wird angenommen, dass das Ergebnis unter der Nullhypothese H_0 zustande kommt. Gilt jedoch $p < \alpha$ wird H_0 verworfen und angenommen, dass H_1 zutrifft. Dann gilt mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens $p = (1 - \alpha)$, dass die Unterschiede der Messwerte zur Bedingung₁ und Bedingung₂ nicht zufällig sind.

Unabhängig davon gibt der Schwellenwert α die Wahrscheinlichkeit eines Typ I Fehlers an, mit der H_0 fälschlicherweise verworfen wird (falsch positiv). Dagegen bezeichnet ein Typ II Fehler eine fälschliche Annahme von H_0 (falsch negativ).

Eine Analyse von fMRT-Daten erfolgt über unabhängige Hypothesentests für jede Voxel-Zeitreihe. Dazu kommt meist ein Student t-Test, eine Korrelationsanalyse oder das sog. General Linear Model zur Anwendung. In den folgenden Abschnitten werden diese Hypothesentests einzeln vorgestellt. Voxel, für die nach einem Test die Nullhypothese H_0 verworfen werden kann, werden als signifikant „aktiviert“ eingestuft. Die Ergebnisse aller Tests werden als statistische Karte (statistic parametric map - SPM) in Form von Grauwerten oder einer Farbskalierung in Abhängigkeit des ermittelten p -Wertes dargestellt.

t-Test

In einem Block-Design Experiment mit zwei unterschiedlichen Bedingungen lautet die Aussage unter der Nullhypothese H_0 , dass keine signifikanten Unterschiede in den Messwerten zu den beiden Bedingungen existieren. Diese Untersuchung wird für jede Voxel-Zeitreihe durchgeführt und kann mit Hilfe der t-Verteilung bzw. des Student t-Tests durchgeführt werden. Die t-Verteilung beschreibt die erwartete Differenz zweier Zufallsstichproben, die aus der gleichen Verteilung stammen. Mit der Berechnung der Mittelwerte \bar{x} , \bar{y} der Messwerte x_i, y_i zu den jeweiligen Bedingungen und der gemeinsamen Standardabweichung σ_{xy} ergibt sich folgender t-Wert:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sigma_{xy}} = \frac{\bar{xy}}{\sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}} \quad (2.27)$$

Zu jedem t-Wert kann ein Wahrscheinlichkeitswert p durch die Angabe der Anzahl der Freiheitsgrade (Anzahl der unabhängigen Datenpunkte) angegeben werden. Der p -Wert gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass die beiden Mittelwerte der Verteilungen, aus denen die Werte stammen, unterschiedlich sind. Ist dieser kleiner als der vorher definierte α -Wert, führt dies zum Verwerfen von H_0 und das Voxel zur untersuchten Voxel-Zeitreihe wird als „aktiviert“ definiert.

Korrelationsanalyse

Der Signifikanztest mittels t-Test lässt einige Informationen ungenutzt, obwohl diese ebenfalls zur Analyse beitragen könnten. Der zeitliche Verlauf des Signals könnte z. B. Informationen über den Aktivierungsbeginn und die Dauer beinhalten. Es werden außerdem nur Messwerte benutzt, die zeitlich exakt einer Bedingung zugeordnet sind. Signalanteile einer eventuell länger anhaltenden BOLD-Antwort werden in der Analyse nicht berücksichtigt. Der zeitliche Verlauf lässt sich durch ein geeignetes Modell beschreiben. Mit Hilfe einer Korrelationsanalyse ist es möglich, eine Übereinstimmung zwischen dem modellierten und dem beobachteten Signalver-

lauf durch Angabe des Pearson Korrelationskoeffizienten r zu quantifizieren [BJWH93].

$$r = \frac{1}{N} \frac{\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})(y_n - \bar{y})}{\sigma_x \sigma_y} \quad (2.28)$$

In Gleichung 2.28 bezeichnet x_n (y_n) den n .ten Wert des beobachteten (modellierten) Signalintensitätsverlaufs, \bar{x} (\bar{y}) den Mittelwert und σ_x (σ_y) die zugehörige Standardabweichung.

Der Korrelationskoeffizient r kann Werte im Bereich $[-1, 1]$ annehmen, was einer „vollständigen Antikorellation“ ($r = -1$), „keiner“ ($r = 0$) und „vollständigen Korrelation“ ($r = 1$) entspricht. Der p -Wert eines berechneten r -Wertes lässt sich in Abhängigkeit von der Anzahl der Freiheitsgrade bestimmen. Durch den Schwellenwertparameter α wird eine Voxel-Zeitreihe bzw. Voxel als „aktiviert“ oder „nicht aktiviert“ eingestuft.

General Linear Model (GLM)

Das meist genutzte hypothesenbasierte Analyseverfahren ist das sogenannte *General Linear Model* (GLM). Die Methoden und Erweiterungen zur GLM Analyse von fMRT-Daten sind vielzählig und nicht das Thema dieser Arbeit. Daher wird hier auf die entsprechende Literatur verwiesen [FHW⁺95, Fri95] und im Folgenden lediglich eine kurze Einführung gegeben. Über das GLM werden die Messdaten zu jeder Voxel-Zeitreihe durch eine lineare Summation unabhängiger Faktoren modelliert. Dazu wird zu einem Observationszeitpunkt einer Voxel-Zeitreihe Y_n mit $n = 1, \dots, N$ (N =Anzahl Observationen bzw. erfasste fMRT-Volumenaufnahmen) und $l = 1, \dots, M$ (M =Anzahl Modellierungsfaktoren) folgender lineare Ansatz benutzt:

$$Y_n = x_{n_0} + x_{n_1}\beta_{n_1} + x_{n_2}\beta_{n_2} + \dots + x_{n_l}\beta_{n_l} + \epsilon_n \quad (2.29)$$

Damit ist Y_n gleich einer Summe von M Modellierungsfaktoren x_n , deren Wichtungsfaktoren β_n und einem Fehlerterm ϵ_n aus unabhängigen, gleichverteilten Zufallszahlen mit Mittelwert Null und Varianz σ^2 . Zusätzlich modelliert der Term x_{n_0} einen konstanten Signalanteil während des gesamten Experimentes. Die einzelnen Modellierungsfaktoren x_{n_l} repräsentieren Hypothesen- bzw. Signalkomponenten, die für die Auswertung von Bedeutung sind (BOLD-Antwort) oder für ungewollte, jedoch bekannte Signalanteile stehen (z. B. Bewegungsartefakte). Um das lineare Gleichungssystem zu lösen wird mit gegebenen Y_n und Modellierungsfaktoren x_{n_l} der Satz an Wichtungsfaktoren β_{n_l} bestimmt, unter dem der Fehlerterm ϵ_n minimal wird. Eine Umformung in Matrixschreibweise führt zu:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X} \times \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (2.30)$$

\mathbf{Y} ist eine $N \times V$ -Matrix mit allen Messwerten des Experimentes (N =Anzahl fMRT-

Volumenaufnahmen, V =Anzahl Voxel pro fMRT-Volumenaufnahme). \mathbf{X} ist eine $N \times M$ Matrix und wird als Designmatrix bezeichnet. Sie spezifiziert das lineare Modell bestehend aus M Modellierungsfaktoren zu jeweils N Zeitpunkten. Die $M \times V$ Parametermatrix β beinhaltet alle Wichtungsfaktoren und die $N \times V$ Matrix ϵ alle Fehlerterme. Jede Hypothese entspricht einem Spaltenvektor der Designmatrix. Dazu wird der modellierte Verlauf der BOLD-Antwort verwendet. Zusätzliche Hypothesen können dem Modell als weiterer Spaltenvektor hinzugefügt werden. Um die Signifikanz des linearen Modells bzw. der Modellfaktoren anzugeben, werden die Werte der Wichtungsfaktoren durch den zugehörigen Fehler geteilt. Die Nullhypothese besagt, dass diese Werte einer F -Verteilung folgen. Der entsprechende p -Wert kann als Funktion von der Anzahl der Freiheitsgrade berechnet werden. Eine Einteilung in „aktivierte“ und „nicht aktivierte“ Voxel erfolgt durch einen frei gewählten Schwellenwertparameter α . Nahezu alle fMRT Analyse-Softwarepakete beinhalten Methoden zur GLM Analyse. Hier zu nennen sind in erster Linie SPM¹¹ und FSL¹², welche in den Versionen 8 bzw. 4.1 vorliegen.

Nachteile von hypothesenbasierenden Analysemethoden

Im Weiteren sollen die potenziellen Probleme und Nachteile von hypothesenbasierenden Analysemethoden diskutiert werden. Alle bisher vorgestellten Verfahren basieren auf folgenden Hypothesen:

H_1 : Ein Stimulus induziert eine zeitlich korrelierte BOLD-Antwort.

Bei der Korrelations und GLM-Analyse werden zwei weitere Hypothesen genutzt:

H_2 : Identische Stimuli induzieren gleiche BOLD-Antwort Verlaufscharakteristika.

H_3 : Die BOLD-Antwort lässt sich durch ein Modell approximieren.

Alle Hypothesen werden als allgemeingültig angesehen. Sind sie fehlerhaft, führt dies zu verfälschten Ergebnissen in der späteren Analyse. Dies wird in der Korrelations- und GLM-Analyse deutlich ersichtlich, da die Hypothesen H_1 , H_2 und H_3 die Basis für die Modellierung des BOLD-Antwortverlaufes bilden und Fehler in einer falschen Approximation resultieren.

Im Folgenden sollen die Hypothesen H_1 , H_2 und H_3 auf ihre Allgemeingültigkeit überprüft werden.

Die Hypothese H_2 besagt, dass der gleiche Stimulus zu einer gleichen BOLD-Antwort führt. Um dies zu gewährleisten, muss zumindest die Stimulusvergabe stets gleich erfolgen. Somit wird in einem fMRT Experiment versucht, zu jedem Stimulus die gleiche Verarbeitungsbedingung zu schaffen. Dies ist jedoch aus mehreren Gründen schwer zu realisieren, da sich viele Einflüsse nicht unmittelbar unter der Kontrolle des Experimentators befinden, wie z. B. die Aufmerksamkeit des Probanden. Eine mangelnde Aufmerksamkeit (der Proband

¹¹ siehe <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (17.08.2010)

¹² siehe <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl/whatsnew.html> (17.08.2010)

kann abgelenkt oder unkonzentriert sein, tagträumen, schlafen sowie allgemeine Fehler bei der Experimentdurchführung machen, etc.) kann dazu führen, dass einige Stimuli keine BOLD-Antwort induzieren und somit zur Verletzung von H_1 und H_2 führen. Selbst verschiedene Maßnahmen (wie z. B. keine langen Pausen zwischen den Stimuli oder zusätzliche Aufgaben, die nicht zur eigentlichen Fragestellung gehören, sondern lediglich zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit dienen) können eine konstante Aufmerksamkeit nicht sicher gewährleisten. Zudem muss eine theoretisch gleiche Verarbeitungsbedingung nicht zwingend zu einer stets gleichen neuronalen Verarbeitung im Gehirn führen. So bewirken z. B. Adaptions- und Habituationseffekte nachweislich eine verringerte neuronale Aktivität [Har43, Hen03, RAB⁺09] und damit eine Verletzung von Hypothese H_2 . Gleiche neuronale Verarbeitungen müssen zudem nicht zu einer stets gleichen BOLD-Antwort führen. Dies liegt darin begründet, dass die BOLD-Antwort nicht direkt aus der neuronalen Aktivität entsteht, sondern über die neurovaskuläre Kopplung generiert wird (vgl. Kapitel 2.3.2). Obwohl es Hinweise auf einen linearen Zusammenhang zwischen LFP und der BOLD-Antwort gibt (vgl. Kapitel 2.3.2), sind bis heute die grundlegenden Mechanismen im Detail unverstanden und daher nicht sicher vorhersagbar. Jegliche Abweichung von einer linearen Verknüpfung würde zu einer Verletzung von Hypothese H_2 führen. Tatsächlich zeigt die BOLD-Antwort für kurze Interstimulus Intervalle ein nichtlineares Verhalten [VN98, BSB01, MLL⁺01, LRC⁺02].

Eine Approximation des BOLD-Antwortverlaufes durch ein Modell, wie es Hypothese H_3 voraussetzt, impliziert ein fundamentales Verständnis der physiologischen Abläufe und deren Einflüsse auf das bildgebende Verfahren. Die Verbindung zwischen der BOLD-Antwort und neuronalem Metabolismus ist ein sehr komplexer Prozess und nur teilweise verstanden, da die BOLD-Antwort durch jegliche Änderung in der cerebralvaskulären Hämodynamik beeinflusst wird [Log02, LPA⁺01]. Zudem existieren Hinweise auf eine größere Variabilität der BOLD-Antwort, die durch gefäßbeeinflussende Substanzen (z. B. Koffein) [MGMP02], Medikamente [BEZG⁺03], Alter oder Hirnerkrankungen [WSN08, WH05] hervorgerufen werden können. Weiterhin können spontane Variationen in der Atemfrequenz [WIPT04] oder gewisse Zeiten des Luftanhaltens zu Veränderungen im cerebralen Blutfluss und somit zu Variationen der BOLD-Antwort führen [AOBJ05]. Alle diese Variationen sind nicht homogen über das Gehirn verteilt [IYI⁺00, WIPT04]. Zusätzlich wurde gezeigt, dass das zeitliche Einsetzen (Latenz) der BOLD-Antwort hirnregions- und altersspezifisch ist und der zeitliche Verlauf und die Form allgemein probandenspezifisch sein kann [SBK⁺97, Buc98, AZD98]. Für die Form gilt dies insbesondere für stärker durchblutete Hirnareale [LGM95]. Unter der Berücksichtigung dieser Aspekte ist es schwer, ein allgemeingültiges Modell für die BOLD-Antwort, wie nach Hypothese H_3 gefordert, zu erstellen. Aktuelle Modellierungen nutzen einen festen Parametersatz zu allen Zeitpunkten und Hirnarealen. Weiterhin wird nach H_1 unabhängig von der Hirnregion oder dem Alter des Probanden das zeitliche Einsetzen der BOLD-Antwort mit dem Stimulus Onset gleichgesetzt. Daher kann eine solche Modellierung lediglich als Näherung angesehen werden.

Hypothesenbasierte Analysemethoden versuchen zeitliche Latenzen und ein nichtlineares Verhalten der BOLD-Antwort durch eine erweiterte Modellierung zu berücksichtigen [FJRT88, FFJ+98]. Dieses Verfahren erschwert jedoch eine nachträgliche Interpretation der Ergebnisse und zudem gehen wichtige zeitliche Informationen verloren. Eine probandenspezifische [AZD98] oder auf das Experimentdesign optimierte Modellierung [Dal99] der BOLD-Antwort kann in GLM Analysen zu höheren Signifikanzwerten führen. Jedoch fallen die Signifikanzsteigerungen und der zusätzliche Informationsgewinn sehr gering aus und stehen in einem schlechten Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Neben den dargestellten Problemen des starren Hypothesenkonzepts existieren weitere methodenspezifische Nachteile: So lässt die Analyse über einen t-Test keine Schlüsse über den zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort zu (z. B. Einsetzen des Signals, Variationen im Signalverlauf). Es sind lediglich Aussagen über vorhandene oder nicht vorhandene neuronale Aktivität möglich.

Rauschen (vgl. Kapitel 2.3.5) in den Daten und systematische Signalvariationen, die nicht auf neuronale Aktivität beruhen (z. B. Bewegungsartefakte oder Scannerdrifts), können bei hypothesenbasierenden Analyseverfahren zu verfälschten Ergebnissen führen. Systematische Unterschiede (z. B. Scannerdrifts oder vaskuläre Oszillationen durch Herz-, Kreislauf- und Atmungspulsationen), die sich in zwei unterschiedlichen Bedingungen im Experimentdesign wiederholen, führen in einer Analyse mit dem t-Test zu einem fehlerhaft signifikanten Ergebnis.

Bei der Analyse mit dem GLM fließen Signalanteile, die nicht durch das lineare Modell beschrieben werden können, in den Fehlerterm ein. Dies können jegliche Abweichungen vom benutzten Modell z. B. auch systematische Signaländerungen sein. Das GLM setzt jedoch voraus, dass der Fehlerterm gaußverteilt, weißes Rauschen mit gleichen Eigenschaften zu allen Zeitpunkten darstellt.

Es wurde jedoch gezeigt, dass die Varianz des Rauschens während einer BOLD Aktivität höher ist als ohne und damit nicht zu allen Zeitpunkten gleich ist [HSM01]. Daher scheinen die Bedingungen zur Anwendung des GLM nicht exakt erfüllt zu sein und stellen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse in Frage.

Eine weitere Schwierigkeit in der hypothesenbasierten Analyse stellt das „Problem der multiplen Vergleiche“ dar. Für jedes einzelne Voxel wird eine statistische Auswertung durchgeführt. Je größer die Anzahl der unabhängigen statistischen Tests ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen Typ I Fehler¹³. Daher werden sehr konservative Signifikanzschwellenwerte α gewählt, um die Wahrscheinlichkeit für einen Typ I Fehler möglichst gering zu halten. Als Beispiel sei die Bonferroni-Korrektur genannt, die durch $\alpha_{\text{Bon}} = \frac{\alpha}{n}$ gegeben ist. Gleichzeitig erhöht eine stringenter Wahl die Wahrscheinlichkeit eines Typ II Fehlers deutlich, in dem ein tatsächlich aktiviertes Voxel als nicht aktiv dargestellt wird. Das Auffinden einer optimalen

¹³ Werden n unabhängige statistische Tests mit Signifikanzschwellenwert α an einem Datensatz mit reinen Zufallswerten durchgeführt, so ist die Anzahl der falsch positiven gegeben durch $P(\text{kein Typ I Fehler}) = (1 - \alpha)^n$.

Schwellenwertkorrektur wird bis heute erforscht. Die zur Zeit meist genutzte Methode basiert auf der Theorie der sogenannten „Gaussian Random Fields“ [WMN⁺95] zusammen mit einer räumlichen Glättung der Daten als separaten Vorverarbeitungsschritt (Tiefpassfilterung). Da die Voxel-Zeitreihen durch diese Glättung räumliche Korrelationen aufweisen, reduziert sich die Anzahl der unabhängigen Tests. Unter Angabe der Breite (Full width at half maximum) des räumlichen Glättungskernels lässt sich über die Euler-Charakteristik ein korrigierter α -Wert bestimmen, der für geglättete Daten weniger stringent ist als mit einer Bonferroni-Korrektur. Da das Rauschen in den fMRT-Daten meist in höheren Frequenzanteilen vorzufinden ist, wird durch die räumliche Glättung das SNR verbessert. Die SNR Verbesserung wird jedoch durch eine sowohl räumliche als auch zeitliche Unschärfe erkauft und Detailinformationen des Signals gehen verloren.

Aufgrund der hier dargestellten Schwierigkeiten der hypothesenbasierten Analyseverfahren und der prinzipiellen konzeptionellen Hürden, stellt sich die Frage nach alternativen Analysemethoden, die solche Probleme nicht aufweisen.

2.4.2. Hypothesenfreie Analysemethoden

Analysemethoden, die nicht auf Vorannahmen bzw. Hypothesen basieren, rücken in den letzten 10 Jahren in den Mittelpunkt des Interesses. Sie werden als unsupervised, modellfrei, datengetrieben, paradigmengleich oder hypothesenfrei bezeichnet. Prominente Beispiele dieser Analysemethoden sind die Principle Components Analysis (PCA) [AGA99, LF99, SCJ⁺06], Independent Components Analysis (ICA) [MHS03, CAH⁺03], self-organizing maps (SOMs) [NH99, LCYL08], machine learning oder Mustererkennungs Algorithmen [DRF⁺05, HGF⁺01, HR05, KT06], „information based“ [KGB06], das multi-voxel pattern Analyseverfahren [NPDH06] oder Datenclustering [GTR⁺99, WLD⁺02, TDP06, GGM07]. Alle genannten Methoden besitzen die Gemeinsamkeit, möglichst mit der gegebenen Datenbasis eine Analyse durchzuführen. Dieser exploratorische Ansatz kann von Vorteil sein, wenn das gesuchte Signal nicht exakt bekannt oder nicht vorhersagbar ist. Dies trifft für die BOLD-Antwort aufgrund der beschriebenen und nicht vorhersagbaren Variabilität zu. Alle hypothesenfreien Methoden sind konzeptionell ähnlich.

Im Folgenden wird lediglich auf das Clustering als Analysemethode detailliert eingegangen und eine neue hierarchische Clustermethode für Daten der fMRT vorgestellt. Gleichzeitig wird begründet, warum die Wahl eines hierarchischen Clustering besser geeignet erscheint als andere Verfahren.

2.4.3. Clusterverfahren

Die konzeptionelle Idee eines Clustering besteht darin, innerhalb einer Menge O von Objekten Gruppierungen aufgrund ihrer „natürlichen Zusammengehörigkeit“ zu erstellen, die als Cluster

bezeichnet werden. Die Schwierigkeit des Verfahrens liegt in der Definition der „natürlichen Zusammengehörigkeit“. Sie wird meist im Sinne von Ähnlichkeit ausgelegt, welches ein geeignetes Maß zur Ähnlichkeitsbemessung zwischen den Objekten erfordert. Sie wird durch eine sogenannte Distanzfunktion $d(x, y)$ zwischen zwei Objekten $x = (x_1, \dots, x_n)$ und $y = (y_1, \dots, y_n)$ spezifiziert und ergibt für sehr ähnliche sehr kleine Werte und für unähnliche Objekte sehr große Werte. Die Qualität einer Clusteranalyse hängt maßgeblich von der Wahl der Distanzfunktion ab. Diese muss folgende Voraussetzungen erfüllen, damit es eine Metrik im strengen Sinne darstellt:

Sei X eine Menge, $a, b, c \in X$ und d eine nicht negative reellwertige Funktion auf $X \times X$ mit folgenden Eigenschaften:

$$\begin{aligned} d(a, b) &= 0, & \text{wenn } a = b \\ d(a, b) &= d(b, a) \\ d(a, c) &\leq d(a, b) + d(b, c) \end{aligned}$$

dann ist (X, d) ein metrischer Raum und die Distanzfunktion d ist eine Metrik in X , mit der es möglich ist, Abstände zwischen zwei Objekte zu definieren. Die dritte Definition wird als Dreiecksungleichung bezeichnet.

Nachfolgend werden einige typische Beispiele für Distanzfunktionen aufgeführt:

- Euklidische-Distanz: $d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}$
- Maximums-Metrik: $d(x, y) = \max\{|x_i - y_i| \mid 1 \leq i \leq n\}$
- Pearson Korrelationskoeffizient: $d(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$

Nach einem erfolgreichen Clustering der Menge O sollte die Ähnlichkeit zwischen den Objekten innerhalb eines Clusters sehr hoch und zwischen denen aus unterschiedlichen Clustern sehr gering sein. Es wird hauptsächlich zwischen partitionierenden und hierarchischen Clusterverfahren unterschieden. Die partitionierenden Verfahren erzeugen exakt eine Partition des Datenraumes, indem die Menge O in m disjunkte Cluster zerlegt wird. Dabei gehört jedes Objekt zu genau einem Cluster und jeder Cluster beinhaltet mindestens ein Objekt. Für dieses Verfahren müssen zu Beginn m initiale Cluster-Repräsentanten vorgegeben und aus dem Datenraum ausgewählt werden. Es wird solange eine iterative Modifizierung der initialen Clusteraufstellung durchgeführt, bis ein lokales Maximum der vorher definierten Partitionsgüte gefunden worden ist. Da solche Verfahren in den einzelnen Iterationsschritten nur lokal optimieren, ist das Ergebnis stark von der Wahl von m und der initialen Aufstellung abhängig. Ein bekannter Vertreter dieser Clustermethode ist die k-Means-Methode [Mac67]. Im Gegensatz zu den partitionierenden Verfahren erzeugen hierarchische Clusterverfahren eine Sequenz ineinander verschachtelter Partitionen. Es wird eine Baumstruktur generiert, bei der jeweilige Untercluster durch Knoten im Baum repräsentiert werden. Die Wurzel des Baums

entspricht der gesamten Menge O aller Objekte und die Astenden jeweils Cluster, die aus nur einem einzelnen Objekt bestehen. Es existieren zwei Arten von hierarchischen Algorithmen:

Agglomerativ (bottom-up): Zu Beginn bildet jedes Objekt einen eigenen Cluster. In der iterativen Abfolge des Clusteralgorithmus werden jeweils die zwei Cluster, die die höchste Ähnlichkeit aufweisen, in der nächst höheren Hierarchiestufe zu einem gemeinsamen Cluster verbunden. Dies wird fortgeführt, bis letztlich alle Objekte in einem gemeinsamen Verbundcluster zusammengefasst werden.

Dissiv (top-down): Ausgehend von einem gesamten Verbundcluster werden jeweils Untergruppen abgespalten, bis alle Objekte jeweils einen eigenen Cluster bilden. Diese Algorithmen sind sehr zeitintensiv, da in jedem Schritt die $2^{u-1} - 1$ möglichen Zerlegungen eines u -elementigen Clusters in zwei Untercluster untersucht werden müssen. Wegen seiner hohen Laufzeitkomplexität ist ein solcher Ansatz weniger verbreitet als der agglomerative und findet in dieser Arbeit keine Anwendung.

Mit Hilfe einer Clusteranalyse können observierte Daten kategorisiert werden, ohne a priori Wissen zu besitzen oder Vorannahmen bzw. Hypothesen aufzustellen [BWM98]. Dies macht sie als eine alternative Analysemethode zur funktionellen Magnetresonanztomographie interessant [GHLR01]. Die Anwendung von Clusterverfahren auf funktionell tomographische Daten ist dadurch motiviert, dass eine neuronale Aktivierung, die durch eine Aufgabe oder einen Stimulus hervorgerufen wird, nahezu nie auf ein einzelnes Voxel beschränkt ist. Vielmehr erstrecken sie sich über größere Voxelgruppen. Sie weisen aufgrund ihrer Beeinflussung durch die gleiche neuronale Aktivität hohe Ähnlichkeitsmerkmale in ihren zugehörigen Zeitreihen auf. Eine geeignete Clustermethode sollte daher Gruppierungen von Voxeln mit neuronaler Aktivität erstellen können und dadurch eine Trennung zu allen restlichen ermöglichen.

Bisherige Clustermethoden, die auf Daten der fMRT angewendet wurden sind Fuzzy- [BST⁺97, CCLC99, FRBM00, BNF⁺02, WBL⁺03, SJ03], k -Means [SPKK96, MYP⁺09], spektrales Clustern [SHW05], dynamical cluster analysis [BSE⁺99] und hierarchisches Clustern [FBM99, CHC⁺02, SNC03, GKM⁺06]. Zudem wurden bereits verschiedene Clusterverfahren quantitativ verglichen [GTR⁺99, DBW⁺04]. Jede Clustermethode kann ein unterschiedliches Ähnlichkeits- bzw. Abstandsmaß benutzen. Die Abstandsmaße, die häufig Anwendung finden, sind der euklidische Abstand im Signalraum [WLD⁺02], ein auf dem Pearson Korrelationskoeffizienten basierendes Maß [FRBM01] oder die Mahalanobis Metrik [GTR⁺99]. Die darauf entwickelten Methoden sind effizient [BST⁺97] und in der Lage, Ähnlichkeitsgruppierungen aus den Daten zu isolieren, jedoch haben sie einige Nachteile:

- Die geeignete Wahl eines Ähnlichkeitsmaßes ist nicht eindeutig. Sowohl der Pearson Korrelationskoeffizient als auch der euklidische Abstand können ungeeignet sein, da sie sensitiv für Rauscheinflüsse und Ausreißer in den Daten sind. Ein einziger Ausreißer kann den euklidischen Abstand deutlich vergrößern und führt beim Pearson Korrelationskoeffizienten zu beliebigen Werten zwischen -1 und 1 [Hub81, GHLR01].

Prinzipiell führen Ausreißer in den Daten zu einem Bias in beiden Ähnlichkeitsmaßen, das einen direkten Vergleich aller berechneten Werte erschwert. Zudem setzt der Pearson Korrelationskoeffizient einen linearen Zusammenhang der Daten voraus.

- Die Clusterergebnisse sind meist qualitativ schwer zu bewerten. Um dieses Problem zu lösen, wurden bereits Algorithmen zur Entscheidungshilfe vorgeschlagen [FRBM01, MLG⁺02]. Sie werden jedoch nach erfolgtem Clustering angewendet und können somit keinen Einfluss auf das Clustering selbst nehmen. Zudem sind es häufig sehr komplexe, mehrstufige Verfahren [FRBM00].
- Einige Clusterverfahren benötigen vorab die Angabe der Anzahl der initialen Cluster-Repräsentanten [DK97, FRBM01], die für Daten der fMRT jedoch nicht bekannt sind. Daher müssen erneut Vorannahmen bzw. Hypothesen zu deren Abschätzung aufgestellt werden, die massgeblich das Ergebnis beeinflussen. Fehler in den Hypothesen führen unweigerlich zu verfälschten Ergebnissen.
- Für alle Clusterverfahren stellt ein hohes Rauschen in den Daten und eine unbekannt Anzahl an Ergebnisclustern eine große Herausforderung dar. Ist zudem die Anzahl der Cluster unbekannt, produzieren nahezu alle Methoden keine zuverlässigen Ergebnisse [DK97]. Daher ist die Anwendung auf funktionell tomographischen Daten besonders herausfordernd, da sie sowohl ein hohes Rauschen aufweisen als auch die Anzahl der initialen Cluster-Repräsentanten unbekannt ist.
- Keine der erwähnten Clustermethoden benutzt ein Ähnlichkeitsmaß, das sensitiv für nichtlineare Abhängigkeiten ist. Daher ist es möglich, dass wichtige Informationen unberücksichtigt bleiben.

Der entropiebasierte Schätzer der Mutual Information (MI) ist sensitiv auf nichtlineare Abhängigkeiten [CT05]. Ihre Abhängigkeit auf Rauscheinflüsse ist im Gegensatz zum Pearson Korrelationskoeffizienten geringer. Zudem benötigt ein auf MI basierendes hierarchisches Clustering keine Angabe von initialen Cluster-Repräsentanten. Aus diesem Grunde wurde auf der Basis der Mutual-Information ein hierarchisches Clusterverfahren für Daten der fMRT entwickelt. Es benötigt keinerlei Vorannahmen bzw. Hypothesen zur BOLD-Antwort und es kann eine statistische Signifikanz pro gefundenen Cluster angegeben werden.

2.5. Clustering von fMRT-Daten mittels Mutual Information

Kraskov *et al.* stellten 2005 ein Clusterverfahren basierend auf Mutual Information (MI) vor [KSAG05]. Zur Bestimmung der MI wurde ein Schätzer für kontinuierliche Zufallsvariablen genutzt, der einen sehr geringen Bias und geringe Variabilitäten aufweist [SKAG04, KSG04]. Im Folgenden werden die theoretischen Grundlagen, die notwendigen Anpassungen für die Analyse von Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie und die Vorteile dieses Verfahrens vorgestellt.

2.5.1. Mutual Information

Der Begriff der Mutual Information (MI) wurde im Kontext der Informationstheorie entwickelt und ist direkt mit der informationstheoretischen Entropie verknüpft. Dessen Konzept wurde im Bereich der Thermodynamik entwickelt und findet vor allem im zweiten Hauptsatz der Thermodynamik Anwendung. Durch Boltzmann wurde die Verbindung zwischen thermodynamischer Entropie und dem Logarithmus der Anzahl der Mikrozustände in einem makroskopischen System definiert [Bol77]. Eine ausführliche Diskussion über den Zusammenhang zwischen thermodynamischer- und informationstheoretischer Entropie wurde von Brillouin [Bri62] und Jaynes [Jay89] durchgeführt. Shannon war der Erste, der die informationstheoretische Entropie und die Mutual Information in der Form definierte, wie sie heute Anwendung findet [Sha48].

Die Mutual Information $I(X, Y)$ ist ein generelles Maß für Abhängigkeiten zwischen zwei Zufallsvariablen X und Y , wie positive, negative oder nichtlineare Korrelationen. Der Pearson Korrelationskoeffizienten r ist nicht sensitiv auf nichtlineare Abhängigkeiten. Es gilt stets $I(X, Y) \geq 0$ und für $I(X, Y) = 0$ sind X und Y exakt statistisch voneinander unabhängig. Dies besagt, dass X keinerlei Information oder Abhängigkeit von Y aufweist. Eine solche Aussage ist mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten oder dem Euklidischen Abstand nicht möglich [HG95]. Somit lässt sich die MI als Maß für Korrelationen nutzen. Sie fand u.a. bereits Anwendung als Ähnlichkeitsmaß für eine Klassifizierung bzw. Clustering von Genexpressions- oder Elektrokardiogramm-Daten [DLS00, KSAG05, PMBG07, DHX10, GA10].

Um die MI zu motivieren, muss zunächst der Begriff der informationstheoretischen Entropie, die im Folgenden als Entropie bezeichnet wird, eingeführt werden. Sie wurde erstmals durch Jean Claude Shannon beschrieben [Sha48] und ist ein Maß für die Unsicherheit einer Zufallsvariablen X . X sei eine diskrete Zufallsvariable mit einem Alphabet \mathcal{X} , welches alle möglichen Werte von X darstellt. Die Rand- bzw. Marginalwahrscheinlichkeitsdichtefunktion $p(x) = \text{prob}\{X = x\}$, $x \in \mathcal{X}$ beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Wert x innerhalb von X vorkommt. Die Entropie $H(X)$ ist nun gegeben durch:

$$H(X) = - \sum_{x \in \mathcal{X}} p(x) \log p(x) . \quad (2.31)$$

Der Logarithmus ist definiert zur Basis 2 und die Entropie wird in der Einheit Bit angegeben (z.B. Entropie eines Münzwurfes: $H(X)=1$ Bit). Zu bemerken ist, dass die Entropie eine Funktion der Verteilung von X ist. Dadurch ist sie nicht von den Werten von X abhängig, sondern lediglich von deren Wahrscheinlichkeiten. Es folgt die Definition der Entropie für ein Paar von Zufallsvariablen. Die sogenannte Verbundentropie $H(X, Y)$ von einem Paar diskreter Zufallsvariablen (X, Y) ist mit der Verbundwahrscheinlichkeitsdichtefunktion $p(x, y) = \text{prob}(X = x, Y = y)$, $x \in \mathcal{X}$ und $y \in \mathcal{Y}$ gegeben durch:

$$H(X, Y) = \sum_{x \in \mathcal{X}} \sum_{y \in \mathcal{Y}} p(x, y) \log p(x, y) . \quad (2.32)$$

Des Weiteren ist die bedingte Entropie $H(X|Y)$ zweier diskreter Zufallsvariablen mit der konditionellen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $p(y|x) = \text{prob}(Y = y|X = x)$ definiert durch:

$$H(X|Y) = H(X, Y) - H(Y) = \sum_{x \in \mathcal{X}} p(x) H(Y|X = x) = - \sum_{x \in \mathcal{X}} \sum_{y \in \mathcal{Y}} p(x, y) \log p(y|x) . \quad (2.33)$$

Es kann gezeigt werden, dass die Verbund- und bedingte Entropie über folgende Kettenregel zusammenhängen:

$$H(X, Y) = H(X) + H(Y|X) \quad (2.34)$$

Um schließlich zur Mutual Information zu kommen, muss zunächst die relative Entropie eingeführt werden [KL51]. Die relative Entropie oder Kullback-Leibler Abstand ist ein Maß für den Abstand zwischen zwei Verteilungen. Anders beschrieben ist sie ein Maß für die fälschliche Annahme einer Verteilung q , obwohl tatsächlich eine Verteilung p vorliegt. Sie ist definiert durch:

$$D(p||q) = \sum_{x \in \mathcal{X}} p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)} . \quad (2.35)$$

Sie entspricht nicht im strengen Sinne einem Abstand, da sie weder symmetrisch ist noch die Dreiecksungleichung erfüllt (s. Definition einer Metrik in Kapitel 2.5.1). Trotzdem ist es nützlich, sie als eine Art Abstand zwischen Verteilungen anzusehen. Die Mutual Information $I(X, Y)$ von zwei Zufallsvariablen ist ein Maß für die Menge an Information, die X und Y miteinander teilen. $I(X, Y)$ beschreibt somit die Reduktion an Unsicherheit über die Zufallsvariable X unter Hinzunahme der Information von Y . Für zwei Zufallsvariablen X und Y ist die Mutual Information definiert durch:

$$I(X, Y) = \sum_{x \in \mathcal{X}} \sum_{y \in \mathcal{Y}} p(x, y) \log \frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} = H(X) - H(X|Y) . \quad (2.36)$$

Damit beschreibt $I(X, Y)$ die Reduktion an Unsicherheit über X durch das Wissen von Y . Durch Symmetrie folgt zusätzlich:

$$I(X, Y) = H(Y) - H(Y|X) \quad (2.37)$$

Gleichung 2.37 besagt, dass X gleich viel über Y aussagt, wie Y über X . Eine schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen den unterschiedlichen Entropien und der MI ist in Abbildung 2.15 zu finden.

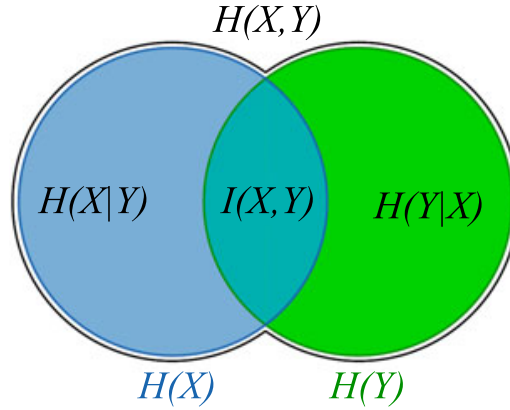


Abbildung 2.15.: Zusammenhang zwischen der Entropie ($H(X), H(Y)$), Verbundentropie ($H(X, Y)$), konditioneller Entropie ($H(X|Y), H(Y|X)$) und Mutual Information ($I(X, Y)$).

Für die Berechnung der MI von nicht diskreten Zufallsvariablen muss eine Diskretisierung (binning) eingeführt werden, um obige Formeln für diskrete Zufallsvariablen anwenden zu können. Wenn x ein Vektor der Dimension m ist und jedes „Bin“ das Lebesgue Maß Δ aufweist, dann gilt $p_i(X) \approx \mu_X(x)\Delta^m$ und

$$H_{bin}(X) \approx \tilde{H}(X) - m \log \Delta \quad (2.38)$$

Die differentielle Entropie ergibt sich mit der Marginalwahrscheinlichkeitsdichtefunktion für kontinuierliche Zufallsvariablen $\mu_X(x)$ zu:

$$\tilde{H}(X) = \int dx \mu_X(x) \log \mu_X(x) \quad (2.39)$$

Zu beachten ist, dass $H_{bin}(X)$ eine wahre (mittlere) Information und damit nicht negativ ist. Im Gegensatz dazu stellt $\tilde{H}(X)$ keine Information dar und kann daher auch negativ werden. Verbund-, sowie konditionelle Entropie und die MI werden wie im diskreten Fall definiert, jedoch sind die Summen entsprechend durch Integrale zu ersetzen. Wie $\tilde{H}(X)$ sind die Verbund- und konditionelle Entropie nicht positiv (semi-)definit. Die MI ist definiert über:

$$I(X, Y) = \int \int dx dy \mu_{XY}(x, y) \log \frac{\mu_{XY}(x, y)}{\mu_X(x)\mu_Y(y)} \quad (2.40)$$

Sie ist stets positiv und stellt im Grenzwert die wahre Information dar.

$$I(X, Y) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} [H_{bin}(X) + H_{bin}(Y) - H_{bin}(X, Y)] \quad (2.41)$$

Über Gleichung 2.41 lässt sich die MI für kontinuierliche Zufallsvariablen berechnen.

In dieser Arbeit wird jedoch eine andere Art der MI Abschätzung genutzt. Sie basiert nicht auf einem Binning der Daten, sondern auf Entropieschätzungen durch die Abstände der k nächsten Nachbarn. Dieser Schätzer wurde durch Kraskov *et al.* eingeführt und ist besonders dateneffizient, adaptiv und weist einen minimalen Bias auf [KSG04]. Zur detaillierten Herleitung verweise ich auf die entsprechende Publikation.

Publikationen zur Schätzung der Shannon Entropie über k nächste Nachbarn können mindestens bis zum Jahr 1958 zurückdatiert werden [Dob58, Vas76]. Jedoch fand diese Methode kaum Anwendung in der MI Schätzung. Mit der Annahme, dass x eindimensional und der Größe nach sortierbar ist ($x_{i+1}-x_i \rightarrow 0$ für $N \rightarrow \infty$), schreibt sich der Schätzer zur Shannon Entropie wie folgt:

$$H(X) \approx \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \log(x_{i+1} - x_i) + \psi(1) - \psi(N) \quad (2.42)$$

In Gleichung 2.42 bezeichnet $\psi(x) = \Gamma(x)^{-1}d\Gamma(x)/dx$ die Digamma Funktion, welche der Rekursionsformel $\psi(x+1) = \psi(x) + 1/x$ mit $\psi(1) = -C$ und der Euler-Mascheroni Konstanten $C = 0,5772156\dots$ genügt. Dieser Ansatz kann für die MI Berechnung nicht genutzt werden, da sie keine Anwendung auf höhere Dimensionen bietet. Daher wird ein anderer Ansatz verfolgt.

Annahme: Es existiert eine Metrik für den durch X , Y und $Z = (X, Y)$ aufgespannten Raum. Dann lassen sich für jeden Punkt $z_i = (x_i, y_i)$ die Nachbarpunkte nach ihrem Abstand $d_{i,j} = \|z_i - z_j\|$ sortieren. Ähnliche Sortierungen lassen sich in den Unterräumen von X und von Y durchführen. Die Idee besteht darin, $H(X)$ durch den mittleren Abstand zu den k nächsten Nachbarn gemittelt über alle x_i abzuschätzen. Nach Gleichungen 2.34 und 2.37 kann $I(X, Y)$ umgeschrieben werden zu:

$$I(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (2.43)$$

Durch das separate Abschätzen von $H(X)$, $H(Y)$ sowie $H(X, Y)$ kann die MI berechnet werden. Es ist jedoch möglich, dass Fehler in der jeweiligen Abschätzung nicht verschwinden. Aus diesem Grunde wurde von Kraskov *et al.* ein anderes Verfahren zur Abschätzung der MI vorgestellt: Der Abstand von z_i zu seinen k nächsten Nachbarn sei durch $\delta(i)/2$ gegeben, wobei $\delta_x(i)/2$ und $\delta_y(i)/2$ die jeweiligen Projektionen auf den Unterraum von X bzw. Y darstellen. Zusätzlich sei $n_x(i)$ die Anzahl der Punkte x_j deren Abstand zu x_i kleiner oder gleich $\delta_x(i)/2$ ist ($\|x_i - x_j\| \leq \delta_x(i)/2$) und $n_y(i)$ die entsprechende Anzahl der Punkte y_j mit $\|y_i - y_j\| \leq \delta_y(i)/2$. Der Schätzer zur MI lautet dann:

$$I(X, Y) = \psi(k) - 1/k - \langle \psi(n_x) + \psi(n_y) \rangle + \psi(N) \quad (2.44)$$

Die Erweiterung auf m Dimensionen ist definiert über:

$$I(X_1, X_2, \dots, X_m) = \psi(k) - (m-1)/k + (m-1)\psi(N) - \langle \psi(n_{x_1}) + \psi(n_{x_2}) + \dots + \psi(n_{x_m}) \rangle \quad (2.45)$$

Die Gleichungen 2.44 und 2.45 dienen in dieser Arbeit als MI-Schätzer für beliebig hohe Dimensionen. Kraskov *et al.* zeigten durch Simulationen, dass der Schätzer daten-effizient ist (mit $k=1$ können Strukturen bis zur kleinst möglichen Skalierung aufgelöst werden), adaptiv (die Auflösung ist dort größer, wo mehr Daten zur Verfügung stehen) und minimalen Bias aufweist. Für unabhängige Zufallsvariablen erzeugt er keinerlei Bias bzw. ist bis auf statistische Schwankungen gleich Null. Dies wurde für alle getesteten Verteilungen und alle Dimensionen von x und y festgestellt [KSG04].

MI basierendes Abstandsmaß

Die in Kapitel 2.5.1 vorgestellte MI stellt ein Ähnlichkeitsmaß dar. In diesem Kapitel wird beschrieben, welche Modifikationen notwendig sind, um die MI als Distanzfunktion bzw. Abstandsmaß in einem hierarchischen Clustering zu nutzen.¹⁴

Die MI ist ein Ähnlichkeitsmaß im Sinne von „kleine Werte bedeuten große Abstände“. Es ist jedoch zur Definition eines Abstandsmaßes nicht exakt genug. Daher ist es nötig, Modifikationen einzuführen, damit die MI eine Metrik darstellt. Da sowohl Abstände zwischen zwei einzelnen Objekten als auch zwischen zwei Clustern mit mehreren Objekten berechnet werden müssen, sollte zudem das Ergebnis der Abstandsberechnung unabhängig von der Größe der Cluster sein. Zum Beispiel sollte die Mutual Information $I(X, Y)$ zwischen X und Y von 1000 Bits als groß angesehen werden, wenn X und Y selbst nur 1000 Bits lang sind. Sie sollte jedoch als sehr klein angesehen werden, wenn X und Y viel größer als 1000 Bits sind. Daher ist es sinnvoll, relative Abstände und keine absoluten zu betrachten. Durch das Abstandsmaß $D(X, Y)$ werden relative Abstände definiert, die durch das Teilen der MI durch die Gesamtentropie normalisiert werden [LBC⁺01, LCL⁺03]:

$$D(X, Y) = 1 - \frac{I(X, Y)}{H(X, Y)} \quad (2.46)$$

Im Rahmen der Shannontheorie entstehen Schwierigkeiten in der Anwendung auf kontinuierliche Zufallsvariablen, wie es bei experimentell erfassten Daten der Fall ist. Die Shannon Entropie ist nur für Zufallsvariablen mit endlicher Alphabetlänge endlich, während sie für eine unendliche Alphabetlänge divergiert. Wenn sie divergiert, wird das Teilen durch die Gesamtentropie bzw. die Normalisierung des Abstandsmaßes problematisch. Eine vorherige Beschränkung auf eine endliche Alphabetlänge (Diskretisierung, Binning oder Symbolisierung)

¹⁴ Zur ausführlichen Abhandlung zur Nutzung der MI als Abstandsmaß sei auf folgende Publikationen verwiesen [LBC⁺01, LCL⁺03, LV08].

kann das Problem lösen. Dadurch wird eine Ungenauigkeit eingeführt, da die Größe von Δ völlig frei wählbar ist (vgl. Kapitel 2.5.1) und kann durch $\Delta \rightarrow 0$ gelöst werden. Somit ist $H(X) \approx m_x \log \Delta$, wobei m_x die Dimension von X bezeichnet. Mit diesem Grenzwert gilt $D \rightarrow 1$. Die Definition eines Ähnlichkeitsmaßes W liefert exakt die gleichen Resultate wie für das Abstandsmaß D und kann zudem für kontinuierliche Zufallsvariablen genutzt werden:

$$W(X, Y) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} (D(X, Y) - 1) \log \Delta = \frac{I(X, Y)}{m_x + m_y} \quad (2.47)$$

Bei der Verwendung von kontinuierlichen Variablen wird die MI durch die Summe der Dimensionen m_x und m_y dividiert, um eine Normierung durchzuführen. Wenn Variablen mit skalaren Werten benutzt werden und X für einen Cluster aus m elementaren Variablen steht, ist die Dimension von X gerade $m_x = m$.

2.5.2. Hierarchisches Mutual Information Clustering (hMIC)

Im diesem Kapitel wird beschrieben, wie ein hierarchisches Clustering mit Hilfe des vorgestellten MI Schätzers implementiert wird. Außerdem wird die Wahl eines hierarchischen Clusterings als Analysemethode für funktionell tomographische Daten motiviert. Folgende Gründe sprechen für die Wahl einer hierarchischen Clustermethode:

- Ein hierarchisches Clustering bildet die Ähnlichkeiten zu allen Hierarchie-Ebenen ab und damit die gesamte Ähnlichkeitshierarchie der Daten (vgl. Abbildung 2.16). Partitionierende Clusterverfahren können dies per Definition nicht und bilden lediglich eine mögliche Partitionierung ab.
- Es ist keine Angabe von initialen Cluster-Repräsentanten notwendig.
- Es ist kein a-priori Wissen über die Daten notwendig.
- Mit der MI, die sensitiv für nichtlineare Korrelationen ist, können auch Abhängigkeiten zwischen Voxel-Zeitreihen aufgedeckt werden, die mit anderen Maßen unberücksichtigt bleiben würden.
- Im Gegensatz zu hypothesenbasierten Analysemethoden ist keine räumliche Glättung der Daten notwendig und räumliche Informationen erhalten keine Unschärfe.
- Es gehen keine Hypothesen zum BOLD-Antwortverlauf in die Detektion der neuronalen Aktivität ein.

Zunächst wird das hMIC konzeptionell eingeführt: Voraussetzung für ein Clustering basierend auf der MI ist die Gruppierungseigenschaft der MI [KSAG05]:

$$I(X, Y, Z) = I((X, Y), Z) + I(X, Y) \quad (2.48)$$

Tatsächlich gilt diese Aussage nicht nur für skalare Zufallsvariablen, sondern auch für höher dimensionale. Das bedeutet, dass X, Y oder Z ebenfalls aus zusammengesetzten Zufallsvariablen bestehen können. Wenn mehr als drei Zufallsvariablen betrachtet werden, kann die Gleichung 2.48 iterativ angewendet werden und für eine beliebige Anzahl an Zufallsvariablen die gesamte MI ($I(X, Y, Z)$) berechnet werden, die sich in die MI zwischen den Gruppen ($I((X, Y), Z)$) und der MI innerhalb der Gruppe ($I(X, Y)$) hierarchisch aufschlüsseln lässt. Diese Eigenschaft dient als Grundvoraussetzung für die Nutzung der MI in einem hierarchischen Clusterverfahren. Es wird ein agglomeratives Verfahren genutzt (vgl. Kapitel 2.4.3) und das Clustering von N Objekten gliedert sich in folgende Schritte [Joh67]:

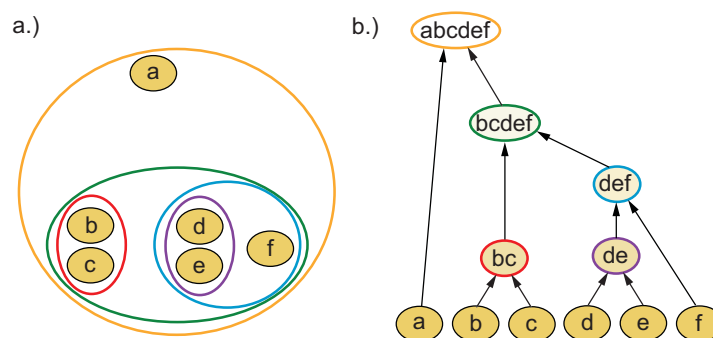


Abbildung 2.16.: Schema zweier Clusterings von Objekten:

a.) partitionierendes Clustering aufgrund der räumlichen Abstände der Objekte. Durch Zusammenfassen mehrerer Objekte (farbliche Kreise) in Abhängigkeit ihrer räumlichen Nähe entstehen neue Cluster.
 b.) hierarchisches Clustering der Objekte aus a.). Es werden immer zwei Objekte, die nach ihrer Position in a.) die kleinste räumliche Nähe aufweisen zusammengefasst. Pfeillängen spiegeln die Entfernung der Objekte untereinander wider.

1. Weise jedem Objekt seinen eigenen Cluster zu, so dass N Cluster entstehen.
2. Auffinden der Cluster i und j mit der größten Ähnlichkeit.
3. Bilden eines neuen Clusters (ij) durch Zusammenfassen von Cluster i und j und Reduzierung der Gesamtclusteranzahl um eins.
4. Berechnung aller Ähnlichkeiten zwischen dem neuen Cluster (ij) zu allen anderen Clustern.
5. Zurück zu Punkt 2, solange die verbleibende Gesamtclusteranzahl > 2 ist.

Zur Ähnlichkeits- bzw. Abstandsmessung zwischen zwei Clustern i und j (Schritt Nr. 2), die jeweils aus mehreren Objekten bestehen können, werden üblicherweise Näherungsverfahren genutzt (z.B. Single, Complete oder Average Linkage). Nach Gleichung 2.45 ist es jedoch möglich, für zusammengesetzte Objekte und über die Gruppierungseigenschaft nach Gleichung 2.48 zwischen verschiedenen dimensionalen Objekten die MI direkt zu berechnen. Es muss kein Näherungsverfahren genutzt werden. Nachdem der Clusteralgorithmus vollständig durchlaufen

ist, liegt das Ergebnis als gesamte Ähnlichkeitshierarchie aller untersuchten Objekte vor. Die Hierarchie wird meist in der Form eines Dendrogrammes dargestellt, das im folgenden Kapitel näher beschrieben wird.

2.5.3. Dendrogramme

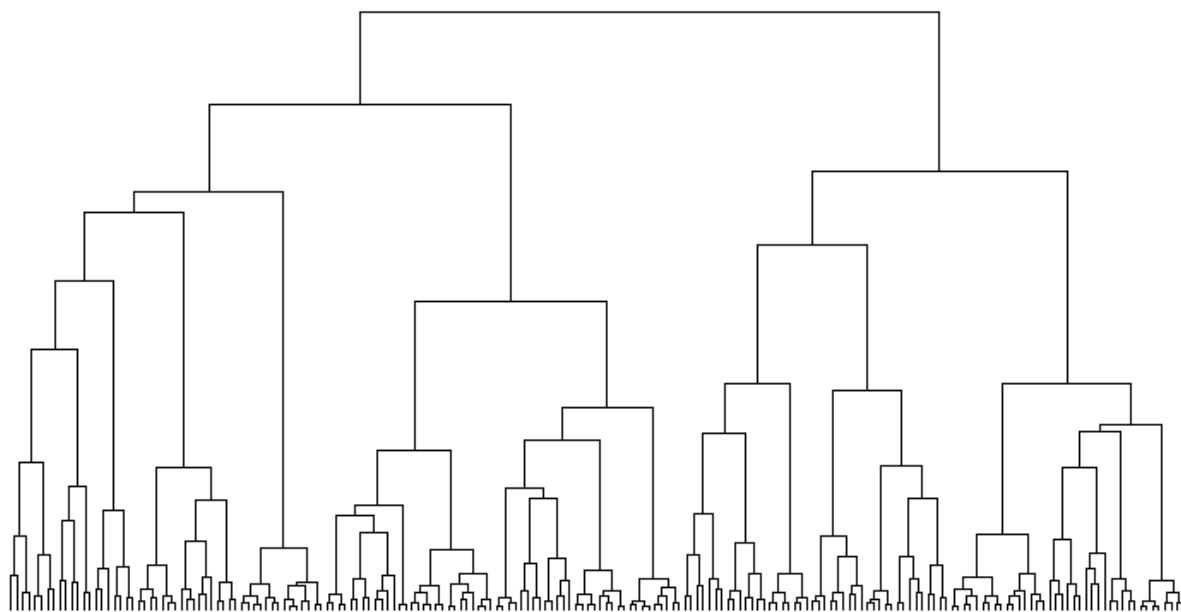


Abbildung 2.17.: Beispiel eines Dendrogrammes.

Das Ergebnis eines hierarchischen Clustering wird üblicherweise in Form eines zweidimensionalen Diagramms, dem sogenannten Dendrogramm (*griechisch* dendron: Baum, *-gramma*: zeichnen) dargestellt. Es handelt sich dabei um einen azyklischen Graphen als Repräsentation des gesamten hierarchischen Clusters. Dendrogramme besitzen die Form einer umgekehrten Baumstruktur, die die hierarchische Zerlegung einer Datenmenge O in immer kleinere Teilmengen darstellt. Die Wurzel des Baumes repräsentiert die gesamte Datenmenge O als ein einziges Cluster. Auf dem Weg von der Wurzel zu den Astenden befinden sich innere Knotenpunkte, die ihrerseits Untercluster von Objekten repräsentieren, die in den darunterliegenden Teilbäumen enthalten sind. Die Astenden entsprechen den einzelnen Objekten der Datenmenge O . Jeder innere Knoten besitzt durch seine Höhe die Information der Distanz bzw. Ähnlichkeit zwischen den darunter liegenden Unterclustern. Es wurden bereits unterschiedliche Maße eingeführt, um Dendrogramm-Eigenschaften zu quantifizieren [Pod00]. In dieser Arbeit findet insbesondere das Maß des Pfadunterschiedes PD Anwendung. Der Pfadunterschied entspricht der Anzahl der inneren Knoten entlang des kürzesten Pfades zwischen zwei Astenden (siehe Abbildung 2.18). PD kann als Maß für die Ähnlichkeit zweier Objekte in Bezug auf die gesamte Clusterhierarchie genutzt werden.

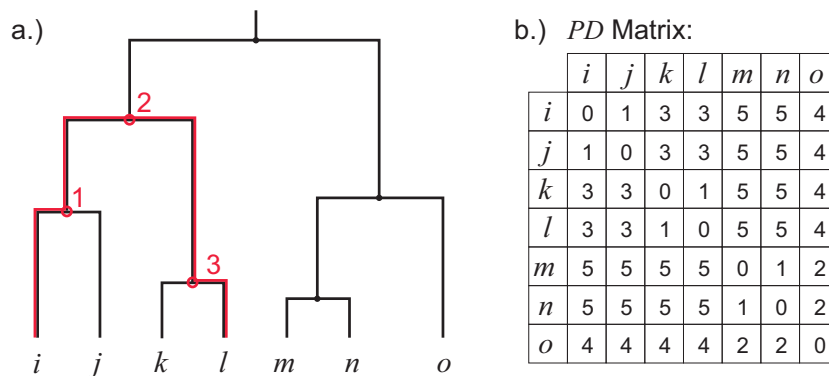


Abbildung 2.18.: Pfadunterschied PD in einem Dendrogramm.

a.) Pfad zwischen Astende *i* und *l* (rot). Die Anzahl der überschrittenen Ecken (schwarz) und inneren Knoten (rote Kreise) auf diesem Pfad sind durchnummeriert dargestellt.

b.) Die symmetrische PD Matrix aller paarweisen Pfadunterschiede korrespondierend zum Dendrogramm aus a.)

Nachdem das Dendrogramm als Ergebnis des hierarchischen Clustering vorliegt, folgt die Detektion von Aktivitätsclustern. Die dazu notwendige Vorgehensweise wird im folgenden Kapitel dargelegt.

2.5.4. Aktivitätscluster

In diesem Kapitel wird beschrieben, wie aus der berechneten Ähnlichkeitshierarchie von fMRT-Voxelzeitreihen mittels hMIC eine Detektion von neuronaler Aktivität durchgeführt werden kann. Die Voxel-Zeitreihen, die durch ihre geschätzte MI hohe Ähnlichkeiten aufweisen, werden durch den hMIC Algorithmus in benachbarte Positionen des Dendrogrammes eingeordnet. Im Gegensatz dazu sollten weniger ähnliche weiter voneinander entfernte Positionen erhalten. Durch stimulusinduzierte neuronale Aktivierung sollten Voxel-Zeitreihen, die aus Gebieten stammen, die mit der funktionellen Verarbeitung dieses Stimulus verknüpft sind, höhere Ähnlichkeitsmerkmale untereinander aufweisen. Dadurch würden sie idealerweise eine eigene, eng zusammengehörende Teilstruktur im Dendrogramm bilden, die folgend als Aktivitätscluster bezeichnet wird. Ziel ist es, diese Aktivitätscluster automatisiert innerhalb der gesamten Hierarchie ausfindig zu machen. Dazu muss aus der hierarchischen Aufschlüsselung eine partitionierende erstellt werden, in der idealerweise zwei Partitionen aus einerseits aktivierten und andererseits nicht aktivierten Voxel-Zeitreihen gebildet werden. Um ein hierarchisches Clustering in ein partitionierendes zu konvertieren, wird üblicherweise in einer Hierarchiehöhe *h* ein Cluster-Schnitt durchgeführt. Die Partitionierungen bzw. Cluster ergeben sich aus den entsprechenden Baumstrukturen unterhalb des gewählten Schnittes (vgl. Abbildung 2.19).

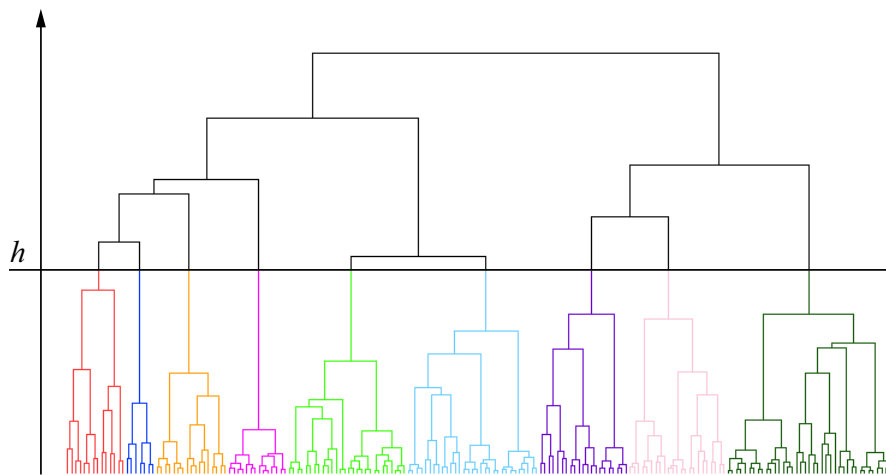


Abbildung 2.19.: Partitionierung durch Clusterschnitt: Durch einen Clusterschnitt auf Hierarchiehöhe h ergeben sich die unterschiedlichen Partitionierungen/Cluster als Baumstrukturen unterhalb des Schnittes (farblich unterschieden).

Diese Methode setzt voraus, dass sich die Aktivitätscluster von den restlichen durch eine geeignete Wahl von h voneinander trennen lassen. Das kann jedoch aus mehreren Gründen nicht angenommen werden: Voxel-Zeitreihen mit neuronaler Aktivität weisen nie exakt gleiche Verlaufscharakteristika auf. Ein hierarchisches Clustering sollte diese Zeitreihen in benachbarte Teilstrukturen, aber nicht zwingend in eine einzige, eng umschriebene Teilstruktur einordnen. Es ist durchaus möglich, dass innerhalb dieser Strukturen Voxel-Zeitreihen eingeordnet werden, die nicht mit neuronaler Aktivität verknüpft sind. Selbst unter der Annahme, dass tatsächlich ein einziger Aktivitätscluster gebildet wird, ist die Hierarchiehöhe h für einen geeigneten Clusterschnitt nicht direkt ableitbar. Eine zu niedrige Wahl von h kann zu einer Unterteilung des gemeinsamen Aktivitätsclusters in Teilclustern führen. Eine zu hohe Wahl ordnet fälschlicherweise Voxelzeitreihen, die nicht mit einer neuronalen Aktivität verknüpft sind, zu diesem hinzu. Selbst bei einer idealen Trennung von aktivierten und nicht aktivierten Voxel-Zeitreihen in zwei Cluster fehlt es an einem Unterscheidungskriterium, welcher der beiden nun der Aktivitätscluster ist.

Einzig aus der Ähnlichkeitshierarchie der Daten ist daher eine Detektion der Aktivitätscluster nicht möglich. Es werden zusätzliche Kriterien benötigt. Im Folgenden wird ein neues Konzept zur Detektion von Aktivitätsclustern auf Basis eines Dendrogrammes vorgestellt, welches die örtliche Information der Voxelpositionen im fMRT-Volumendatensatz berücksichtigt. Die räumliche Information ist zu jedem Astende im Dendrogramm vorhanden, welches eine Voxel-Zeitreihe repräsentiert, die exakt mit einer Voxelposition im fMRT-Volumendatensatz verknüpft ist.

Wie in Kapitel 2.4.3 beschrieben liegt die Hauptmotivation eines Clustering von fMRT-Daten in der Tatsache, dass Gebiete von neuronaler Aktivität sich über größere

Voxelgruppen erstrecken. Sie sind einerseits lokal benachbart im fMRT-Volumendatensatz und ihre Voxel-Zeitreihen sollten andererseits in benachbarte Dendrogrammstrukturen eingeordnet werden. Dieser Zusammenhang wird im Folgenden zur Definition von Aktivitätscluster genutzt: Lässt sich eine Dendrogramm-Teilstruktur auf eng zusammenliegende und damit lokal benachbarte Voxel abbilden, werden diese zu einem Aktivitätscluster zusammengefasst (vgl. Abbildung 2.20).

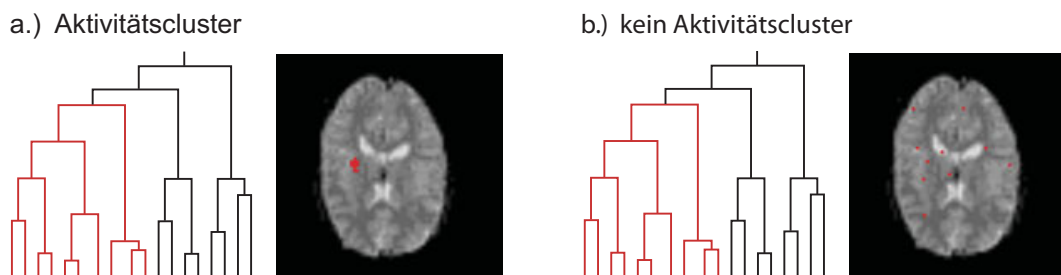


Abbildung 2.20.: Definition eines Aktivitätsclusters:

- a.) Voxel-Zeitreihen zur Teilstruktur (rot) im Dendrogramm lassen sich auf eine räumlich eng zusammenhängende Voxelgruppe im MRT-Bild (rot) abbilden. Definition eines Aktivitätscluster ist erfüllt.
- b.) Voxel-Zeitreihen zur Teilstruktur (rot) im Dendrogramm lassen sich nicht auf eine räumlich eng zusammenhängende Voxelgruppe abbilden und liegen zufällig verteilt im MRT-Bild (rot). Definition eines Aktivitätscluster ist nicht erfüllt.

Zur Detektion von Aktivitätscluster werden folgende Parameter eingeführt:

- die Größe der untersuchten Teilstruktur des Dendrogramms definiert durch die Clusterhierarchiehöhe h_c .
- das räumliche Schwellenwertkriterium für die Voxelabstände im fMRT-Volumendatensatz definiert durch den Abstand r_c .
- die Mindestanzahl von Voxeln innerhalb eines Aktivitätscluster v_c .

Im Detail gliedert sich die Detektion eines Aktivitätscluster mit Hilfe dieser Parameter wie folgt: Für jedes Astende i mit $(i = 1, \dots, N)$ des Dendrogramms wird durch die Clusterhierarchiehöhe h_c eine zu untersuchende Teilstruktur des Dendrogrammes festgelegt. Die l Astenden, die sich unterhalb des inneren Knotens zur Hierarchiehöhe h_c befinden, mit ihm verbunden sind und dadurch einen Teilbaum unterhalb dieses Knotens bilden, definiert die jeweils zu untersuchende Teilstruktur. Jedes Astende im Dendrogramm repräsentiert exakt ein Voxel im Volumendatensatz. Somit repräsentieren die l Astenden der Teilstruktur die Voxel V_{ij} ($j = 0, \dots, l - 1$) im Volumendatensatz, wobei das Voxel zum Astende i als Startvoxel V_{i0} bezeichnet wird. Folgend wird zwischen den Voxeln V_{ij} ($j = 1, \dots, l - 1$) und dem Startvoxel V_{i0} der euklidische Abstand $d(V_{i0}, V_{ij})$ berechnet. Falls $d(V_{i0}, V_{ij}) \leq r_c$ ist V_{ij} Mitglied des Aktivitätsclusters zum Startvoxel V_{i0} . Der Aktivitätscluster muss mindestens v_c Voxel aufweisen, sonst wird er verworfen. Die Einführung einer Minimalanzahl v_c ist notwendig,

damit nicht zu jedem Startvoxel V_{i0} ein Aktivitätscluster definiert wird, da für das Startvoxel V_{i0} stets $d(V_{i0}, V_{i0}) \leq r_c$ für beliebiges r_c gilt und immer als Mitglied definiert wird.

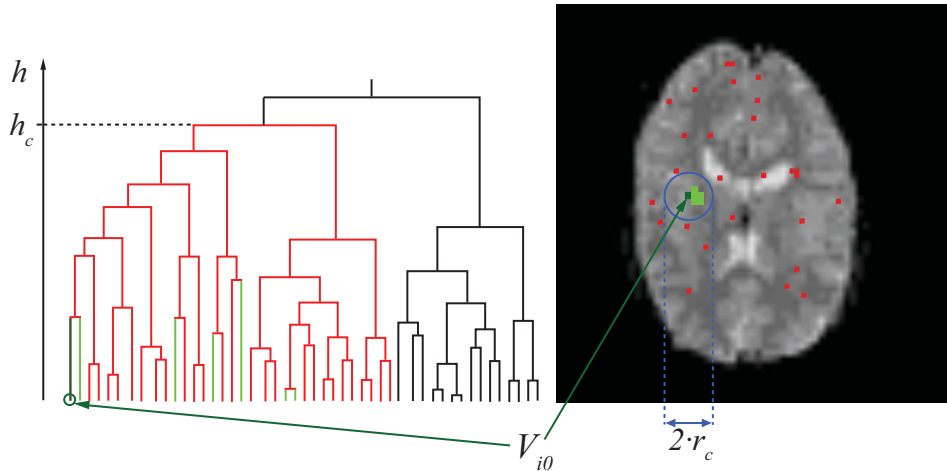


Abbildung 2.21.: Bestimmung eines Aktivitätsclusters durch die Parameter h_c und r_c : Beispiel zur Detektion der Aktivitätscluster für $r_c = 6$ (r_c in Einheiten der Voxelbreite). Die Clusterhierarchiehöhe h_c befindet sich auf der Höhe zum siebten inneren Knoten, der auf dem Pfad vom Astende i zur Baumwurzel des Dendrogramm liegt. Innerhalb der durch h_c definierten Dendrogrammteilstruktur (rot) befinden sich fünf weitere Voxel (hellgrün) innerhalb eines Abstandes von r_c vom Startvoxel V_{i0} (dunkelgrün).

Wie in Abbildung 2.21 dargestellt, ist es eher wahrscheinlich, dass innerhalb einer Dendrogramm-Teilstruktur nur einige wenige Voxel-Zeitreihen diese Kriterien erfüllen. Folgende Effekte können dafür ursächlich sein: Nicht unerhebliches Rauschen in den Voxelzeitreihen kann dazu führen, dass aktivitätsverknüpfte Voxel-Zeitreihen nicht einen zusammenhängenden, sondern vielmehr mehrere kleine Aktivitätscluster über das Dendrogramm verteilt bilden. Zudem führen statistische und systematische Fehler in der MI Berechnung zum gleichen Effekt.

Die Parameter h_c , v_c und r_c sind datenspezifisch und müssen jeweils abgeschätzt werden. In Kapitel 3.2.2 werden Verfahren vorgestellt, mit denen diese Parameter aus dem Dendrogramm und den Ortsinformationen des fMRT-Volumendatensatz extrahiert werden können.

Im folgenden Kapitel wird eine Validierungsmöglichkeit der Ergebnisse durch eine Signifikanzabschätzung eingeführt, die über die Angabe der Wahrscheinlichkeit für eine zufällige Generierung des Aktivitätsclusters realisiert ist.

2.5.5. Aktivitätscluster-Signifikanz

Zu jedem Aktivitätscluster mit den Parametern h_c , v_c und r_c kann eine Wahrscheinlichkeit für ein rein zufälliges Zustandekommen des aktuell gefundenen Aktivitätsclusters berechnet werden. Zur Berechnung der zufälligen Generierung des Aktivitätsclusters sind folgende Annahmen notwendig:

1. alle Voxel im Dendrogramm sind zufällig verteilt.
2. die Auswahlwahrscheinlichkeit für ein Voxel im Dendrogramm ist stets gleich

Damit lässt sich die Detektion der Aktivitätscluster auf das folgende statistische Experiment abbilden: Gegeben ist eine Grundgesamtheit des Umfangs \mathcal{N} und eine Teilmenge des Umfangs \mathcal{M} ($\mathcal{M} \subset \mathcal{N}$). Die Wahrscheinlichkeit aus der Grundgesamtheit von \mathcal{N} Elementen exakt \tilde{m} Elemente aus der Teilmenge \mathcal{M} durch \tilde{n} -maliges Ziehen (Stichprobe des Umfangs \tilde{n}) ohne Zurücklegen zu erhalten, ist gegeben durch die hypergeometrische Verteilung G :

$$G(\tilde{m}|\mathcal{N}; \mathcal{M}; \tilde{n}) = \frac{\binom{\mathcal{M}}{\tilde{m}} \binom{\mathcal{N}-\mathcal{M}}{\tilde{n}-\tilde{m}}}{\binom{\mathcal{N}}{\tilde{n}}} \quad (2.49)$$

Mit der Gleichung 2.49 lässt sich die Wahrscheinlichkeit für ein rein zufälliges Auftreten eines Aktivitätsclusters berechnen und dient somit als untere Signifikanzschwelle. Die Parameter zur Detektion der Aktivitätscluster lassen sich auf die der hypergeometrischen Verteilung wie folgt übertragen:

- \mathcal{N} ist die Anzahl aller Voxel-Zeitreihen im Dendrogramm
- \mathcal{M} ist die Anzahl der Voxel innerhalb einer sphärischen Umgebung um Startvoxel V_{i0} in der fMRT-Volumenaufnahme mit Radius r_c
- \tilde{n} ist die Anzahl der Voxel V_{ij} der durch h_c definierten Dendrogrammteilstruktur
- \tilde{m} ist die Anzahl der Voxel im gefundenen Aktivitätscluster mit den Parameter h_c , v_c und r_c (somit: $m \geq v_c$).

2.5.6. BOLD-Antwortamplitude und -latenz

Die vorgestellten Verfahren sind zur Detektion von Hirnarealen mit neuronaler Aktivität entwickelt worden, um deren Lage und Größe im Gehirn zu bestimmen. Es sind lediglich Aussagen im Sinne von „Aktivität vorhanden“/„Aktivität nicht vorhanden“ möglich und die Analysemethoden erlauben keine detailliertere Klassifikation der detektierten Aktivität.

Anhand zusätzlicher Analysen kann versucht werden, ob eine Klassifikation der neuronalen Aktivität möglich ist. Dazu wird meist eine sogenannte zeitaufgelöste bzw. single trial fMRT Analyse genutzt [RUGK97, ZAD97, FFJ+98, RSS+00]. In dieser wird die Verlaufscharakteristik jeder einzelnen BOLD-Antwort untersucht. Unter der Annahme, dass sich Unterschiede in der neuronalen Aktivität in unterschiedliche Verlaufscharakteristika der BOLD-Antwort widerspiegeln (z. B. zeitliches Einsetzen bzw. Latenz der BOLD-Antwort, Amplitude, etc.), sollte es möglich sein, eine Klassifizierung durchzuführen.

Zur Durchführung einer single trial Analyse ist eine genügend hohe zeitliche Abtastung des Signals notwendig, damit möglichst viele Signalvariationen erfasst werden können. Das Rauschen sollte möglichst gering sein, damit keine wichtigen Signalstrukturen überdeckt bzw.

Signalverläufe verfälscht werden. Beide Voraussetzungen sind für Daten der fMRT nicht gegeben. Die zeitliche Auflösung liegt im Bereich von $1 \text{ s} < R_T < 3 \text{ s}$ und relevante Signalanteile der BOLD-Antwort erstrecken sich damit über lediglich 7-15 Datenpunkte (vgl. Kapitel 2.3.3). Zudem weisen die Daten meist hohes Rauschen auf, welches in ihrer Amplitude im Bereich des eigentlichen Signals und darüber liegen. Die minimale zeitliche Auflösung ist durch die Messapparatur bzw. den Tomographen vorgegeben und kann nicht beliebig erhöht werden. Zudem wird die Bildqualität mit höherer zeitlicher Abtastrate aufgrund von Sättigungseffekten schlechter (vgl. Kapitel 2.2.5). Dies alles erschwert eine single trial Analyse von fMRT-Daten.

Um solch eine Analyse dennoch durchführen zu können, werden in dieser Arbeit die amplitudengemittelte Antwort innerhalb eines Aktivitätsclusters untersucht.

Dazu wird angenommen, dass die Variabilität der BOLD-Antwort in den Voxel-Zeitreihen eines Aktivitätsclusters, der auf der Basis von funktioneller Ähnlichkeit gebildet wird, nicht sehr groß ist und eine stimulusspezifische Verlaufscharakteristik nach einer Mittelung erhalten bleibt. Zusätzlich werden lediglich zwei Faktoren zur BOLD Antwort untersucht (BOLD-Antwortamplitude und -latenz), die mit einem vereinfachten BOLD-Antwortmodell bestimmt werden können. Ein solches Modell wurde bereits durch Richter *et al.* [RSS⁺00] eingeführt und im Rahmen dieser Arbeit leicht modifiziert. Eine detaillierte Klassifikation von single trial BOLD-Antworten ist hiermit jedoch nicht möglich.

Aufbauend auf einer solchen Analyse können die extrahierten Parameter aus unterschiedlichen Hirnbereichen verglichen werden. So können Unterschiede im zeitlichen Einsetzen der BOLD-Antwort Hinweise auf eine zeitliche Abfolge einer kognitiven Verarbeitung sein.

Meist bestehen kognitive Aufgaben aus mehreren funktionellen Teilen. Zum Beispiel besteht eine motorische Bewegung aus einer Vorbereitung bzw. einem Entschluss zur Bewegung und aus der tatsächlichen Ausführung.

Im Vergleich zu hypothesenbasierten Analysemethoden, sollte der vorgestellte Algorithmus mit hMIC und Detektion der Aktivitätscluster eine geeignetere Datenbasis für eine Analyse zur BOLD-Antwortamplitude und -latenz zur Verfügung stellen.

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Nachteile der hypothesenbasierten Methoden hingewiesen, die sich gerade im Falle einer single trial Analyse als besonders problematisch darstellen (vgl. Kapitel 2.4.1). Dies sind insbesondere das räumliche Glätten der Daten, durch die die Verlaufscharakteristik der BOLD-Antwort stark beeinflusst wird, und die deutlich verringerte Sensitivität auf neuronale Aktivierungen, die zeitliche Verzögerungen zum modellierten Verlauf besitzen.

Die folgenden Kapitel befassen sich mit der Erstellung von geeigneten Simulationsdaten zur Validierung und Optimierung des vorgestellten Algorithmus.

KAPITEL 3

CLUSTERING SIMULIERTER fMRT-DATEN

In diesem Kapitel wird die Eignung des Algorithmus zum Clustering und der Detektion von funktionellen Gruppierungen von fMRT-Zeitreihen anhand simulierter Daten untersucht, die mit definierten Eigenschaften künstlich generiert werden. Anhand der erzielten Ergebnisse wird eine geeignete Wahl der Parameter der k nächsten Nachbarn zur MI Schätzung und der Clusterdetektionsparameter h_c , r_c und v_c getroffen.

Das Kapitel gliedert sich in zwei Abschnitte: Zunächst wird die Erstellung der Simulationsdaten beschrieben, deren Eigenschaften mit experimentell erfassten Daten vergleichbar sein sollten, damit eine spätere Analyse von experimentellen Daten ohne zusätzliche Parameteranpassungen erfolgen kann.

Daran anschließend werden die Clusterergebnisse an simulierten fMRT-Daten genutzt, um eine geeignete Wahl der notwendigen Parameter zu treffen und abschließend die Effizienz der Methode zu bewerten.

3.1. Generierung von simulierten fMRT-Daten

Ein fMRT-Datensatz besteht üblicherweise aus mehreren sequentiell akquirierten MRT-Volumenaufnahmen des Kopfes. Aus den einzelnen Volumenaufnahmen lassen sich Voxel-Zeitreihen extrahieren, in denen sich der BOLD-Effekt in Form von Intensitätsänderungen ausprägt (vgl. Kapitel 2.3.3). Eine Simulation von fMRT-Daten besteht zunächst in der Generierung von künstlichen fMRT Voxel-Zeitreihen. Eine simulierte Voxel-Zeitreihe ν setzt sich aus verschiedenen Intensitätswerten Z_n zu diskret erfassten Zeitpunkten $t_n = n \Delta t$, $n = 1, \dots, N$

zusammen, wobei N die Anzahl der Datenpunkte ist. Das Abtastintervall Δt entspricht dabei der Scanrepetitionzeit R_T . Die Intensitätswerte Z_n zu einer Voxel-Zeitreihe ν setzen sich aus einem konstanten Intensitätsoffset $O^{(\nu)}$, den simulierten Intensitätswerten der BOLD-Antwort Z_n^B und additivem Rauschen $\epsilon^{(\nu)}$ zusammen:

$$Z_n^{(\nu)} = O^{(\nu)} + Z_n^B + \epsilon_n^{(\nu)} . \quad (3.1)$$

In experimentell erfassten Daten stellen die unterschiedlichen Intensitätswerte eines Voxel die diskreten Intensitätswerte einer Voxel-Zeitreihe dar. Dadurch ist eine Voxel-Zeitreihe eindeutig mit einer Voxelposition innerhalb der fMRT-Volumendatensätze verknüpft. In Abhängigkeit von der Position ergibt sich jeweils ein unterschiedlicher Intensitätsoffset $O^{(\nu)}$, der sich am deutlichsten zwischen Voxel-Zeitreihen mit Position im und außerhalb des Gehirnvolumens unterscheidet.

Für die Simulationen wurde der Intensitätsoffset $O^{(\nu)}$ mittels eines experimentell erfassten Volumendatensatzes¹ mit $\mathcal{N} = 64 \times 64 \times 30$ Voxel bestimmt. In diesem Volumendatensatz besaß jedes Voxel $\mu = 1, \dots, \mathcal{N}$ einen Intensitätswert Z^μ . Für jede künstlich generierte Voxel-Zeitreihe ν wurde der Intensitätsoffset $O^{(\nu)} = Z^{(\mu)}|_{\mu=\nu}$ gewählt. Die räumliche Verteilung der Intensitätswerte innerhalb eines simulierten fMRT-Volumendatensatzes war damit mit einem experimentell erfassten vergleichbar. Die Anzahl der simulierten Voxel-Zeitreihen belief sich damit auf $\mathcal{N} = 64 \times 64 \times 30 = 122880$, die sowohl im, als auch außerhalb des Gehirnvolumens liegende Voxel-Zeitreihen umfasste. In Hinblick auf eine Analyse experimentell erfasster Daten wurden lediglich die Voxelzeitreihen verwendet, deren Position im Gehirnvolumen liegen. Nur diese können Aktivitätsinformation in Form von BOLD-Antworten beinhalten und bestanden aus den Voxeln ν mit $O^{(\nu)} > 300$.² Zusätzlich wurden die Voxel aus acht Schichten nicht berücksichtigt, die zwar Intensitätswerte mit $O^{(\nu)} > 300$ besaßen, jedoch keine relevanten anatomischen Gehirnareale abdeckten. Durch die Einschränkung der Gesamtvoxelanzahl auf eine Untermenge von relevanten Voxel verminderte sich die Voxelanzahl, die in der Analyse der Simulationsdaten berücksichtigt wurden, von 122880 auf $\mathcal{N} = 20726$.

Die Werte für Z_n^B wurden über eine Faltung von hämodynamischer Antwortfunktion (HRF) mit einer Stimulus-Rechteckfunktion generiert (vgl. Kapitel 2.3.3). Die HRF wird in Anlehnung an das Verfahren der Analysesoftware SPM durch eine Summe von Gammafunktionen $\Gamma(f_p)$ bzw. ihrer Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (GPDF) $f(x)$ (vgl. [EHP93]) modelliert:

$$f(x) = \frac{l f_p x^{(f_p-1)} e^{-lx}}{\Gamma(f_p)} . \quad (3.2)$$

¹ Der Volumendatensatz entstammt einem fMRT Experiment, in dem Lernprozesse an einem männlichen Probanden untersucht wurden. Er wurde durch eine EPI-Sequenz mit einem Siemens Tomographen mit 1,5 T akquiriert und von der Life&Brain GmbH zur Verfügung gestellt.

² Eine Analyse unterschiedlicher experimenteller fMRT-Daten führte zur Wahl des Schwellenwertes von $O^{(\nu)} > 300$ zur Unterscheidung zwischen Voxel-Zeitreihen mit Position innerhalb und außerhalb des Gehirnvolumens (vgl. Anhang A.1).

Mit : x = Wahrscheinlichkeitsvariable ($0, \dots, \infty$)

f_p = Formparameter ($f_p > 0$)

l = Skalierungsparameter ($l > 0$)

In der Analysesoftware SPM werden grundsätzlich zwei Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen genutzt, um eine HRF zu generieren. Im Gegensatz dazu wurde hier eine weitere, dritte hinzugefügt, um einen *initial dip* [HLU97, YVA⁺00] zu simulieren. Die diskreten Werte der HRF wurden mit einem 16-fachen Oversampling generiert und sind mit $\eta = 1, \dots, 16g$ gegeben durch:

$$f_{\eta}^{\text{HRF}} = \sum_{i=1}^3 (-1)^i \frac{l_i^{f_{p,i}} (\eta)^{(f_{p,i}-1)} e^{-l_i \eta}}{\Gamma(f_{p,i})} a_i \quad . \quad (3.3)$$

Zur Generierung der HRF werden folgende Parameterwerte genutzt: Anzahl diskreter Funktionswerte ohne Oversampling $g=32$, Skalierungsparameter $l_1 = l_2 = l_3 = 0,012$, Formparameter $f_{p1}=16$, $f_{p2}=6$, $f_{p3}=2$ und Amplitudenskalierungsfaktoren $a_1=1/4$, $a_2=1$, $a_3=1/20$. Durch die Faktoren a_i wird die Amplitude des undershoot ($i = 1$) und initial dip ($i = 3$) in Relation zum positiven Peak der HRF skaliert ($i = 2$). Die Funktionsverläufe der einzelnen GPDFs und der HRF als Summe sind in Abbildung 3.1 dargestellt.

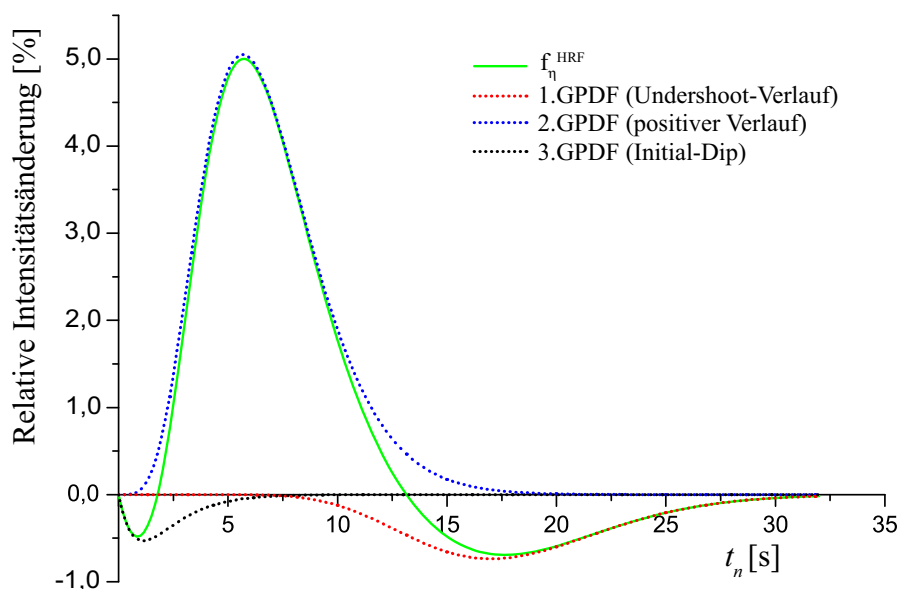


Abbildung 3.1.: Modellerter Funktionsverlauf der hämodynamischen Antwortfunktion f_{η}^{HRF} und drei Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der Gammafunktion (GPDF). Modellierung aus der Summe von drei Gammafunktionen mit $\Delta t=1$ s und $t_n = \frac{\eta}{16} \cdot \Delta t$

Die Werte für Z_n^B ergeben sich aus einem 16-fachen downsampling des Funktionsergebnisses einer diskreten Faltung von Stimulusfunktion f_{η}^{stim} und der HRF f_{η}^{HRF} . Als Stimulusfunktion f_{η}^{stim} wurde eine Funktion gewählt, die zu den diskreten Werten $\eta=\eta_{\text{on}}$ gleich 1 und sonst

gleich 0 ist. Sie wird für die gesamte simulierte Experimentdauer generiert und besitzt durch ein 16-faches Oversampling $\eta = 1, \dots, 16N$ diskrete Zeitreihenwerte. Die relative Signaländerung $\Delta Z^{(\nu)} = \frac{Z_{\max}^B - O^{(\nu)}}{O^{(\nu)}}$ (mit Z_{\max}^B Peakamplitude der BOLD-Antwort) wurde durch eine Reskalierung der Komponenten der BOLD-Antwort Z_n^B realisiert und für alle Simulationen auf $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$ gesetzt. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) kontrolliert die Größe der Rauschwerte $\epsilon_n^{(\nu)}$ und ist über die Varianz der reskalierten BOLD-Antwort σ_B^2 und die Varianz des Rauschens σ_N^2 definiert:

$$\text{SNR} = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_N^2} . \quad (3.4)$$

In den Simulationen wurden zwei verschiedene Rauschtypen verwendet. Diese bestanden zum einen aus gaussverteiltem weißem und zum anderen aus einer Superposition aus weißem und isospektralem Rauschen [PW98, dvFD08]. Beim letzteren wurde weißes Rauschen mit geringer Amplitude (SNR=0,1) zu einem phasenrandomisierten Surrogat [TEL⁺92] der BOLD-Antwort addiert, welches näherungsweise das gleiche Leistungsspektrum wie die rauschfreie BOLD-Antwort aufwies. Dieser Typ wird im Folgenden als isospektrales Rauschen bezeichnet.

Zur Abfolge der BOLD-Antworten in einer fMRT-Voxelzeitreihe wurde ein Blockdesignexperiment simuliert. Die Werte für η_{on} ergaben sich zu $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, wodurch zu jedem 25.ten Abtastwert der simulierten Voxel-Zeitreihe eine BOLD-Antwort modelliert wurde. Für alle simulierten Voxel-Zeitreihen wurde $\Delta t = 1s$ verwendet. Exemplarisch ist in Abbildung 3.2 eine simulierte Voxel-Zeitreihe mit $N = 256$ und überlagertem weißem Rauschen (SNR=0,5) dargestellt.

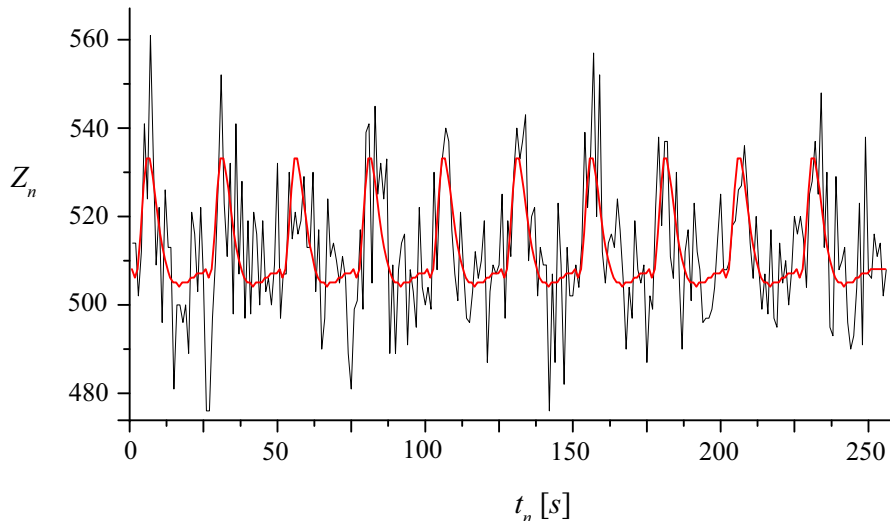


Abbildung 3.2.: Simulierte fMRT Voxel-Zeitreihe mit Modellierungsparametern $N=256$, $O^{(\nu)}=514$, $\Delta t = 1s$, $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, weißes Rauschen (SNR=0,5). Der Funktionsverlauf für Z_n^B ist zusätzlich dargestellt (rot).

Zur Unterscheidung zwischen Voxel-Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation wurden Voxel-Zeitreihen mit ($Z_B \neq 0$) und ohne ($Z_B \equiv 0$) BOLD-Antworten generiert. In den meisten Simulationen lagen 135 Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation vor, die in fünf würfelförmigen Blöcken zu je 27 Voxel zusammengefasst wurden. Jeder Block bestand aus $3 \times 3 \times 3$ Voxel in x -, y -, und z -Richtung. Die Positionen der Blöcke in den Simulationsdaten sind in Abbildung 3.3 dargestellt und wurden willkürlich innerhalb des Gehirnvolumens gewählt. Sofern es in einigen Simulationen Abweichungen von diesem Simulationsaufbau gibt, wird dies detailliert beschrieben.

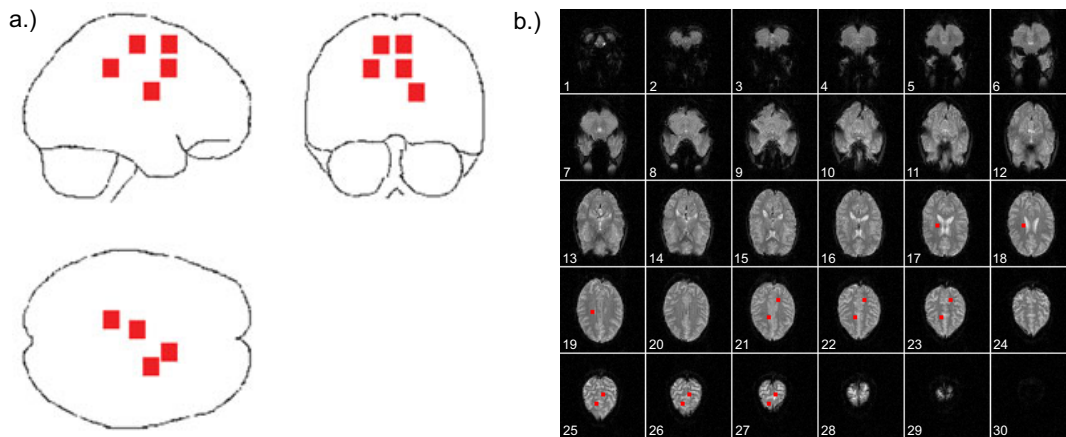


Abbildung 3.3.: Positionen der Voxel mit simulierter Aktivitätsinformation in Form von simulierten BOLD-Antworten in den zugehörigen Zeitreihen (rot hervorgehoben) in a.) einer gläsernen Gehirnsicht und b.) den einzelnen Schichten. Die Voxel mit Aktivitätsinformation wurden in fünf würfelförmige Blöcke zu je $3 \times 3 \times 3$ Voxel angeordnet.

Alle übrigen Zeitreihen wurden ohne Aktivitätsinformation ($Z^B \equiv 0$) generiert. Das Rauschen dieser Zeitreihen wurde über die mittlere Varianz $\overline{\sigma_N^2}$ aller Zeitreihen mit Aktivitätsinformation ($Z^B \neq 0$) kontrolliert, indem additives Rauschen des gleichen Typs und der mittleren Varianz $\overline{\sigma_N^2}$ erstellt wurde.

Zur Bestimmung des zu untersuchenden SNR-Bereichs diente zunächst eine Abschätzung anhand experimentell ermittelter Daten, welches im folgenden Kapitel beschrieben wird.

3.1.1. Abschätzung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses in experimentellen Daten

Der SNR-Bereich für simulierte Voxel-Zeitreihen wurde so gewählt, dass er zum einen mit dem experimentell erfasster Daten vergleichbar ist und zum anderen zur Untersuchung der Grenzen des Verfahrens dient.

Eine exakte Bestimmung des SNR in experimentell erfassten Daten war jedoch nicht möglich, da Z_B und damit σ_B^2 unbekannt waren. Für eine Abschätzung von σ_B^2 wurde die Varianz

$\sigma_{(1)}^2$) einer simulierten Voxel-Zeitreihe mit folgenden Parametern genutzt: N =Anzahl der Volumendatensätze der analysierten Daten eines fMRT-Experimentes, $\Delta Z^{(1)}=5\%$, $\Delta t = R_T$ der experimentellen Daten, $\epsilon^{(1)} \equiv 0$, $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod ((16N) \div (10))) = 0\}$ ³. Die simulierte Voxel-Zeitreihe enthielt damit, über die gesamte Experimentdauer verteilt, stets zehn Bold-Antworten. Der Intensitätsoffset $O^{(1)}$ wurde gleich $\overline{Z_{\text{Brain}}}$ der Voxel $V_{\text{Brain}} = \{V^{(\nu)} \mid \overline{Z^{(\nu)}} > 300\}$ gesetzt und entsprach somit einer durchschnittlichen Intensität der Voxel-Zeitreihen mit Position im Gehirnvolumen (vgl. Kapitel 3.1). Durch die mittlere Varianz $\overline{\sigma_{\text{Brain}}^2}$ der Voxel-Zeitreihen im Gehirnvolumen konnte nun das SNR über die Formel $\text{SNR}_{\approx} = \sigma_{(1)}^2 / \overline{\sigma_{\text{Brain}}^2}$ pro fMRT-Experiment abgeschätzt werden.

Um ein größeres Spektrum an möglichen feldstärkespezifischen Intensitätswerten abzudecken, wurden zehn verschiedene fMRT-Datensätze analysiert, die mit Tomographen eines Herstellers (Siemens) und unterschiedlichen Feldstärken (1,5 T, 2 T und 3 T) unter der Anwendung von sechs verschiedenen Experimentdesigns (sowohl Block- als auch Event-Related Design) akquiriert wurden.⁴ In Tabelle 3.1 sind die Ergebnisse der SNR-Abschätzung pro Datensatz angegeben.

Datensatz	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Nr.6	Nr.7	Nr.8	Nr.9	Nr.10
SNR_{\approx}	0,15	0,14	0,29	0,18	0,73	0,20	0,18	0,11	0,29	0,53

Tabelle 3.1.: SNR Abschätzung von zehn experimentell ermittelten Datensätzen.

Nach Tabelle 3.1 decken die geschätzten SNR-Werte SNR_{\approx} einen Bereich von $0,11 \leq \text{SNR}_{\approx} \leq 0,73$ ab. Um die Grenzen und die Effizienz des Clusteralgorithmus unter verschieden hohem Rauscheinfluss zu analysieren, wurde ein erweiterter Bereich von $0,1 \leq \text{SNR} \leq 1$ verwendet.

3.2. Bestimmung der Parameter des Clusteralgorithmus

In Kapitel 2.5.1 wurde der Parameter der k nächsten Nachbarn zur MI Abschätzung und in Kapitel 2.5.4 die Clusterhierarchiehöhe h_c , der räumliche Schwellenwertparameter r_c und die maximale Voxelanzahl v_c zur Aktivitätsclusterdetektion eingeführt. Anhand der Simulationsdaten soll nun eine Abschätzung geeigneter Parameterwerte erfolgen.

Im folgenden Kapitel wird zunächst eine geeignete Wahl für die k nächsten Nachbarn zur MI Berechnung getroffen, mit dem eine maximale Unterscheidbarkeit zwischen Voxel-Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation möglich ist. Daran anschließend werden Untersuchungen zur Wahl der Detektionsparameter h_c , r_c und v_c anhand der in Kapitel 3.1 vorgestellten Simulationsdaten durchgeführt ($N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) =$

³ Der Operator \div steht für eine ganzzahlige Division.

⁴ Die Daten wurden von der Life&Brain GmbH zur Verfügung gestellt. Zudem ist ein weiterer Datensatz online abrufbar unter <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/> (27.08.2010)

0}). Neben den beschriebenen 135 Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation werden pro $\text{SNR} \in \{0, 1; 0, 2; \dots; 1\}$ und Rauschtyp (weiß, isospektral) jeweils fünf Realisationen einer fMRT-Datensimulation erstellt. Die fünf Realisationen unterscheiden sich in einer neuen Generierung des Rauschens mit jeweils gleichen Parameterwerten.

3.2.1. k nächste Nachbarn zur MI-Schätzung

Die Schätzung der MI mit Hilfe der vorgestellten Methode (vgl. Kapitel 2.5.1) benötigt die Angabe des Parameters der k nächsten Nachbarn. Kraskov *et al.* zeigten, dass die Wahl von k den statistischen und systematischen Fehler der Berechnung beeinflusst [KSG04]. Hohe Werte von k führen zu einem geringeren statistischen Fehler wohingegen kleine Werte den systematischen Fehler minimieren.

Zur Bestimmung eines geeigneten Parameterwertes zur Nutzung als Distanz- bzw. Ähnlichkeitsmaß zwischen fMRT Voxel-Zeitreihen muss das Verhalten des MI-Schätzers unter Variation von k analysiert werden. Als geeignet stellt sich der Wert für k dar, bei dem die Ergebnisse der MI Schätzung eine größtmögliche Unterscheidbarkeit zwischen Voxel-Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation erlauben. Desweiteren sollten die Ergebnisse der Schätzung keinen hohen Einfluss von systematischen oder statistischen Fehlern zeigen.

Zur Untersuchung einer maximalen Unterscheidbarkeit zwischen Voxel-Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation wurden folgende zwei Bedingungen betrachtet:

S_1 : Berechnung der MI zwischen zwei simulierten Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation unter Variation von N, k , Rauschtyp und SNR.

S_2 : Berechnung der MI zwischen einer simulierten Voxel-Zeitreihe mit und einer ohne Aktivitätsinformation unter Variation von N, k , Rauschtyp und SNR.

Die MI zu S_1 ($I^{(S_1)}$) sollte durch die Verwendung ähnlicher Zeitreihen hohe Werte ergeben. Im Gegensatz dazu sollte die MI zu S_2 sehr kleine Werte mit $I^{(S_2)} \approx 0$ ergeben, da die untersuchten Zeitreihen sehr unähnlich zueinander sind. Eine geeignete Wahl für k stellt der Wert dar, unter dem $\Delta I = I^{(S_1)} - I^{(S_2)}$ maximal wird.

Zu den Bedingungen S_1 und S_2 war es nicht notwendig ein gesamtes fMRT-Experiment mit Informationen über die räumlichen Positionen der Voxel im Volumendatensatz zu generieren. Vielmehr genügte es, für jede Berechnung der MI zwei simulierte fMRT-Zeitreihen zu generieren, die in Abhängigkeit der Untersuchungsbedingung entweder beide (S_1) oder nur eine mit Aktivitätsinformation (S_2) erstellt wurden.

Der zeitreihenspezifische Intensitätsoffset $O^{(\nu)}$ wurde in diesem Fall nicht über einen experimentellen Volumendatensatz definiert, sondern mittels gaußverteilter Zufallszahlen mit Werten von $O^{(\nu)} = 599 \pm 238$ generiert. Der Wertebereich wurde über eine Analyse von zehn experimentell erfassten fMRT-Datensätzen abgeschätzt.⁵ Für die simulierten Zeitreihen wurden folgende

⁵ Eine detaillierte Beschreibung zur Bestimmung des Wertebereiches von $O^{(\nu)}$ befindet sich im Anhang A.1.

Parameter verwendet: $N \in \{32, 64, 128, 256, 512, 1024\}$, $\Delta t = 1s$, $\Delta Z^{(\nu)} = 5\%$, $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, $\text{SNR} \in \{0, 1; 0, 11; \dots; 1\}$, weißes und isospektrales Rauschen. In S_2 wurde die Rauschamplitude der Zeitreihe ohne Aktivitätsinformation mit Hilfe der Varianz des Rauschens σ_N^2 der Zeitreihe mit Aktivitätsinformation kontrolliert, indem Rauschen des gleichen Typs und der Varianz σ_N^2 der Zeitreihe ohne Aktivitätsinformation aufaddiert wurde. Bevor die MI von zwei simulierten Zeitreihen berechnet wurde, musste folgende Vorsichtsmaßnahme ergriffen werden: Sowohl die simulierten als auch die experimentell ermittelten Daten decken nur einen relativ kleinen Wertebereich ab (Ganzzahlen mit $0, \dots, 2000$). Dadurch war es möglich, dass innerhalb der zwei untersuchten Zeitreihen identische Zahlenwerte auftreten konnten. Somit wären die Werte für $n_x(i)$ und $n_y(i)$ nicht mehr einmalig und die Annahme von kontinuierlich verteilten Werten wäre verletzt (vgl. Kapitel 2.5.1). Dies könnte zu Ergebnissen führen, die sich vom theoretisch zu erwartenden Wert stark unterscheiden können. Kraskov *et al.* zeigten, dass eine Lösung dieses Problems darin besteht, Zufallswerte mit sehr kleiner Amplitude (Werte in der Größenordnung von 10^{-8}) jedem der Zeitreihenwerten aufzuaddieren, wodurch die Einmaligkeit der Werte meist garantiert werden kann [KSG04].

Sowohl zu S_1 als auch S_2 wurden zwischen zwei Zeitreihen mit gleicher Datenpunktzahl N und Rauschtyp die MI unter Variation von $k \in \{1, 2, \dots, 20\}$ und SNR über 1000 Realisationen berechnet. Die unterschiedlichen Realisationen wurden unter Beibehaltung aller Parameter und neu generiertem Rauschen erstellt. Die durchschnittliche Unterscheidbarkeit $\overline{\Delta I} = \overline{I^{(S_1)}} - \overline{I^{(S_2)}}$ wurde über die Mittelwerte $\overline{I^{(S_1)}}$ zu S_1 und $\overline{I^{(S_2)}}$ zu S_2 sowie die Differenz der zugehörigen Standardabweichungen $\Delta\sigma_I = \sigma_I^{(S_1)} - \sigma_I^{(S_2)}$ berechnet. Die Werte für $\overline{\Delta I}$ und $\Delta\sigma_I$ in Abhängigkeit von k und SNR sind für $N=256$ und weißes Rauschen in Abbildung 3.4 dargestellt. Die Abbildungen der Ergebnisse aller anderen Parameterkombinationen sind im Anhang A.3 zu finden.

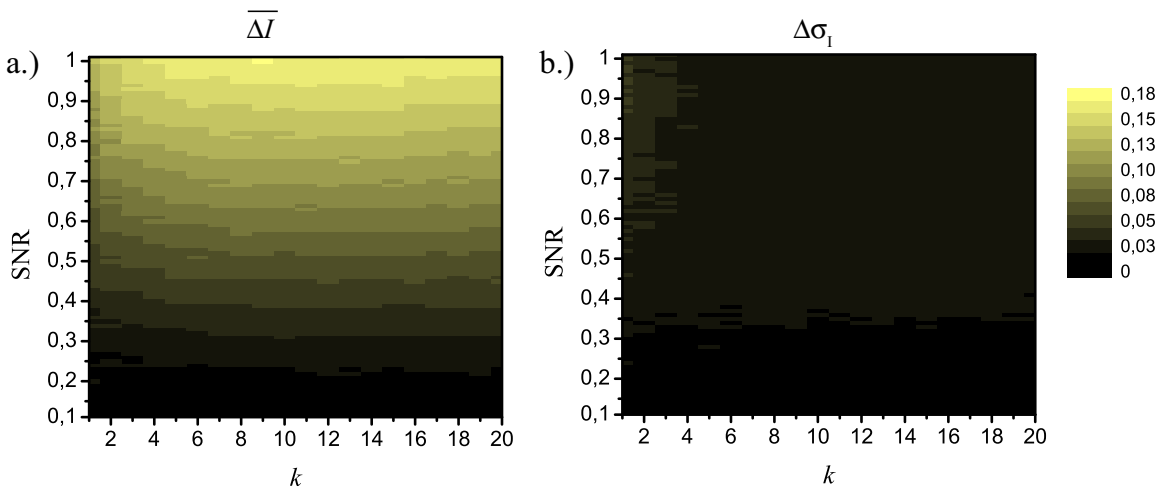


Abbildung 3.4.: a.) Durchschnittliche Unterscheidbarkeit $\overline{\Delta I}$ in Abhängigkeit von k und SNR.

b.) Differenz der Standardabweichungen $\Delta\sigma_I$ in Abhängigkeit von k und SNR ($N=256$; weißes Rauschen).

Die Differenzen der Standardabweichungen $\Delta\sigma_1$ sind insgesamt sehr klein und zeigen, dass die MI keine unterschiedliche Variabilität in der Berechnung zwischen ähnlichen (S_1) und unähnlichen Zeitreihen (S_2) aufweist. Im Gegensatz dazu zeigt $\overline{\Delta I}$ eine starke Abhängigkeit vom SNR und eine weniger starke von k . Für den Bereich $k \leq 4$ sind geringe Werte für $\overline{\Delta I}$ auszumachen, da hier $\overline{I^{(S_2)}}$ deutlich höhere Werte annahm als mit $k > 4$. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Kraskov *et al.*, die einen größeren statistischen Fehler für kleine k zeigen. Zwar nimmt der statistische Fehler mit größerem N leicht ab, dennoch wurde der Bereich $k < 4$ zur Verwendung in einem hierarchischen Clustering ausgeschlossen. Die entsprechenden Werte für isospektrales Rauschen zeigen qualitativ das gleiche Verhalten und führten zum gleichen Ausschluß für den Bereich $k \leq 4$.

Für gegebene Datenpunktanzahl N , SNR und Rauschtyp ist es möglich, eine passende Wahl für k zu treffen. Diese ergibt sich aus dem $k = k_{max}$, unter dem der maximale Wert für $\overline{\Delta I}$ eingenommen wird. In Hinblick auf eine Analyse von experimentell erfassten Daten, für die weder Rauschtyp noch SNR bekannt sind, ist es jedoch sinnvoll, das k zu bestimmen, welches für alle untersuchten SNR und Rauschtypen durchschnittlich am besten geeignet ist.

Der Wert konnte über den Mittelwert $\overline{k_{max}}$ aller berechneten Parameterkombinationen ermittelt werden und ergab $\overline{k_{max}} = 6,48$. Somit wurde $k=6$ als geeigneter Parameter angesehen und für alle folgenden Berechnungen verwendet. Eine andere Wahl mit $k > 6$ kann für eine große Datenpunktanzahl N ebenfalls sinnvoll sein, um den statistischen Fehler weiter zu minimieren. Dies kann jedoch zu einem größeren systematischen Fehler führen. Es muss stets der Einfluss beider Fehler abgewägt werden. Es wurde mit $k = 6$ ein Wert gewählt, der sowohl den statistischen als auch systematischen Fehler gering hält und im Durchschnitt für alle SNR und Rauschtypen gleich gut geeignet ist.

Um Aussagen über die Grenzen des Verfahrens bei geringem SNR zu tätigen, wurde $\overline{\Delta I}$ für alle N , Rauschtypen und $k=6$ in Abhängigkeit des SNR ermittelt (vgl. Abbildung 3.5). Eine Unterscheidung zwischen S_1 und S_2 ist nur für $\overline{\Delta I} > 0$ möglich. Die durchschnittliche Unterscheidbarkeit $\overline{\Delta I}$ nimmt mit kleinerem SNR monoton ab und zeigt für $\text{SNR} < 0,2$ unter Berücksichtigung der Standardabweichung $\Delta\sigma_1$ kaum noch von Null zu unterscheidende Werte. Da eine erfolgreiche Unterscheidbarkeit maßgeblich für die Qualität des Clustering ist, ist es wichtig, dass ein hohes SNR in den Daten vorliegt.

Aus diesem Grunde werden in Kapitel 3.2.2 weitere Maßnahmen zur Erhöhung des SNR vorgestellt. Neben der Abnahme von $\overline{\Delta I}$ ist eine gleichzeitige Abnahme der Fehler auffallend. Der Grund dafür kann darin gefunden werden, dass für zwei statistisch unabhängige Zufallsvariablen X und Y $I(X, Y) = 0$ gilt. Somit zeigen die Ergebnisse zur Berechnung der MI für niedrigeres SNR, unter dem die simulierten Zeitreihen immer unähnlicher zueinander werden, immer geringere Schwankungen und konvergieren zu $\overline{\Delta I} = 0$ mit $\Delta\sigma_1 = 0$. Diese Ergebnisse bestätigen ebenfalls die Beobachtungen von Kraskov *et al.* [KSG04].

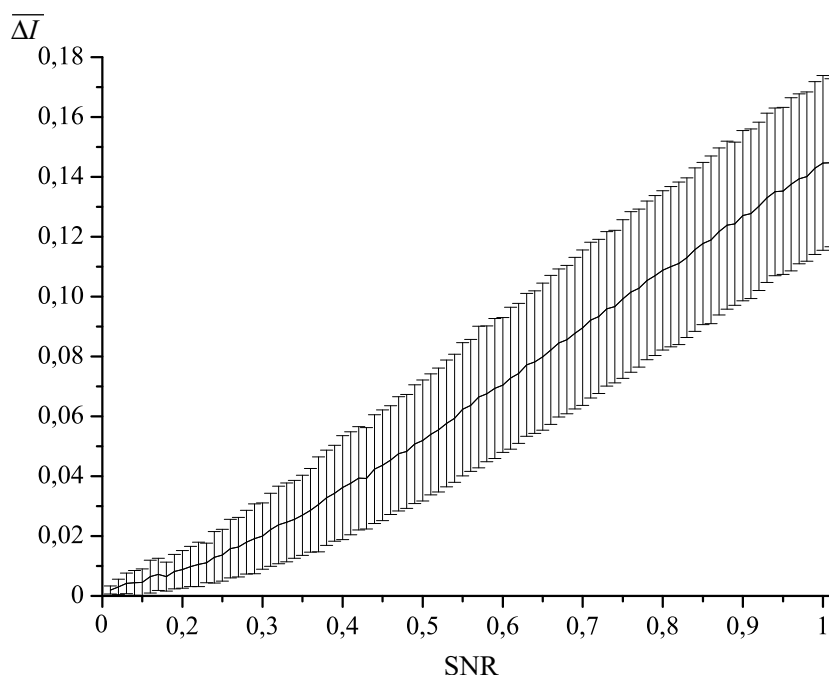


Abbildung 3.5.: Durchschnittliche Unterscheidbarkeit $\overline{\Delta I}$ in Abhängigkeit vom SNR für $k=6$ und alle untersuchten N sowie Rauschtypen. Sowohl die Werte als auch deren Fehler nehmen mit geringerem SNR ab.

3.2.2. Abschätzung der Parameterwerte zur Aktivitätsclusterdetektion

Im vorherigen Kapitel wurde ein geeigneter Wert für den Parameter der k nächsten Nachbarn für eine Analyse von fMRT-Zeitreihen mittels MI ermittelt. Nun kann mit Hilfe der MI eine Ähnlichkeitshierarchie für simulierte fMRT-Zeitreihen berechnet werden. Dies geschieht über den in Kapitel 2.5.2 vorgestellten hMIC Algorithmus, dessen Ergebnis in der Form eines Dendrogramms dargestellt werden kann.

In diesem Kapitel sollen geeignete Werte für die Parameter h_c , r_c und v_c für eine Aktivitätsclusterdetektion auf Basis von Dendrogrammen bestimmt werden. Zunächst erfolgen theoretische Überlegungen und Parameterabschätzungen anhand simulierter fMRT-Daten.

Jedes Astende des Dendrogramms repräsentiert genau eine Voxel-Zeitreihe und ist damit exakt mit einem Voxel im Volumendatensatz verknüpft. In einer Aktivitätsclusterdetektion werden pro Dendrogramm diejenigen Voxel zu einem Aktivitätscluster A zusammengefasst, die sowohl benachbarte Strukturen im Dendrogramm bilden als auch räumlich im Volumendatensatz benachbart vorliegen.

Dazu wurde folgendes Verfahren angewendet: Zu einem Astende i mit verknüpftem Voxel $V_{i,0}$ wird ein Teilbereich im Dendrogramm durch den Parameter h_c festgelegt. Zwischen dem Voxel $V_{i,0}$ und den Voxeln $V_{i,j \neq 0}$, die sich in diesem Teilbereich befinden, werden die euklidischen Abstände $d(V_{i,0}, V_{i,j \neq 0})$ zwischen den Voxelpositionen im fMRT-Volumendatensatz berechnet.

Damit wird mit dem Parameter h_c die Größe des Teilbereiches bzw. der Grad der Ähnlichkeit der Voxel-Zeitreihen vorgegeben, für die eine räumliche Abstandsanalyse der Voxelpositionen durchgeführt wird. Für den Startvoxelcluster $C^{(i)}$ zum Startvoxel $V_{i,0}$ gilt:

$$C^{(i)} = \{V \mid d(V_{i,0}, V_{i,j}(h_c)) < r_c\} . \quad (3.5)$$

Er besteht damit aus der Menge aller Voxel $V_{i,j}$, die einen Voxelabstand $d(V_{i,0}, V_{i,j}(h_c)) < r_c$ zum Startvoxel $V_{i,0}$ aufweisen. Ein Aktivitätscluster $A^{(i)}$ zum Startvoxel $V_{i,0}$ ist nun definiert über:

$$A^{(i)} = \begin{cases} C^{(i)} & \text{falls } |C^{(i)}| \geq v_c \\ \emptyset & \text{sonst} \end{cases}$$

Die Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ genügen allen Clusterbedingungen und es gilt:

$$A^{(\mu)} = \{A^{(i)} \mid A^{(i)} \neq \emptyset\} . \quad (3.6)$$

Die Vorgehensweise wurde für alle Astenden $i = 1, \dots, \mathcal{N}$ des Dendrogramms durchgeführt, sodass jedes Astende bzw. Voxel der Ausgangspunkt zu einem Aktivitätscluster sein kann. Dies bedeutet, dass das gleiche Voxel, welches in dem einen Fall als Startvoxel genutzt wurde, Mitglied in einem Aktivitätscluster eines anderen Startvoxel sein kann. Daher kann ein Voxel zwar Mitglied von mehreren Aktivitätsclustern sein, jedoch nur einmal als Startvoxel dienen. Im Folgenden wurde mit Hilfe von Simulationsdaten ein Verfahren zur Abschätzung von h_c abgeleitet und geeignete Werte für die Parameter r_c und v_c abgeschätzt.

Clusterhierarchiehöhe h_c

In einer Aktivitätsclusterdetektion werden Teilbereiche des Dendrogramms gesucht, die der Aktivitätsclusterbedingung genügen und damit als neuronal „aktiviert“ klassifiziert werden. Prinzipiell ist eine solche Detektion keine einfache Aufgabe und das vorgestellte Verfahren stellt eine von vielen Möglichkeiten dar. Bis heute gibt es keine einheitlich akzeptierte Methode. Alle Verfahren zur Klassifikation von Dendrogrammstrukturen benötigen ein Abschneide- bzw. Schwellenwertkriterium zur Unterteilung in relevante Unterstrukturen. In Kapitel 2.5.4 wurde bereits das Verfahren des Clusterschnittes vorgestellt, in dem der Schwellenwert durch die Hierarchiehöhe h des Clusterschnittes definiert ist. Die Definition eines Schwellenwertes ist nicht trivial und es gibt Hinweise, dass die Wahl auf Basis des Absolutwertes von h nicht ideal sein muss [Gor87].

In Kapitel 2.5.4 wurde die Clusterhierarchiehöhe h_c als Schwellenwert eingeführt. Er ist nicht global für das gesamte Dendrogramm definiert, sondern bestimmt vielmehr für jedes Astende $i \in \{1, \dots, \mathcal{N}\}$ eine individuelle Hierarchiehöhe $h_c^{(i)}$. Sie bestimmt einen zusammenhängenden

Teilbereich des Dendrogramms zum Astende i , der sich aus dem Teilbaum unterhalb des inneren Knotens $K_{hc}^{(i)}$ auf der Clusterhierarchiehöhe $h_c^{(i)}$ ergibt. Innerhalb dieses Teilbaumes befinden sich l Astenden, die die Voxelauswahl zur Abstandsanalyse darstellen. Der Knoten $K_{hc}^{(i)}$ liegt auf dem kürzesten Pfad vom Astende i zur Baumwurzel des Dendrogramms und kann für jedes Astende unterschiedlich sein.

Zur Definition eines einheitlichen Parameterwertes für alle Astenden wurde der Knotenparameter q eingeführt. Mit ihm ist es möglich, den inneren Knoten $K_{hc}^{(i)}$ für jedes Astende i zu bestimmen, ohne die Clusterhierarchiehöhe $h_c^{(i)}$ selbst zu kennen. Er entspricht der Anzahl der inneren Knoten, die auf dem kürzesten Pfad vom Astende i zur Baumwurzel des Dendrogramms bis inklusive $K_{hc}^{(i)}$ überschritten werden. Über den Knotenparameter q wird ein Schwellenwert eingeführt, der für alle Astenden den gleichen Wert besitzt und keine Angabe einer absoluten Hierarchiehöhe bedarf.

Der Teilbaum unterhalb $K_{hc}^{(i)}$ enthält mit dem Astende i insgesamt l Astenden. Sie repräsentieren die Voxel $V_{i,j}$ ($j = 0, \dots, l - 1$). Eine räumliche Abstandsanalyse wurde jeweils zwischen dem Startvoxel $V_{i,0}$ zum Astende i und den Voxeln $V_{i,j \neq 0}$ durchgeführt. Der Knotenparameter q definiert die Größe des Teilbereiches im Dendrogramm und damit den Grad der Ähnlichkeit von $V_{i,0}$ zu den Voxeln $V_{i,j \neq 0}$.

Eine geeignete Wahl von q ist daher aus folgenden Gründen wichtig: Eine zu große Wahl von q definiert eine große Anzahl von Voxel $V_{i,j}$, von denen viele im Dendrogramm eine große Entfernung⁶ zum Startvoxel $V_{i,0}$ aufweisen und damit wenig Ähnlichkeit zu diesem besitzen. Alle $V_{i,j \neq 0}$ werden jedoch in einer folgenden räumlichen Abstandsanalyse im fMRT-Volumendatensatz berücksichtigt. Mit steigender Anzahl der Voxel $V_{i,j}$ steigt die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb der Voxel $V_{i,j \neq 0}$ auch räumlich benachbarte zum Startvoxel $V_{i,0}$ enthalten sind, ohne dass sie große Ähnlichkeit im Sinne von hohen Werten für die MI zu $V_{i,0}$ besitzen müssen. Für sie ist dennoch die Bedingung zur Bildung eines Aktivitätsclusters erfüllt, in der überprüft wird, ob irgendein Voxel der $V_{i,j \neq 0}$ auch räumlich benachbart zu $V_{i,0}$ ist.

Trotz der Erfüllung der Aktivitätsclusterbedingung ist dies eine Fehldetektion, da die Bildung des Aktivitätsclusters vorrangiger durch den räumlichen Abstand im fMRT-Volumendatensatz als durch die gemeinsame Ähnlichkeit beeinflusst wird. Wird dagegen ein zu kleines q gewählt, besteht die Gefahr, dass Zeitreihen, obwohl sie einen hohen Wert für die MI mit der Zeitreihe des Startvoxel aufweisen, in einer räumlichen Abstandsanalyse unberücksichtigt bleiben, weil sie sich nicht mehr im untersuchten Teilbereich des Dendrogramms befinden. Liegen diese unberücksichtigten Voxel zudem in direkter räumlicher Nachbarschaft zum Startvoxel, bleiben sie fälschlicherweise unberücksichtigt und es wird kein Aktivitätscluster gebildet. Auch dies wäre eine Fehldetektion im Sinne von keiner Detektion eines vorhandenen Aktivitätsclusters. Schwach ausgeprägte Ähnlichkeiten und geringes SNR der Daten vergrößern die Entfernung

⁶ Entfernungen im Dendrogramm werden stets im Sinne des Pfadunterschiedes PD bemessen (vgl. Kapitel 2.5.3).

der Zeitreihen im Dendrogramm. Um diese Zeitreihen dennoch in einer räumlichen Abstandsanalyse zu berücksichtigen, muss der Teilbereich im Dendrogramm bzw. q entsprechend groß gewählt werden. Allgemein sollte die Wahl für q so ausfallen, dass keine Fehldetektionen auftreten. Ein Verfahren zur automatisierten Wahl von q durch eine Analyse des Dendrogramms und durchschnittliche Abstände im Volumendatensatz wird im Folgenden beschrieben.

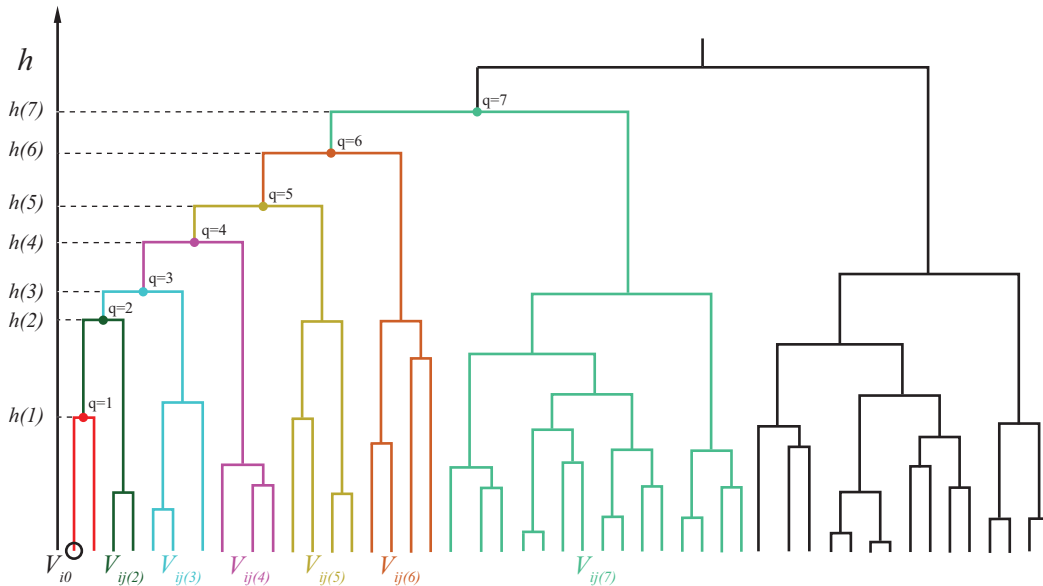


Abbildung 3.6.: Bestimmung der Voxel $V_{i,j(q)}$ in Abhängigkeit von q . Die Voxel $V_{i,j(q)}$ ergeben sich aus den Voxeln, die zu der untersuchten Teilstruktur durch das nächst größere q neu hinzukommen (farblich hervorgehoben).

Der Knotenparameter q muss daten- bzw. dendrogrammabhängig gewählt werden, da sich die Dendrogramme von verschiedenen fMRT-Datensätzen stark unterscheiden können. Dazu wurde untersucht, wie sich die räumlichen Abstände⁷ $d(V_{i,0}, V_{i,j(q)})$ ($i = 1, \dots, \mathcal{N}; j = 1, \dots, l - 1$) in Abhängigkeit von q verändern. Die Voxel $V_{i,j(q)}$ entsprechen den Voxeln, die der vorhandenen Teilstruktur mit $q - 1$ durch Erhöhung auf q der Dendrogrammteilstruktur neu zugeteilt werden (vgl. Abbildung 3.6). Damit ist j eine Funktion von q . Das Verfahren ermöglicht es, die Änderungen in den räumlichen Abständen durch eine Erhöhung von q zu analysieren. Die räumlichen Abstände $d(V_{i,0}, V_{i,j(q) \neq 0})$ sollten in Abhängigkeit von q und davon, ob die untersuchten Voxel einen Aktivitätscluster darstellen, unterschiedliche Charakteristika aufzeigen: Stellen die Voxel keinen Aktivitätscluster dar, treten schon bei kleinen q hauptsächlich große räumliche Abstände auf. Stellen die Voxel jedoch einen Aktivitätscluster dar, sollten für $q \leq q_{hc}$ kleinere und für $q > q_{hc}$ größere räumliche Abstände $d(V_{i,0}, V_{i,j(q) \neq 0})$ dominieren. Der Wert q_{hc} stellt damit ein Maß für die Größe des zusammengehörenden Teilbereiches des Dendrogrammes dar, der ein Aktivitätscluster abdeckt.

⁷ Alle euklidischen Abstandsberechnungen wurden in Voxeleneinheiten vom Voxelschwerpunkt aus durchgeführt, d.h. ein Abstandswert von $d = 1$ entspricht einem Abstand von einer Voxelbreite.

Allgemein ist davon auszugehen, dass unterschiedlich große Aktivitätscluster auftreten können. Dies hängt in erster Linie von der Anzahl der Zeitreihen mit hohen Ähnlichkeitsmerkmalen und deren räumlicher Position im Volumendatensatz ab. Zunächst scheint es sinnvoll, die Wahl von q_{hc} über eine durchschnittliche Teilbereichsgröße eines Aktivitätsclusters zu definieren, welches gleichzeitig als Abschneidekriterium zur Definition der Aktivitätscluster dienen kann. Selbst wenn Zeitreihen, die noch eine hohe Ähnlichkeit zum Startvoxel aufweisen, nicht mehr zur Detektion eines Clusters genutzt werden, können diese durch den iterativ über alle Voxel $V^{(\nu)}$ ablaufenden Algorithmus in einer folgenden Clusterdetektion berücksichtigt werden. Ein größerer Aktivitätscluster würde durch eine etwas zu kleine Wahl von q_{hc} eher in mehrere Untercluster aufgeteilt, als dass einige Teile gar nicht detektiert werden. Die Definition von q_{hc} über eine durchschnittliche Aktivitätsclustergröße stellt damit für die meisten Aktivitätscluster eine gute Wahl dar. Für wenige andere kann sie zu klein sein und damit eine Aufteilung in Untercluster bewirken oder andererseits eine zu große Wahl sein, was zu Fehldetektionen führen kann. Das Problem der Fehldetektionen wird im Kapitel 3.2.2 erneut aufgegriffen und ein Verfahren zur nachträglichen Korrektur vorgestellt.

Den bisherigen theoretischen Überlegungen folgen nun Analysen an Dendrogrammen, die auf der Basis von simulierten fMRT-Daten mit Hilfe des hMIC Algorithmus ($k=6$) berechnet wurden (vgl. Kapitel 3.1). Die Simulationsdaten wurden mit Hilfe des beschriebenen Verfahrens erstellt und enthielten fünf würfelförmige Voxelvebiete zu je 27 Voxel, die eine Aktivitätsinformation in Form von BOLD-Antworten aufwiesen ($N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta I^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{on}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$). Für das Clustering wurden $\mathcal{N}=20726$ Voxelzeitreihen analysiert. Es wurden fünf Realisationen von Simulationsdaten für jedes SNR $\in \{0, 1; 0, 25; 0, 5; 0, 75; 1\}$ und Rauschtyp (weiß, isospektral) erstellt, indem bei identischer Parameterwahl das Rauschen neu generiert wurde.

Anhand der Simulationsdaten wurde untersucht, wie die durchschnittliche Größe des Teilbereiches eines Aktivitätscluster ist, um damit eine geeignete Abschätzung des Parameters q_{hc} durchzuführen. Die im Folgenden beschriebene Methode zur Parameterbestimmung erfolgte für jedes Dendrogramm separat und lässt sich für beliebige Dendrogramme nutzen. Zunächst ist es erforderlich diejenigen Teilstrukturen im Dendrogramm zu detektieren, die eine Abbildungsmöglichkeit von benachbarten Dendrogrammstrukturen auf benachbarte Voxelpositionen im Volumendatensatz aufweisen und damit die Eigenschaften eines Aktivitätsclusters zeigen.

In diesem Zusammenhang wurden für alle Startvoxel $V_{i,0} (i = 1, \dots, \mathcal{N})$ in Abhängigkeit von q die räumlichen Minimalabstände $D_{\min}^{(i)}(q) = \min_j (d(V_{i,0}, V_{i,j(q)}))$ untersucht. Dies ist der kleinste auftretende räumliche Abstand in Abhängigkeit von q . Er kann zur Feststellung genutzt werden, ob für diese Teilstruktur überhaupt kleine Abstände vom Startvoxel $V_{i,0}$ zu den Voxeln $V_{i,j(q)}$ vorhanden sind. Für eine Abschätzung von q_{hc} wurde zunächst eine Untermenge V_{dmin} an Startvoxeln $V_{i,0}$ definiert, die für $q = 1, \dots, q_{\max}^{(i)}$ die kleinsten räumlichen Minimalabstände $D_{\min}^{(i)}(q)$ aufweisen und damit die größte Abweichung vom durchschnittlichen räumlichen Minimalabstand $\overline{D_{\min}}(q)$ zeigen ($q_{\max}^{(i)}$ entspricht der Anzahl der inneren Knoten auf

dem Pfad vom gewählten Astende i bis zur Baumwurzel des Dendrogramms). Die Abweichung wird für jedes Startvoxel über die Summe der Differenzwerte $D_{V_{i,0}} = \sum_{q=1}^{q_{\max}^{(i)}} \overline{D_{\min}}(q) - D_{\min}^{(i)}(q)$ bemessen (vgl. Abbildung 3.7) und der durchschnittliche räumliche Minimalabstand $\overline{D_{\min}}(q)$ über alle Startvoxel in Abhängigkeit von q berechnet.

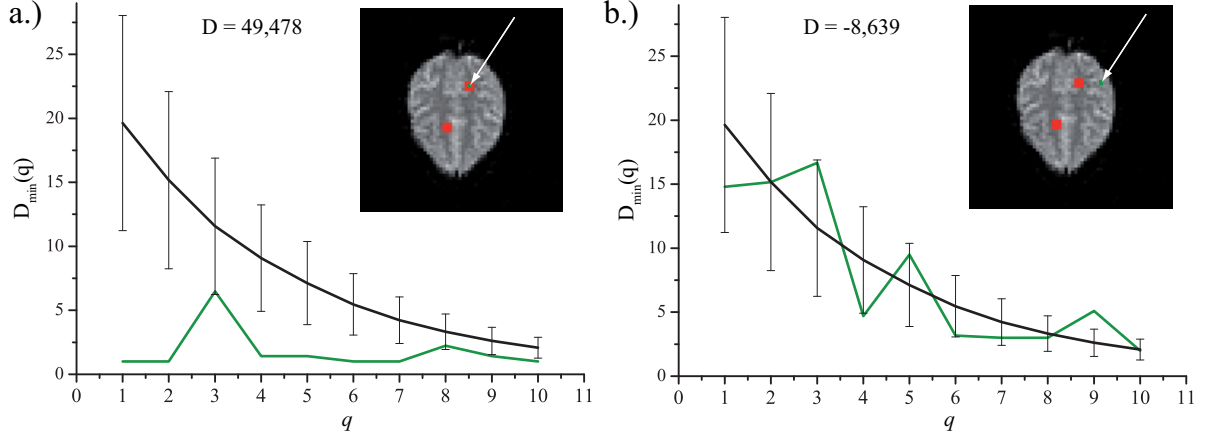


Abbildung 3.7.: Der durchschnittliche räumliche Minimalabstand $\overline{D_{\min}}(q)$ für alle \mathcal{N} Voxel eines Simulationsdatensatzes (schwarz) und $D_{\min}^{(i)}(q)$ eines jeweils ausgewählten Voxel (dunkel grün) (Simulationsparameter: $N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta I^{(v)}=5\%$, $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$; $\mathcal{N}=20726$; $\text{SNR}=1$; weißes Rauschen). a.) Der weiße Pfeil kennzeichnet die Position des Voxel $V^{i_{\text{in}}}$ befindet sich innerhalb des simulierten Aktivierungsgebietes. Der Funktionsverlauf von $D_{\min}^{(i_{\text{in}})}(q)$ zeigt deutlich geringere Werte als dies durchschnittlich für alle Voxel der Fall ist ($D_{V_{i_{\text{in}},0}}=49,48$). b.) Der weiße Pfeil kennzeichnet die Position des Voxel $V^{i_{\text{out}}}$ befindet sich außerhalb eines simulierten Aktivierungsgebietes. Der Funktionsverlauf von $D_{\min}^{(i_{\text{out}})}(q)$ weicht weniger vom durchschnittlichen Verlauf $\overline{D_{\min}}(q)$ ab und zeigt mit $D_{i_{\text{out}},0}=-8,64$ einen deutlich geringeren Wert als für das Voxel $V^{i_{\text{in}}}$. Die unterschiedlichen Werte von $D_{V_{i,0}}$ lassen dadurch eine Unterscheidung zwischen Voxel innerhalb und außerhalb eines Aktivitätsgebietes zu.

Die Untermenge V_{dmin} wurde für alle Dendrogramme über $V_{\text{dmin}}=\{V_{i,0} \mid D_{V_{i,0}} \geq 0,9 \cdot \max_i(D_{V_{i,0}})\}$ definiert. Damit befinden sich die Voxel V_{dmin} in Dendrogrammbereichen, die über einen größeren Wertebereich von q kleinere räumliche Abstände zu den Voxeln $V_{i,j(q)}$ aufweisen und damit mögliche Kandidaten eines Aktivitätsclusterbereiches darstellen. Mit Hilfe der Untermenge V_{dmin} kann eine Abschätzung von q_{hc} erfolgen, indem nicht nur die Minimalabstände sondern alle räumlichen Abstände in Abhängigkeit von q berücksichtigt werden. Dazu wurde für alle Voxel $V_{i,0} \in V_{\text{dmin}}$ in Abhängigkeit von q jeweils ein Histogramm aller Abstände $d(V_{i,0}, V_{i,j(q)})$ erstellt und der am häufigsten auftretende Minimalabstand d_{qm} ermittelt (siehe Abbildungen A.14). Der Funktionsverlauf $d_{qm}(q)$ zeigt, ab welchem Wert von q größere Abstände dominieren.

Der Wechsel von kleinen zu größeren Abständen erfolgt meist innerhalb weniger q -Werte und erzeugt im Verlauf des Gradienten $\partial d_{qm}(q)/\partial q$ ein Maximum (siehe Abbildung 3.8). Der gesuchte Wert für q_{hc} wird durch den q -Wert definiert, mit dem der Gradient $\partial d_{qm}(q)/\partial q$ sein Maximum erreicht.

Durch den Knotenparameter q_{hc} , der über das beschriebene Verfahren für ein Dendrogramm bestimmt werden kann, wurde ein Schwellenwertkriterium definiert, das nicht ausschließlich auf der Basis des Dendrogramms, sondern zusätzlich über eine Abstandsanalyse im fMRT-Volumendatensatz definiert wurde. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in dem datengetriebenen Ansatz, d.h. der Schwellenwert wird durch die Daten selbst vorgegeben. Zudem ist das Verfahren derart konzipiert, dass es automatisiert abläuft und keine zusätzlichen Parameter benötigt.

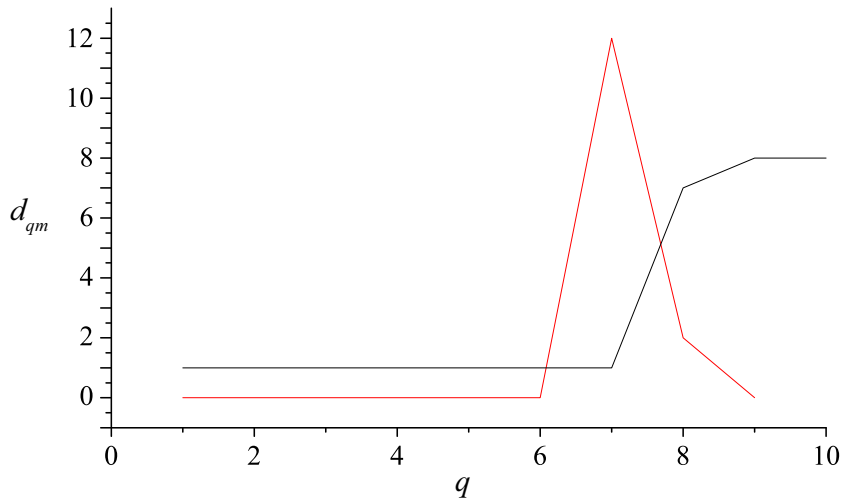


Abbildung 3.8.: Der am häufigsten auftretende Minimalabstand $d_{qm}(q)$ (schwarz) und $\partial d_{qm}/\partial q$ (rot) für einen Simulationsdatensatz (Simulationsparameter: $N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{on}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25))=0\}$; $\mathcal{N}=20726$; $SNR=1$; weißes Rauschen).

Die Werte für $d_{qm}(q)$ geben den räumlichen Abstandswert an, der im zugehörigen Histogramm aller räumlichen Abstände $d(V_{i,0}, V_{i,j(q)})$ mit $V_{i,0} \in V_{dmin}$ dominiert. Sie steigen erst ab $q \geq 8$ deutlich an und zeigen, dass in diesen Abstandshistogrammen größere Abstände mit $d_{qm} \geq 8$ am häufigsten auftreten. Im Gradientenverlauf von $\partial d_{qm}/\partial q$ zeigt sich dieser Anstieg als Maximum bei $q=7$ und besagt damit, dass für die Voxel V_{dmin} bis $q=7$ kleine Abstände dominieren. Der Wert wird als Schwellenwert q_{hc} definiert.

Für jeden Simulationsdatensatz wurde q_{hc} über die beschriebene Methode bestimmt. In Tabelle 3.2 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen über fünf Realisationen pro SNR dargestellt.

SNR	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
q_{hc} (weißes R.)	$3,4 \pm 1,0$	$2,6 \pm 0,5$	$5,8 \pm 1,6$	$6,8 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,0$
q_{hc} (isospektrales R.)	$3,8 \pm 1,7$	$4,0 \pm 1,7$	$6,0 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,7$	$5,2 \pm 1,6$

Tabelle 3.2.: Durchschnittswerte für den Knotenparameter q_{hc} in Abhängigkeit von SNR und Rauschtyp (weiß, isospektral) ($N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{on}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$; $\mathcal{N}=20726$; 135 Voxelzeitreihen mit Aktivitätsinformation in fünf würfelförmigen Aktivierungsgebieten; $SNR \in \{0, 1; 0, 25; 0, 5; 0, 75; 1, 0\}$). q_c ist jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung über fünf Realisationen pro SNR und Rauschtyp angegeben.

In Abhängigkeit von der Dendrogrammstruktur sind Ergebnisse im Bereich $1 \leq q_{hc} \leq 27$ denkbar, um alle 27 Voxel eines Aktivierungsgebietes abzudecken. Der Maximalwert $q_{hc}=27$ würde dann eintreten, wenn in der Untersuchung einer Voxel-Zeitreihe mit Position in einem simulierten Aktivierungsgebiet nur eine weitere Zeitreihe pro q hinzukommt, die zudem Mitglied des gleichen Aktivierungsgebietes wäre. Dies stellt jedoch ein äußerst unwahrscheinliches Szenario dar. Analysen der Dendrogrammstrukturen zeigten, dass der Großteil der Voxel-Zeitreihen paarweise in der ersten Hierarchiestufe zusammengefasst werden und nur ein sehr geringer Anteil ($<3\%$) in höheren, und dann nahezu ausschließlich in der zweiten Hierarchiestufe „einkoppeln“. Der andere Fall $q_{hc}=1$ würde dann eintreten, wenn selbst für die Startvoxel $V_{i,0} \in V_{\text{dmin}}$ in der ersten Hierarchiestufe schon große räumliche Abstände auftreten und mit höherem q keine große Variation mehr zeigen. In diesem Fall kann nicht mehr von einem erfolgreichen Clustering gesprochen werden, da selbst die Voxel im Dendrogrammteilbereich zu den V_{dmin} räumlich weit entfernt liegen würden. Dies ist nach dem Simulationsaufbau äußerst unwahrscheinlich. Vielmehr würde dies für ein ineffizientes Clustering sprechen, in dem die Ähnlichkeitsmerkmale zwischen den Zeitreihen zu gering waren. Die wahrscheinlichsten Werte liegen im Bereich von $5 \leq q_{hc} \leq 8$.

Die Dendrogramme zeigen meist einen recht symmetrischen Aufbau, d.h. pro Hierarchiestufe q werden durchschnittlich 2^q Voxel einbezogen. Dies bedeutet, dass mit mindestens $q=5$ alle 27 Voxel eines Aktivierungsgebietes erfasst werden, sofern sie sich in einem einzigen gemeinsamen Teilbaum befinden. Gerade dies muss aber aufgrund der Simulationserstellung nicht sein. Die Voxel-Zeitreihen in allen Aktivierungsgebieten werden mit identischem Aktivitätssignal und lediglich anderer Rauschrealisation generiert. Die Ähnlichkeit unter den Zeitreihen ist also meist gleich hoch und vor allem unabhängig von der räumlichen Position der Voxel. Selbst wenn alle Zeitreihen mit Aktivitätsinformation durch ein ideales Clustering in einen Teilbaum eingeordnet werden, liegen sie innerhalb dieses Baumes in Bezug auf ihre räumliche Position willkürlich verteilt vor. Für die Ermittlung des Parameters q_{hc} ist dies ein „worst case“ Szenario.

In experimentellen Daten kann aus den beschriebenen Gründen (vgl. Kapitel 2.4.1) nicht davon ausgegangen werden, dass das Aktivitätssignal in allen Gehirnarealen gleich ist. Die BOLD-Antwortform zeigt sich meist ortsspezifisch, sodass das Clustering indirekt auch örtliche Informationen berücksichtigt. Um in den Simulationsdaten alle 135 Zeitreihen abzudecken, müsste daher $q_{hc}=8$ gewählt werden. Mit diesem Wert werden jedoch viele Zeitreihen mit Rauschen und willkürlicher Position im Volumendatensatz berücksichtigt. Daher stellt $q_{hc}=7$ mit durchschnittlich 128 Zeitreihen eine bessere Wahl dar, zumal dieser Parameterwert für jedes Startvoxel genutzt wird. Damit stellt sich ein Wert von $5 \leq q_{hc} \leq 7$ als ideal für die Simulationsdaten dar.

Die Werte in Tabelle 3.2 zeigen, dass für $\text{SNR} \geq 0,5$ q_{hc} exakt innerhalb dieses theoretisch ermittelten Bereiches liegen. Lediglich für $\text{SNR} < 0,5$ liefert die Ermittlung von q_{hc} scheinbar zu kleine Werte. Mit Berücksichtigung des sehr geringen SNR unter dem diese Ergebnisse zustande kamen, kann dies nur bedeuten, dass die Ähnlichkeitsmerkmale in den Zeitreihen

zu gering ausgeprägt sind und die Voxel-Zeitreihen im Dendrogramm weiter untereinander entfernt eingeordnet werden. Wird nun für eine folgende Aktivitätsclusterdetektion ein zu klein gewähltes q_{hc} verwendet, besteht die Gefahr, dass wichtige Informationen im Dendrogramm unberücksichtigt bleiben. Daher muss gerade im Umfeld eines geringen SNR ein mindestens gleichgroßer Teilbereich des Dendrogrammes zur Aktivitätsclusterdetektion genutzt werden, wie es bei $\text{SNR} > 0,5$ der Fall ist. Um eine Unterschätzung des Parameters q_{hc} für ein geringes SNR zu vermeiden, werden zwei zusätzliche Maßnahmen ergriffen:

- Minimaler Knotenparameter q^{\min} :
 Unterschreitet die Abschätzung von q_{hc} eine untere Schranke q^{\min} , gilt $q_{hc} = q^{\min}$. Unter Berücksichtigung der bisher ermittelten Werte aus den Simulationsdaten wird $q^{\min} = 5$ als unterer Schwellenwert gewählt.
- Erhöhung des SNR:
 Die Ergebnisse in Tabelle 3.2 deuten darauf hin, dass eine zu kleine q_{hc} Abschätzung in Verbindung mit einem geringen SNR der Daten stehen kann. Die Erhöhung des SNR kann damit nicht nur einen positiven Einfluss auf diese Abschätzung haben, sondern auch in Hinblick auf das Clustering sinnvoll sein (vgl. Kapitel 3.2.1). Durch verschiedene Maßnahmen während der Datenaquisition ist es möglich, eine Erhöhung des SNR zu erreichen. Insbesondere kann dies durch Minimierung von Bewegung (vgl. Kapitel 2.3.5) erzielt werden. Zusätzlich kann eine nachträgliche Rauschreduktion durch geeignete Methoden durchgeführt werden. In einer vorangegangenen Forschungsarbeit wurde ein Filteralgorithmus speziell für Daten der fMRT entwickelt [SL09]. Er zeichnet sich durch eine gute retrospektive Rauschreduktion unter der Berücksichtigung eines möglichen, nichtlinearen Verhaltens der BOLD-Antwort aus, ohne dessen Verlaufsform zu verfälschen. Gleichzeitig ist der Algorithmus geeignet für die Rauschreduktion von fMRT-Zeitreihen mit geringer Datenpunktzahl.

Mit der in [SL09] beschriebenen Methode einer nichtlinearen Rauschreduktion für kurze transiente Signale ist für fMRT-Daten eine Rauschreduktion unter gleichzeitiger Erhaltung einzelner BOLD-Antworten sogar unter Einfluss von isospektralem Rauschen möglich. Mit dieser Methode werden die Vorzüge einer Wavelettransformation mit den Techniken aus der nichtlinearen Zeitreihenanalyse verknüpft, indem die Zustandsraumvektoren einer Zeitverzögerungseinbettung der zu filternden Zeitreihe wavelettransformiert werden. Damit signalbezogene Richtungen im Zustandsraum detektiert werden können, muss eine entsprechend hohe Zustandsraumdichte gewährleistet werden. Unter der Berücksichtigung der geringen Datenpunktzahl in fMRT Voxel-Zeitreihen kann dies über die Einbettung von zusätzlichen, direkt räumlich benachbarten Voxel-Zeitreihen zusammen mit der Voxel-Zeitreihe, für die eine Rauschreduktion durchgeführt werden soll, gewährleistet werden. Dies geschieht unter der Annahme, dass der Intensitätsverlauf direkt benachbarter Voxel-Zeitreihen eine ähnliche Verlaufsform aufweist, wie die zu filternde Voxel-Zeitreihe. Die freien Parameter für die nichtlineare Rauschreduktion sind die Anzahl der χ nächsten Nachbarn im Zustandsraum und

die Einbettungsdimension θ . Die Anzahl der nächsten Nachbarn im Zustandsraum konnte auf $\chi = 10$ fixiert werden. Um Effekte der Rauschreduzierung auf das Clustering zu untersuchen, werden die Simulationsdaten gefiltert ($\theta=128$) und einer erneuten Analyse durch das hMIC unterzogen. Durch die Rauschreduktion wird hauptsächlich eine Änderung für $\text{SNR} < 0,5$ erwartet, da dort q_{hc} deutlich zu niedrig ermittelt wurde.

In Tabelle 3.3 sind die Mittelwerte für den Knotenparameter q_{hc} für die gefilterten Daten über fünf Realisationen dargestellt.

original SNR	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
q_{hc} (weißes R.)	$4,0 \pm 1,3$	$6,4 \pm 1,2$	$6,4 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,0$	$6,2 \pm 1,3$
q_{hc} (isospektrales R.)	$3,6 \pm 1,2$	$5,4 \pm 1,6$	$5,4 \pm 1,4$	$5,6 \pm 1,0$	$5,0 \pm 1,4$

Tabelle 3.3.: Wie Tabelle 3.2, jedoch für gefilterte Simulationsdaten.

Die Werte zeigen im Vergleich zu den ungefilterten Simulationsdaten eine deutliche Erhöhung für $\text{SNR}=0,25$, die nun im theoretisch vorhergesagten Bereich von $5 \leq q_{hc} \leq 7$ liegen. Dagegen bleiben die Werte für $\text{SNR}=0,1$ selbst nach einer Filterung auf einem niedrigen Wert. Zusätzlich ist im Falle von isospektralem Rauschen sogar eine leichte Reduzierung von q_{hc} für $\text{SNR} \in \{0,1; 0,5\}$ zu beobachten, die für $\text{SNR}=1,0$ sowohl für isospektrales als auch für weißes Rauschen zu erkennen ist. Jedoch befinden sie sich nach wie vor im theoretisch vorhergesagten Bereich.

Die trotz Filterung niedrigen Werte von q_{hc} für $\text{SNR}=0,1$ können als Hinweis darauf gedeutet werden, dass die Filterung für diesen Bereich keine genügende Erhöhung des SNR bewirkt. Mit dem ermittelten Wert von $q_{hc}=4$ bzw. $q_{hc}=3,6$ dominieren für die Voxel V_{dmin} größere räumliche Abstände. Das bedeutet, dass die Zeitreihen mit Aktivitätsinformation trotz Filterung nicht ähnlich genug untereinander sind und somit nicht in gleiche Teilbereiche des Dendrogramms einsortiert werden.

Die teilweise niedrigeren Werte von q_{hc} für $\text{SNR} > 0,5$ können zweierlei Gründe haben: Eine erste Möglichkeit wäre ein negativer Einfluss der Rauschreduktion auf das Aktivitätssignal, wobei vorhandene Korrelationen zerstört wurden. Dies ließ sich anhand der tatsächlich detektierten Voxelanzahl durch eine Aktivitätsclusterdetektion verifizieren und wird daher in Kapitel 3.3 näher untersucht.

Eine zweite Möglichkeit wäre, dass die Zeitreihen ohne die Filterung innerhalb eines größeren Teilbereiches des Dendrogramms liegen, in dem zusätzlich Zeitreihen ohne Aktivitätsinformation liegen. Dies kann dann eintreten, wenn die Ähnlichkeitsmerkmale auf Basis der BOLD-Antworten durch hohes Rauschen verdeckt werden.

Die Filterung der Daten bewirkt eine kompaktere Gliederung im Dendrogramm, da eine Unterscheidung zwischen Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation effizienter durchführbar ist. Dies bedeutet für den vorherigen Teilbereich des Dendrogramms, dass kaum Zeitreihen ohne

Aktivitätsinformationen vorliegen und die Zeitreihen mit Aktivitätsinformation eine enger umschriebene Teilstruktur abdecken, die durch ein kleineres q_{hc} beschrieben werden kann.

Aus den Mittelwerten für q_{hc} lässt sich weiterhin erkennen, dass alle Werte zum isospektralen Rauschen ein kleineres q_{hc} aufweisen als die entsprechenden Werte zu weißem Rauschen. Es kann als Hinweis gelten, dass das Clustering unter dem Einfluss von isospektralem Rauschen insgesamt weniger effizient ist. Auch die Filterung der Daten bewirkt für isospektrales Rauschen keine deutliche Besserung. Dennoch liegen alle Werte für q_{hc} , bis auf SNR=0,1, im theoretisch erwarteten Wertebereich.

Insgesamt zeigt q_{hc} keine Ausreißer außerhalb des theoretischen Bereiches. In der Durchführung einer Aktivitätsclusterdetektion sind lediglich ganze Zahlen für q_{hc} gestattet. Die Werte von q_{hc} zu den gefilterten und ungefilterten Daten unterscheiden sich maximal um den Wert eins, welches damit den kleinst möglichen Unterschied darstellt. Andererseits ist die Erhöhung von q_{hc} zu SNR=0,25 sehr deutlich und scheint auf einen positiven Effekt durch die Filterung zu deuten. Eine endgültige Aussage kann jedoch erst in einem Vergleich der Ergebnisse einer Aktivitätsclusterdetektion getätigt werden, in der die Anzahl der detektierten Voxel bzw. die Effizienz der Detektion für gefilterte und ungefilterte Daten verglichen wird. In diesem Zusammenhang sei auf das später folgende Kapitel 3.3 verwiesen, in der diese Vergleiche behandelt werden.

In diesem Kapitel wurde eine Methode vorgestellt, mit der es möglich ist, automatisiert den Knotenparameter q_{hc} und damit die jeweilige Clusterhierarchiehöhe h_c dendrogramm- bzw. datenspezifisch zu ermitteln. Im folgenden Kapitel wird eine geeignete Wahl für die Detektionsparameter r_c und v_c vorgestellt.

Räumlicher Schwellenwert r_c und minimale Voxelanzahl v_c

In Kapitel 2.5.4 wurde der räumliche Schwellenwert r_c und die minimale Voxelanzahl v_c pro Aktivitätscluster eingeführt. Der Schwellenwert r_c definiert im fMRT-Volumendatensatz eine sphärische Umgebung mit dem Radius r_c um das Startvoxel $V_{i,0}$, in dem die Voxel $V_{i,j}$ ($j = 0, \dots, l-1$) einer Dendrogrammteilstruktur mit Knotenparameter q_{hc} liegen müssen, um als Mitglied eines Aktivitätsclusters zu gelten. Liegen mindestens v_c Voxel innerhalb dieser sphärischen Umgebung, wird ein Aktivitätscluster gebildet. Beide Parameter besitzen einen theoretischen Wertebereich von $r_c \geq 1$ und $v_c = [2, \dots, v_g(r_c, q_{hc})]$. Dabei bezeichnet $v_g(r_c, q_{hc})$ die Anzahl der Voxel, die sich innerhalb der durch q_{hc} definierten Dendrogrammteilstruktur und sich gleichzeitig innerhalb einer sphärischen Umgebung um $V_{i,0}$ mit Radius r_c befinden. Eine Wahl von $v_c < 2$ scheidet trivialerweise aus, da mit diesem Parameterwert stets ein Aktivitätscluster zum Startvoxel $V_{i,0}$ gebildet würde. Die Wahl von r_c und v_c ist nicht unabhängig voneinander und geeignete Parameterwerte wurden durch eine Effizienzbewertung der Aktivitätsclusterdetektion anhand Simulationsdaten unter Variation von r_c und v_c ermittelt. Das Parameterdublett (r_c, v_c) , mit dem die Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion maximal

wird, diene als geeigneter Parametersatz.

Eine Effizienzbewertung kann über einen Vergleich der Voxel in den detektierten Aktivitätsclustern und den ursprünglich für die Simulation generierten Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation erfolgen. Dabei gilt ein Voxel als „aktiviert“ detektiert, wenn es in mindestens einem Aktivitätscluster vertreten ist.

In diesem Zusammenhang gibt es für das Ergebnis des Detektionsalgorithmus vier Möglichkeiten der Kategorisierung einer Voxel-Zeitreihe bzw. eines Voxel:

RP: Richtig positiv, ein aktiviertes Voxel wurde korrekt als aktiviert detektiert.

FP: Falsch positiv, ein nicht aktiviertes Voxel wurde fälschlicherweise als aktiviert detektiert.

RN: Richtig negativ, ein nicht aktiviertes Voxel wurde korrekt als nicht aktiviert detektiert.

FN: Falsch negativ, ein aktiviertes Voxel wurde fälschlicherweise als nicht aktiviert detektiert.

Eine Gesamtbewertung der Detektionseffizienz muss alle vier Kategorien berücksichtigen. Dies kann über den Matthews Korrelationskoeffizient C erfolgen und ist gegeben durch [BBC⁺00]:

$$C = \frac{RP RN - FN FP}{\sqrt{(RN + FN)(RP + FN)(RN + FP)(RP + FP)}} . \quad (3.7)$$

Für C gilt $-1 \geq C \geq 1$. Ein Wert von $C = 1$ besagt, dass eine bestmögliche Kategorisierung durchgeführt wird, in der keine falsch positiven und falsch negativen, sondern ausschließlich richtig positive sowie richtig negative Detektionen durchgeführt werden. Dagegen entspricht ein Wert von $C = -1$ der schlechtesten Kategorisierung, in der keine richtig positive und richtig negative, sondern ausschließlich falsch positive sowie falsch negative Detektionen vorkommen. Der Wert $C = 0$ wird für eine zufällige Kategorisierung erwartet. Nach Gleichung 3.7 ist es möglich, dass der Nenner gleich Null wird (z. B. wenn kein einziges Voxel als „aktiviert“ detektiert wird mit $RP = FP = 0$). In diesem Fall wird $C = 0$ gesetzt.

Es wurden die gleichen Simulationsdaten verwendet, die bereits im vorherigen Kapitel 3.2.2 zum Einsatz kamen. Da die Ergebnisse zu den gefilterten Daten für niedrige SNR-Bereiche vielversprechend waren, wurden zur Ermittlung der Parameter r_c und v_c ebenfalls gefilterte Simulationsdaten ($\theta=128$) genutzt. Unter Variation von r_c und v_c wurde eine Aktivitätsclusterdetektion durchgeführt. Der Knotenparameter q_{hc} wurde für alle Simulationsdaten bereits im vorherigen Kapitel ermittelt (vgl. Kapitel 3.2.2). Die Effizienz der Detektion wurde über den Matthews Korrelationskoeffizienten C bemessen, der als Mittelwert \bar{C} für jedes SNR und Rauschtyp über fünf Realisationen berechnet wurde. Die Werte für \bar{C} zum Wertebereich $r_c \in \{1; 1,5; \dots; 7\}$ und $v_c \in \{2; 3; \dots; 11\}$ sind im Anhang A.5 dargestellt. Die Analysen außerhalb dieses Wertebereiches ergaben keine zusätzlichen Informationen. Eine vom SNR unabhängige Aussage konnte jeweils durch eine Mittelung der Werte \bar{C} über alle Ergebnisse für weißes und für isospektrales Rauschen erreicht werden und ist in Abbildung 3.9 dargestellt.

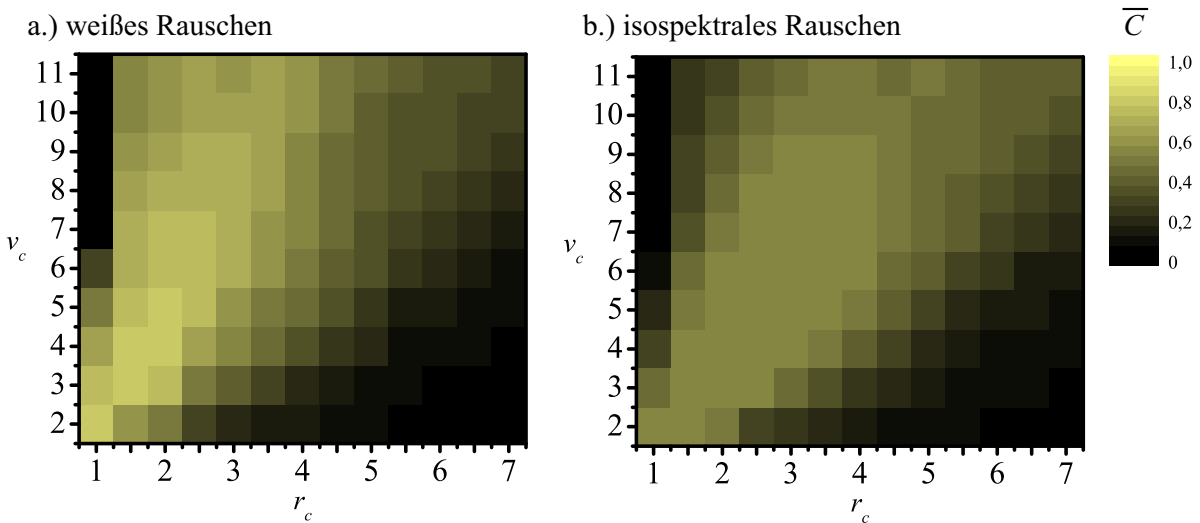


Abbildung 3.9.: Mittlere Effizienz \bar{C} der Aktivitätsclusterdetektion in Abhängigkeit von r_c und v_c . Es sind die Mittelwerte \bar{C} über alle SNR und fünf Realisationen pro SNR für a.) weißes und b.) isospektrales Rauschen dargestellt.

Die höchste mittlere Effizienz wurde mit $r_c = 1,5$ und $v_c = 4$ für weißes ($\bar{C}^{\text{weiss}} = 0,78$) und mit $r_c = 2$ und $v_c = 4$ für isospektrales Rauschen ($\bar{C}^{\text{iso}} = 0,62$) erreicht. Eine Berechnung einer mittleren Effizienz, unabhängig vom Rauschtyp, durch eine Mittelung der Ergebnisse zu weißem und isospektralem Rauschen ergab ein Maximum bei $r_c=2$ und $v_c=4$ ($\bar{C} = 0,70$). Diese Parameterwerte werden für alle weiteren Aktivitätsclusterdetektionen verwendet.

Startvoxelspezifische Parameteroptimierung

Der Parameter q_{hc} dient als Schwellenwert zur Definition eines Teilbereiches im Dendrogramm, in dem eine räumliche Abstandsanalyse der Voxelpositionen durchgeführt wird. Er sollte für alle Aktivitätscluster im Durchschnitt eine geeignete Wahl darstellen. Dass dies nur im Durchschnitt der Fall ist, liegt in der Bestimmung des Parameters begründet, die auf einer Analyse einer Teilmenge V_{dmin} aller Voxel basiert. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass sie für einige Astenden bzw. Startvoxel nicht ideal ist. So kann für ein Astende i $q_{\text{max}}^{(i)} < q_{hc}$ gelten und die Voxel $V_{i,j}$ der Teilstruktur bestehen aus allen Voxel des Dendrogramm. In diesem Fall werden alle Voxel innerhalb des sphärischen Volumens mit Radius r_c um das Startvoxel $V_{i,0}$ zu einem Aktivitätscluster zusammengefasst, d.h. es wird ein Aktivitätscluster gebildet, für den die Anzahl der falsch positiven FP maximal ist. Andererseits können Aktivitätscluster vorliegen, die einen großen Teilbereich des Dendrogramms abdecken und durch das ermittelte h_c nur partiell berücksichtigt werden. Je nach räumlicher Lage der zugehörigen Voxel und deren Anordnung im Dendrogramm ist es möglich, dass Teile des Aktivitätsclusters nicht detektiert werden.

Um solche Fehldetektionen zu vermeiden, wurde eine startvoxelspezifische Parameteroptimierung eingeführt, mit der eine individuelle Parameteranpassung für jeden detektierten Aktivitätscluster durchgeführt wird. Dazu wird eine Aktivitätsclusterdetektion mit den ermittelten Parametern q_{hc} sowie $r_c=2$ und $v_c=4$ durchgeführt. Daraus ergeben sich w Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ mit ($w = |\mu|$) (vgl. Gleichung 3.6). Jeder Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ ist jeweils mit einem Startvoxel $V^{(\mu)}$ verknüpft, zu dem über eine Variation der Parameter $q_{hc} = [1, \dots, q_{\max}^{(i)} - 2]$ und $r_c = [1, \dots, 5]$ erneut Aktivitätsclusterdetektionen durchgeführt werden. Für jedes Startvoxel $V^{(\mu)}$ ergeben sich dadurch pro Parameterdublett $(q_{hc}, r_c)_j$ zusätzliche Startvoxelcluster $C_j^{(\mu)}$ mit jeweils \tilde{m}_j Voxel.

Nach Gleichung 2.49 kann eine Wahrscheinlichkeit $P^{(\mu)}(X=\tilde{m})$ für ein rein zufälliges Zustandekommen von $A^{(\mu)}$ angegeben werden, welches auch für einen Startvoxelcluster $C^{(\mu)}$ berechnet werden kann (vgl. Kapitel 2.5.5). Für alle neu generierten Startvoxelcluster $C_j^{(\mu)}$ werden jeweils $P_{j\tilde{m}}^{(\mu)}(X=\tilde{m}_j)$ und zusätzlich $P_{j0}^{(\mu)}(X=0)$ berechnet. Die Wahrscheinlichkeit $P_{j0}^{(\mu)}(X=0)$ dient dabei zur Überprüfung, ob es zu diesem Parameterdublett unwahrscheinlicher ist, dass in $C_j^{(\mu)}$ kein Voxel ($\tilde{m}_j = 0$) vorhanden ist. Damit kann eine Kontrolle über falsch positive Voxel implementiert werden. Aus der Menge aller Wahrscheinlichkeiten $P_{\text{all}}^{(\mu)} = \{P_{j\tilde{m}}^{(\mu)}(X=\tilde{m}_j), P_{j0}^{(\mu)}(X=0)\}$ wird die kleinste Wahrscheinlichkeit $P_{\min}^{(\mu)} = \min(P_{\text{all}}^{(\mu)})$ zum Startvoxel $V^{(\mu)}$ ermittelt. Für das untersuchte Startvoxel $V^{(\mu)}$ wird nun das Parameterdublett $(q_{hc}, r_c)_j$ zur Aktivitätsclusterdetektion genutzt, unter dem die kleinste Wahrscheinlichkeit $P_{\min}^{(\mu)}$ berechnet wurde und damit am wahrscheinlichsten ist, dass kein zufälliges Zustandekommen für den entsprechenden Startvoxelcluster vorliegt.

Dazu eine Beispielrechnung: Zu einem Voxel $V_{\mu_b 0}$ wurde mittels der Parameter $q_{hc}=6, r_c=2$ und $v_c=4$ ein Aktivitätscluster mit $\tilde{m}=8$ Voxel detektiert. Die Werte der Detektionsparameter wurden über die beschriebenen Verfahren ermittelt. Nun wurden für das gleiche Voxel $V_{\mu_b 0}$ über die Werte $q_{hc} = [1, \dots, q_{\max}^{(i)} - 2]$ und $r_c = [1, \dots, 5]$ erneut Clusterdetektionen durchgeführt. Pro Parameterkombination j ergab sich daraus ein neuer Startvoxelcluster $C_j^{(\mu_b)}$ mit Voxelanzahl \tilde{m}_j . Die genutzten Werte für q_{hc} und r_c wurden über einen größeren Wertebereich gewählt, ohne jedoch die maximal möglichen ($q_{hc}=q_{\max}^{(i)}$ und $r_c=\text{Anzahl der Voxel in einer Dimensionsrichtung}$) zu nutzen. Größere Werte für sowohl q_{hc} als auch r_c würden in der Wahrscheinlichkeitsberechnung triviale Werte und damit keine zusätzlichen Erkenntnisse ergeben, sondern lediglich Rechenzeit kosten. Mit den Werten $\mathcal{N}=20726$, dem pro Startvoxelcluster $C_j^{(\mu_b)}$ ermittelten \tilde{m}_j , der Voxelanzahl \mathcal{M} innerhalb einer sphärischen Umgebung mit Radius $r_{c,j}$ um das Voxel $V_{\mu_b 0}$ im Volumendatensatz und der durch $q_{hc,j}$ definierten Voxelanzahl im Dendrogramm ließ sich über Gleichung 2.49 eine Wahrscheinlichkeit dafür berechnen, dass der Startvoxelcluster $C_j^{(\mu_b)}$ in dieser Form zufällig entstanden war (mit z. B. $q_{hc,j}=5, r_{c,j}=3, \tilde{M}=123, \tilde{n}=75$ entspricht dies einer Wahrscheinlichkeit von $p_j=2,74 \cdot 10^{-19}$).

Falls $P_{\min}^{(\mu)} = \min_j(P_{j0})$ oder für die zugehörige Clustervoxelanzahl $\tilde{m} < v_c$ gilt, wird der gesamte Aktivitätscluster als falsch positives Ergebnis gewertet und verworfen. Die Anzahl der Aktivitätscluster w reduziert sich dann um den Wert eins. Die startvoxelspezifische

Parameteroptimierung wird für jedes Startvoxel $V^{(\mu)}$ durchgeführt und kann sowohl die Größe des ursprünglichen Aktivitätsclusters verändern als ihn auch nachträglich verwerfen. Die Effizienz dieser Methode wird im folgenden Kapitel untersucht und die Ergebnisse anhand simulierter fMRT-Daten präsentiert.

3.3. Ergebnisse des Clustering anhand simulierter fMRT-Daten

In den vorherigen Kapiteln wurden Verfahren zur Ermittlung der Parameter q_{hc} , r_c , v_c und der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung vorgestellt.

In diesem Kapitel wird eine Aktivitätsclusterdetektion an Simulationsdaten durchgeführt und die Effizienz der Clusterdetektion mit Hilfe des Matthews Correlation Coefficient C (vgl. Gleichung 3.7) bewertet. Die Effizienz wurde sowohl mit, als auch ohne Filterung der Daten, sowie mit, als auch ohne startvoxelspezifische Parameteroptimierung berechnet, um die Effizienzänderung durch diese Verfahren zu bewerten.

Die Simulationsdaten wurden mit unterschiedlichem SNR $\in \{0, 1; 0, 25; 0, 5; 0, 75; 1, 0\}$ sowie mit weißem und isospektralem Rauschen nach dem Verfahren in Kapitel 3.1 mit folgenden Parametern erstellt: $N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{on}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, $\mathcal{N}=20726$, 135 Zeitreihen mit Aktivitätsinformation in fünf würfelförmigen Aktivierungsgebieten (vgl. Abbildung 3.1). Pro SNR und Rauschtyp wurden fünf Realisationen mit gleichen Parameterwerten und neu generierten Rauschen erstellt. Als Ergebnis zur Detektionseffizienz wurden die Mittelwerte \bar{C} über fünf Realisationen pro SNR berechnet, die für weißes Rauschen in den Tabellen 3.4 und 3.5 sowie für isospektrales Rauschen in den Tabellen 3.6 und 3.7 zusammengefasst sind.

SNR	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
\bar{C}	0	0,04 ± 0,09	0,79 ± 0,06	0,91 ± 0,11	0,89 ± 0,10
\bar{C}^{opt}	0	0,04 ± 0,09	0,83 ± 0,08	0,92 ± 0,12	0,97 ± 0,03
$g(\bar{C}, \bar{C}^{opt})$	0%	0%	5,30%	1,27%	8,41%

Tabelle 3.4.: Die mittlere Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion \bar{C} über fünf Realisationen pro SNR für ungefilterte, simulierte fMRT-Daten mit weißem Rauschen. \bar{C}^{opt} steht für die mittlere Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion nach der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung. $g(\bar{C}, \bar{C}^{opt})$ gibt die relative Effizienzerhöhung durch Anwendung der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung an.

original SNR	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
\bar{C}	0,59 ± 0,08	0,85 ± 0,12	0,74 ± 0,24	0,78 ± 0,22	0,91 ± 0,06
\bar{C}^{opt}	0,65 ± 0,07	0,96 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,03	0,99 ± 0,01
$g(\bar{C}, \bar{C}^{opt})$	10,84%	12,90%	32,56%	25,10%	8,06%

Tabelle 3.5.: Wie Tabelle 3.4, jedoch für gefilterte Daten ($\theta=128$).

Für den Fall $RP=135$ und $FP=0$ wird $C=1$ erreicht, was einer perfekten Detektion entspricht. Die Werte von \bar{C} zu den ungefilterten Simulationsdaten mit weißem Rauschen (Tabelle 3.4) zeigen für $SNR \leq 0,25$ mit $\bar{C} \leq 0,04$ eine sehr geringe Effizienz. Ein Clustering in diesem niedrigen SNR-Bereich war nicht möglich ($\overline{RP}=0,2$; $\overline{FP}=0$). Es wurden nahezu keine Voxel detektiert. Im Vergleich dazu zeigt die Aktivitätsclusterdetektion für $SNR \geq 0,5$ eine Effizienz im Bereich $0,79 \leq \bar{C} \leq 0,89$ ($\overline{RP}=119,6$; $\overline{FP}=27,9$). Der Wert für \overline{FP} ist im Verhältnis zu den 135 aktivierten Zeitreihen recht hoch, jedoch im Vergleich zu den insgesamt 20591 Zeitreihen ohne Aktivierungsinformation sehr klein. Durch eine Clusterdetektion mit der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung wird eine höhere Effizienz von $0,83 \leq \bar{C} \leq 0,97$ erreicht ($\overline{RP}=122,6$; $\overline{FP}=16$). Sowohl \overline{RP} kann durch die Parameteroptimierung um 2,5% erhöht, als auch \overline{FP} um 42,6% erniedrigt werden. Dies bestätigt zunächst die Anwendung einer Parameteroptimierung zur Steigerung der Gesamteffizienz.

Die Werte von \bar{C} zu den gefilterten Simulationsdaten mit weißem Rauschen (Tabelle 3.5) zeigen für den Bereich $SNR \leq 0,5$, in der ohne Filterung kein effizientes Clustering möglich ist, mit $0,59 \leq \bar{C} \leq 0,85$ zunächst deutlich höhere Werte ($\overline{RP}=84,2$; $\overline{FP}=19,6$). Der Wert für \overline{RP} konnte durch die Filterung um den Faktor 420 gesteigert werden. Durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung konnte die Effizienz weiter auf $0,65 \leq \bar{C} \leq 0,96$ erhöht werden ($\overline{RP}=93,1$; $\overline{FP}=2,1$).

Für den Bereich $SNR \geq 0,5$ werden ebenfalls höhere Werte für die Clustereffizienz durch die Kombination beider Methoden erzielt ($0,98 \leq \bar{C} \leq 0,99$; $\overline{RP}=134,9$; $\overline{FP}=4,9$). Auffallend sind hier die Werte für $SNR \in \{0,5; 0,75\}$ ohne Parameteroptimierung, die trotz Datenfilterung geringer sind als die für ungefilterte Daten. Dies liegt vor allem in einem hohen Wert von $\overline{FP}=134,1$ begründet. Die hohe Anzahl an falsch positiven Detektionen könnte ihre Ursache in einem für einige Startvoxel zu hohem q_{hc} haben. Ein zu hoher Wert von q_{hc} für gefilterte Daten kann darin begründet sein, dass die Datenfilterung eine bessere Unterscheidung zwischen Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation erlaubt und dadurch eine kompaktere Dendrogrammanordnung der ähnlichen Zeitreihen entsteht, die sich klar von allen restlichen abgrenzt. Die Abgrenzung kann so stark sein, dass q_{hc} nahezu die Hierarchiestufe der Baumwurzel des Dendrogrammes darstellt.

Da jedoch von unterschiedlichen Startvoxel in q_{hc} Schritten eine andere absolute Hierarchiehöhe h , inkl. der Baumwurzelhierarchiehöhe, erreicht wird, kann dies im ungünstigsten Falle zur Detektion aller Voxel in der sphärischen Umgebung mit Radius r_c um das betreffende Startvoxel führen. Dieses Problem wurde durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung nahezu beseitigt, weil darin pro Startvoxel eine geeignete Anpassung des Parameters q_{hc} durchgeführt wird. Dies bestätigt indirekt die Vermutung, dass ein teilweise ungeeigneter Parameterwert für q_{hc} die Ursache für falsch positive Detektionen ist.

Insgesamt konnten über den untersuchten SNR-Bereich ($SNR=[0,1; \dots; 1]$) durchschnittlich 87,5% der aktivierten Voxel in gefilterten Simulationsdaten mit weißem Rauschen und startvoxelspezifischer Parameteroptimierung detektiert werden ($SNR \leq 0,25$: 68,9%; $SNR \geq 0,5$: 99,9%).

Durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung wurde stets eine höhere Detektionseffizienz erreicht, die die Eignung dieses Verfahrens bestätigt. Die startvoxelspezifische Parameteroptimierung führte insgesamt zu einer Effizienzsteigerung von $(3,00 \pm 3,72)\%$ für ungefilterte und $(17,89 \pm 10,47)\%$ für gefilterte Daten. Damit liefert sie vor allem in der Kombination mit der Filterung deutlich effizientere Ergebnisse für die Aktivitätsclusterdetektion.

Letztendlich ist es erst mit der Filterung möglich, eine höher effiziente Aktivitätsclusterdetektion für $\text{SNR} \leq 0,25$ durchzuführen. Insgesamt wird die Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion durch die Filterung um durchschnittlich $(452,87 \pm 863,73)\%$ erhöht. Dieser hohe Wert ist vor allem durch die deutlich erhöhte Performance im Bereich $\text{SNR} \leq 0,25$ zu erklären.

SNR	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
\bar{C}	$-0,01 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,14$	$0,70 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,06$
\bar{C}^{opt}	$-0,01 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,01$
$g(\bar{C}, \bar{C}^{\text{opt}})$	0%	4,83%	7,08%	8,09%	6,74%

Tabelle 3.6.: Wie Tabelle 3.4, jedoch für isospektrales Rauschen.

original SNR	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
\bar{C}	$0,04 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,11$	$0,75 \pm 0,24$	$0,94 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,05$
\bar{C}^{opt}	$0,04 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,14$	$0,94 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,03$
$g(\bar{C}, \bar{C}^{\text{opt}})$	0%	47,53%	25,45%	5,27%	8,17%

Tabelle 3.7.: Wie Tabelle 3.6, jedoch für gefilterte Daten ($\theta=128$).

Die Werte für \bar{C} zu den ungefilterten Daten mit isospektralem Rauschen gestalteten sich ähnlich zu den vorherigen mit weißem Rauschen.

Sie zeigen, dass für ungefilterte Daten erst ab $\text{SNR} \geq 0,5$ eine effizientere Aktivitätsclusterdetektion möglich ist ($0,70 \leq \bar{C} \leq 0,91$; $\overline{RP}=98,5$; $\overline{FP}=7,9$). Diese Werte können ein Hinweis darauf sein, dass insgesamt die Daten im Dendrogramm im Vergleich zu den Daten mit weißem Rauschen vermischerter und nicht klar abgetrennt vorliegen. Dies würde einerseits die geringere Anzahl für \overline{RP} erklären, andererseits aber auch den geringen Wert für \overline{FP} , da in diesem Umfeld die Gefahr eines zu hoch abgeschätzten q_{hc} eher kleiner ist.

Insgesamt ist es auch ein Hinweis darauf, dass die Zeitreihen mit und ohne Aktivitätsinformation unter dem Einfluss von isospektralem Rauschen schlechter voneinander unterschieden werden können. Mit der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung kann für diesen SNR-Bereich erneut eine Steigerung der Effizienz erreicht werden ($0,75 \leq \bar{C} \leq 0,98$; $\overline{RP}=111,4$; $\overline{FP}=6,5$). Für $\text{SNR} \leq 0,25$ konnte dagegen keine effiziente Clusterdetektion durchgeführt werden ($-0,01 \leq \bar{C} \leq 0,21$; $\overline{RP}=4$; $\overline{FP}=13,2$). Selbst eine Filterung der Daten bewirkt lediglich für $\text{SNR}=0,25$ eine Steigerung auf einen, immer noch recht niedrigen Wert von $\bar{C}=0,44$. Im Falle von $\text{SNR}=0,1$ konnte keine Verbesserung erzielt werden. Damit war eine effiziente Clusterdetektion trotz Datenfilterung und startvoxelspezifischer Parameteroptimierung in

diesem SNR-Bereich nicht möglich. Für den restlichen SNR-Bereich ($\text{SNR} \geq 0,5$) bewirkt die Datenfilterung im Vergleich zu den Ergebnissen der ungefilterten Daten eine geringe Erhöhung der Effizienz ($0,75 \leq \bar{C} \leq 0,91$; $\overline{RP}=114,6$; $\overline{FP}=66,4$), die durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung deutlich erhöht werden kann ($0,94 \leq \bar{C} \leq 0,98$; $\overline{RP}=130,9$; $\overline{FP}=3,3$).

Insgesamt können über den gesamten SNR-Bereich ($\text{SNR}=[0,1;\dots;1]$) durchschnittlich 69,5% der aktivierten Voxel in gefilterten Simulationsdaten mit isospektralem Rauschen und der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung detektiert werden ($\text{SNR} \leq 0,25$: 28,4%; $\text{SNR} \geq 0,5$: 96,9%). Die startvoxelspezifische Parameteroptimierung bewirkt über alle untersuchten SNR-Bereiche eine durchschnittliche Effizienzsteigerung von $(5,35 \pm 3,21)\%$ für ungefilterte und $(17,29 \pm 19,41)\%$ für gefilterte Daten mit isospektralem Rauschen. Die Effizienz wurde durch die Filterung durchschnittlich um $(36,15 \pm 59,77)\%$ erhöht. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Simulationsdaten mit weißem Rauschen zeigt die Aktivitätsclusterdetektion eine niedrigere Effizienz. Insgesamt sind die Effizienzwerte \bar{C}^{opt} für gefilterte Daten und isospektralem Rauschen um durchschnittlich $25,81 \pm 40,52\%$ geringer als die zu weißem Rauschen. Die größten Unterschiede ergeben sich im niedrigen SNR-Bereich mit $\text{SNR} \leq 0,25$, die zu größerem SNR ($\text{SNR} > 0,5$) geringer werden.

3.3.1. Einfluss von Form und Position der Aktivierungsgebiete

Die bisherigen Analysen mit Hilfe des Clusteralgorithmus wurden anhand von Simulationsdaten durchgeführt, die fünf würfelförmige Aktivierungsgebiete mit insgesamt 135 Zeitreihen mit Aktivitätsinformation aufwiesen (vgl. Kapitel 3.1). Dabei blieben die Positionen und Formen der Aktivierungsgebiete stets gleich, um mögliche Effekte auf die Aktivitätsclusterdetektion durch diese Änderungen auszuschließen. Im Folgenden wurde untersucht, ob eine unterschiedliche Position und Form der Aktivierungsgebiete einen messbaren Effekt auf die Aktivitätsclusterdetektion besitzt. Zu diesem Zweck wurden zwei unterschiedliche Simulationsdaten I und II erstellt. Sie unterschieden sich lediglich in den Formen und Positionen der in ihnen enthaltenen Aktivierungsgebiete. Die übrigen Simulationsparameter ergaben sich zu $N=256$, $\Delta t=1s$, $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$, $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, $\mathcal{N}=20726$, $\text{SNR}=0,5$, weißes Rauschen. In den Simulationsdaten I bildeten 80 und in den Simulationsdaten II 82 Zeitreihen mit Aktivitätsinformation jeweils vier unterschiedliche Aktivierungsgebiete (vgl. Abbildung 3.10). Die Wahl fiel auf zwei separate Simulationsdaten, da ein möglicher Effekt durch eine zu enge räumliche Nachbarschaft zweier Aktivierungsgebiete auf die Aktivitätsclusterdetektion ausgeschlossen werden sollte. Dieser Aspekt wurde in einer weiteren Simulation untersucht. Die Daten wurden gefiltert und zur Aktivitätsclusterdetektion die startvoxelspezifische Parameteroptimierung durchgeführt.

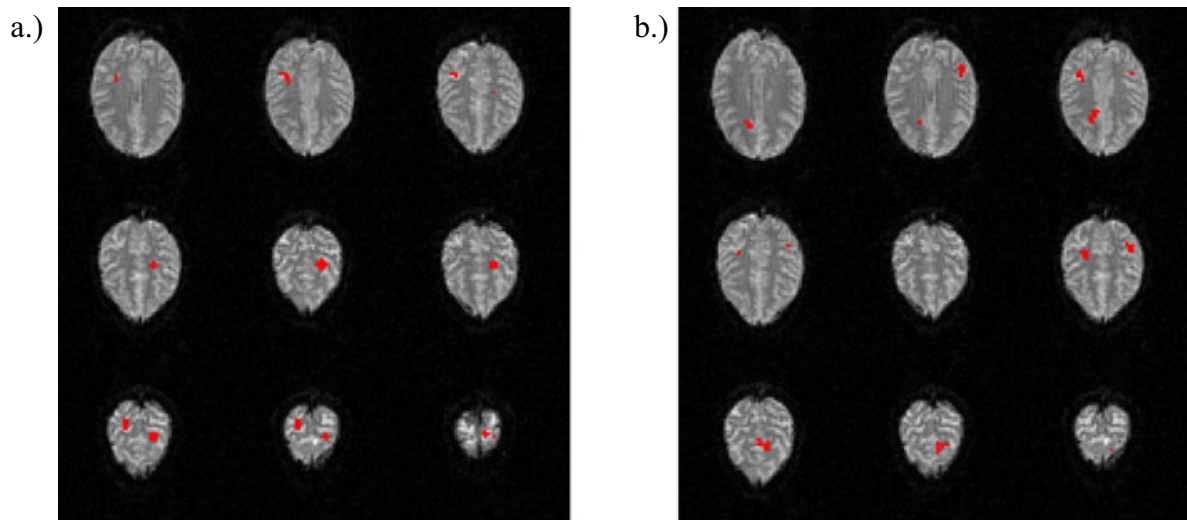


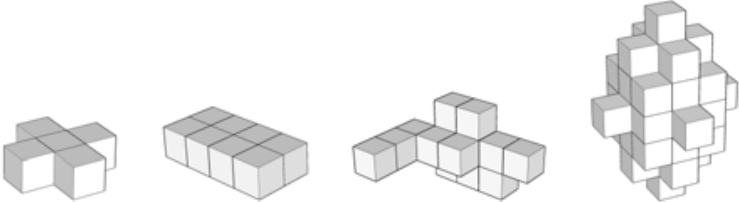
Abbildung 3.10.: *Unterschiedliche Formen und Positionen der Voxelgruppen mit Aktivitätsinformation in a.) Simulationsdaten I und b.) Simulationsdaten II. Die rot hervorgehobenen Voxel geben die Positionen von Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation an. Anhand der unterschiedlichen räumlichen Formen und Positionen der Aktivierungsgebiete wurde ein möglicher Einfluss auf die Aktivitätsclusterdetektion untersucht. Es sind nur die fMRT-Volumenschichten dargestellt, die aktivierte Voxel-Zeitreihen aufwiesen.*

Die unterschiedlichen Formen sind hauptsächlich durch zwei Aspekte motiviert. Zum einen sollen sie einfache oder schwierigere Formen in Bezug auf den Detektionsalgorithmus darstellen. Zum anderen wird in Hinblick auf eine spätere Anwendung auf experimentelle Daten eine Auswahl an dort möglichen Formen genutzt.

Dreidimensionale Darstellungen der unterschiedlichen Formen mit zugehöriger Voxelanzahl V_f sind in der Tabelle 3.8 (Formen Nr. 1-4 in den Simulationsdaten I) und Tabelle 3.9 (Formen Nr. 5-8 in den Simulationsdaten II) dargestellt. Die Formen Nr. 1, 2 und 4 stellen reguläre geometrische Formen dar, die im Falle von Formen Nr. 1 und 4 punktsymmetrisch in zwei (Nr. 1) bzw. drei (Nr. 4) Dimensionen sind. Falls punktsymmetrische Formen aufgrund eines sphärischen Abstandskriterium in der Aktivitätsclusterdetektion besser detektierbar wären, sollte sich dies in einer besseren Detektion für Formen Nr. 1 und 4 im Gegensatz zu allen restlichen Formen bemerkbar machen. Form Nr. 1 stellt bei der Wahl des Detektionsparameters $v_c = 4$ ein nahezu kleinstmögliches detektierbares Aktivierungsgebiet dar und diente der Untersuchung, ob die Detektion von der Gesamtvoxelanzahl pro Aktivierungsgebiet abhängig ist. Die Formen Nr. 3, 5 bis 8 sind hauptsächlich anatomisch motiviert. Sie bilden lang gestreckte Formen, um Blutkapillare im Gehirn nachzubilden, die den Hauptteil zum messbaren BOLD-Effekt beitragen. Die Voxelanzahl pro Aktivierungsgebiet entspricht einer in experimentellen Daten durchschnittlich zu erwartenden Anzahl.

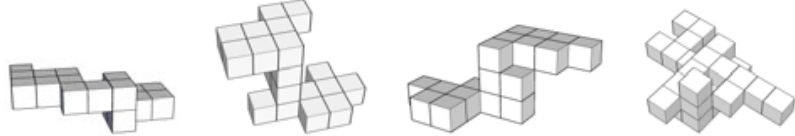
Für beide Simulationsdaten I und II wurden jeweils fünf Realisationen generiert, die mit den gleichen Simulationsparametern und neu generiertem Rauschen erstellt wurden. Die Ergebnisse

der Aktivitätsclusterdetektion mit startvoxelspezifischer Parameteroptimierung der gefilterten Simulationsdaten sind in den Tabellen 3.8 und 3.9 über die durchschnittliche detektierte Voxelanzahl \bar{V}_d und durchschnittliche Detektionsrate über fünf Realisationen angegeben.



Form Nr.	1	2	3	4
V_f	5	16	16	43
\bar{V}_d	$4,6 \pm 0,5$	$12,6 \pm 2,2$	15	$42,4 \pm 0,5$
Detektionsrate [%]	$92 \pm 11,0$	$78,8 \pm 13,7$	93,8	$98,6 \pm 1,3$

Tabelle 3.8.: *Dreidimensionale Darstellung der unterschiedlichen Formen der Aktivierungsgebiete in den Simulationsdaten I. Für jedes Aktivierungsgebiet ist die in der Simulation ursprünglich generierte Voxelanzahl V_f und die durchschnittlich detektierte Voxelanzahl \bar{V}_d über fünf Realisationen angegeben (Standardabweichung als Fehler). Die Detektionsrate gibt die relative Anzahl der detektierten zu den ursprünglich generierten Voxel in Prozent an.*



Form Nr.	5	6	7	8
V_f	18	20	19	25
\bar{V}_d	$17,6 \pm 0,5$	$19 \pm 1,2$	18 ± 1	$24,2 \pm 0,4$
Detektionsrate [%]	$97,8 \pm 3,0$	$95 \pm 6,1$	$94,7 \pm 5,3$	$96,8 \pm 1,8$

Tabelle 3.9.: *Wie Tabelle 3.8, jedoch für die Simulationsdaten II.*

Für die Formen Nr. 1, 5, 6 und 7 liegt die tatsächliche Voxelanzahl V_f innerhalb der Fehlergrenzen von \bar{V}_d und zeigt, dass sich die Detektionsrate formunabhängig darstellt und die Aktivierungsgebiete fast immer vollständig detektiert werden. Für die Formen Nr. 3, 4 und 8 liegt V_f nur knapp oberhalb der Fehlergrenzen von \bar{V}_d . Sie zeigen damit keine deutlich schlechtere Detektionsrate als andere Formen. Lediglich Form Nr. 2 zeigt eine größere Abweichung von \bar{V}_d zu V_f ($12,6 \pm 2,2$ zu 16). Sie ist dennoch kein eindeutiger Hinweis auf eine tatsächlich schlechtere Detektierbarkeit dieser speziellen Form, zumal sich der schlechtere Wert von \bar{V}_d auf einen einzigen schlechten Detektionswert einer Realisation reduzieren lässt. Insgesamt ist festzustellen, dass unterschiedliche Formen von Aktivierungsgebieten keinen messbaren Einfluss auf die Aktivitätsclusterdetektion besitzen.

Die ermittelten Werte zur Gesamteffizienz über alle Aktivierungsgebiete zeigen für beide Simulationsdaten I und II mit $\bar{C}=0,97 \pm 0,02$ einen nur sehr geringen Unterschied zu allen vorangegangenen Simulationen mit $\text{SNR}=0,5$ und weißem Rauschen mit $\bar{C}^{\text{opt}}=0,98 \pm 0,02$. Da der Unterschied zwischen diesen Werten nur sehr gering ausfällt und die Simulationen I und II sich lediglich in Anzahl und Positionen der aktivierten Voxel-Zeitreihen unterscheiden, lässt darauf schließen, dass unterschiedliche Positionierungen und Größe der Aktivierungsgebiete keinen messbaren Effekt auf die Gesamteffizienz der Methode haben.

In einer weiteren Simulation wurde untersucht, inwieweit das Clustering eine Trennung zweier unterschiedlicher Aktivierungsgebiete in Abhängigkeit ihrer räumlichen Nähe gewährleisten kann.

Zu diesem Zweck wurden zwei unterschiedliche Simulationsdaten III und IV generiert ($N=256$, $\Delta t=1s$, $\mathcal{N}=20726$, $\text{SNR}=0,5$, weißes Rauschen). Beide Simulationsdaten enthielten jeweils zehn gleich große Aktivierungsgebiete mit je einer Voxelanzahl von $V_f=15$. Die räumlichen Positionen dieser Gebiete innerhalb der Simulationsdaten sind in Abbildung 3.11 dargestellt und waren für beide identisch. Die Aktivierungsgebiete unterschieden sich durch verschiedene BOLD-Antwort Parameter bei der Generierung der Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation.

Für die Simulationsdaten III wurden fünf Aktivierungsgebiete mit lediglich $\Delta Z=1\%$ und die anderen fünf mit $\Delta Z=8\%$ sowie gleichen Onsetzeitpunkten von $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25))=0\}$ generiert. In den Simulationsdaten IV wurden für fünf Aktivierungsgebiete $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25))=0\}$ und für die weiteren fünf $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot (25 + 12)))=0\}$ bei einer gleich hohen BOLD-Antwortamplitude von $\Delta Z^{(\nu)}=5\%$ genutzt.

In den Simulationsdaten III besaßen damit die Zeitreihen von fünf Aktivierungsgebiete eine höhere BOLD-Antwortamplitude als die in den gegenüberliegenden anderen fünf. Das gleiche galt für die Simulationsdaten IV in Bezug auf eine zeitliche Verschiebung der BOLD-Antworten. Wie in Abbildung 3.11 farblich hervorgehoben, wurden die unterschiedlichen Aktivierungsgebiete so positioniert, dass sich jeweils Aktivierungsgebiete mit unterschiedlichen BOLD-Antwort Parametern mit verschiedenem räumlichen Abstand d_A gegenüberstanden. Der Abstand d_A zwischen den Gebieten betrug $d_A \in \{0; 1; 2; 3; 4\}$, wobei d_A in Einheiten von Voxelbreiten bemessen wurde. Für beide Simulationsdaten wurden fünf Realisationen unter Beibehalten aller Simulationsparameter und neu generiertem Rauschen erstellt.

Nach einer Filterung der Daten ($\theta=128$) wurde eine Aktivitätsclusterdetektion mit startvoxel-spezifischer Parameteroptimierung durchgeführt. Anschließend wurde für jeden Abstandswert d_A der paarweise gegenüberstehenden Aktivierungsgebiete die Parameter n_{A1} und n_{Am} ermittelt. Der Parameter n_{A1} beziffert die Anzahl der Aktivitätscluster, die ausschließlich Voxel nur eines Aktivierungsgebietes enthielten. Der Parameter n_{Am} hingegen gibt die Anzahl der Aktivitätscluster wieder, die Voxel beider, mit unterschiedlichen BOLD-Antwort Parametern

generierten Aktivierungsgebiete aufwiesen und damit Überlappungen zeigten. Zur Bemessung einer Trennungsschärfe zwischen beiden Gebieten wurde der Parameter $T_A = n_{A1}/(n_{A1}+n_{Am})$ genutzt, der ein Maß für eine korrekte Trennung zweier gegenüberliegender Aktivierungsgebiete ist. Mit $T_A=1$ gilt, dass keine Aktivitätscluster Überlappungen zeigten und jeder auf ein Aktivierungsgebiet beschränkt war. Im Gegensatz dazu bedeutet $T_A=0$, dass sich alle Aktivitätscluster innerhalb der beiden gegenüberliegenden Aktivierungsgebiete über beide Gebiete erstreckten und damit ausschließlich Überlappungen zeigten. Der mögliche Wertebereich für n_{A1} bestand aus $n_{A1} \in \{0, \dots, 30\}$, da sowohl jedes Voxel beider Aktivierungsgebiete zu je $V_f=15$ Voxel einen Aktivitätscluster bilden konnte als auch keine erfolgreiche Detektion eines Clusters möglich war. Der Wertebereich von n_{Am} war in erster Linie von der erfolgreichen Trennungsschärfe und vom Abstand d_A selbst abhängig. So konnte mit $r_c=2$ ursprünglich eine Überlappung nur für $d_A < 2$ entstehen. Andererseits war es möglich, dass Fehldetektionen (falsch positiv) zwischen beiden Aktivierungsgebieten auftreten und damit für $d_A \leq 3$ zu Überlappungen führen konnten. Letztendlich wurde in der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung r_c nachträglich für jeden Aktivitätscluster im Bereich $r_c \in \{2, \dots, 5\}$ angepasst, so dass theoretisch für $d_A=4$ ebenfalls $n_{Am} > 0$ möglich war.

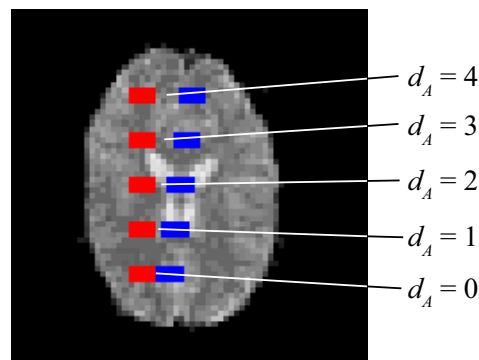


Abbildung 3.11.: Positionen der Aktivierungsgebiete in den Simulationsdaten III und IV.

In den Simulationsdaten III wurden Aktivierungsgebiete mit unterschiedlicher relativer Signalamplitude $\Delta Z=1\%$ (rot) und $\Delta Z=8\%$ (blau) generiert.

In den Simulationsdaten IV wurden unterschiedliche Onsetzeiten mit keiner zeitlichen Verschiebung (rot) und einer Verschiebung um 12 Datenpunkte (blau) generiert.

Die Ergebnisse der Trennungsschärfe T_A sind für die Simulationsdaten III in Tabelle 3.10 und für die Simulationsdaten IV in Tabelle 3.11 als Mittelwert und Standardabweichung über fünf Realisationen dargestellt.

d_A	4	3	2	1	0
$\overline{n_{A1}}$	11,80 ± 8,23	7,60 ± 4,62	6,40 ± 3,65	8,40 ± 2,97	5,60 ± 2,30
$\overline{n_{Am}}$	0,40 ± 0,84	0,60 ± 0,84	1,00 ± 0,67	3,60 ± 2,07	7,40 ± 3,69
$\overline{T_A}$	0,98 ± 0,04	0,94 ± 0,08	0,89 ± 0,08	0,71 ± 0,10	0,45 ± 0,12

Tabelle 3.10.: Ergebnisse zur Trennung zweier unterschiedlicher Aktivierungsgebiete für die Simulationsdaten III in Abhängigkeit ihres Abstandes d_A . Angegeben ist über fünf Realisationen die mittlere Anzahl $\overline{n_{A1}}$ der Aktivitätscluster, die nur auf ein Aktivierungsgebiet beschränkt waren und die mittlere Anzahl $\overline{n_{Am}}$ der Aktivitätscluster, die nicht auf ein Aktivierungsgebiet begrenzt waren und sich über beide erstreckte. Die mittlere Trennungsschärfe $\overline{T_A}$ gibt die relative Häufigkeit von n_{A1} zu n_{Am} an und ist ein Maß für eine korrekte Trennung zweier gegenüberliegender Aktivierungsgebiete.

Die Werte von $\overline{n_{Am}}$ zu den Simulationsdaten III zeigen, dass zu allen untersuchten Abständen d_A Aktivitätscluster mit einer Überlappung zweier unterschiedlicher Aktivierungsgebiete vorhanden sind. Selbst bei einem recht großen Abstand von $d_A=4$ konnte nicht immer eine Trennung zwischen den Aktivierungsgebieten erreicht werden. Dies kann darin begründet sein, dass sich die Aktivierungsgebiete, die sich nur in einer unterschiedlichen relativen BOLD-Antwortamplitude ΔZ unterschieden, für den Clusteralgorithmus noch sehr ähnliche Zeitreihen darstellen, zwischen denen nicht getrennt werden kann. Dennoch kann für $d_A \geq 2$ eine recht hohe Trennschärfe mit $T_A \geq 0,89$ erreicht werden. Dies bedeutet, dass nahezu 90% aller Aktivitätscluster innerhalb zweier Aktivierungsgebiete mit unterschiedlicher BOLD-Antwortamplitude ΔZ auf ein Aktivierungsgebiet beschränkt bleiben. Damit ist zwar keine absolute Trennung der Gebiete möglich, zeigt aber im Vergleich zu kleineren Abständen $d_A < 2$ und einer Trennschärfe von $0,45 < T_A < 0,72$ eine deutlich bessere Trennung der Gebiete. Die Gesamteffizienz $\overline{C}=0,89 \pm 0,01$ (Mittelwert über fünf Realisationen) fällt im Vergleich zu den bisherigen Simulationen schlechter aus. Dies liegt vor allem an dem recht hohen Wert für $\overline{FP}=9,20 \pm 16,78$ und andererseits geringen Wert für $\overline{RP}=130 \pm 25,20$. Ein Grund dafür könnte sein, dass alle 150 Zeitreihen mit Aktivitätsinformation für den Clusteralgorithmus trotz unterschiedlich hoher Signalamplitude sehr ähnlich zueinander sind. Eine Trennung auf Basis der Signalamplitude lag dadurch im Dendrogramm so gut wie nicht vor. Viele Zeitreihen lagen untereinander vermischt im Dendrogramm, was die Werte von $\overline{n_{Am}} \neq 0$ bestätigen. Durch diese Anordnung im Dendrogramm ist es schwierig einen geeigneten Wert für q_{hc} zu finden, was zu einer kleineren Anzahl an \overline{RP} führt, die selbst die startvoxelspezifische Parameteroptimierung nicht genügend verbessern kann. Durch die zusätzliche räumliche Nähe der Aktivierungsgebiete kann es zudem zu einer erhöhten Rate an Fehldetektionen kommen.

Durch die Variation von q_{hc} und r_c in der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung können weitere ähnliche Voxel in etwas größerer Entfernung im Nachbargebiet gefunden werden, die aufgrund der Vermischung im Dendrogramm der Aktivitätsclusterbedingung genügen. Gleichzeitig werden jedoch viele andere Voxelzeitreihen dadurch mitberücksichtigt, die keine Aktivitätsinformation besitzen aber dennoch innerhalb des durch q_{hc} definierten Dendro-

grammteilbereiches liegen können. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass viele ähnliche Zeitreihen, die zwar nicht direkt räumlich benachbart sind, aber dennoch eine engere räumliche Nachbarschaft bilden, die Effizienz des Clusteralgorithmus negativ beeinflussen können.

d_A	4	3	2	1	0
n_{A1}	13, 20 ± 3, 49	12, 60 ± 0, 89	11, 20 ± 2, 49	10, 20 ± 3, 63	9, 20 ± 4, 66
n_{Am}	0	0	0	0, 40 ± 0, 84	1, 20 ± 2, 04
T_A	1, 00	1, 00	1, 00	0, 97 ± 0, 06	0, 86 ± 0, 24

Tabelle 3.11.: Wie Tabelle 3.10, jedoch für die Simulationsdaten IV.

Die Ergebnisse zu den Simulationsdaten IV zeigen eine deutlich bessere Trennung der Aktivierungsgebiete. Mit $d_A \geq 2$ ist kein einziger Aktivitätscluster vorhanden, der sich über zwei unterschiedliche Aktivierungsgebiete erstreckt ($T_A=1$). Es ist stets möglich, zwischen den verschiedenen Aktivierungsgebieten zu unterscheiden. Für $d_A=1$ sind es noch 97% aller Aktivitätscluster, die keine Überlappung auf benachbarte Aktivierungsgebiete aufweisen. Selbst bei einem direkten Aneinandergrenzen zweier unterschiedlicher Aktivierungsgebiete ist eine Trennung zu 86% möglich. Durch die deutlich bessere Trennung der beiden Aktivitätsformen ergibt sich eine deutlich erhöhte Gesamteffizienz der Aktivitätsclusterdetektion mit $\overline{C}=0,99 \pm 0,01$ (Mittelwert über fünf Realisationen). Mit $\overline{FP}=0$ wird ein perfekter Wert erreicht. Er zeigt, dass die startvoxelspezifische Parameteroptimierung im Vergleich zu den Simulationsdaten III deutlich effizienter ist. Auch der Wert für $\overline{RP}=146,60 \pm 1,09$ ist nahezu optimal.

Die Ergebnisse zu den Simulationsdaten III und IV zeigen einen deutlichen Unterschied. Die Ähnlichkeit zwischen den Zeitreihen aus unterschiedlichen Aktivierungsgebieten scheint für die Simulationsdaten IV geringer zu sein, was eine deutlich bessere Trennung beider Gebiete ermöglicht.

Insgesamt erlaubt das Verfahren für Aktivierungsgebiete mit unterschiedlichem zeitlichen Versatz der BOLD-Antworten eine sehr gute Trennung, selbst wenn sie direkt aneinandergrenzen. Unterschiedliche Aktivierungsgebiete mit ähnlicheren Zeitreihen, in diesem Fall unterschiedliche BOLD-Antwortamplituden, können dagegen schlechter getrennt werden und führen insgesamt zu einer schlechteren Detektionseffizienz.

3.3.2. Einfluss von unterschiedlichen BOLD-Antwortverlaufsformen

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, dass Aktivierungsgebiete, deren Zeitreihen sich durch einen zeitlichen Versatz der BOLD-Antworten unterscheiden, deutlich besser getrennt werden können als dies für unterschiedliche BOLD-Antwortamplituden der Fall ist. In diesem Zusammenhang führt die unschärfere Trennung der Aktivierungsgebiete auf Basis unterschiedlicher BOLD-Antwortamplituden zu einer Erhöhung der Anzahl der falsch positiven Detektionen. Um die Erhöhung und damit mögliche Konsequenzen auf die Effizienz der

Aktivitätsclusterdetektion näher zu untersuchen, werden im folgenden Abschnitt zwei weitere Simulationen untersucht.

Zum einen wurden die Simulationsdaten V mit acht Aktivierungsgebieten erstellt, in dem für jedes Aktivierungsgebiet eine unterschiedliche BOLD-Antwortamplitude ($\Delta Z = 1, \dots, 8\%$) aber stets gleiche BOLD-Antwortlatenz ($t_B = 0$ bzw. $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$) generiert wurde. Zum anderen die Simulationsdaten VI mit ebenfalls acht unterschiedlichen Aktivierungsgebieten, in denen die Zeitreihen pro Aktivierungsgebiet j eine unterschiedliche BOLD-Antwortlatenz $t_{B,j}$ aber gleiche Amplitude $\Delta Z = 5\%$ aufwiesen. Die übrigen Simulationsparameter beliefen sich auf $N=256$, $\Delta t=1s$, $\mathcal{N}=20726$, $\text{SNR}=0,5$, weißes Rauschen. Die Daten wurden jeweils gefiltert ($\theta=128$).

In den folgenden beiden Abschnitten werden die unterschiedlichen Simulationsdaten detailliert beschrieben und die Ergebnisse der Analysen diskutiert.

BOLD-Antwortamplitude

Die Simulationsdaten V enthielten acht würfelförmige Aktivierungsgebiete zu jeweils $3 \times 3 \times 3=27$ Zeitreihen mit Aktivitätsinformation (siehe Abbildung 3.12 a.)). Die Zeitreihen eines Aktivierungsgebietes i wurden mit der gleichen relativen BOLD-Antwortamplitude $\Delta Z^{(i)} \in \{1, 2, \dots, 8\}\%$ generiert mit $\Delta Z^{(i)} \neq \Delta Z^{(j)} \forall i \neq j$, sodass sich die Zeitreihen aus zwei verschiedenen Aktivierungsgebieten in ihrer BOLD-Antwortamplitude unterschieden.

Im Vergleich zu den Simulationsdaten in Kapitel 3.3.1 wiesen die Aktivierungsgebiete einen größeren räumlichen Abstand zueinander auf ($d_A > 5$), umfassten jedoch insgesamt mehr Zeitreihen. Aufgrund des größeren räumlichen Abstandes sollte die startvoxelspezifische Parameteroptimierung keine deutliche Erhöhung der Anzahl von FP , der Anzahl der falsch positiven Detektionen, bewirken.

Die Annahme besteht darin, dass durch das Clustering der Simulationsdaten die unterschiedlichen Zeitreihen der Aktivierungsgebiete hauptsächlich innerhalb eines Teilbereiches des Dendrogrammes einsortiert werden, da sie sich von den restlichen Zeitreihen, die nur Rauschen aufweisen, deutlicher unterscheiden. Sie liegen jedoch in diesem Teilbereich nicht aufgrund ihrer unterschiedlichen BOLD-Antwortamplitude gruppiert vor. Vielmehr sind ihre Positionen untereinander vermischt, da sie sich durch ihre BOLD-Antwortamplitude nicht stark genug unterscheiden. Dies bedeutet, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass in der Bestimmung von q_{hc} kleine Werte ermittelt werden, da die Voxel V_{dmin} aus unterschiedlichen Aktivitätsgebieten stammen können und bereits zu kleinen Werten von q_{hc} große räumliche Abstände auftreten können.

Die Analyse der Simulationsdaten V bestätigte diese Annahme mit einem ermittelten $q_{hc}=4$, welches der unteren Schranke q^{min} für diesen Parameter entspricht. Die Aktivitätsclusterdetektion konnte nur mit einer geringen Effizienz von $C=0,63$ ($RP=87$; $FP=129$) durchgeführt

werden, in der 32 Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ detektiert wurden. Die startvoxelspezifische Parameteroptimierung erhöhte den Knotenparameter q_{hc} für alle Aktivitätscluster auf durchschnittlich $\overline{q_{hc}} = 6,9 \pm 0,37$ und führt zu einer deutlich verbesserten Detektionseffizienz mit $C=0,96$ ($RP=200$; $FP=16$). Dies bestätigt die Vermutung, dass erst durch einen höheren Wert für q_{hc} die Teilbereiche im Dendrogramm groß genug gewählt wurden, um Voxel-Zeitreihen eines Aktivierungsgebietes in einer Aktivitätsclusterdetektion zu berücksichtigen. Die Anzahl der FP Detektionen zeigen durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung für die Simulationdaten V keine deutlich erhöhten Werte. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die räumlichen Entfernungen zwischen den Aktivierungsgebieten größer sind als der maximal mögliche Wert mit $r_c = 5$ für das räumliche Schwellenwertkriterium.

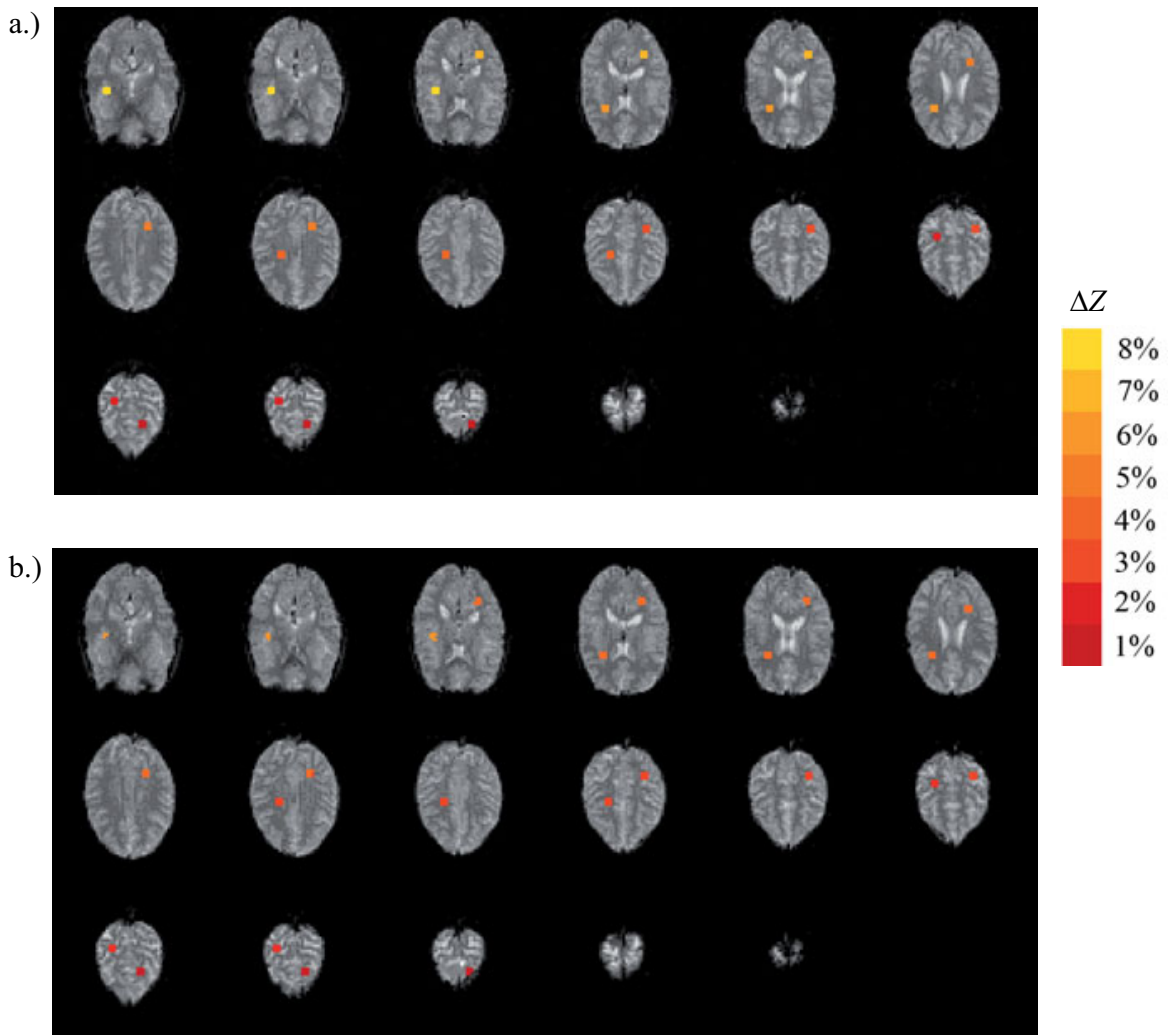


Abbildung 3.12.: a.) Räumliche Positionen der Aktivierungsgebiete und farbkodierte Darstellung der unterschiedlichen relativen BOLD-Antwortamplituden $\Delta Z^{(i)} = [1, \dots, 8]\%$.
 b.) Mittlere BOLD-Antwortamplitude $\Delta Z^{(\nu)}$ pro Voxel $V^{(\nu)}$. Lediglich für die Voxel, die sich in einem Aktivitätscluster befinden, kann ein Wert angegeben werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die startvoxelspezifische Parameteroptimierung die Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion erhöht. Das Clustering konnte keine korrekte Unterteilung aufgrund unterschiedlicher BOLD-Antwortamplitude durchführen. Alle Zeitreihen wurden zwar innerhalb einer begrenzten Teilstruktur im Dendrogramm eingegliedert, lagen dort jedoch unabhängig von der BOLD-Antwortamplitude vermischt vor. Dennoch war es durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung möglich, alle Aktivierungsgebiete zu detektieren, die mit verschiedenen BOLD-Antwortamplituden generiert wurden.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob aus den Zeitreihen eines detektierten Aktivitätsclusters die Information einer BOLD-Antwortamplitude wieder extrahiert werden kann. Dazu wurde ein vereinfachtes BOLD-Antwortmodell genutzt, welches im Anhang A.6 detailliert beschrieben wird.

Zur Darstellung der Ergebnisse, wurde jedem Voxel $V^{(\nu)}$ ein Wert für $\Delta Z^{(\nu)}$ zugeordnet. Dieser berechnete sich durch den Mittelwert über die Werte $\Delta Z^{(\rho)}$ der Aktivitätscluster ρ , in denen das darzustellende Voxel Mitglied war.

Die ermittelten BOLD-Antwortamplituden $\Delta Z^{(\mu)}$ pro Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ sind in Tabelle 3.12 angegeben. Die voxelbasierten Ergebnisse $\Delta Z^{(\nu)}$ sind farblich kodiert in Abbildung 3.12 b.) dargestellt und lassen einen direkten Vergleich zum ursprünglichen Simulationsaufbau der Simulationsdaten V in Abbildung 3.12 a.) zu.

Cluster	$\Delta Z^{(\mu)}$ [%]	Δ_{sim} [%]	Cluster	$\Delta Z^{(\mu)}$ [%]	Δ_{sim} [%]	Cluster	$\Delta Z^{(\mu)}$ [%]	Δ_{sim} [%]
1	4,33	8,25	12	0,99	-1,00	23	4,26	6,50
2	5,22	4,40	13	2,96	-4,52	24	1,14	14,00
3	4,91	-1,80	14	4,06	-8,18	25	3,25	-4,01
4	0,99	-1,00	15	4,14	3,50	26	0,99	-1,00
5	0,99	-1,00	16	3,01	0,33	27	0,99	-1,00
6	0,98	-2,00	17	4,33	8,25	28	5,60	-6,67
7	5,60	-6,67	18	0,99	-1,00	29	5,29	-11,83
8	5,57	-7,17	19	5,30	-24,29	30	5,30	-24,29
9	5,04	-11,58	20	5,60	-6,67	31	5,05	-15,83
10	1,87	-6,50	21	5,57	-7,17	32	6,50	-18,75
11	0,99	-1,00	22	5,60	-6,67			

Tabelle 3.12.: Relative Amplitudenänderung $\Delta Z^{(\mu)}$ durch die BOLD-Antwort für jeden Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$. Die Bestimmung von $\Delta Z^{(\mu)}$ erfolgte an den Zeitreihen des Aktivitätsclusters $A^{(\mu)}$ mit der Hilfe eines vereinfachten BOLD-Antwortmodells. Der Parameter Δ_{sim} ist definiert über $\Delta_{\text{sim}} = \frac{\Delta Z^{(\mu)} - \Delta Z^{\text{sim}}}{\Delta Z^{\text{sim}}}$ und gibt die relative Abweichung des ermittelten Wertes $\Delta Z^{(\mu)}$ vom original generierten ΔZ^{sim} an.

Die ermittelten Werte für $\Delta Z^{(\mu)}$ decken einen Wertebereich von $0,98\% \leq \Delta Z^{(\mu)} \leq 6,50\%$ ab. Mit einem Wert von $\overline{\Delta_{\text{sim}}} = -4,26 \pm 8,65\%$ wurde im Durchschnitt ein um 4,26 % zu niedriges $\Delta Z^{(\mu)}$ ermittelt als es ursprünglich in den Simulationsdaten generiert. Dies kann

in Zusammenhang mit der Filterung der Daten stehen, die eine leichte Reduzierung der Signalamplitude bewirken kann. Die höheren Signalamplituden mit $\Delta Z^{(\mu)} \geq 5$ werden mit einer Abweichung von $-6,67 \% \leq \Delta_{\text{sim}} \leq -24,29 \%$ und $\overline{\Delta_{\text{sim}}} = -12,30 \%$ deutlicher unterschätzt. Die kleineren Amplituden werden mit $-8,18 \% \leq \Delta_{\text{sim}} \leq 14,00 \%$ und $\overline{\Delta_{\text{sim}}} = -0,56 \%$ eher leicht zu hoch als zu niedrig bestimmt. Letztendlich ist es mit Hilfe eines vereinfachten BOLD-Antwortmodells möglich, Werte für die relative BOLD-Antwortamplitude anhand der Voxel-Zeitreihen eines Aktivitätsclusters zu bestimmen.

BOLD-Antwortlatenz

Die Simulationsdaten VI enthielten acht würfelförmige Aktivierungsgebiete zu jeweils $3 \times 3 \times 3 = 27$ Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation (siehe Abbildung 3.13 a.)). Zur Simulation eines unterschiedlichen zeitlichen Versatzes der BOLD-Antwort t_B (BOLD-Antwortlatenz) wurden für jedes Aktivierungsgebiet unterschiedliche Onsets verwendet. Die Onset-Zeitpunkte für die BOLD-Antworten der Voxel-Zeitreihen des i -ten Aktivierungsgebietes wurden zu den diskreten Abtastwerten $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot (25 + t_B \cdot (i - 1)))) = 0\}$ mit $i = [1, \dots, 8]$ und $t_B = 0,5$ erstellt. Dadurch erhöhten sich die Onset-Zeitpunkte für Zeitreihen der nächsten Aktivierungsgebiete jeweils um den Wert 0,5 s. Diese Vorgehensweise führte zu einem zeitlichen Versatz der BOLD-Antworten um t_B Sekunden pro Aktivierungsgebiet.

Mit den Analysen zum Simulationsdatensatz IV konnte gezeigt werden, dass ein zeitlicher Versatz in den BOLD-Antworten deutlicher vom Clusterverfahren unterschieden werden konnte, als z. B. die BOLD-Antwortamplitude. Es wurde angenommen, dass die Zeitreihen mit Aktivitätsinformation eigene Teilbereiche im Dendrogramm bilden. Innerhalb eines Teilbereiches liegen dann nur Zeitreihen mit gleicher BOLD-Signallatenz vor und grenzen sich von Zeitreihen mit anderen Latenzen, die wiederum ihren eigenen Teilbereich bilden, deutlich ab.

Wenn dies der Fall ist, gäbe es zwei Merkmale, die diese Annahme bestätigen könnten. Zum einen sollte ein höherer Wert für q_{hc} bestimmt werden. Liegen alle 27 Voxel exakt in einem Teilbereich des Dendrogramms und beinhalten die Teilbereiche pro Knotenparameter durchschnittlich $2^{q_{hc}}$ Voxel, so sollte $q_{hc} = 5$ das Ergebnis der Bestimmung sein. Dieser Wert sollte sich auch durch die startvoxelspezifische Parameteroptimierung nicht mehr stark verändern. Zum anderen wird für nahezu jedes Voxel innerhalb eines Aktivierungsgebietes ein Aktivitätscluster detektiert, da es sowohl räumlich direkt mit den Voxeln benachbart ist, die die gleiche BOLD-Antwortlatenz besitzen, als auch im Dendrogramm mit den gleichen Voxeln direkt benachbart vorliegen. Damit befinden sich Voxel-Zeitreihen mit gleicher BOLD-Antwortlatenz nicht nur innerhalb des Dendrogramms in einem von allen anderen Voxeln abgetrennten Teilbereich, sondern bilden auch innerhalb des Volumendatensatzes eine enge räumliche Nachbarschaft. Damit ist für solche Strukturen eine scharfe Abbildung von Dendrogrammteilstrukturen auf räumlich eng benachbarte Positionen im fMRT-Volumendatensatz möglich, welches sich durch durch eine hohe Anzahl an Aktivitätscluster bzw. Aktivitätsclusterdichte

im Volumendatensatz äußert.

Um diese Annahmen zu überprüfen, wurde zunächst eine Bestimmung des Parameters q_{hc} durchgeführt. Dieser ergab sich zu $q_{hc}=5$ und entsprach exakt dem vorhergesagten Wert. Die Anzahl der detektierten Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ belief sich auf den erwarteten hohen Wert von 192 und konnte mit einer Effizienz von $C=0,97$ durchgeführt werden ($RP=205$; $FP=11$). Die startvoxelspezifische Parameteroptimierung veränderte – wie vorhergesagt – den durchschnittlichen Wert des Knotenparameters mit $\overline{q_{hc}} = 5,3 \pm 0,7$ über alle Aktivitätscluster kaum. Die Aktivitätsclusterdetektion erreichte eine unverändert gute Effizienz mit $C=0,97$ ($RP=203$; $FP=13$). Damit wurden alle vorherigen Überlegungen bestätigt.

Zudem scheint die räumliche Aktivitätsclusterdichte ein geeignetes Maß für die Detektion von Teilstrukturen zu sein, die aufgrund ihrer funktionellen Zeitreiheneigenschaften sehr ähnlich zueinander sind und zudem eine enge räumliche Nachbarschaft im fMRT-Volumendatensatz aufweisen.

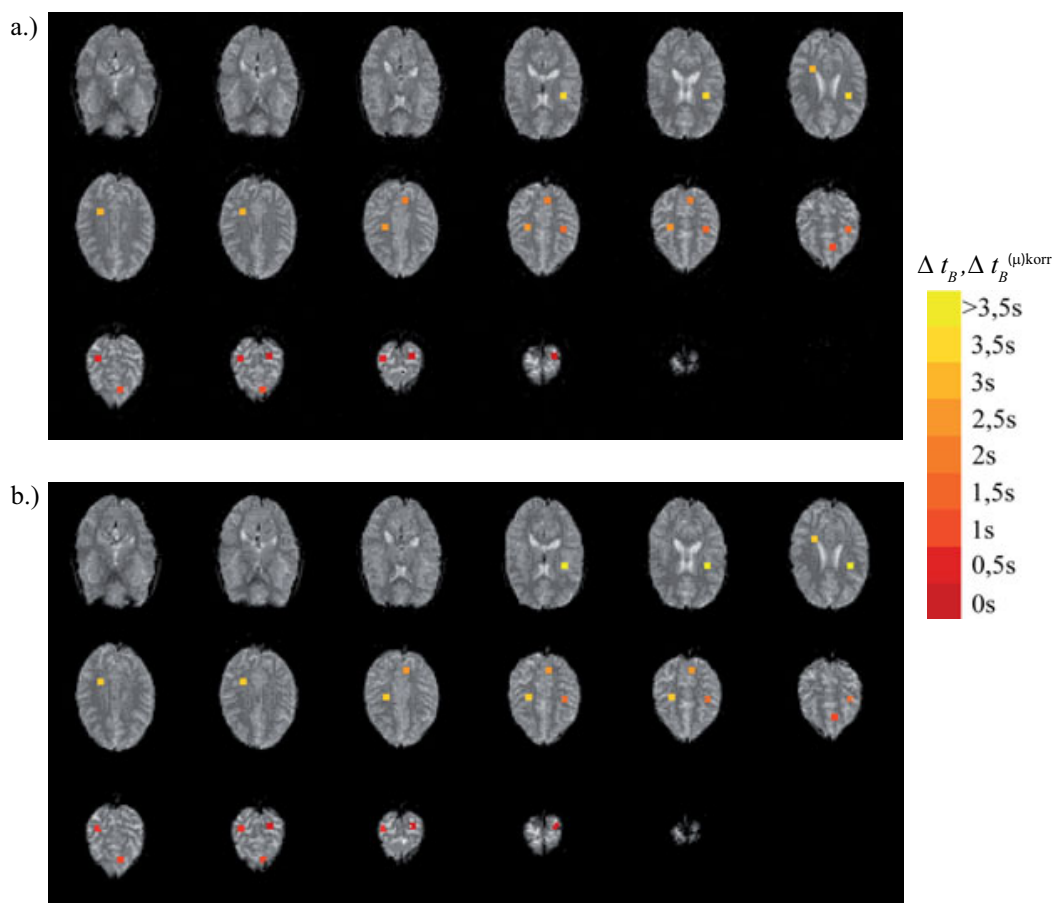


Abbildung 3.13.: a.) Räumliche Positionen der Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation. Die unterschiedlichen BOLD-Antwortlatenzen sind für jedes Aktivierungsgebiet farbkodiert dargestellt.
 b.) Werte für die BOLD-Antwortlatenz $\Delta t_B^{(\nu)}$ sind pro Voxel $V^{(\nu)}$ dargestellt. Lediglich für die Voxel, die sich in einem Aktivitätscluster befinden, kann ein Wert angegeben werden.

Analog zur Analyse von den Simulationsdaten V wurde nun für die Simulationsdaten VI untersucht, ob es anhand der Voxel-Zeitreihen eines Aktivitätsclusters möglich ist, einen Wert für t_B zu bestimmen.

Für jeden Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ wurde anhand der zugehörigen normierten Zeitreihen (Mittelwert gleich Null und Standardabweichung gleich Eins) ein Wert zur BOLD-Antwortlatenz $t_B^{(\mu)}$ mit der Hilfe eines vereinfachten BOLD-Antwortmodell bestimmt (vgl. Anhang A.6). Zur Darstellung eines voxelbasierten Wertes $t_B^{(\nu)}$ wurde ein Mittelwert über die Werte $t_B^{(\rho)}$ der Aktivitätscluster $A^{(\rho)}$ gebildet, in denen das Voxel $V^{(\nu)}$ Mitglied war. Die Werte der BOLD-Antwortlatenz t_B mussten um einen modellspezifischen Offsetwert korrigiert werden, da das Einsetzen der positiven Maximalamplitude der BOLD-Antwort als Maß für den Stimulusbeginn genutzt wurde. Dieser setzte jedoch typischerweise erst 1-2 s nach Stimulusbeginn ein, welches bei der Analyse der BOLD-Antwortlatenzen berücksichtigt werden musste. Der Offset wurde aus dem Minimalwert $t_B^{\text{off}} = \min_{\mu}(t_B^{(\mu)})$ aller ermittelten Werte berechnet und als Ergebnis der korrigierte Wert $t_B^{(\mu)\text{korrr}} = t_B^{(\mu)} - t_B^{\text{off}}$ verwendet. In den Simulationsdaten VI wurden über alle Aktivitätscluster $t_B^{\text{off}}=1,25$ s ermittelt. Die voxelbasierten Ergebnisse sind in Abbildung 3.13 b.) dargestellt.

Die ermittelten Werte zur BOLD-Antwortlatenz deckten einen Wertebereich von $0 \text{ s} \leq t_B^{(\mu)\text{korrr}} \leq 4,18 \text{ s}$ ab. Zum Vergleich zur ursprünglich generierten BOLD-Antwortlatenz $t_B^{\text{sim}(\mu)}$ mit $\mu = 1, \dots, \kappa$ ($\kappa=|A^{(\mu)}|$) lautete die durchschnittliche Abweichung:

$$\overline{\Delta t^{(\mu)}} = \frac{1}{\kappa} \sum_{\mu} (t_B^{(\mu)\text{korrr}} - t_B^{\text{sim}}) . \quad (3.8)$$

Mit einem Wert von $\overline{\Delta t^{(\mu)}} = 0,27 \pm 0,28 \text{ s}$ wurde im Durchschnitt eine um 0,27 s höhere Signallatenz detektiert als ursprünglich in der Simulation generiert. Die tatsächlich generierten Werte liegen innerhalb des Fehlerbereiches der ermittelten Werte. Damit lag die zeitliche Auflösung dieser Methode unterhalb des Abtastintervalles des Messsignals.

3.4. Grenzen des Verfahrens

Zusammenfassend erschweren folgende Faktoren eine Aktivitätsclusterdetektion:

Geringes SNR: Die Auswertungen der Simulationsdaten zeigen, dass für $\text{SNR} < 0,5$ die Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion abnimmt. Daher sollten stets Maßnahmen zur Erhöhung des SNR ergriffen werden. Dies kann durch eine Filterung der Daten oder durch Vorkehrungen bei der Datenakquisition geschehen (vgl. Kapitel 3.2.2). Eine Erhöhung der Stimulanzahl in einem fMRT Experiment kann aufgrund der Erhöhung von σ_B^2 ebenfalls das SNR verbessern (vgl. Gleichung 3.4).

Räumliche Korrelationen: Starke räumliche Korrelationen im fMRT-Volumendatensatz verhindern eine korrekte Aktivitätsclusterdetektion. Der Detektionsalgorithmus kann nicht unterscheiden, ob die Ähnlichkeit zwischen räumlich benachbarten Voxel-Zeitreihen aufgrund gleicher neuronaler Aktivierung oder durch andere räumliche Korrelationen entstanden sind. Im letzteren Fall kann es zu einer Detektion eines Aktivitätsclusters und somit zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Daher ist die Anwendung eines räumlichen Glättungsfilters, wie er in den meisten anderen Detektionsverfahren Anwendung findet, für diesen Algorithmus ungeeignet.

Trennbarkeit: Die Grenzen einer Trennung von zwei Aktivierungsgebieten mit unterschiedlichen Eigenschaften der enthaltenen Voxel-Zeitreihen sind hauptsächlich an die Ähnlichkeitsmerkmale der Zeitreihen gebunden. Für unterschiedliche Aktivierungsgebiete mit hoher Zeitreihenähnlichkeit und enger räumlicher Nachbarschaft kann eine scharfe Trennung nicht gewährleistet werden. Die Trennungsschärfe nimmt sowohl mit einem größeren räumlichen Abstand der Aktivierungsgebiete als auch mit einer geringeren Ähnlichkeit zwischen den Zeitreihen der beiden Aktivierungsgebiete zu. Weisen die Zeitreihen zweier Aktivierungsgebiete sehr wenige Ähnlichkeitsmerkmale zueinander auf, können sie selbst bei einer direkten räumlichen Nachbarschaft mit einer recht hohen Trennungsschärfe voneinander unterschieden werden.

Clustergröße: Durch den Parameter v_c ist die minimale Voxelanzahl pro Aktivitätscluster vorgegeben. Anhand von Simulationsdaten wurde ein Wert von $v_c=4$ ermittelt. Dadurch können nur Aktivitätscluster mit einer Voxelanzahl von $v_c \geq 4$ detektiert werden.

Viele ähnliche Zeitreihen: Es kann zu einer Effizienzverminderung kommen, wenn viele sehr ähnliche Zeitreihen sich innerhalb einer engeren räumlichen Nachbarschaft befinden, ohne aber direkt benachbart zu sein. In diesem Fall kann die startvoxelspezifische Parameteroptimierung vor allem zu erhöhten Werten für FP führen. Im Hinblick auf die Anwendung auf experimentelle Daten stellt dies jedoch ein höchst unwahrscheinliches Szenario dar und sollte daher die Clustereffizienz für diese Daten nicht beeinflussen.

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Dieses Kapitel fasst die Ergebnisse zu den Simulationsdaten zusammen. Mit der Hilfe eines auf der Mutual Information basierenden hierarchischen Clustering (hMIC) wurde eine Detektion von simulierter neuronaler Aktivität durchgeführt. Das hMIC basiert auf einem hierarchischen Clusterverfahren, das von Kraskov *et al.* im Rahmen eines neuen MI-Schätzers eingeführt [KSAG05] wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden essentielle Erweiterungen entwickelt, die es mit der hMIC erlauben, eine Aktivitätsclusterdetektion für fMRT-Daten durchzuführen.

Im Gegensatz zur üblichen Verwendung der Mutual Information, der Bestimmung von Unab-

hängigkeit⁸ zwischen zwei Zufallsvariablen X und Y mit $I(X, Y)=0$, wurde in dieser Arbeit der umgekehrte Ansatz $I(X, Y)>0$ verwendet. Damit können jegliche Arten von Abhängigkeiten detektiert werden, die auch nichtlinear sein können. Basierend auf theoretischen Überlegungen konnten Erweiterungen für die mit $N \rightarrow \infty$ divergierende MI eingeführt werden, um sie in einer hierarchischen Clustermethode als Ähnlichkeitsmaß zu nutzen. Der gewählte MI Schätzer ist dateneffizient sowie adaptiv und weist einen minimalen Bias auf [KSG04]. Diese Eigenschaften machen ihn für eine Analyse von fMRT-Daten mit limitierter Datenpunktzahl interessant.

Vorbereitend auf eine Analyse von experimentellen fMRT-Daten wurden in den vorherigen Kapiteln fMRT-Daten simuliert und mit ihnen die Effizienz und Grenzen der Aktivitätsclusterdetektion basierend auf dem hMIC-Algorithmus bestimmt.

Die Generierung der Simulationsdaten erfolgte anlehnd an die typischen zeit-, räumlichen Eigenschaften von experimentellen fMRT-Daten. Dadurch zeigten die Simulationsdaten eine typische räumliche Auflösung und Anordnung der Voxel sowie eine vergleichbare räumliche Intensitätsverteilung, wie es für experimentelle Daten der Fall ist. Zur Analyse mit Hilfe des hMIC Verfahrens wurden lediglich Voxel-Zeitreihen mit $O^{(\nu)}>300$ genutzt, die damit im simulierten Gehirnvolumen liegen.

Es wurden zwei unterschiedliche Rauschtypen verwendet. Zum einen weißes Rauschen, welches als Simulation von Messfehlern angesehen werden kann, und isospektrales Rauschen, das eine komplexere Form von Rauschen darstellt und Korrelationen zum eigentlichen Mess-Signal aufweist. Es zeigt nahezu das gleiche Frequenzspektrum wie das Aktivitätssignal. Daher kann es mit Frequenzbereichsfiltern, die wahrscheinlich am häufigsten verwendeten Filter im Bereich der fMRT, nicht reduziert werden, ohne nicht gleichzeitig Komponenten des eigentlichen Signals zu zerstören. Weiterhin kann ein Maß, das auf Basis von Frequenzeigenschaften definiert ist, nicht zwischen Signal und Rauschen unterscheiden.

Die freien Parameter für eine Aktivitätsclusterdetektion sind die k nächsten Nachbarn zur MI Berechnung, der Knotenparameter q_{hc} zur Definition eines Schwellenwertkriteriums im Dendrogramm, der Abstand r_c als räumlicher Schwellenwert im fMRT-Volumendatensatz und die minimale Voxelanzahl v_c pro Aktivitätscluster.

Durch Analysen der simulierten fMRT-Zeitreihen mit unterschiedlicher Datenpunktzahl N , SNR und überlagertem Rauschtyp konnte mit $k=6$ ein geeigneter Wert ermittelt werden. In diesem Zusammenhang konnte der Einfluss der Parameterwahl auf den statistischen und systematischen Fehler in der MI-Berechnung in Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen [KSG04] bestätigt werden. Die Untersuchungen zeigen, dass der Algorithmus selbst unter isospektralem Rauscheinfluss zwischen ähnlichen und unähnlichen Voxel-Zeitreihen unterscheiden kann.

Zur Bestimmung des Parameterwertes für q_{hc} wurde ein datengetriebenes Verfahren entwickelt, dessen Eignung anhand von Simulationsdaten untersucht wurde. Das Verfahren bestimmt

⁸ Dieser Ansatz wird z. B. im Rahmen einer Independent Component Analyse (ICA) verfolgt.

automatisiert einen dendrogrammspezifischen Wert für q_{hc} , indem es eine geeignete Abschätzung anhand der Zeitreihen- bzw. Voxelanordnung im Dendrogramm und den zugehörigen räumlichen Voxelpositionen durchführt. Weiterhin konnten durch Untersuchungen der Clustereffizienz geeignete Parameter zur Aktivitätsclusterdetektion mit $r_c=2$ und $v_c=4$ gefunden werden.

Die Ergebnisse zu den Analysen der Simulationsdaten zeigen, dass die Effizienz des Algorithmus für isospektrales Rauschen durchschnittlich um 25,81% schlechter ausfiel als für weißes Rauschen. Der Unterschied basierte vor allem darauf, dass für isospektrales Rauschen und $\text{SNR} \leq 0,25$ kaum noch ein effizientes Clustering möglich war. Gleichzeitig stellte dieses SNR die Grenze des Verfahrens für isospektrales Rauschen dar. Für weißes Rauschen konnte für $\text{SNR}=0,25$ noch eine hohe Effizienz erreicht werden und erst ab $\text{SNR} \leq 0,1$ wurde sie deutlich niedriger, womit dieser Bereich die Grenze des Verfahrens für weißes Rauschen darstellte. Für $\text{SNR} \geq 0,5$ gab es zwischen der Effizienz zu weißem und isospektralem Rauschen kaum große Unterschiede. Damit zeigte sich, dass mit dem hMIC Algorithmus selbst im Umfeld von isospektralem Rauschen eine gute Effizienz erreicht werden konnte. Die Ergebnisse konnten nur in Kombination mit einer eigens für fMRT-Daten entwickelten Rauschreduktion [SL09] und der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung erreicht werden. Mit dieser Kombination wurde eine deutliche Erhöhung der Effizienz über alle untersuchten SNR-Bereiche (außer $\text{SNR}=0,1$ mit isospektralem Rauschen) erreicht.

Trotz der festen Parameterwahl von $r_c = 2$ und $v_c=4$ konnte kein negativer Einfluss von räumlicher Anordnung und Position der Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation auf die Effizienz des Clustering aufgedeckt werden. Jedoch schließt diese Parameterkombination eine Detektion von Aktivitätscluster mit einer Voxelanzahl $v_c < 4$ aus.

Es konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Aktivitätsformen (BOLD-Antwortamplitude und -latenz) im Clustering berücksichtigt werden können. Dies äußert sich in einer Trennung von Aktivierungsgebieten, deren Zeitreihen keine gleiche Aktivitätsform aufweisen, in unterschiedlichen Aktivitätsclustern. Die Trennung war auch für räumlich direkt aneinandergrenzende Aktivierungsgebiete möglich, sie war jedoch von den unterscheidbaren Merkmalen der Aktivitätsinformation abhängig. Das Unterscheidungskriterium der BOLD-Antwortamplitude zeigte sich nämlich nicht scharf genug, um direkt räumlich benachbarte Voxel-Zeitreihen mit unterschiedlicher BOLD-Antwortamplitude in verschiedene Aktivitätscluster zu trennen (eine Trennung erfolgte nur in 45% aller Fälle). Im Gegensatz dazu konnten Voxel-Zeitreihen, die sich in ihrem zeitlichen Versatz der BOLD-Antworten unterschieden, in 86% aller Fälle getrennt werden, obwohl sie direkt räumlich aneinandergrenzten.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein unschärferes Unterscheidungskriterium, wie z. B. die relative BOLD-Antwortamplitude, eine weniger effiziente startvoxelspezifische Parameteroptimierung bewirkte und somit die Anzahl der Fehldetektionen leicht erhöhen kann. Dies galt aber nur für den Fall, dass sich eine größere Anzahl von sehr ähnlichen Voxel-Zeitreihen innerhalb eines engeren räumlichen Gebietes befanden und die Abstände der Voxel

untereinander $r_c < 5$ betrug, ohne jedoch direkt benachbart zu sein. War der Abstand zwischen diesen Voxeln $r_c > 5$, welches dem maximal berücksichtigten Abstand in der startvoxelspezifischen Parameteroptimierung entsprach, nahm die Anzahl der Fehldetektionen deutlich ab. Dies stellt für experimentelle Daten ein sehr unwahrscheinliches Szenario dar. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass dies keinen negativen Effekt auf die Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion für solche Daten gibt.

Im Gegensatz dazu konnte ein schärferes Unterscheidungskriterium, wie z. B. unterschiedliche BOLD-Antwortlatenzen, zu einem deutlich strukturierteren Clustering führen. Das äußerte sich darin, dass pro unterschiedlichem Merkmal – hier die BOLD-Antwortlatenz – eine eigene Teilstruktur im Dendrogramm gebildet wurde und keine Vermischung auftrat. Dadurch wurden in jeder so abgegrenzten Teilstruktur viele Aktivitätscluster für die gleichen Voxel detektiert, was zu einer hohen räumlichen Aktivitätsclusterdichte führte. Eine hohe Aktivitätsclusterdichte ist damit ein Maß für eine sehr scharfe Abbildungsmöglichkeit eines engumschriebenen Dendrogrammteilbereichs auf direkt räumlich benachbarte Voxel. Diese Voxel sind in dem Sinne von hohem Interesse, da sie der Aktivitätsclusterbedingung im besonderen Maße genügen und eine hohe funktionelle Ähnlichkeit aufweisen.

Es konnte auch gezeigt werden, dass es mit einem vereinfachten BOLD-Antwortmodell möglich war, für einen Aktivitätscluster Informationen zur BOLD-Antwortamplitude und -latenz zu bestimmen. Die ermittelten Werte für die BOLD-Antwortamplitude waren lediglich um etwa 4,26% niedriger als die ursprünglich generierten. Größere Abweichungen bestanden vor allem bei größeren Amplituden mit $\Delta Z^{(\mu)} \geq 5\%$. Die Werte zur BOLD-Antwortlatenz waren im Durchschnitt um 0,27 s verlängert. Damit lag der Fehler noch unterhalb der simulierten Abtastrate von $\Delta t = 1$ s.

Konzeptionell führen hohe räumliche Korrelationen zur Detektion von Aktivitätsclustern. Dies wird zur Detektion von neuronaler Aktivität genutzt, kann jedoch gleichzeitig zu Fehldetektionen führen, falls diese räumliche Korrelationen synthetischer Art sind. Daher sind Vorverarbeitungsschritte wie z. B. ein räumliches Glätten der Daten in Kombination mit dem vorgestellten Verfahren nicht geeignet.

KAPITEL 4

CLUSTERING EXPERIMENTELLER fMRT-DATEN

In diesem Kapitel werden experimentell erfasste Daten mit Hilfe eines standardisierten hypothesenbasierten Verfahrens und mit dem neu entwickelten Clusteralgorithmus analysiert. Ein Vergleich der Ergebnisse beider Analysemethoden soll die Vorteile der neu entwickelten Methode hervorheben. Zunächst erfolgt eine Beschreibung des fMRT Experimentes und dessen Zielsetzung.

4.1. Experiment Beschreibung

Die experimentellen Daten wurden während eines motorischen Experimentes akquiriert. Die Wahl fiel auf ein motorisches Experiment, da größere, oberflächennahe Gehirnareale an der Verarbeitung und Ausführung beteiligt sind und die BOLD-Antwort eine gute und robustere Ausprägung zeigt als dies z.B. für tieferliegende Gehirnstrukturen der Fall ist. Durch Untersuchungen im Bereich der Elektrophysiologie [JP49, PJ54, PNFP97, BOF02] sowie Experimenten mit Positronenemissionstomographie (PET) [RLLS80, FFRB85, SRB⁺90] und fMRT [KBC⁺92, SSS⁺97, RMV09] sind die beteiligten Hirnareale für eine motorische Bewegung bekannt. Sie werden im Folgenden kurz in ihrer bisher bekannten Funktion und ihren Verknüpfungen untereinander beschrieben [Mar04]. Als Positionsangaben dienen die sog. Brodmann Areale, die eine Einteilung der Großhirnrindengebiete des Menschen in Felder beschreiben [Bro09].

- Primär motorischer Cortex (Brodmann Areal 4): Dieses Areal wird auch als Gyrus precentralis bezeichnet und wird allgemein als Ursprungsort einer willkürmotorischen

Bewegung der kontralateralen Körperhälfte angenommen. Von diesem Gebiet gelangen die Bewegungsimpulse zu den motorischen Ausführungsorganen der Hirnnervenkerne oder des Rückenmarksvorderhorns. Kortikale Zuflüsse erhält er vor allem vom primären somatosensorischen Cortex sowie vom supplementär motorischen Cortex.

- Primär somatosensorischer Cortex (Brodmann Areale 1,2 und 3): In diesem Gehirnbe-
reich enden die somatosensiblen Fasern mit Impulsen der kontralateralen Körperhälfte
aus der Haut, Organen zur Wahrnehmung von Körperbewegung und -lage im Raum sowie
Sehnen- und Gelenkrezeptoren. Das Areal enthält Zellen, die Impulse in den sekundären
somatosensorischen Cortex projizieren, der wiederum eng mit dem somatosensorisch
assoziierten Cortex verknüpft ist.
- Somatosensorisch assoziierter Cortex (Brodmann Areal 7): Diesem Areal wird eine
wichtige Rolle in der visuo-motorischen Koordination und der interpretativen Zuordnung
der in der primären somatosensiblen Rinde wahrgenommenen Reize zugesprochen.
- Supplementär motorischer Cortex (Brodmann Areal 6): Auch als prämotorisches Areal
bezeichnet, ist dieses Areal ähnlich zum primären motorischen Cortex aufgebaut und
übt einen Einfluss auf die Motorik z.T. durch Projektionen in den primären motorischen
Cortex oder z.T. direkt aus. Teilweise hat das Areal für die Motorik eher eine vorbe-
reitende als eine konkrete ausführende Funktion, indem viele Bewegungsmuster in ihren
Abläufen „gespeichert“ sind, die letztendlich über den primären motorischen Cortex zur
Ausführung gelangen.

An der Ausführung einer motorischen Bewegung ist hauptsächlich der primäre motorische Cortex beteiligt. Er stellt sich als mosaikartiges Netzwerk aus einer Vielzahl spezialisierter Areale dar, sodass bereits durch eine Fingerbewegung eine größere Zahl an motorischen Arealen aktiviert wird. In Abhängigkeit zur Körperseite der motorischen Bewegung werden die Gehirnhemisphären in eine ipsi- und kontralaterale eingeteilt. Die kontralaterale Gehirnhemisphäre bezeichnet die Gehirnhälfte, die der Seite der motorischen Bewegung gegenüber liegt, und die ipsilaterale, die auf der gleichen Seite liegt. Bei einer einseitigen motorischen Bewegung ist eine ausgeprägte kontralaterale Aktivierung zu erwarten, d.h. der zur Seite der Bewegung gegenüberliegende Bereich des primären motorischen Cortex sollte die dominante Aktivierung zeigen. Dies liegt darin begründet, dass nahezu alle Nervenverbindungen vom Gehirn zur entfernten Muskulatur sich gehirnhemisphärenweise kreuzen [BK73], so dass z. B. eine Bewegung der rechten Hand eine neuronale Aktivierung des linken motorischen Cortex und umgekehrt zur Folge hat. Im Gegensatz dazu ist bekannt, dass auch die ipsilaterale Seite des motorischen Cortex einen Einfluss auf eine motorische Bewegung besitzt. Es gibt anatomische Hinweise, dass ca. 10-15% der Nervenkanäle sich nicht kreuzen [NHR63] oder ipsilaterale Areale eine direkte Verbindung zur kontralateralen Seite besitzen [MRvE⁺95]. Direkte Messungen von neuronaler Aktivität über Einzelzellableitungen zeigten im primären motorischen Cortex des Affen, dass eine Teilmenge an Neuronen sowohl bei einer kontra- als auch ipsilateralen

Handbewegung aktiv sind [DGS⁺02, TOS88]. Die Rolle des ipsilateralen motorischen Kortex ist jedoch bis heute nicht vollständig geklärt. Die ipsilateralen Aktivierungen sind nicht stark ausgeprägt und um bis zu einen Faktor 20 geringer als die kontralateralen [KAG⁺93], welches eine Detektion erschwert. Im Vergleich zur Bewegung der rechten Hand scheinen jedoch die ipsilateralen Aktivierungen bei Bewegungen der linken Hand stärker ausgeprägt zu sein [LYCH96, KHSPL03].

Mit Hilfe eines motorischen Experimentes wurde untersucht, ob es mit dem Clusteralgorithmus möglich ist, die Gehirnareale zu detektieren, die an der Ausführung einer motorischen Bewegung vorrangig beteiligt sind. Des Weiteren wurde untersucht, ob das Clustering zusätzliche Informationen zu einer ipsilateralen Aktivierung liefern kann. Eine dritte Fragestellung bezog sich auf eine Unterscheidbarkeit von verschiedenen motorischen Bewegungen. Dazu wurden im Experiment zwei unterschiedliche Handbewegungen (Ballen und Spreizen) durchgeführt und mit Hilfe des Clustering untersucht, ob eine Trennung der beiden Bewegungen möglich ist.

Die Studie umfasste vier männliche Probanden ohne bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (durchschnittliches Alter: $29,25 \pm 4,5$; 27-36 Jahre). Alle Personen waren rechtshändig und erklärten sich schriftlich zur Teilnahme am Experiment bereit. Das fMRT Experiment bestand aus zwei Teilen.

Im ersten Teil sollte der Proband nach einer visuellen Aufforderung die rechte Hand entweder ballen oder spreizen. Zum Ballen der Hand wurde der Buchstabe „A“ und zum Spreizen der Buchstabe „B“ für jeweils 1000 ms eingeblendet. Zwischen den Einblendungen zweier Buchstaben wurde ein weißes Fixationskreuz für 19 s angezeigt. Jeder Buchstabe wurde insgesamt achtmal in randomisierter Abfolge über eine Videobrille (Nordic NeuroLab, Bergen, Norway) präsentiert, die über die Präsentationssoftware Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA; www.neurobs.com) gesteuert wurde. Im zweiten Teil wurde das gleiche Experiment mit der linken Hand durchgeführt.

Die Datenakquisition erfolgte an einem 3T Siemens Trio Tomographen ($R_T=1$ s; $T_E=35$ ms). Durch die recht kurze R_T wurde die Anzahl der akquirierten Schichten auf 15 reduziert und deckte den oberen Bereich des Gehirns ab. Jede Schicht wurde mit einer Voxelauflösung von 64×64 Voxel ($3 \times 3 \times 3,3$ mm) akquiriert. Die Probanden wurden durch einen beidseitigen Kopfspanner am Kopf fixiert um größere Kopfbewegungen zu unterbinden. Die gesamte Experimentdauer belief sich auf ca. 10 min pro Experimentteil (Anzahl der Volumenaufnahmen $N=605$).

Nach Abschluss des zweiten Experimentteils wurde eine T_1 -gewichtete strukturelle Aufnahme mit einer Auflösung von $256 \times 256 \times 160$ Voxel ($1 \times 1 \times 1$ mm) durchgeführt. Diese Aufnahme diente zur Ermittlung der Transformationsparameter für eine Abbildung des individuellen Gehirns auf ein Standardgehirn (s. Normalisierung im folgenden Kapitel 4.2.1).

Die Daten wurden sowohl mit einer hypothesenbasierten Analyseverfahren als auch mit dem neuen Clusteralgorithmus analysiert. Ein Vergleich der Resultate beider Methoden liefert

somit Hinweise, ob die neue Methode zum einen korrekte Ergebnisse lieferte und zum anderen zusätzliche Informationen aus ihnen abgeleitet werden können.

4.2. Datenanalyse

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse einer hypothesenbasierten Analyseverfahren und des neuen Clusteralgorithmus vorgestellt.

Zunächst erfolgte eine Analyse basierend auf das GLM (vgl. Kapitel 2.4.1). In einer GLM Analyse werden die Messdaten zu jeder Voxel-Zeitreihe durch eine lineare Summation unabhängiger Faktoren modelliert. Damit kann überprüft werden, wie gut ein vorab definiertes Modell der zu erwartenden BOLD-Antworten mit den Daten einer Voxel-Zeitreihe übereinstimmt.

4.2.1. Hypothesenbasierte Analyse

Eine Analyse mit Hilfe des GLM wurde über ein frei verfügbares Softwarepaket realisiert, welches breite Anwendung im Bereich der fMRT findet (Statistical Parametric Mapping - SPM). Die folgenden Verarbeitungsschritte sind in der Analysesoftware SPM5 implementiert. Sie wurden für eine auf das GLM basierende Analyse in der nachstehenden Reihenfolge durchgeführt:

Realignment: Das Realignment dient zur nachträglichen Korrektur verfälschter Intensitätswerte in fMRT Voxel-Zeitreihen, die durch Bewegung des Probanden entstehen (vgl. Kapitel 2.3.5). Die einzelnen Aufnahmen wurden durch eine sechs parametrische Transformation verschoben oder gedreht, um die Summe der quadratischen Abweichungen zwischen jedem Aufnahmevolumen und einem Mittelwertbild aller Aufnahmen zu minimieren [FAF⁺95].

Normalisierung: Die Gehirne von verschiedenen Personen können sich sowohl in der Form als auch in der Größe stark unterscheiden. Damit die individuellen Ergebnisse der Analysen zwischen verschiedenen Personen verglichen werden können, wurden die erfassten Volumenaufnahmen auf ein standardisiertes Gehirn übertragen. Das standardisierte Gehirn entspricht einer gemittelten strukturellen Aufnahme über 152 Personen (Standard MNI template ICBM152) [MTE⁺95, MTE⁺01a, MTE⁺01b]. Die Abbildung auf das Standardgehirn wurde über eine 12 parametrische lineare Transformation mit Translation, Rotation, Skalierung und Scherung sowie einer anschließenden nichtlinearen Normalisierung durchgeführt [AF97, AF99]. Nach der Normalisierung lagen die Daten in einer Auflösung von 53×63 Voxel pro Schicht und 51 Schichten vor. Jedes Voxel entsprach einem räumlichen Volumen von $3 \times 3 \times 3$ mm³.

Smoothing: Das Smoothing bzw. räumliche Glätten der Daten entspricht einer räumlichen Tiefpassfilterung und reduziert das Rauschen in hohen Frequenzanteilen. Zudem werden

anatomische Unterschiede zwischen verschiedenen Personen weiter verringert. Es erlaubt außerdem eine Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe der Gaussian Random Field Theorie [AZD97]. Das Smoothing wurde mit einem drei-dimensionalen Gausskernel mit einer Full Width at Half Maximum (FWHM) von 8 mm durchgeführt.

Um Aussagen über Unterschiede und ihre Signifikanz zwischen zwei verschiedenen Bedingungen zu tätigen, müssen die in Kapitel 2.4.1 vorgestellten Wichtungsfaktoren β in gezielten Einzelvergleichen untersucht werden. Zu diesem Zwecke werden sog. *Beta-Kontraste* formuliert, die aus Linearkombinationen von β -Wichtungsfaktoren bestehen. Für jede beliebige Linearkombination lässt sich testen, ob sie signifikant von Null abweicht. In Matrixnotation lässt sich die Linearkombination als Skalarprodukt zwischen dem Kontrastvektor \mathbf{c} und dem Wichtungsfaktorenvektor β darstellen. Die zu testende Nullhypothese lautet $\mathbf{c}'\beta=0$. Sie kann über folgenden t-Test für Modelle mit beliebig vielen Wichtungsfaktoren β , der Designmatrix \mathbf{X} und der Varianz der Fehlerterme σ_{ϵ}^2 überprüft werden:

$$t = \frac{\mathbf{c}'\beta}{\sqrt{\sigma_{\epsilon}^2 \mathbf{c}'(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{c}}} . \quad (4.1)$$

Dabei sind inferenzstatistische Schlüsse auf unterschiedlichen Ebenen möglich:

Zunächst kann eine Aussage über die individuelle Bedeutsamkeit eines Effekts gemacht werden.

Weiterhin kann abgeschätzt werden, wie stark ein solcher Effekt innerhalb einer Population ist, in dem die statistische Signifikanz dieses Effekts nicht auf individueller Basis, sondern durch Beta-Kontraste mittels einer Stichprobe von Individuen überprüft wird. Letzteres fand Anwendung in der Analyse der Datensätze der vier Probanden.

Es wurde ein kombinierter Kontrast aus Ballen und Spreizen sowohl für die rechte als auch für die linke Hand gebildet.

Über Gleichung 4.1 wurden t-Werte zur Nullhypothese, dass die Wichtungsfaktoren zum Effekt Ballen und Spreizen der Hand sich nicht signifikant von Null unterschieden, pro Voxel-Zeitreihe ermittelt und in p -Werte als Funktion von der Anzahl der Freiheitsgrade umgerechnet. Eine Einteilung in „aktivierte“ und „nicht aktivierte“ Voxel erfolgte durch den Schwellenwertparameter $\alpha = 99,999$.

In den Abbildungen 4.1 und 4.2 sind die Ergebnisse der statistischen Analyse in Form von farbkodierten t-Werten dargestellt.

Die Abbildungen zeigen die Areale des Gehirns, die über die Probandengruppe zum Ballen oder Spreizen der entsprechenden Handseite als signifikant „aktiviert“ detektiert wurden ($p < 0,001$). Als Darstellungsmethode wurde sowohl eine Schnittbildansicht, mit jeweils einer Schichtdarstellung in x -, y -, und z -Richtung, als auch eine gläserne Gehirnansicht genutzt. In dieser werden jeweils die maximalen t-Werte pro Projektionsrichtung dargestellt. Sie erlaubt im Gegensatz zu den Schnittbildern eine Gesamtübersicht über die Lage und Größe der Hauptaktivierungsgebiete.

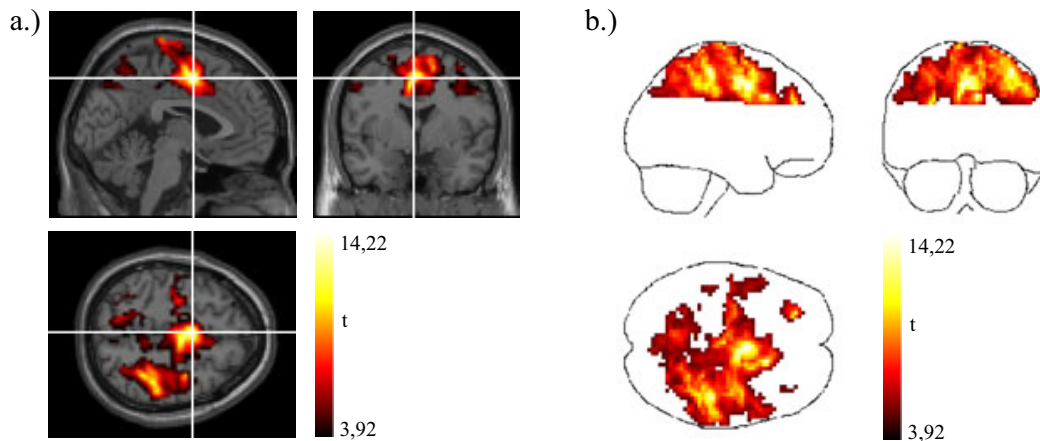


Abbildung 4.1.: Ergebnisse einer statistischen Gruppenanalyse zur Bewegung der linken Hand.

a.) Es sind Schnittbilder einer anatomischen MRT-Aufnahme des Gehirns dargestellt. Rechts oben Ansicht von hinten (coronal), links daneben Ansicht von links (sagittal) und darunter Ansicht von oben (axial).

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind farblich kodiert diesen Schnittbildern überlagert. Der Wert in der Farbskala entspricht dem Ergebnis des t-Tests. Ein Wert $t > 3,92$ entspricht einer 99,999%igen Wahrscheinlichkeit einer vorhandenen Aktivierung zum Spreizen oder Ballen der linken Hand über die gesamte Probandengruppe ($p < 0,001$; 12 Freiheitsgrade).

Das weiße Fadenkreuz zeigt die Voxelposition mit dem maximalen t-Wert von $t_{\max} = 14,22$ bei $(-3,0,51)$ mm (MNI-Koordinatensystem). Diese Überlagerungsdarstellung erlaubt es, die Positionen der farbkodierten Werte anatomisch zu identifizieren.

b.) t-Werte in gleicher Skalierung wie a.) in einer gläsernen Gehirndarstellung. Jede Farbdarstellung entspricht dem maximalen t-Wert in zugehöriger sagittaler (links oben), coronaler (rechts oben) und axialer (links unten) Projektionsrichtung.

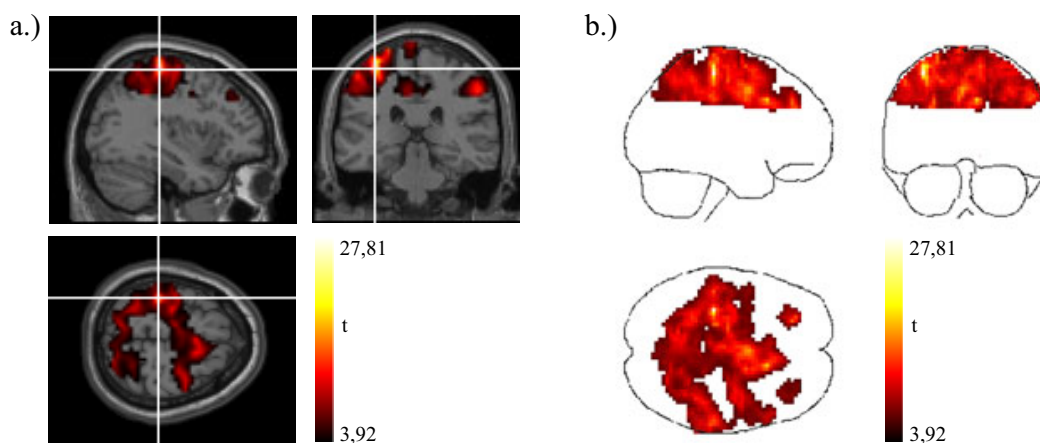


Abbildung 4.2.: Wie Abbildung 4.1, jedoch zur Bewegung der rechten Hand.

a.) Die Position des Voxel mit maximalen t-Wert $t_{\max} = 27,81$ ist durch ein weißes Selektionskreuz bei $(-36,-30,63)$ mm (MNI-Koordinatensystem) hervorgehoben.

b.) t-Werte in einer gläsernen Gehirndarstellung.

In den Abbildungen 4.1 und 4.2 ist zu erkennen, dass sowohl für die Bewegungen der rechten als auch der linken Hand die höchsten t-Werte in Gehirnarealen auftraten, die dem supplementären und primären motorischen Cortex sowie dem primären somatosensorischen Cortex zugeordnet werden. Diese Aktivierungen lagen fast ausschließlich in gegenüberliegenden (kontralateralen) Hirnregionen zur Handbewegung, d.h. bei der Bewegung der linken Hand waren vor allem die rechten Hirnbereiche aktiv und umgekehrt. Diese Beobachtung bestätigt die Hypothesen zum Experiment. Eine Untersuchung auf einen Unterschied zwischen Ballen und Spreizen der gleichen Hand lieferte mit Hilfe der GLM Analyse keine signifikanten Ergebnisse ($p < 0,001$). Dies bedeutet, dass in der Analyse keine Voxel detektiert werden konnten, die in ihren Zeitreihen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Bewegungen zeigten.

Damit ist die hypothesenbasierte Analyse zunächst beendet.

Weitere Informationen können durch zusätzliche Kontraste gewonnen werden, die zur Darstellung anderer Fragestellungen genutzt werden. So könnte z. B. untersucht werden, in welchen Voxel sich die Handbewegungen zwischen rechter und linker Hand signifikant unterscheiden. Damit könnten die Voxel detektiert werden, die entweder überwiegend zur Bewegung der rechten oder linken Hand beteiligt sind. Letztendlich bildet stets eine Aktivierungskarte aller signifikanten Voxel das Ergebnis, wie sie in den beiden Abbildungen 4.1 und 4.2 dargestellt sind.

Weiterhin können Methoden zur Anpassung des Signifikanzniveaus zur Kontrolle der Fehlertypen I und II genutzt werden, durch die ein Schwellenwert bestimmt wird, ab dem die t-Werte als signifikant definiert und dargestellt werden. Untersuchungen zur Dynamik der BOLD-Antwort werden in einer GLM Analyse nicht berücksichtigt.

4.2.2. Clusteranalyse

In diesem Kapitel wird eine Analyse der experimentellen Daten mit dem entwickelten Clusteralgorithmus durchgeführt.

In einem ersten Schritt wurde überprüft, ob die Methode qualitativ ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur GLM-Analyse liefern kann. Darauf folgend wurden Darstellungsmethoden der Ergebnisse genutzt, die nur auf Basis der ermittelten Aktivitätscluster möglich sind. In einem letzten Schritt wurden Analysen auf Basis der individuellen Aktivitätscluster durchgeführt, um weitergehende Informationen aus den Daten zu extrahieren.

Die fMRT-Daten wurden zunächst gefiltert (vgl. Kapitel 3.2.2) und anschließend ein räumliches Realignment durch die Analysesoftware SPM5 durchgeführt (vgl. Kapitel 4.2.1). Das Realignment der Daten reduzierte die räumlichen Korrelationen aufgrund von Kopfbewegungen, die die Aktivitätsclusterdetektion beeinflussen kann. Zum Clustering wurden nur die Voxelzeitreihen mit einer mittleren Intensität von $\bar{Z} > 300$ genutzt. Für die untersuchten Daten

entspricht dies einer Voxelanzahl von $10790 \leq \mathcal{N} \leq 14454$. Nach dem Clustering der Daten lagen die Ergebnisse in Form von Aktivitätscluster vor (vgl. Tabelle 4.1).

Proband	Linke Hand			Rechte Hand		
	A	V^A	$\overline{V^{A(\mu)}}$	$A^{(\mu)}$	V^A	$\overline{V^{A(\mu)}}$
1	773	3494	41	1208	3933	27
2	3012	7196	32	2530	7486	33
3	1531	5818	51	904	3221	37
4	2030	5139	33	2084	5389	42

Tabelle 4.1.: Ergebnisse des Clustering von fMRT Daten. Für jedes fMRT Experiment ist die Anzahl der Aktivitätscluster A , die Voxelanzahl V^A der Voxel, die mindestens einem Aktivitätscluster zugeordnet sind, und die durchschnittliche Voxelanzahl $\overline{V^{A(\mu)}}$ für einen Aktivitätscluster angegeben.

Zur Visualisierung der Ergebnisse wurde ein ähnliches Verfahren wie in der vorherigen statistischen Analyse verwendet. Dazu wurde jedem Voxel V , welches Mitglied in einem Aktivitätscluster ist, ein willkürlicher Intensitätswert von $S_A = 100$ zugeordnet. Dieser Intensitätswert wurde in einem separaten Ergebnisdatensatz mit der gleichen räumlichen Auflösung der Originaldaten hinterlegt. Um die probandenspezifischen Ergebnisdatensätze miteinander vergleichen zu können, mussten diese räumlich normalisiert werden (vgl. Kapitel 4.2.1).¹ Eine räumliche Normalisierung wurde lediglich auf den Ergebnisdatensatz angewendet, da ein effizientes Clustering von räumlich normalisierten fMRT-Daten nicht möglich ist. Eine räumliche Normalisierung bewirkt durch Interpolationsberechnungen zwischen Intensitätswerten benachbarter Voxel räumliche Korrelationen in den Daten. Damit konnte die Aktivitätsclusterdetektion negativ beeinflusst werden.

Das Clusteringergebnis für die Probandengruppe wurde nun durch eine Mittelung der normalisierten, individuellen Ergebnisdatensätze zu einem Mittelwertdatensatz erreicht. In diesem wurde für jedes Voxel $V^{(\nu)}$ ein Mittelwert $\overline{S_A(V^{(\nu)})}$ über die normalisierten Einzelergebnisse der Probanden berechnet. Hohe Werte für $\overline{S_A(V^{(\nu)})}$ sind nicht mit einer hohen Aktivierungsstärke gleichzusetzen, sondern ist ein Indikator dafür, dass dieses Voxel über alle Probanden häufiger ein Mitglied in einem Aktivitätscluster ist.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu den Ergebnisabbildungen der GLM-Analyse herzustellen, wurde für die Mittelwertdatensätze ebenfalls ein Schwellenwert für die Werte $\overline{S_A(V^{(\nu)})}$ eingeführt. Dieser wurde in der gleichen relativen Höhe gewählt, wie er in den Darstellung der t-Werte zur Anwendung kam. Kleine Werte für $\overline{S_A(V^{(\nu)})}$ werden dadurch ebenso nicht dargestellt, wie kleine t-Werte in den Abbildungen 4.1 und 4.2. Die qualitative Aussage der Ergebnisse bleibt dadurch erhalten. In den Abbildungen 4.3 und 4.4 sind die Ergebnisse über die Probandengruppe zur linken und rechten Hand dargestellt.

¹ Die individuellen Transformationsparameter zur Normalisierung waren bereits durch die GLM-basierte Analyse bekannt und konnten nun für die Normalisierung der Ergebnisdatensätze genutzt werden.

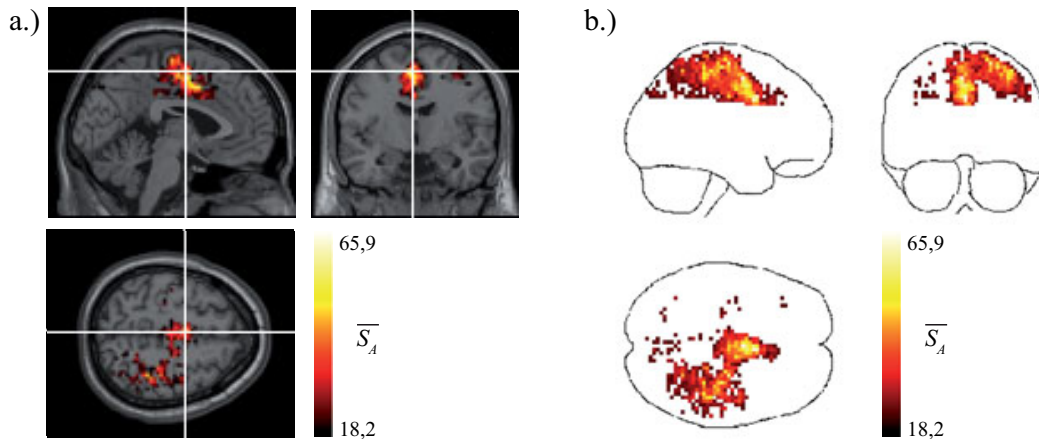


Abbildung 4.3.: Wie Abbildung 4.1, jedoch mit den Ergebnissen des Clusteralgorithmus zur Bewegung der linken Hand. a.) Die Ergebnisse des Clusteralgorithmus über die Probandengruppe sind farblich kodiert den Schnittbildern überlagert und ergaben sich aus dem voxelbasierten Mittelwert der individuellen, räumlich normalisierten Ergebnisse, in denen pro Voxel $V^{(\nu)}$ die Aktivitätsclusterzugehörigkeit über einen Intensitätswert von $S_A(V^{(\nu)})=100$ kodiert wurde. Der Wert $\overline{S}_A(V^{(\nu)})$ ist für alle Voxel farblich kodiert dargestellt und entspricht dem Mittelwert über die individuellen Ergebnisse des Voxel ($V^{(\nu)}$). Das weiße Fadenkreuz zeigt die Voxelposition mit dem maximalem Wert $\overline{S}_A^{\max} = \max_{\nu}(\overline{S}_A(V^{(\nu)}))=65,90$ bei $(-3,-6,57)$ mm (MNI-Koordinatensystem). b.) $\overline{S}_A(V^{(\nu)})$ -Werte in gleicher Skalierung wie a.) in einer gläsernen Gehirndarstellung.

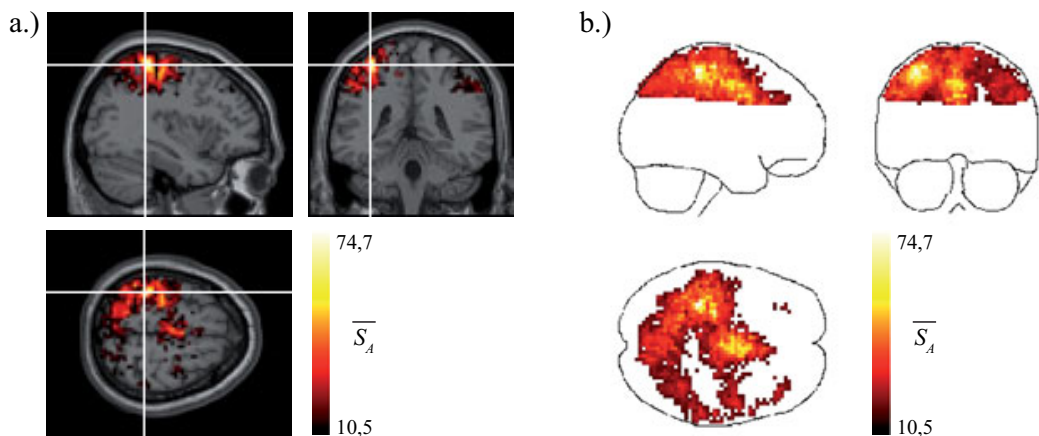


Abbildung 4.4.: Wie Abbildung 4.3, jedoch mit den Ergebnissen des Clusteralgorithmus zur Bewegung der rechten Hand. a.) Die Position des Voxel mit maximalem Wert $\overline{S}_A^{\max} = \max_{\nu}(\overline{S}_A(V^{(\nu)}))=74,68$ ist durch ein weißes Selektionskreuz bei $(-36,-39,63)$ mm (MNI-Koordinatensystem) hervorgehoben. b.) $\overline{S}_A(V^{(\nu)})$ -Werte in einer gläsernen Gehirndarstellung.

Die Positionen der Voxel mit den Maximalwerten t_{\max} bzw. \overline{S}_A^{\max} sind sowohl im Ergebnis des Clustering als auch der GLM Analyse nahezu identisch bzw. nur um einige Voxel verschoben (linke Hand: GLM (-3,0,51) zu Clustering (-3,-6,57); rechte Hand: (-36,-30,63) zu (-36,-39,63)).

Diese Übereinstimmung scheint zunächst nicht selbstverständlich, da die Werte durch unterschiedliche Analysekonzepte berechnet wurden und ursprünglich eine andere Bedeutung besitzen. Im Falle der GLM Analyse steht der Wert für einen t-Wert, der die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, dass die Zeitreihe zum untersuchten Voxel einem modellierten, hypothetischen BOLD-Antwortverlauf folgt. Im Falle der Analyse über den Clusteralgorithmus gibt der Wert \overline{S}_A an, ob dieses Voxel im Probandendurchschnitt Mitglied in einem Aktivitätscluster ist. Ist der Durchschnittswert sehr hoch, bedeutet dies, dass für alle Probanden ein solches Voxel hohe Ähnlichkeitsmerkmale mit der direkten Voxelnachbarschaft aufweist. Da dies über die gesamte Probandengruppe gilt, ist anzunehmen, dass die Zeitreihenähnlichkeiten durch die gleiche Aufgabe induziert wurde, die alle Probanden zu bewältigen hatten. Hier bestand die Aufgabe in der Bewegung einer Hand, welches bei allen Probanden zur Bildung von Ähnlichkeitsstrukturen in gleichen Hirnarealen führte. Damit ist die Interpretation der Maximalwerte der beiden Detektionsalgorithmen in dem Sinne übereinstimmend, dass sie die Hirnareale identifizieren, die in erster Linie aufgabeninduziert neuronal aktiviert worden sind. Dies kann als direkter Hinweis gedeutet werden, dass das Clustering die Voxel identifiziert, die mit neuronaler Aktivität in Verbindung gebracht werden können.

Die räumliche Verteilung der Werte für \overline{S}_A zeigt ebenfalls ein typisches kontralaterales Aktivierungsmuster. Insgesamt sind große Ähnlichkeiten zu denen der GLM Analyse in den Abbildungen 4.1 und 4.2 zu erkennen. Obwohl zwei völlig verschiedene Konzepte zur Detektion von neuronaler Aktivität genutzt wurden, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. Vielmehr wurden in der Clusteranalyse keinerlei Vorannahmen genutzt, mit der Ausnahme, dass eine neuronale Aktivierung Ähnlichkeitsmerkmale in Zeitreihen und deren räumlichen Nachbarzeitreihen induziert.

Die gewählte Darstellung der Clusteringergebnisse diente in erster Linie zum Vergleich mit den Ergebnissen der GLM Analyse. Weitere Informationen durch eine Analyse der Aktivitätscluster blieben bisher unberücksichtigt.

Im nächsten Kapitel wird daher untersucht, welche zusätzlichen Informationen mit Hilfe der Aktivitätscluster aus den Daten extrahiert werden können, die nur durch das Clustering der Daten zur Verfügung stehen.

Zusätzliche Informationen durch das Clustering

In der Auswertung der Clusteringergebnisse zu einem Datensatz ist neben der Information, ob ein Voxel Mitglied in einem Aktivitätscluster ist, die zusätzliche Information der räumlichen Aktivitätsclusterdichte von Interesse. Wie bereits theoretische Überlegungen und Ergebnisse anhand simulierter Daten in Kapitel 3.3.2 zeigten, zeichnen sich gerade die Gebiete mit einer

hohen Aktivitätsclusterdichte aus, deren Voxel sowohl räumlich eng benachbart sind als auch hohe Ähnlichkeitsmerkmale in den Zeitreihen aufweisen.

Damit liegen diese Voxel mit ihren räumlichen Nachbarn kompakt in einem eng begrenzten Teilbereich im Dendrogramm vor und erlauben eine sehr scharfe Abbildung von benachbarten Dendrogrammstrukturen auf eng benachbarte Voxelgruppierungen. Dies können Hinweise auf größere zusammenhängende funktionelle Strukturen sein.

Daher wurde in einem zweiten Analyseschritt eine Darstellungsmethode verwendet, die die Aktivitätsclusterdichte berücksichtigt.

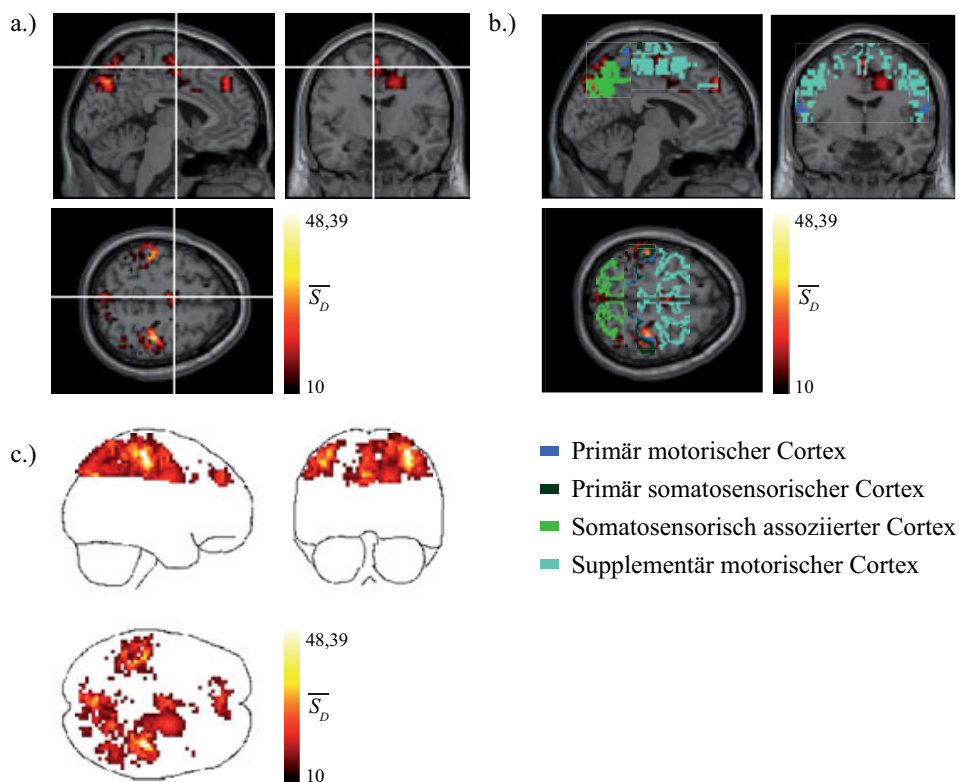


Abbildung 4.5.: Aktivitätsclusterdichte zur Bewegung der linken Hand.

a.) Schnittbilddarstellung einer anatomischen MRT-Aufnahme in coronaler, sagittaler und axialer Darstellungsrichtung. Die Ergebnisse der voxelbasierten Mittelung $\overline{S_D}$ über die Einzelergebnisse der Probanden sind farbkodiert dieser Schichtdarstellung überlagert. Diese Überlagerungsdarstellung erlaubt es, die Positionen der farbkodierten Werte anatomisch zu identifizieren. Es wurde eine zentrale Position zur Ansicht in den Schnittebenen gewählt, welches durch das weiße Positionskreuz hervorgehoben ist. Diese Positionierung lieferte eine geeignete Übersicht über Größe und Positionen der Gebiete mit einer hohen Aktivitätsclusterdichte. Aus Darstellungsgründen wurden nur Werte mit $\overline{S_D} > 10$ farblich kodiert dargestellt.

b.) Gleiche Darstellung wie in a.) jedoch mit unterschiedlicher farblicher Hervorhebung der anatomischen Gehirnbereiche (Brodmann Areale), die eine hohe Aktivitätsclusterdichte aufweisen. Die anatomischen Areale wurden mit Hilfe der Software WFU-Pickatlas bestimmt [LWP⁺ 00, TMLP⁺ 02, MLKB03, MLB04].

c.) Darstellung der $\overline{S_D}$ -Werte in gleicher Skalierung wie a.) durch eine gläserne Gehirndarstellung.

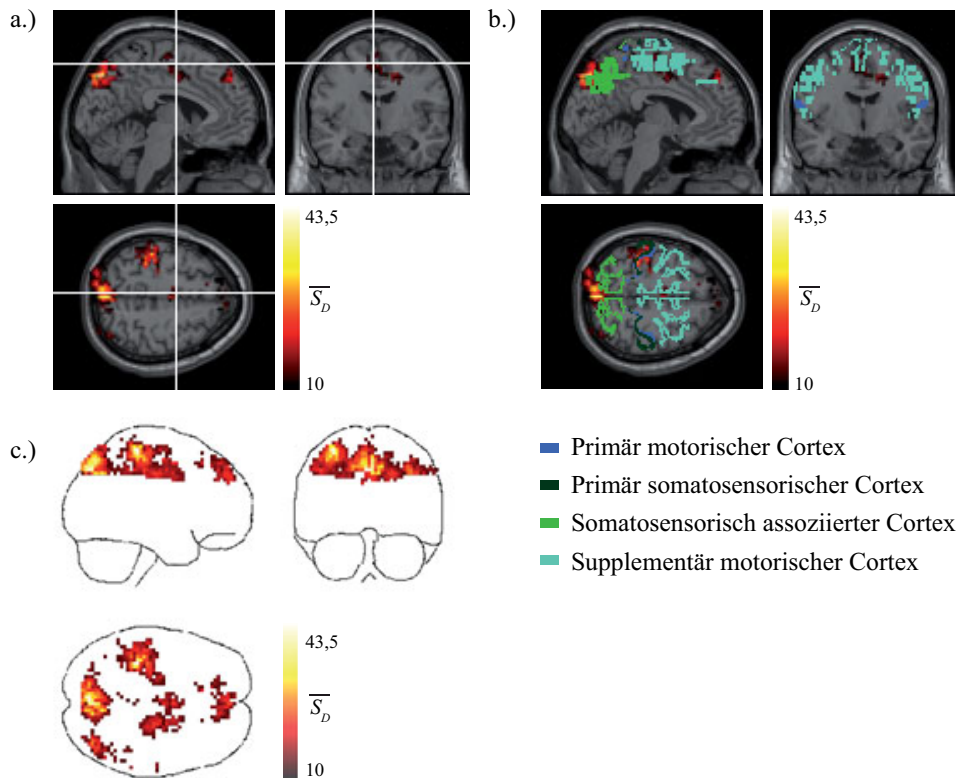


Abbildung 4.6.: Wie Abbildung 4.5, jedoch die Ergebnisse zur Aktivitätsclusterdichte zur Bewegung der rechten Hand.

In der bisherigen Ergebnisdarstellung wurde jedem Voxel ein konstanter Intensitätswert $S_A=100$ zugeordnet, wenn es Mitglied in einem Aktivitätscluster ist. Anstatt dessen wurde nun dem Voxel $V^{(\nu)}$ der Intensitätswert $S_D = |\{\mu \mid V^{(\nu)} \in A^\mu\}|$ zugeordnet, welches der Anzahl der Aktivitätscluster entspricht, in denen das Voxel $V^{(\nu)}$ Mitglied ist.

Die Ergebnisdarstellung über die Probandengruppe wurde erneut über eine räumliche Normalisierung der Einzelergebnisse und einer anschließenden Mittelung zu einem Mittelwertdatensatz realisiert.

Die Werte dieses Mittelwertdatensatzes sind farblich kodiert in Abbildung 4.5 für die linke Handbewegung und in Abbildung 4.6 für die rechte Handbewegung dargestellt. Gehirnareale mit hohen Werten für $\overline{S_D}$ deuten darauf hin, dass über die Probandengruppe eine hohe Aktivitätsclusterdichte vorliegt.

Um eine deutlichere Hervorhebung der Aktivitätsclusterdichte zu erreichen, wurde für jeden Aktivitätscluster $A^{(\mu)}$ die Anzahl der Voxelmitglieder ausschließlich über den clusterspezifischen sphärischen Radius $r_c^{(\mu)}$ definiert. Dadurch wurden nicht nur den tatsächlichen Aktivitätsclustermittgliedern ein Wert zugeordnet, sondern allen Voxeln innerhalb der sphärischen Umgebung mit Radius $r_c^{(\mu)}$ um das Startvoxel V_μ . Dies bedeutet, dass lediglich die

Informationen von räumlicher Position der Startvoxel V_μ und die ermittelten Radien $r_c^{(\mu)}$ zur Darstellung relevant waren und nicht die tatsächliche Aktivitätsclustermemberschaft. Einem Voxel $V^{(\nu)}$ wurde daher ein Intensitätswert $S_R = |\{\mu | d(V^{(\nu)}, V^{(\mu)}) < r_c^{(\mu)}\}|$ zugeordnet, welches der Anzahl der Aktivitätscluster entspricht, in deren maximalen räumlichen Ausdehnung sich das Voxel $V^{(\nu)}$ befindet. Dadurch erfolgt eine Darstellung der Aktivitätsclusterdichte über die maximale Ausdehnung des Clusters und bietet zudem eine stärkere Hervorhebung der Gebiete mit einer hohen Dichte.

In den Abbildungen 4.7 a.) und 4.7 b.) sind die Werte des Mittelwertdatensatzes über alle Probanden zur Bewegung der linken und rechten Hand dargestellt. Für beide Darstellungen wurde ein Schwellenwert $S_R^t = 40$ eingeführt, ab dem die Intensitätswerte \overline{S}_R farblich kodiert dargestellt werden. Die Wahl der Höhe dieses Schwellenwertes war willkürlich und diente in erster Linie zur besseren Darstellung der Ergebnisse.

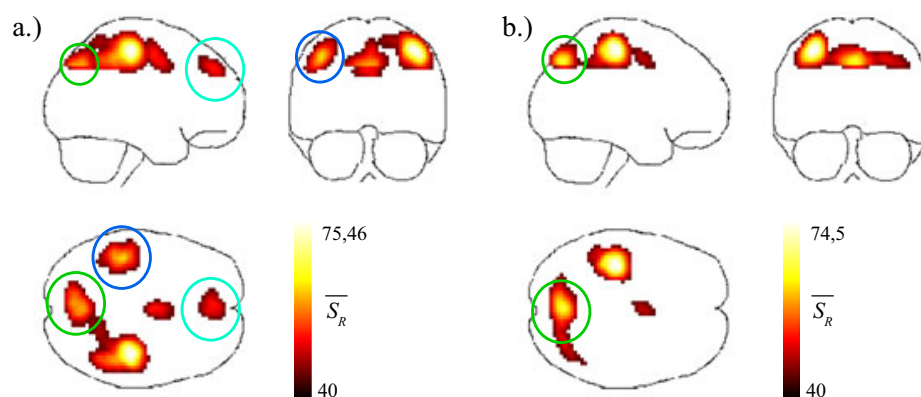


Abbildung 4.7.: \overline{S}_R über die Einzelergebnisse der Probanden in einer gläsernen Gehirndarstellung zur a.) Bewegung der linken und b.) der rechten Hand. Abweichend von den Ergebnissen einer GLM-Analyse befinden sich Gebiete mit hoher Aktivitätsclusterdichte im somatosensorisch assoziierten Cortex (grüner Kreis) zur Bewegung der rechten als auch linken Hand. Zur Bewegung der linken Hand zeigt sich zudem eine hohe Aktivitätsclusterdichte im ipsilateralen primären somatosensorischen und motorischen Cortex (blauer Kreis) sowie im supplementär motorischen Cortex (hellblauer Kreis). Diese Gebiete zeigen in einer GLM basierten Analyse keine signifikanten oder nur geringe t -Werte.

In Abbildung 4.7 ist eine hohe Aktivitätsclusterdichte im somatosensorisch assoziierten Cortex auffallend. Hier wurden durch GLM basierte Analyse keine hohen t -Werte festgestellt. Weiterhin ist zur Bewegung der linken Hand eine hohe Aktivitätsclusterdichte im ipsilateralen Areal des primären motorischen Cortex zu erkennen, d.h. auf der gleichen Seite, auf der die motorische Bewegung stattgefunden hat. Nach der ursprünglichen Hypothese zu einer einseitigen motorischen Bewegung sollten ipsilaterale Aktivierungen kaum oder gar nicht vorhanden sein. Weiterhin ist zur Bewegung der linken Hand ein Areal im supplementär motorischen Cortex erkennbar, das ebenfalls eine höhere Aktivitätsclusterdichte aufweist. Zur Klärung, ob diese Areale tatsächlich eine aufgabenbezogene Aktivierung und daher eine

hohe Aktivitätsclusterdichte zeigen, wurden die fMRT-Zeitreihen in diesen Arealen detailliert untersucht.

Untersuchungen zu aufgabenbezogenen Aktivierungen

Es wurden drei Analysen zur BOLD-Antwort durchgeführt, um Hinweise auf eine aufgabenbezogene neuronale Aktivierung für ein untersuchtes Gehirnareal zu finden. Zunächst wurde eine gemittelte Zeitreihe $\langle Z \rangle_n$ ($n = 1, \dots, N$) aus den Voxel-Zeitreihen der Aktivitätscluster im untersuchten Areal generiert. In einer ersten Analyse wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s zwischen $\langle Z \rangle_n$ und einem modellierten BOLD-Antwortverlauf berechnet, der dem benutzten Modell in einer GLM basierten Analyse entspricht. Es wurde der Rangkorrelationskoeffizient genutzt, da nicht davon ausgegangen wurde, dass beide Variablen normalverteilt vorliegen. Aus dem Ergebnis der Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten konnten Hinweise ermittelt werden, wie gut die gemittelte Zeitreihe einem modellierten Verlauf folgt. Nach dem Experimentdesign erfolgte alle 20 s eine Bewegung der Hand einer Körperseite, welches einer Wiederholungsfrequenz von 0,05 Hz entspricht. In einer Frequenzanalyse von $\langle Z \rangle_n$ konnte nun untersucht werden, ob eine dominante Amplitude zur Frequenz 0,05 Hz im Leistungsspektrum nachweisbar ist, welches als zusätzliches Indiz für eine aufgabenbezogene Aktivierung dient. Zuletzt wurde eine Analyse mittels der Kreuzkorrelationsfunktion durchgeführt. Sie ist für zwei Zeitreihen $x(n)$ und $y(n)$ definiert über

$$R_{xy}(\tau) = \sum_{n=0}^N x(n) y(n + \tau) \quad (4.2)$$

und wurde zwischen dem modellierten Signalverlauf $y(n) = Z_n^B$ und $x(n) = \langle Z \rangle_n$ berechnet, um einen möglichen Zeitversatz zwischen beiden Signalen zu detektieren. Dabei wurde das τ bestimmt, unter dem das erste Maximum von R_{xy} erreicht wird. Befindet sich das Maximum an der Stelle $\tau=0$, liegt kein zeitlicher Versatz zwischen beiden Signalen vor.

Alle Untersuchungen zur BOLD-Dynamik wurden anhand der gefilterten ($\theta=512$) und über ein räumliches Realignment korrigierten Voxel-Zeitreihen durchgeführt. Zunächst sollte eine Analyse der Aktivitätscluster im somatosensorisch assoziierten Cortex zeigen, ob die dortige hohe Aktivitätsclusterdichte auf einer aufgabenbezogenen Aktivierung basiert. Zu diesem Zweck wurde die gemittelte Zeitreihe $\langle Z \rangle_n$ für dieses Gehirnareal über alle Probanden bestimmt und sowohl der lineare Korrelationskoeffizient r als auch das Leistungsspektrum berechnet. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4.8 dargestellt.

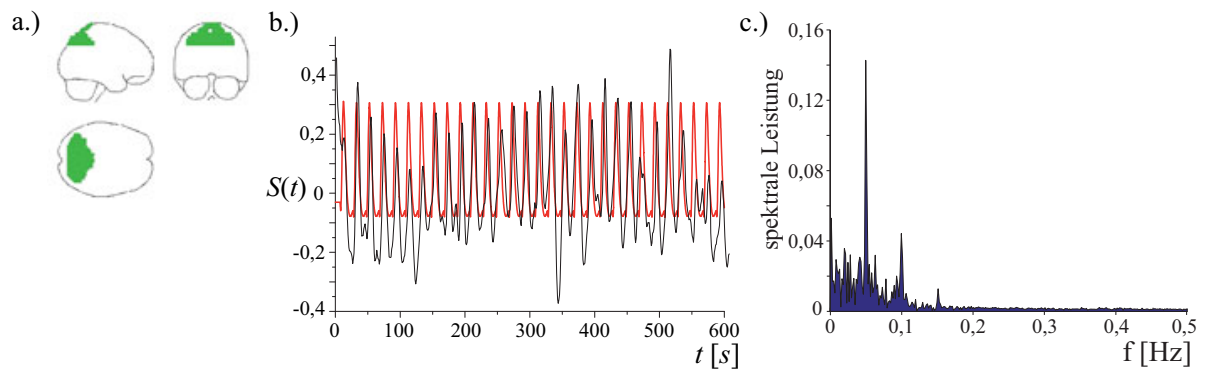


Abbildung 4.8.: Untersuchung der Aktivitätscluster im somatosensorisch assoziierten Cortex zur Bewegung der linken Hand. Es wurden 452 Aktivitätscluster verteilt über vier Probanden mit insgesamt 3962 Voxel-Zeitreihen zur Analyse genutzt.

a.) Position und Größe des somatosensorisch assoziierten Cortex in einer gläsernen Gehirnan­sicht.

b.) Gemittelter Signalverlauf $\langle Z \rangle_n$ (schwarz) aus dem Bereich des somatosensorisch assoziierten Cortex. Die Standardabweichung σ_n zu jedem diskretem Zeitreihenwert wurde aus Darstellungsgründen nicht als Fehler angezeigt ($\sigma = [0,72; \dots; 1,87]$, $\bar{\sigma} = 0,97$).

Zusätzlich ist ein modellierter BOLD-Antwortverlauf nach Vorgabe der Zeitpunkte zur linken Handbewegung dargestellt (rot). Der Rangkorrelationskoeffizient r_s zwischen $\langle Z \rangle_n$ und modelliertem Signalverlauf beträgt $r_s=0,54$ ($p<0,0001$).

c.) Im Leistungsspektrum von $\langle Z \rangle_n$ ist zur Frequenz 0,05 Hz ein deutlicher Peak nachweisbar.

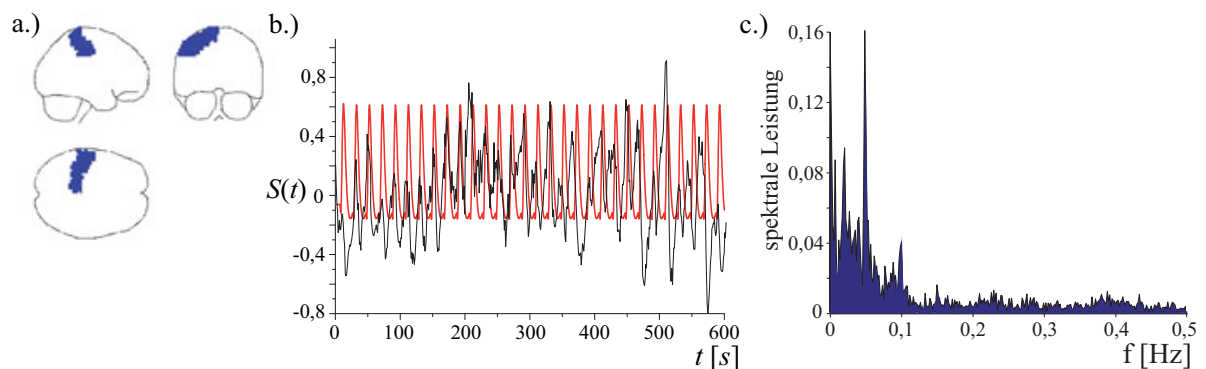


Abbildung 4.9.: Wie Abbildung 4.8 jedoch zum primär somatosensorischen und motorischen Cortex der ipsilateralen Gehirnhemisphäre zur Bewegung der linken Hand. Es wurden aus der Probandengruppe 150 Aktivitätscluster mit insgesamt 1131 Voxel-Zeitreihen zur Analyse genutzt.

a.) Position und Größe des primär somatosensorischen und motorischen Cortex der linken Gehirnhemisphäre.

b.) Die Standardabweichungen σ_n als Fehler sind nicht dargestellt ($\sigma = [0,66; \dots; 1,71]$, $\bar{\sigma} = 0,94$). Der Rangkorrelationskoeffizient r_s zwischen $\langle Z \rangle_n$ und modelliertem Signalverlauf beträgt $r_s=0,04$ ($p<0,35$).

c.) Im Leistungsspektrum liegt ein deutlicher Peak zur Frequenz 0,05 Hz vor.

Der mittlere Signalverlauf zeigt mit einem Wert von $r_s=0,54$ für den Rangkorrelationskoeffizienten eine Übereinstimmung zu dem zu erwartenden BOLD-Antwortverlauf ($p<10^{-4}$). Das Leistungsspektrum von $\langle Z \rangle_n$ zeigt einen deutlichen Peak bei 0,05 Hz, welches der Wiederholfrequenz der Handbewegung entspricht. Zusätzlich sind Peaks bei den höheren harmonischen Frequenzen 0,1 und 0,15 Hz zu erkennen. Die Kreuzkorrelationsfunktion erreicht ihr erstes Maximum zum Wert $\tau=0$, womit kein zeitlicher Versatz zwischen beiden Signalen zu detektieren ist. Diese Ergebnisse führen zur Annahme, dass im somatosensorisch assoziierten Cortex aufgabenbezogene neuronale Aktivierungen vorhanden und mit der Aufgabe zeitlich korreliert waren. Daher werden die Ergebnisse des Clustering als korrekte Detektion bewertet.

Im folgenden wurden die Aktivitätscluster im ipsilateralen Bereich des primären somatosensorischen und motorischen Cortex zur Bewegung der linken Hand analysiert, die ebenfalls eine hohe Aktivitätsclusterdichte aufweisen. Die Ergebnisse zur gemittelten Zeitreihe $\langle Z \rangle_n$ sind in Abbildung 4.9 dargestellt.

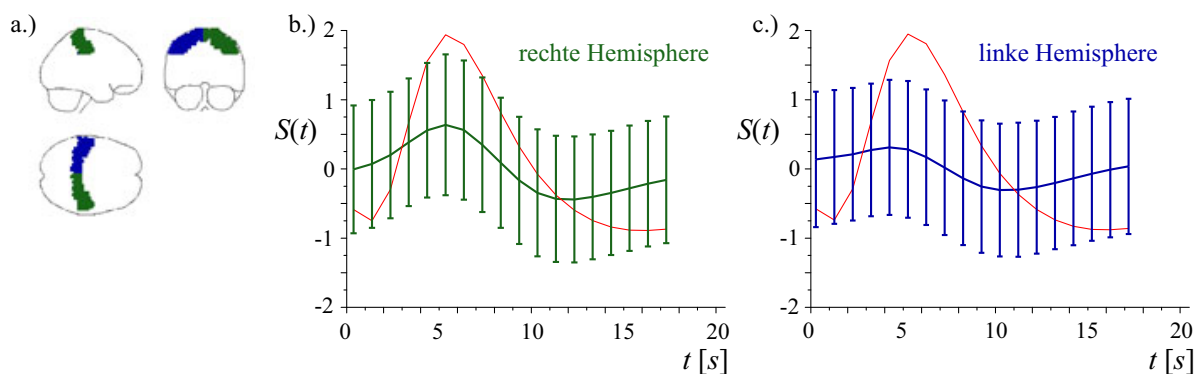


Abbildung 4.10.: Signalverläufe aus allen Aktivitätscluster im primären somatosensorischen und motorischen Cortex der ipsi- und kontralateralen Gehirnseite zur Bewegung der linken Hand über vier Probanden.
 a.) Position und Größe des primären somatosensorischen und motorischen Cortex in einer gläsernen Gehirnanzeige (ipsilateral (blau) / kontralateral (grün)).
 b.) time locked Signalverlauf aus den Aktivitätscluster der kontralateralen Hirnseite (gegenüberliegend zur Seite der Handbewegung) mit dem zu erwartenden modellierten Signalverlauf der BOLD-Antwort (rot). Der Rangkorrelationskoeffizient zwischen beiden Signalen zeigt mit einem Wert von $r_s=0,71$ ($p<0,001$) eine hohe Signifikanz.
 c.) Gleiche Darstellung wie in b.) jedoch zum Signalverlauf aus den Aktivitätscluster der ipsilateralen Gehirnseite (gleiche Seite zur Handbewegung). Im Vergleich zur kontralateralen Seite ist eine unterschiedliche Verlaufsform erkennbar. Der Rangkorrelationskoeffizient zeigt mit $r_s=0,41$ ($p<0,08$) eine deutlich schlechtere Übereinstimmung mit dem modellierten BOLD-Antwortverlauf.

Im Vergleich zu den Untersuchungen des somatosensorisch assoziierten Cortex beläuft sich der Rangkorrelationskoeffizient zwischen dem ermittelten mittlerem und einem zu erwartenden modellierten BOLD-Antwortverlauf auf einen nicht signifikanten Wert von $r_s=0,04$ ($p<0,35$). Das Leistungsspektrum des mittleren Signalverlaufs zeigt einen deutlich ausgeprägten Peak zur Wiederholfrequenz der Handbewegung bei 0,05 Hz und weist damit auf eine aufgabenbezogene

Aktivierung hin. Die Überprüfung auf einen möglichen zeitlichen Versatz zwischen beiden Signalverläufen mit Hilfe der Kreuzkorrelationsfunktion ergibt ein erstes Maximum bei $\tau = 4$. Damit zeigt der modellierte und der gemittelte Signalverlauf $\langle Z \rangle_n$ einen zeitlichen Versatz um 4 s. Dieser Versatz lässt sich durch eine *time locked* Darstellung des Signalverlaufes $\langle Z \rangle_n$ deutlicher visualisieren und ist im Vergleich zum Signal aus den gleichen anatomischen Gebieten der kontralateralen Seite des Gehirns in Abbildung 4.10 dargestellt.

Die Signalverläufe unterscheiden sich zwischen kontra- und ipsilateraler Seite. Die gleichen Resultate ergaben sich aus Untersuchungen zur Bewegung der rechten Hand, in der ein ähnlich hoher Zeitversatz von 3 s ermittelt wurde. Zur Überprüfung, ob eine neue Modellierung mit einem Versatz von 4 s bzw. 3 s im jeweiligen Einsetzen der BOLD-Antwort einen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen der GLM-Analyse verursacht, wurden die Datensätze zur linken und rechten Handbewegung mit dem jeweiligen Zeitversatz in allen Onsetzeitpunkten erneut analysiert.

Im Anschluss an diese erneuten GLM Analysen wurde eine statistische Inferenzmethode auf Gruppenbasis mit Hilfe eines two sample t-Tests durchgeführt. Mit dieser Analyse ist es möglich die Voxel zu lokalisieren, die im Vergleich zu den Ergebnissen ohne zeitlichen Versatz des BOLD-Antwortmodells eine signifikante Erhöhung ihres t-Wertes durch eine Modellierung mit zeitlichem Versatz erzielen.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Abbildung 4.11 zur linken und rechten Handbewegung farblich kodiert dargestellt.

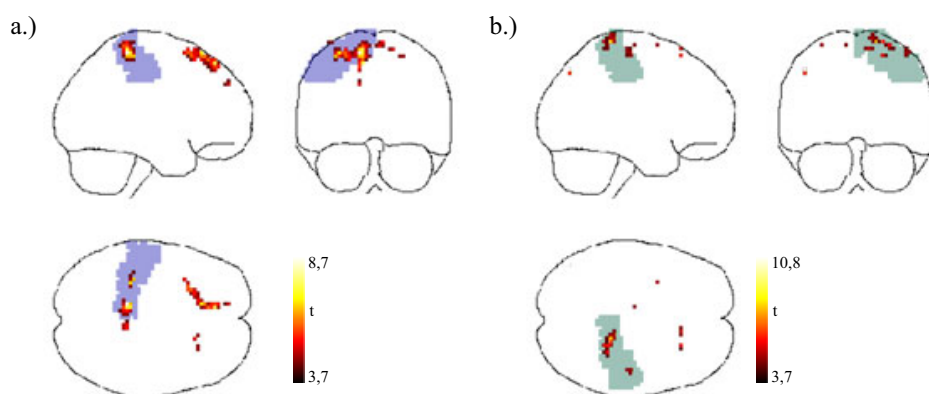


Abbildung 4.11.: Ergebnisse einer statistischen Analyse über die Probandengruppe zwischen den Ergebnissen einer Modellierung mit und ohne zeitlichem Versatz des BOLD-Antwortmodells zur Bewegung der a.) linken Hand und der b.) rechten Hand. Die zur jeweiligen Handbewegung ipsilateralen anatomischen Strukturen des primären somatosensorischen und motorischen Cortex sind farblich hervorgehoben (linke Handbewegung - blau, rechte Handbewegung - grün). Voxel, die einen signifikant höheren t-Wert durch eine Versatzmodellierung erreichen, sind farblich kodiert dargestellt. Dabei entspricht ein Wert $t > 3,7$ einer 99,5%igen Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Unterschiedes zwischen der Modellierung mit und ohne zeitlichen Versatz über die Probandengruppe (two sample t-Test; $p < 0,005$; 6 Freiheitsgrade).

In der Abbildung ist zu erkennen, dass sich die Gebiete mit signifikanten Unterschieden zwischen einer Modellierung mit und ohne zeitlichen Versatz im BOLD-Antwortverlauf vor allem zu den ipsilateralen Arealen des primären somatosensorischen und motorischen Cortex zuordnen lassen. Zusätzlich ist zur Bewegung der linken Hand ein Areal im supplementär motorischen Cortex zu erkennen, für den eine Zeitversatzmodellierung ebenfalls einen signifikanten Unterschied in den t-Werten liefert. Insgesamt zeigten alle diese Areale in einer vorangegangenen Analyse durch das Clustering eine hohe Aktivitätsclusterdichte, jedoch nur kleine oder nicht signifikante t-Werte in einer GLM-Analyse (vgl. Abbildung 4.1 und 4.2).

Neben der Detektion von neuronal aktiven Gebieten folgten Untersuchungen zur BOLD-Antwortamplitude und -latenz.

Untersuchungen zur BOLD-Antwortamplitude und -latenz

In diesem Kapitel wird untersucht, ob Unterschiede in der BOLD-Antwortamplitude und im zeitlichen Einsetzen der BOLD-Antwort (BOLD-Antwortlatenz) Hinweise auf die funktionelle Verarbeitung der Aufgaben liefern können.

Zur Untersuchung der BOLD-Antwortlatenz t_B wurde das in Anhang A.6 beschriebene Verfahren genutzt. Zunächst erfolgte eine Untersuchung der BOLD-Antwortlatenzen für das Probandenkollektiv und beide Experimenteile (Handbewegung der rechten und linken Hand).

Die BOLD-Antwortlatenzen t_B wurden für Voxel-Zeitreihen der Aktivitätscluster bestimmt, deren Startvoxel sich in den vier untersuchten anatomischen Regionen befanden. Schließlich wurde pro Region eine mittlere BOLD-Antwortlatenz \bar{t}_B berechnet.

In Tabelle 4.2 sind die Werte für \bar{t}_{B_i} für jedes untersuchte Gehirnareal i in Abhängigkeit von Proband und Experimenteil (Bewegung der rechten (RH) und linken Hand (LH)) dargestellt:

\bar{t}_B	pMC [s]	pSC [s]	saC [s]	smC [s]
Proband #1 LH	$0,99 \pm 0,19$	$1,19 \pm 0,61$	$1,20 \pm 1,44$	$0,62 \pm 0,90$
Proband #2 LH	$1,25 \pm 0,99$	$1,05 \pm 0,90$	$2,36 \pm 1,05$	$0,93 \pm 2,07$
Proband #3 LH	$-0,34 \pm 0,77$	$-0,85 \pm 0,74$	$-0,64 \pm 1,73$	$0,57 \pm 1,54$
Proband #4 LH	$0,82 \pm 1,29$	$0,23 \pm 1,12$	$0,09 \pm 1,38$	$0,20 \pm 0,96$
Proband #1 RH	$0,83 \pm 1,00$	$0,91 \pm 1,02$	$1,14 \pm 1,13$	$0,56 \pm 1,54$
Proband #2 RH	$0,50 \pm 0,95$	$1,13 \pm 1,06$	$1,88 \pm 1,01$	$0,35 \pm 1,68$
Proband #3 RH	$-0,45 \pm 0,84$	$-0,56 \pm 0,52$	$-1,03 \pm 2,15$	$-0,20 \pm 1,49$
Proband #4 RH	$1,14 \pm 0,96$	$1,18 \pm 0,87$	$1,21 \pm 1,04$	$1,53 \pm 1,02$

Tabelle 4.2.: Mittlere BOLD-Antwortlatenzen \bar{t}_B im primären motorischen Cortex (pMC), primären somatosensorischen Cortex (pSC), somatosensorisch assoziierten Cortex (saC) sowie supplementär motorischen Cortex (smC) zur Bewegung der linken (LH) und rechten Hand (RH).

Die Werte für \bar{t}_B aus Tabelle 4.2 unterscheiden sich deutlicher zwischen den Probanden und Experimentteilen (LH, RH) als es für einen Probanden im gleichen Experimentteil der Fall ist. Dies lässt auf einen Probanden- bzw. Experimentabhängigen Offset t_B^{off} schließen. Ohne diesen näher zu bestimmen, war es in erster Linie von Interesse, einen Unterschied in der BOLD-Antwortlatenz zwischen verschiedenen Gehirnarealen zu bestimmen. Unter der Voraussetzung, dass der Offsetwert t_B^{off} innerhalb eines Experimentteils konstant ist, wurde über $\Delta\bar{t}_{B,i,j} = \bar{t}_{B,i} - \bar{t}_{B,j}$ zwischen zwei Gehirnarealen i und j ein Wert berechnet, der über alle Experimente und Probanden hinweg vergleichbar sein sollte.

$\Delta\bar{t}_{B,i,j}$ LH	pMC [s]	pSC [s]	SaC [s]	PmC [s]
pMC	0	$0,28 \pm 0,64$	$-0,07 \pm 0,75$	$0,10 \pm 0,81$
pSC	$-0,28 \pm 0,64$		$-0,35 \pm 0,85$	$-0,18 \pm 0,90$
SaC	$0,07 \pm 0,75$	$0,35 \pm 0,85$		$0,17 \pm 0,98$
SmC	$-0,10 \pm 0,81$	$0,18 \pm 0,90$	$-0,17 \pm 0,98$	0
$\Delta\bar{t}_{B,i,j}$ RH	pMC [s]	pSC [s]	SaC [s]	PmC [s]
pMC	0	$-0,16 \pm 0,70$	$-0,30 \pm 0,75$	$-0,05 \pm 0,88$
pSC	$0,16 \pm 0,70$	0	$-0,14 \pm 0,78$	$0,11 \pm 0,90$
SaC	$0,30 \pm 0,75$	$0,14 \pm 0,78$	0	$0,24 \pm 0,94$
SmC	$0,05 \pm 0,88$	$-0,11 \pm 0,90$	$-0,24 \pm 0,94$	0

Tabelle 4.3.: BOLD-Antwortlatenzunterschiede $\bar{t}_{B,i,j}$ zwischen verschiedenen Gehirnarealen. Bezeichnungen nach Tabelle 4.2.

Die Latenzunterschiede $\Delta\bar{t}_{B,i,j}$ decken einen Wertebereich von $-0,35 < t_b < 0,30$ ab und alle Fehler liegen unterhalb von 1 s. Es wurden sowohl für das Ballen, als auch Spreizen einer Hand die unterschiedlichen Latenzzeiten berechnet. Alle Ergebnisse liegen im Bereich von $-1 \text{ s} < t_B < 1 \text{ s}$ und zeigen eine größere Varianz. Aussagen zu signifikant unterschiedlichen Latenzzeiten zum Ballen oder Spreizen der Hand sind nicht möglich.

Die Analysen zur BOLD-Antwortamplitude wurden nicht durch das bereits vorgestellte Verfahren (vgl. Anhang A.6) durchgeführt, sondern ein leicht abgewandeltes genutzt.

Im Vordergrund der Analyse standen nicht die Absolutwerte der Amplituden, sondern vielmehr war es von Interesse, einen signifikanten Unterschied in der BOLD-Antwortamplitude zwischen verschiedenen Handbewegungen zu detektieren.

Die Analyse wurde an den *time locked* gemittelten Zeitreihen pro Aktivitätscluster durchgeführt, die zum einen zu den Onsets des Handballens $\langle Z \rangle_n^b$ und zum anderen zu denen des Handspreizens $\langle Z \rangle_n^s$ ermittelt wurden. Für die Aktivitätscluster, in denen $\langle Z \rangle_n^s$ den Maximalwert zum Abtastzeitpunkt n_{max}^s und $\langle Z \rangle_n^b$ den Maximalwert zum gleichen Abtastzeitpunkt $n_{max}^b = n_{max}^s$ einnehmen, wurde über den nichtparametrischen Mann Whitney-U Test [MW47] überprüft, ob sich die Werte, aus denen die Maxima gemittelt wurden, signifikant

voneinander unterscheiden. Diese Untersuchung wurde für jedes Experiment durchgeführt und die Ergebnisse sind in Abbildung 4.12 dargestellt.

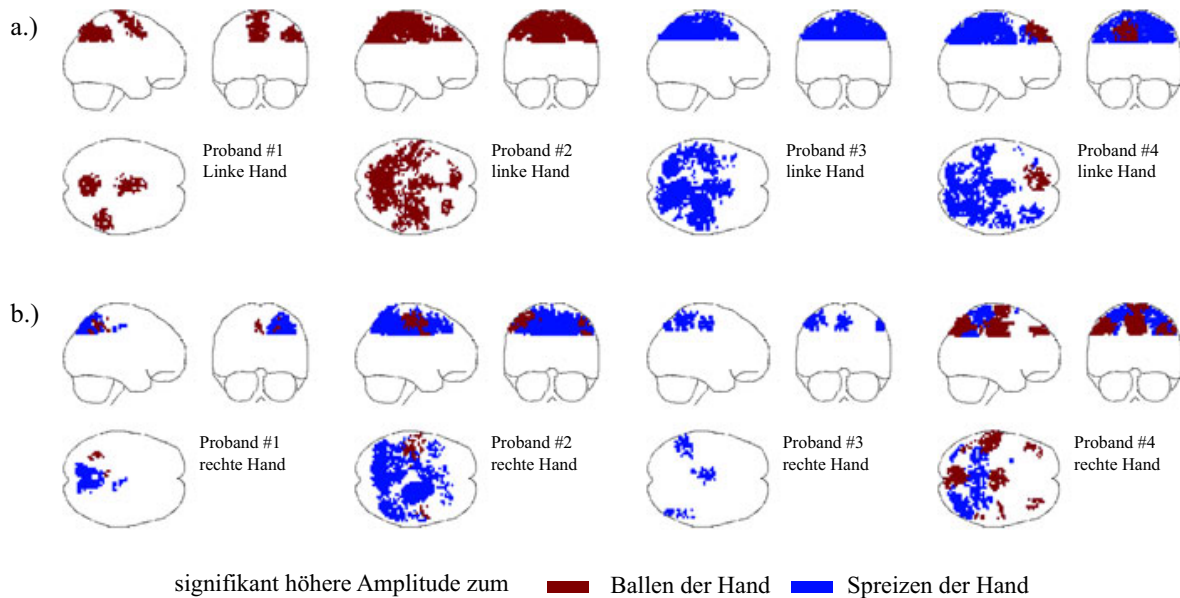


Abbildung 4.12.: Voxel mit einer signifikant höheren Maximalamplitude der BOLD-Antwort zum Ballen (dunkel rot) oder Spreizen der Hand (blau). Die Mediane der Werte, aus denen das Maximum des time locked gemittelten Signals von $\langle Z \rangle_n^b$ und $\langle Z \rangle_n^s$ generiert wurden, unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$).

In allen Experimenten wurden Aktivitätscluster detektiert, deren Voxel-Zeitreihen einen signifikanten Amplitudenunterschied zwischen Ballen und Spreizen der Hand aufweisen. Jedoch scheinen die Ergebnisse stark variabel zu sein und ein einheitlicher Trend ist aus den Daten nicht abzuleiten. Damit ist es durch eine Analyse der Daten nicht möglich, eine nachträgliche Unterscheidung der durchgeführten Handbewegungen zu tätigen. Zur Überprüfung, ob die stark unterschiedlichen Ergebnisse in der Probandengruppe sich speziell für einen Probanden nicht so stark unterscheiden, wurden für den Probanden #4 zwei zusätzliche Messungen zur Bewegung der linken und rechten Hand durchgeführt. Die Ergebnisse zu diesen Zusatzmessungen zeigten jedoch ebenfalls keinen einheitlichen Trend, der zu einer Klassifizierung einer Handbewegung genutzt werden kann.

Abbilden von anatomischen Strukturen durch das Clustering

In einer abschließenden Analyse wurde untersucht, ob das Dendrogramm (basierend auf funktionellen Daten) Rückschlüsse auf anatomische Strukturen des Gehirns zulässt. Insofern ein anatomisches Areal eine funktionelle Gruppe bildet, die sich in einer unterschiedlichen BOLD-Antwort Dynamik von anderen unterscheidet, sollten diese im Dendrogramm eine

zusammengehörende Teilstruktur bilden.

Dies gilt ebenfalls für anatomische Areale, die eigene Teilstrukturen bilden können und sich von den anderen Strukturen umso deutlicher abgrenzen können, je größer der Unterschied in den jeweiligen BOLD-Dynamiken ist und vom Clustering aufgelöst werden kann. Als Anhaltspunkt, ob diese Strukturen im Dendrogramm unterschiedlich positioniert sind, diene der Pfadunterschied PD (vgl. Kapitel 2.5.3), mit dem Entfernungen zwischen einzelnen Objekten innerhalb des Dendrogramms berechnet werden.

Es wurden die Aktivitätscluster aus den vier anatomischen Regionen analysiert, die sich in den vorherigen Untersuchungen als „dominant beteiligt“ an einer motorischen Aufgabe zeigten (vgl. Kapitel 4.2.2). Zu diesem Zweck wurde die Menge $R^{(i)}$ aller Voxel bestimmt, die sich innerhalb einer anatomischen Region $G^{(i)}$ befinden. Folgend wurden die Aktivitätscluster $A_i^{(\varphi_i)}$ mit $\varphi_i = \{\mu | V^{(\mu)} \in R^{(i)}\}$ bestimmt, d.h. das Startvoxel $V^{(\mu)}$ musste innerhalb der untersuchten Region $G^{(i)}$ liegen.

Im Folgenden wurden alle paarweisen Pfadunterschiede $PD_{i,j}(V^{(\varphi_i)}, V^{(\varphi_j)})$ ($i, j = 1, \dots, 4$) sowohl für die Dendrogramme zur Bewegung der linken als auch rechten Hand berechnet. Der mittlere Pfadunterschied $\overline{PD}_{i,j}$ diene als Maß für eine durchschnittliche Entfernung im Dendrogramm zwischen den Startvoxeln innerhalb einer ($i = j$) und zwischen verschiedenen anatomischen Regionen ($i \neq j$). Mit Hilfe des nichtparametrischen Mann–Whitney U Test wurde überprüft, ob sich die ermittelten Werte für $PD_{i,i}$ innerhalb einer Region $G^{(i)}$ zu den Werten $PD_{i,j}$ zwischen dieser und einer weiteren Regionen unterscheiden. Dies wurde für jeden Experimentteil und Proband berechnet und als Beispiel sind in Tabelle 4.4 die Ergebnisse für Proband #3 zu den Handbewegungen der linken Hand dargestellt.

$\overline{PD}_{i,j}$	pMC	pSC	saC	smC
pMC	20,05 ± 5,79	19,99 ± 4,89	22,61 ± 2,79(*)	22,57 ± 3,49(*)
pSC	19,99 ± 4,89(*)	18,25 ± 4,89	22,10 ± 3,06(*)	23,08 ± 2,93(*)
saC	22,61 ± 2,79(*)	22,10 ± 3,06	21,52 ± 4,53	23,23 ± 2,95(*)
smC	22,57 ± 3,49	23,08 ± 2,93(*)	23,23 ± 2,95(*)	22,49 ± 4,01

Tabelle 4.4.: Ergebnisse zu den mittleren Pfadunterschieden zwischen Startvoxeln innerhalb einer ($PD_{i,i}$) und zwischen verschiedenen anatomischen Regionen ($PD_{i,j}$ ($i \neq j$)) zur Bewegung der linken Hand des Probanden #3. Angegeben sind die durchschnittlichen Werte für $\overline{PD}_{i,j}$. Die mit (*) gekennzeichneten Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zu den Werten $PD_{i,i}$ ($p < 0,001$; Bonferroni korrigiert).

Die Werte in Tabelle 4.4 sind symmetrisch zur Hauptdiagonalen. Dies ist durch die Symmetrie des Pfadunterschiedes ($PD_{i,j} = PD_{j,i}$) begründet. Die signifikanten Werte stellen sich aus dem Grunde nicht symmetrisch dar, da die Rangsummentests jeweils zeilenweise zu den Pfadunterschieden $PD_{i,i}$ berechnet wurden. So stellt sich z.B. der Vergleich zwischen den PD Werten innerhalb pMC ($PD_{pMC,pMC}$) gegen die PD Werte zwischen pMC und pSC

($PD_{\text{pMC,pSC}}$) als signifikant dar, jedoch $PD_{\text{pSC,pSC}}$ gegen $PD_{\text{pMC,pSC}}$ nicht. Die PD -Werte $PD_{\text{pMC,pMC}}$ im Vergleich zu $PD_{\text{pMC,pSC}}$, $PD_{\text{saC,saC}}$ im Vergleich zu $PD_{\text{saC,pSC}}$ und $PD_{\text{smC,smC}}$ im Vergleich zu $PD_{\text{smC,pMC}}$ unterscheiden sich nicht signifikant. Dies kann darin begründet sein, dass die anatomischen Regionen in ihrer BOLD-Dynamik keine großen Unterschiede zeigen und daher nicht deutlich voneinander getrennt werden können.

Alle anderen Untersuchungen zeigen einen signifikanten Unterschied in den PD -Werten und deuten darauf hin, dass diese anatomischen Regionen sich funktionell voneinander unterscheiden und dadurch im Clustering an verschiedenen Positionen im Dendrogramm eingegliedert wurden.

In einem zweiten Analyseschritt wurde untersucht, wie viele signifikante Trennungen der Pfadunterschiede über alle Probanden und Experimenteile durchgeführt werden konnten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst.

	pMC	pSC	saC	smC
pMC	0	2	7	6
pSC	5	0	6	7
saC	5	5	0	6
smC	6	6	6	0

Tabelle 4.5.: Anzahl der signifikanten Unterschiede zwischen den Pfadunterschieden zwischen den Startvoxel innerhalb einer ($PD_{i,i}$) und zwischen denen verschiedener anatomischer Regionen ($PD_{i,j}$ ($i \neq j$)) über vier Probanden und zwei Experimenteile. ($p < 0,001$; Bonferroni korrigiert).

Die Ergebnisse in Tabelle 4.5 zeigen, dass in den insgesamt acht untersuchten Dendrogrammen sich maximal sieben mal die Pfadunterschiede zwischen verschiedenen anatomischen Regionen im Vergleich zu den Pfadunterschieden innerhalb einer Region als signifikant unterschiedlich erweisen. Dies betrifft vor allem die Pfadunterschiede innerhalb pMC im Vergleich zu den Pfadunterschieden zwischen pMC und saC sowie den Pfadunterschieden innerhalb pSC im Vergleich zu den Pfadunterschieden zwischen pSC und smC. Alle weiteren Regionen weisen meist fünf bis sechsmal einen signifikanten Unterschied auf, und damit in mehr als der Hälfte aller Fälle. Für die Pfadunterschiede innerhalb pMC im Vergleich zu den Pfadunterschieden zwischen pMC und pSC kann lediglich zweimal ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Bereits in der Untersuchung eines einzelnen Probanden scheinen diese Regionen im Clustering nicht deutlich getrennt zu werden.

Insgesamt ergibt jedoch die Untersuchung Hinweise auf eine unterschiedliche Einsortierungen im Dendrogramm auf Basis der anatomischen Lage der Voxel-Zeitreihen. Da durch das Clustering Unterschiede in der BOLD-Dynamik berücksichtigt wurden, deutet dies auf Unterschiede in der BOLD-Dynamik zwischen den untersuchten anatomischen Regionen hin.

KAPITEL 5

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Durch das Clustering von experimentell erfassten fMRT-Daten ist es mit dem vorgestellten Clusteralgorithmus möglich, eine Darstellung der räumlichen Verteilung von neuronaler Aktivität zu erstellen, die mit den Ergebnissen einer GLM-Analyse vergleichbar ist. Dabei stimmen nicht nur die Positionen der Maximalwerte überein, sondern zeigen insgesamt ein sehr ähnliches Verteilungsmuster.

Nachdem dies als Hinweis auf eine korrekte Detektion von neuronaler Aktivität ausgelegt werden konnte, wurden die Darstellung der Aktivitätsclusterdichte $\overline{S_D}$ und der Aktivitätsclusterdichte über die maximale Ausdehnung des Clusters $\overline{S_R}$ verwendet.

Beide bieten den Vorteil, funktionell interessante Strukturen hervorzuheben. Dabei zeigen sich in der Darstellung von $\overline{S_D}$ deutlich unterscheidbare Gebiete mit einer hohen Aktivitätsclusterdichte in den Gehirnarealen, die vorab als die Regionen beschrieben wurden, die maßgeblich an einer motorischen Bewegung beteiligt sind. Auffällig sind jedoch eine ipsilaterale Aktivierung zur Bewegung der linken Hand im Bereich des primären somatosensorischen und motorischen Cortex sowie erhöhte Werte im Bereich des somatosensorisch assoziierten Cortex. Diese Areale treten in den Ergebnissen der GLM Analyse nicht so deutlich hervor.

Die bis heute akzeptierte Hypothese zu einer unilateralen Bewegung (d.h. der Bewegung einer Extremität einer Körperseite) besagt, dass die Koordination dieser Bewegung nahezu ausschließlich durch die kontralaterale bzw. gegenüberliegende Gehirnseite des primären motorischen Areale geschieht [NHR63]. Dem widerspricht allerdings die detektierte hohe funktionelle Aktivität auf ipsilateraler Seite und legt nahe, dass die ipsilaterale Gehirnseite des primären motorischen Cortex ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Studien zur Untersuchung der Rolle des ipsilateralen primären motorischen Cortex scheinen dies zu bestätigen [KHSPL03, VNS06, KDOC⁺08, GSR⁺09].

Eine Analyse der Zeitreiheneigenschaften konnten in diesen Gebieten eine aufgabeninduzierte Aktivierung aufdecken. Jedoch zeigte sich, dass auf der ipsilateralen Seite des primären somatosensorischen und motorischen Cortex zur Bewegung der linken Hand ein zeitlicher Versatz zur Modellierung der BOLD-Antwort genutzt werden musste, um Aktivierungen in diesem Areal besser detektieren zu können. Dies könnte als Indiz für die Detektion eines Korrelats eines Bereitschaftspotentials gewertet werden, welches etwa zwei Sekunden vor einfachen, selbst-initiierten Fingerbewegungen als Potentialveränderungen im Oberflächen-EEG messbar ist [KD65]. Andererseits muss dieser zeitliche Versatz nicht unbedingt mit einer tatsächlichen Zeitverzögerung der neuronalen Aktivität gleichgesetzt werden. Vielmehr zeigt das Aktivitätssignal eine andere Verlaufsform, die sich durch einen zeitlichen Versatz des BOLD-Antwortmodells besser beschreiben lässt. Diese unterschiedliche Verlaufsform lässt sich besser auf individueller Basis erkennen und ist in Abbildung 5.1 dargestellt.

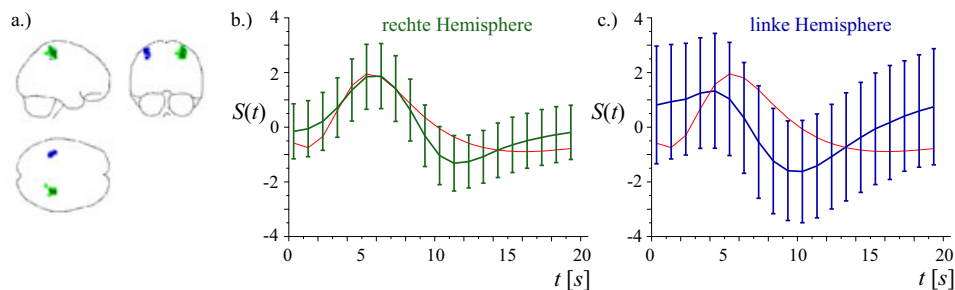


Abbildung 5.1.: Aktivitätssignalverlauf von Proband #2 in jeweils kontra- (grün) und ipsilateralem (blau) Bereich des primären somatosensorischen und motorischen Cortex. a.) Position und Größe der untersuchten Aktivitätscluster. Die time locked gemittelte Zeitreihe aus der kontralateralen (grün, b.)) und der ipsilateralen Seite (blau, c.)) mit dem modellierten Verlauf einer BOLD-Antwort (rot).

Es ist zu erkennen, dass ein zeitlicher Versatz von 4 s des BOLD-Antwortmodells zu einer besseren Signalbeschreibung der Zeitreihen im ipsilateralen Gehirnbereich führt. Das Signal scheint nicht zwangsläufig früher einzusetzen, vielmehr zeigt es ein viel schwächer ausgeprägtes Maximum mit einer folgenden dominierenden Signalabnahme. Daher führt eine GLM-Analyse mit einem zeitlichen Versatz im BOLD-Antwortmodell zu signifikant höheren t-Werten in den jeweils ipsilateralen Gehirnbereichen des primären somatosensorischen und motorischen Cortex.

Dies lässt zum einen darauf schließen, dass mit einer Versatzmodellierung tatsächlich signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden können. Zum anderen zeigt dies aber auch, dass in einer GLM-Analyse ohne zeitlichen Versatz viele detektierte Aktivierungen im ipsilateralen Gehirnbereich nur schwach ausgeprägt sind oder ganz unentdeckt bleiben.

Die Ergebnisse einer GLM-Analyse veränderten sich durch einen Zeitversatz so deutlich, dass z. B. einige Ergebnisse auf Probandenebene größere ipsilaterale Aktivierungen zeigten als auf der kontralateralen. Dies bedeutet, dass das gleiche BOLD-Antwortmodell zur Modellierung

unterschiedlicher Gehirnareale nicht gleich gut geeignet ist.

Im Gegensatz dazu konnte mit dem Clustering sowohl die kontra- als auch ipsilateralen Aktivierungen in einer Analyse detektiert werden, wobei die ipsilateralen deutlich höher zur Bewegung der linken Hand waren.

Die Rolle einer stärkeren ipsilateralen Aktivierung zur Bewegung der linken Hand ist noch nicht vollends geklärt. Ein Grund dafür könnte die Rechtshändigkeit aller Probanden sein, und dass die ipsilaterale Seite eine wichtige Aufgabe zur Bewegung der nicht dominanten Hand begleitet. Eine stärkere ipsilaterale Aktivierung bei einer Handbewegung der nicht dominanten Seite – in diesem Fall der linken – konnte bereits gezeigt werden [KHSP03]. Sie wurde auch durch das Clustering bestätigt. Kim *et al.* [KAG⁺93] zeigten bereits, dass auch linkshändige Personen tendenziell eine stärkere ipsilaterale Aktivierung zur Bewegung der linken Hand aufwiesen. Andere wiederum zeigten ein umgekehrtes Bild von einer vorherrschend ipsilateralen Aktivierung zur Bewegung der rechten Hand bei Linkshändern [KISF97], einer gleichstarken auf beiden Seiten [SST⁺98] oder einem Aktivierungsgrad in Abhängigkeit der Komplexität der Bewegung [VDA⁺05]. Andere Studien weisen dem ipsilateralen Bereich lediglich eine inhibitorische Funktion zu, die keine direkte Verbindung mit der Planung der Bewegung aufweist [VNS06].

Insgesamt sind die Resultate bisheriger Studien zur Funktion des ipsilateralen motorischen Cortex nicht einheitlich.

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Effekte einer Modellierung mit Hilfe eines Standard BOLD-Antwortmodells in einer GLM-Analyse hingewiesen, in der ipsilaterale Aktivierungen als schwächer detektiert werden, was zu fehlerhaften Interpretationen der Ergebnisse führen kann.

Letztendlich ist die Funktion der ipsilateralen motorischen Areale bis heute nicht im Detail geklärt. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass sie zur motorischen Bewegung keine unerhebliche Rolle spielen.

Mit den entwickelten Verfahren zur Ermittlung der BOLD-Antwortamplitude und -latenz, mit denen für synthetische Daten vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden, gab es Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Signalamplituden der unterschiedlichen Handbewegungen.

So zeigten sich für Proband #1 nur signifikant höhere Signalamplituden zum linken Handballen, die ausschließlich in den beschriebenen Hauptaktivierungsarealen liegen.

Für Proband #2 zeigen nur Zeitreihen im primär motorischen Cortex zum rechten Handballen eine signifikant höhere Signalamplitude.

Alle anderen Areale zeigen eine höhere Amplitude zum Spreizen der rechten Hand.

Insgesamt wurden jedoch für die Daten des Probandenkollektivs keine befriedigenden Ergebnisse erzielt, da sie stark probandenspezifisch und selbst für diese nicht robust reproduzierbar

waren. Dies gilt nicht nur für die Ermittlung einer stimulusspezifischen Signalamplitude, sondern auch für die Ermittlung einer stimulusspezifischen Signallatenz.

Zum einen war es nicht zu erwarten, dass sich zeitliche Latenzen im Einsetzen der BOLD-Antwort im Auflösungsbereich der Methode befanden (≥ 500 ms bei $R_T=1$ s), da die Latenzen letztendlich durch die unterschiedlichen Signallaufzeiten in der hirnelektrischen Nervenkommunikation entstehen sollten, die im Bereich von wenigen ms liegen. Zum anderen kann die hohe Variabilität der Ergebnisse ein Hinweis auf ein nicht geeignetes Modell zur Bestimmung dieser Werte sein oder wiederum als Indiz für eine nicht immer exakt gleiche BOLD-Antwort zu einem gleichen Stimulus gedeutet werden. Faktoren wie Lage der Person im Tomographen, Gewöhnungs- und Habitationsphänomene können hier ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen und ihr Einfluß müßte in folgenden Experimenten untersucht werden.

Auch wenn die Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Unterscheidung von verschiedenen Stimuli unter Vorbehalt geschehen muss, können die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zur aktuellen Diskussion über eine mögliche Erweiterung des Konzeptes zu einer post-hoc Kategorisierung unterschiedlicher Stimuli beitragen. Weitere Untersuchungen müssten folgen, um diese Ergebnisse zu erhärten.

Eine Überprüfung auf Hinweise, dass ca. 10-15% der Nervenkanäle sich nicht kreuzen und zu einer ipsilateralen Aktivierung führen können, konnte über einen Vergleich der unterschiedlichen Aktivitätsclusteranzahl und zugehörigen Voxel auf kontra- und ipsilateraler Seite nicht bestätigt werden.

Eine Analyse ergab eine Anzahl von 355 zu 206 Aktivitätscluster und 2342 zu 1466 Voxel im kontra- bzw. ipsilateralem Bereich des primären motorischen Cortex. Damit befinden sich 58% der Aktivitätscluster bzw. 63% der Voxel im ipsilateralen Bereich des motorischen Cortex.

Weiterhin wurden Indizien für eine Gruppierung der fMRT-Daten nach anatomischen Strukturen gefunden. Lediglich zwischen dem primären motorischen und somatosensorischen Cortex konnte häufig keine eindeutige Trennung detektiert werden. Diese anatomischen Strukturen sind nicht nur räumlich eng benachbart, sondern besitzen auch eine ähnliche funktionelle Strukturierung [Mar04], welches eine Trennung durch das Clustering schwieriger gestaltet.

Inwiefern zusätzliche Informationen aus den Daten des Dendrogramms extrahiert werden können, müssen weitere Experimente zeigen.

KAPITEL 6

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe eines datengetriebenen Verfahrens die dynamischen Eigenschaften von Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) mit dem Ziel analysiert, um neuronale Aktivität auf der Basis der funktionellen Abhängigkeiten im menschlichen Gehirn zu detektieren. Die Information über die Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns sind gerade für das Verständnis der Dynamik des gesamten neuronalen Systems von hoher Relevanz.

Das Verfahren basiert auf dem Maß der Mutual Information und berücksichtigt insbesondere auch mögliche nichtlineare Abhängigkeiten zwischen zwei Systemen sowie nichtlineare Systemdynamiken [CT05, KSG04, HSPVB07]. Im Gegensatz zur üblichen Verwendung der Mutual Information, der Bestimmung von Unabhängigkeit zwischen zwei Systemen, wurde in dieser Arbeit der umgekehrte Ansatz, der Bestimmung von Abhängigkeiten, verwendet. Solch ein Konzept wurde bereits in [KSAG05] verwendet und im Rahmen der vorliegenden Arbeit insbesondere für die Analyse von fMRT-Daten weiterentwickelt. Zur Charakterisierung eines komplexen, hoch vernetzten Systems, wie es das Gehirn darstellt, reichen meist die Informationen zu den Abhängigkeiten zwischen den Teilsystemen nicht aus. Vielmehr ist die gesamte Abhängigkeitsstruktur, die auch Zusammenhänge zwischen Gruppen von Teilsystemen in höheren Abhängigkeitsebenen berücksichtigen, von Interesse. Dadurch kann die Rolle von Teilsystemen innerhalb des gesamten Systems quantifiziert werden.

In dieser Arbeit wurde erstmals ein datengetriebenes Clustering basierend auf der Mutual Information zur Charakterisierung von raum-zeitlichen funktionellen Abhängigkeiten im menschlichen Gehirn genutzt. Bisherige Ansätze zur Beschreibung von neuronaler Aktivität beschränkten sich meist auf eine lineare Modellierung des fMRT-Signals [BJWH93, FHW⁺95]. Solche hypothesenbasierten Methoden weisen mehrere Nachteile auf, die im Rahmen dieser Arbeit ausführlich diskutiert wurden. Weil viele Indizien dafür sprechen, dass im fMRT-Signal,

welches ein Korrelat der neuronalen Aktivität mit hochkomplexen Signaleigenschaften darstellt [LPA⁺01], detaillierte Zusatzinformationen zur neuronalen Verarbeitung vorliegen [KT05], kann eine lineare Modellierung nicht ausreichend sein. Für die Analyse von fMRT-Daten sind daher weitere Ansätze und Verfahren bekannt. So werden z. B. seit längerem datengetriebene Verfahren genutzt, die entweder eine independent (ICA) [PHKR00, CAPP01, CAH⁺03] oder eine principle component Analyse (PCA) [LF99, SCJ⁺06] nutzen. Die damit erzielten Ergebnisse sind jedoch meist nur schwer physikalisch zu interpretieren. Zudem bieten diese Verfahren keine Informationen zu höheren Abhängigkeitskeitssebenen, die erst durch die gesamte Abhängigkeitshierarchie abgebildet werden. Datengetriebene Methoden zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass sie Analysen alleine auf der zugrundeliegenden Datenbasis durchführen und damit keine Vorannahmen in die Analysen einfließen lassen.

In dieser Arbeit wurden Methoden für eine Aktivitätsclusterdetektion auf der Basis einer gesamten Abhängigkeitshierarchie erarbeitet und ein automatisiertes Verfahren zur Bestimmung eines Schwellenwertparameters zur Partitionierung der Hierarchie in Teilcluster entwickelt. Die Hauptannahme des Clusterverfahrens basiert darauf, dass funktionell abhängige Teilsysteme eine Abbildung auf ein räumlich eng zusammenliegendes Areal erlauben. Motiviert ist dieser Ansatz dadurch, dass der physiologische, durch die fMRT messbare Effekt aus anatomischen Gründen eine räumliche Ausdehnung besitzt. Insbesondere solche Teilcluster, die einer solchen Abbildungsvorschrift genügen, sind von Interesse.

Untersuchungen zur generellen Eignung des Clusterverfahrens in Kombination mit einer Aktivitätsclusterdetektion zum Nachweis von funktionell abhängigen Arealen, wurde mit Hilfe von synthetischen fMRT-Daten mit einer typischen Datenpunktzahl ($N < 1000$) durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden geeignete Parameter zur Aktivitätsclusterdetektion und zur Schätzung der Mutual Information mit minimalem statistischen und systematischen Fehler bestimmt. Über Effizienzbewertungen und Wahrscheinlichkeitsabschätzungen konnte ein automatisiertes Optimierungsverfahren entwickelt werden, das eine nicht homogene Anordnung der Teilelemente in der Abhängigkeitshierarchie berücksichtigte.

Untersuchungen zu den Grenzen des Verfahrens zeigten, dass die Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion stark vom Rauschen in den Daten abhängig ist. Um auch bei starker Rauschkontamination eine effiziente Aktivitätsclusterdetektion durchzuführen zu können, wurde eine Rauschreduktion mit einer eigens entwickelten Filtermethode realisiert [SL09]. Die Methode verknüpft die Vorzüge einer Wavelettransformation mit Techniken der nichtlinearen Zeitreihenanalyse zur Rauschreduktion für kurze transiente Signale. Sie erlaubt eine Rauschreduktion unter gleichzeitiger Erhaltung wichtiger Signalkomponenten sogar unter Einfluss von isospektralem Rauschen. Die Kombination von nichtlinearer Rauschreduktion und dem entwickelten Optimierungsverfahren ermöglichte für synthetische fMRT-Daten eine Aktivitätsclusterdetektion mit hoher Effizienz. Unterschiedliche Ausprägungen der funktionellen Abhängigkeitsmerkmale sowie deren räumliche Position zeigen keine Veränderung der Effizienz der Aktivitätsclusterdetektion. Es konnte gezeigt werden, dass es mit dem neu definierten Maß,

der sog. räumlichen Aktivitätsclusterdichte, möglich ist, vor allem die räumlichen Areale zu detektieren, die eine hohe funktionelle Abhängigkeit aufweisen.

Darauf folgend wurden Daten eines natürlichen komplexen Systems, dem menschlichen Gehirn, mit Hilfe des Clusterverfahrens analysiert. Dazu wurde im Rahmen dieser Arbeit ein fMRT-Experiment konzipiert und durchgeführt. Es umfasste die funktionellen Aufnahmen eines Probandenkollektivs, die eine motorische Bewegung vollzogen haben (unterschiedliche Handbewegungen einer Körperseite). Durch dieses Experiment wurden starke funktionelle Aktivierungen in bekannten Arealen des Gehirns erwartet [JP49, PJ54, PNFP97, BOF02].

In einem Vergleich mit Ergebnissen, die mit einer hypothesenbasierten Analyseverfahren gewonnen wurden, konnte die Eignung des Clusterverfahrens zur Detektion von neuronal aktiven Arealen bestätigt werden. Sowohl Form als auch Positionen der Aktivitätscluster stimmten mit Aktivierungsmustern überein, die mit der hypothesenbasierten Methode gefunden wurden. Die Untersuchung der räumlichen Aktivitätsclusterdichte zeigte hingegen hohe funktionelle Abhängigkeiten in anatomischen Arealen, die mit dem hypothesenbasierten Analyseverfahren kaum oder keine Aktivierungsinformationen zeigten. Insbesondere waren dies Areale, für die zwar eine hohe Relevanz für motorische Bewegungen vermutet wird, jedoch bis heute nicht eindeutig klassifiziert wurde [KAG⁺93, KISF97, SST⁺98, KHSPL03, VNS06]. Zusätzliche Untersuchungen zeigten, dass eine abweichende Signalform zur benutzten Modellierung der hypothesenbasierten Methode in diesen Arealen vorliegt. Eine entsprechend modifizierte Modell führte zu signifikant besseren Ergebnissen. Hervorzuheben ist hierbei, dass es mit dem datengetriebenen Clusterverfahren möglich ist funktionell wichtige Areale, unabhängig von der Signalform des Aktivitätssignals, zu detektieren.

Mit der Hilfe eines vereinfachten BOLD-Signalmodells konnten Informationen zum Einsatzzeitpunkt des Aktivitätssignals für jeden Aktivitätscluster bestimmt werden. Mit dieser Methode war es jedoch nicht möglich, signifikante Unterschiede im Einsetzen des Signals in Abhängigkeit der anatomischen Region aufzulösen. Andererseits waren signifikante Unterschiede in der Signalamplitude in Abhängigkeit des Stimulustyps zu erkennen. Diese Ergebnisse waren jedoch stark variabel und nicht probandenspezifisch reproduzierbar. Inwiefern diese Erkenntnisse für eine Kategorisierung der Stimuli auf Basis des Aktivitätssignals genutzt werden können, müssen weitere Studien zeigen.

Als weitere Gegenstand dieser Arbeit wurde untersucht, ob unterschiedliche anatomische Hirnareale sich funktionell unterscheiden. Dazu wurden für die detektierten Aktivitätscluster die durchschnittlichen Entfernungen in der Abhängigkeitshierarchie unter Berücksichtigung ihrer anatomischen Lage untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass von den vier untersuchten Arealen zwei nicht deutlich getrennt werden konnten. Der einen Hirnstruktur ist die Funktion zur Ausführung einer Bewegung und der anderen die Sensorik zugesprochen. Gerade diese sind sowohl anatomisch als auch funktionell sehr ähnlich aufgebaut und liegen zudem räumlich eng benachbart. Das funktionelle Clustering konnte für sie keine deutliche Trennung erkennen und stufte sie damit als ähnliche Strukturen ein. Alle anderen Areale schienen sich funktionell

durch ihre Lage in der Abhängigkeitshierarchie von allen anderen Arealen abzugrenzen. Somit bildeten sie nicht nur anatomisch unterscheidbare Areale, sondern auch funktionelle. Um die funktionelle Gliederung detaillierter zu analysieren, sollten weiterführende Studien mit einem größeren Probandenkollektiv diese Fragestellung untersuchen.

Ein Einsatz des vorgestellten Clusterverfahrens erscheint in einer Vielzahl von Bereichen vielversprechend, in dem zeit-räumlich aufgelösten Daten vorliegen. In Bezug auf fMRT-Daten wurden selbst bei hohen Rauschkontaminationen vielversprechende Ergebnisse erzielt. Mit einem zeitlich besser aufgelöstem Signal (höhere Abtastrate) und einem messtechnisch verbesserten SNR ließen sich die Clusteringergebnisse weiter verbessern. Zum einen steht durch eine höhere Abtastrate eine erhöhte Datenpunktzahl zur Abschätzung der Mutual Information zur Verfügung (Minimierung des statistischen Fehlers) und zum anderen könnten evtl. weitere Aspekte der BOLD-Antwortdynamik (z.B. der initial dip) durch das Clustering berücksichtigt werden. So wurden bereits Experimente durchgeführt, in denen die Akquisitionszeit für eine Volumenaufnahme im Bereich von 100 ms lag [MLG98], jedoch auf Kosten der räumlichen Auflösung. Inwiefern überhaupt eine fokussierte Datenerfassung vom untersuchten Gehirnareal eine weitere Verbesserung zur Untersuchung von funktionellen Abhängigkeiten darstellt, müsste untersucht werden. Zudem wurde bereits demonstriert, dass stabile, reproduzierbare hochauflösende T_2^* gewichtete Aufnahmen vom menschlichen Gehirn in Tomographen mit höheren magnetischen Feldstärken (bis 7 T) erfasst werden können [PvdMY⁺02, SYP⁺02, PMdM⁺03, YSP⁺01b, YSP⁺01a]. Diese Studien belegen eine höhere Signalamplitude für das aktivitätskorrelierte Signal. Bei höheren Magnetfeldstärken erweist sich jedoch der Skin-Effekt als problematisch und kann die Vorteile von höheren Magnetfeldstärken nahezu relativieren. Die Anwendung von zusätzlichen oder anderen Kontrastmitteln zur Erhöhung des Signal zu Rauschverhältnisses wäre zudem denkbar.

Ein Nachteil in der aktuellen Umsetzung des Algorithmus liegt in der recht hohen Berechnungsdauer¹ für Daten eines fMRT-Experimentes. Dies liegt darin begründet, dass alle paarweisen Vergleiche der \mathcal{N} Elemente der Daten ($\propto \mathcal{N}^2$) berechnet werden und daran anschließend nochmals $\propto \mathcal{N}^2$ Berechnungen für die Erstellung der gesamten Abhängigkeitshierarchie erfolgen. Diese Nachteile stellen sich in der heutigen Zeit sicherlich nur als temporär dar, da neben der rasanten Entwicklung im Bereich der Prozessoren- und Speichertechnik zusätzliche Verfahren, wie z.B. das Auslagern von zeitaufwändigen Berechnungen auf Grafikkarten [SSKH10], an Wichtigkeit gewinnen. Weiterhin lassen sich nahezu 80% aller Berechnungen des Algorithmus parallelisieren, wodurch sich der zeitliche Nachteil weiter reduzieren lässt.

Alle bisherigen Untersuchungen auf neuronale Aktivität basieren auf der Analyse von T_2^* gewichteten Aufnahmen und dem damit verknüpften Aktivitätssignal. In wie weit eine Detektion von funktionellen Abhängigkeiten auf der Basis von anderen aktivitätsbegleitenden Signalformen geschehen kann, wie z.B. niederfrequente Fluktuationen [And08, WIPT04] oder die direkte Detektion von neuronaler Aktivität mittels der NMR [CDF⁺08, CMH⁺09], müsste

¹ Die durchschnittliche Berechnungszeit für fMRT-Daten lag bei etwa 72 h.

in weiteren Studien untersucht werden.

Da das Clusterverfahren keine Informationen über das Experimentdesign benötigt, sind völlig neue Experimente denkbar. Dies könnte z. B. in der Analyse von „resting state“ Daten des menschlichen Gehirns nützlich sein, die in den letzten Jahren stark an Interesse gewonnen haben [CHA⁺01, CHC⁺02, BZ05, SPC10]. Speziell in diesen Daten sind Hinweise auf Nicht-linearitäten vorhanden [XCW08], für die das Clusterverfahren sensitiv wäre. Inwieweit mit dem hier vorgestellten Clusteralgorithmus im Vergleich zu anderen Verfahren komplementäre Informationen aus den fMRT-Daten extrahiert werden können, bedarf weiterer vergleichender Studien.

ANHANG A

ANHANG

A.1. Mittlere Signalintensitäten in fMRT Voxel-Zeitreihen

In diesem Abschnitt wird die Wahl zum zeitreihenspezifischen Intensitätsoffset O^ν für simulierte Daten und der Intensitätsschwellenwert zur Definition von Voxelpositionen im und außerhalb des Gehirnvolumens erläutert (vgl. Kapitel 3.1). Aus zehn exemplarisch ausgewählten, experimentellen fMRT-Datensätzen wurden für die mittleren Intensitäten $\overline{Z^{(\nu)}}$ aller Voxel-Zeitreihen ν ein Intensitätshistogramm erstellt (siehe Abbildung A.1 c.)). Die Datensätze stammen von verschiedenen Tomographen unterschiedlicher Hersteller (Siemens, Phillips) und B_0 -Feldstärken (1.5 T, 2 T, 3 T) und bilden ein breiteres Spektrum an möglichen Intensitätswerten ab. In dem Histogramm ist ersichtlich, dass die Anzahl der Voxel-Zeitreihen mit einer geringen mittleren Intensität $\overline{Z^{(\nu)}} < 300$ dominierten und ab $\overline{Z^{(\nu)}} > 300$ die Anzahl erneut anstieg. Eine Untersuchung der Voxel-Zeitreihen mit $\overline{Z^{(\nu)}} > 300$ ergab, dass dies Voxel mit Position im Gehirnvolumen waren. Daher wurde dieser Wert als Intensitätsschwellenwert zur Unterscheidung zwischen Voxel innerhalb und außerhalb des Gehirnvolumens definiert. Für Voxel innerhalb des Gehirnvolumens wurde über einen Fit mit einer Gaussfunktion der Form $f(x) = x_0 + \left(\frac{A}{w \cdot \sqrt{\frac{\pi}{2}}}\right) \cdot e^{-2\left(\frac{x-x_c}{w}\right)^2}$ an die Histogrammwerte ein mittlerer Intensitätswert ermittelt (siehe Abbildung A.1 d.)). Die Ergebnisparameter für das lokale Maximum lauten: $x_0 = 80,31$, $x_c = 598,53$, $w = 237,61$, $A = 2,1 \cdot 10^5$. Die auf Ganzzahlen gerundeten Werte von x_c , w dienten zur Generierung unterschiedlicher Offsetwerte für die Simulationsdaten.

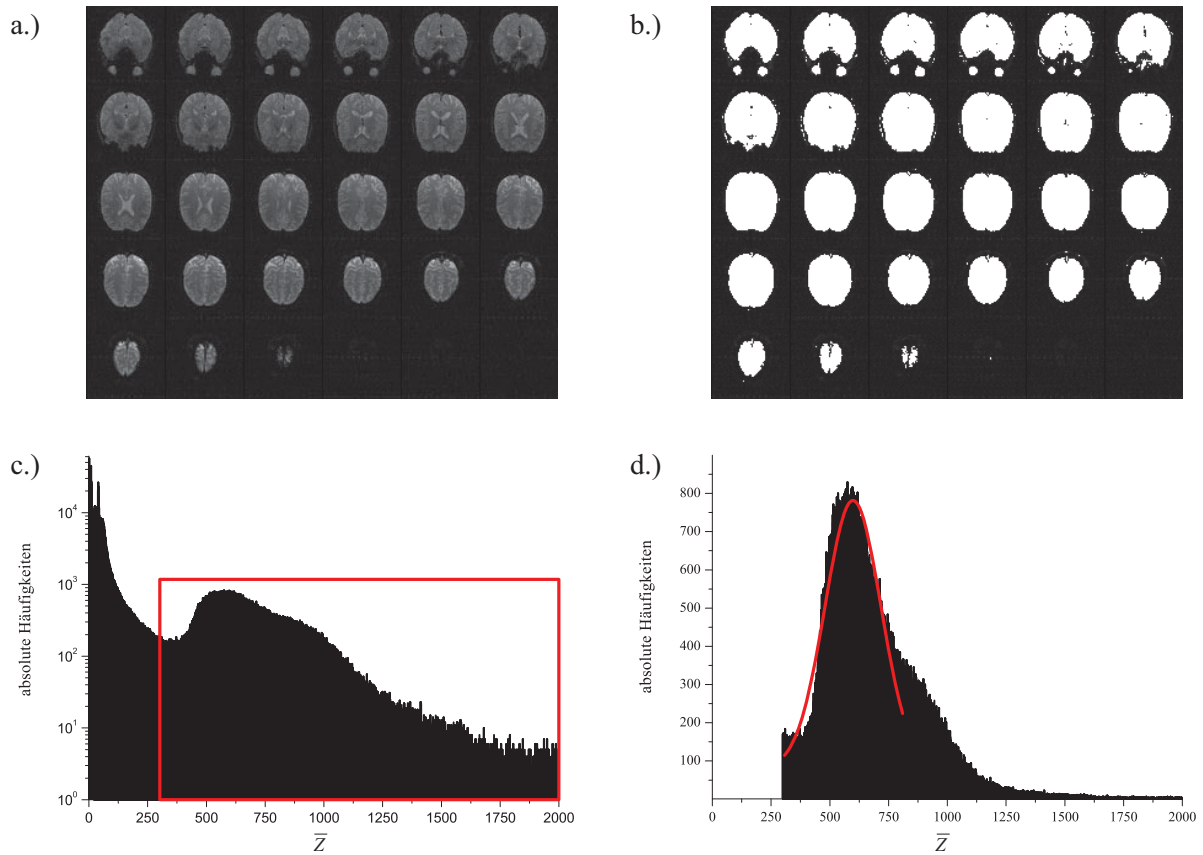


Abbildung A.1.: Ermittlung des Intensitätsoffset O^ν : **a.)** 30 exemplarische Schichten eines experimentellen fMRT Datensatzes. **b.)** Voxel ν deren Zeitreihe eine mittlere Intensität $\bar{Z}^{(\nu)} > 300$ aufwiesen sind weiß dargestellt. Durch diesen Intensitätsschwellenwert wurden ausschließlich Voxel im Gehirnvolumen berücksichtigt. **c.)** Intensitätshistogramm der mittleren Intensitätswerte \bar{Z} aller Voxel aus zehn experimentellen fMRT-Daten in logarithmischer Darstellung. Der rot hervorgehobene Bereich wurde zur Bestimmung einer mittleren Signalintensität genutzt. **d.)** Ausschnitt des Intensitätshistogramm aus c.) für den rot hervorgehobenen Bereich in linearer Skalierung. Der Gaussfit des lokalen Maximums ist rot dargestellt. Die ermittelten Fitparameter dienen zur Ermittlung der zeitreihenspezifischen Intensitätsoffset-Werte $O^{(\nu)}$ für simulierte fMRT-Zeitreihen.

A.2. Simulierte fMRT Voxel-Zeitreihen

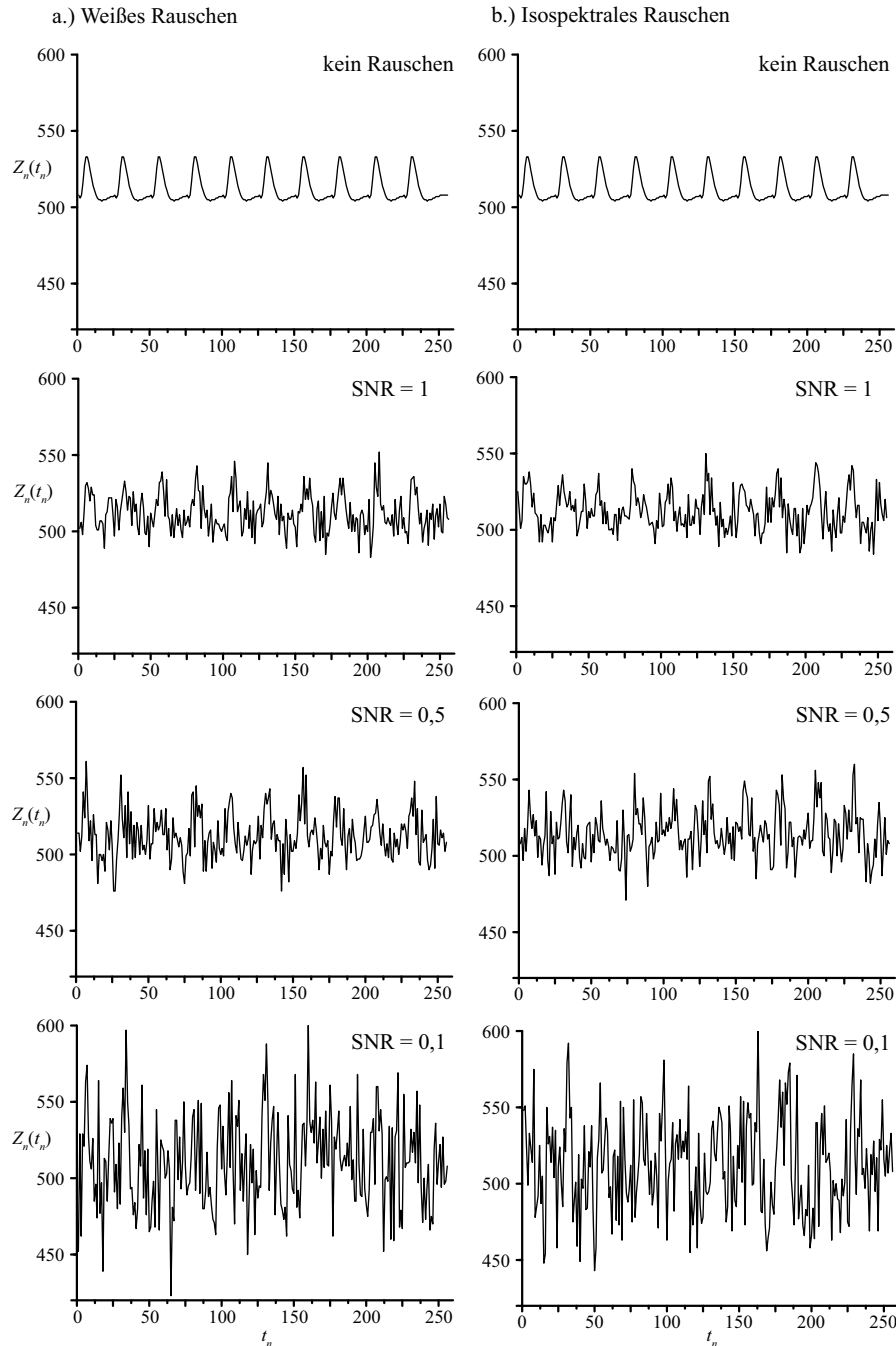


Abbildung A.2.: Exemplarische simulierte fMRT Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation in Form von simulierten BOLD-Antworten ohne Rauschen und unterschiedlichem $\text{SNR} \in \{0, 1; 0, 5; 1\}$ sowie weißem (a.) und isospektralem (b.) Rauschen ($N=256$, $\Delta Z = 5\%$, $\Delta t = 1\text{s}$, $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$). Die BOLD-Antworten wurden über eine Faltung der HRF (HRF-Parameter lt. Kapitel 3.1) mit einer Stimulusrechteckfunktion generiert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde jeweils der gleiche Intensitätsoffset $O^v = 508$ verwendet.

A.3. Simulationsergebnisse zur Wahl von k

Folgend werden die Ergebnisse zur Ermittlung der Anzahl der k -nächsten Nachbarn zur Berechnung der MI präsentiert. Es sind jeweils die Werte für $\overline{\Delta I}$ und $\Delta\sigma_I$ in Abhängigkeit von k und SNR mit unterschiedlichem N und Rauschtyp (weiß, isospektral) dargestellt:

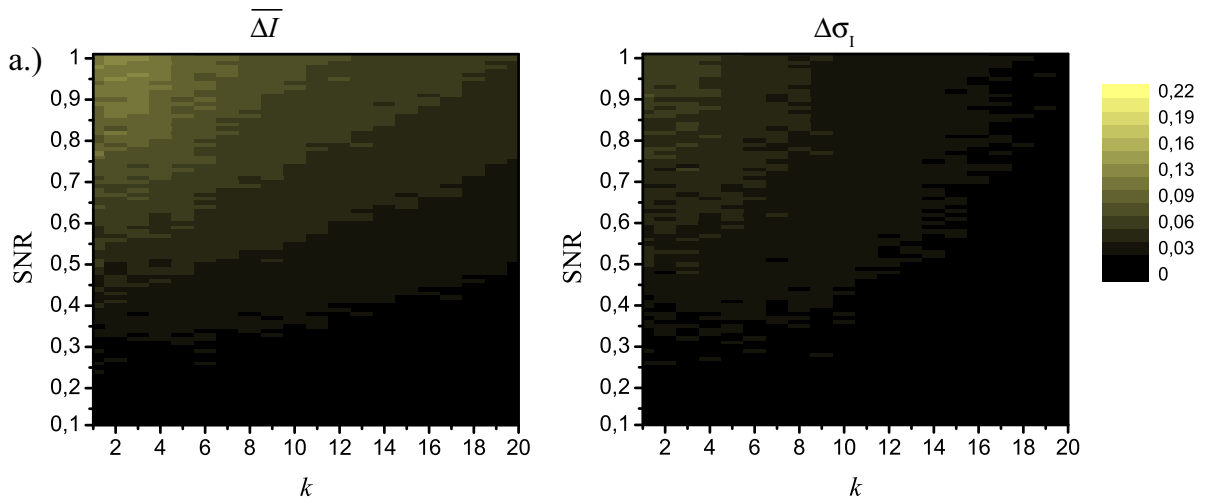


Abbildung A.3.: a.) Differenzwerte $\overline{\Delta I} = \overline{I^{(S_1)}} - \overline{I^{(S_2)}}$ der Mittelwerte $\overline{I^{(S_1)}}$ zur Untersuchungsbedingung S_1 (Berechnung der MI zwischen zwei simulierten Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation unter Variation von k und SNR) und $\overline{I^{(S_2)}}$ zur Untersuchungsbedingung S_2 (Berechnung der MI zwischen einer simulierten Voxel-Zeitreihe mit und einer ohne Aktivitätsinformation unter Variation von k und SNR) für $N=32$ und weißes Rauschen. Die Mittelwerte wurden über 1000 Realisationen berechnet. In b.) sind die Differenzwerte $\Delta\sigma_I = \sigma_I^{(S_1)} - \sigma_I^{(S_2)}$ der zugehörigen Standardabweichungen $\sigma_I^{(S_1)}$ zur Untersuchungsbedingung S_1 und $\sigma_I^{(S_2)}$ zur Untersuchungsbedingung S_2 dargestellt. Die Zeitreihen mit Aktivitätsinformation wurden über folgende Simulationsparameter generiert: $\Delta t = 1s$, $\Delta Z^{(\nu)} = 5\%$, $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, $\text{SNR} \in [0, 1; 0, 11; \dots; 1]$.

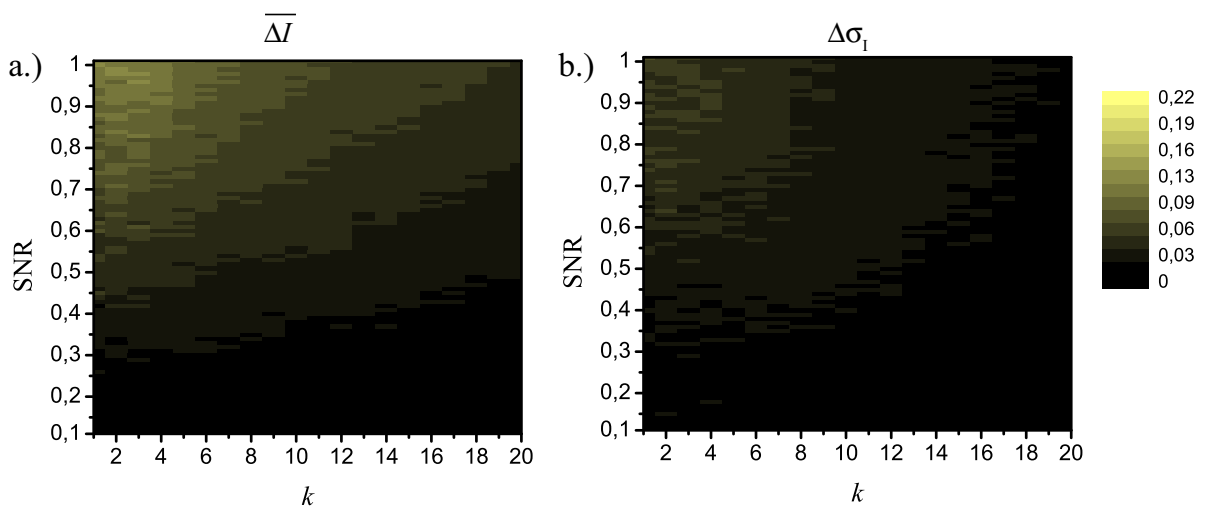


Abbildung A.4.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=32$ und isospektrales Rauschen.

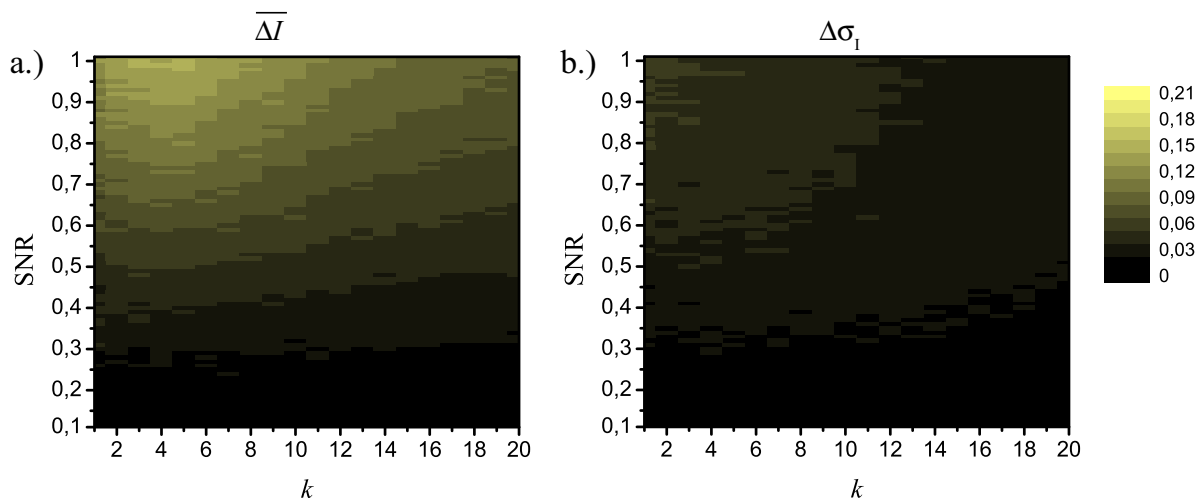


Abbildung A.5.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=64$ und weißes Rauschen.

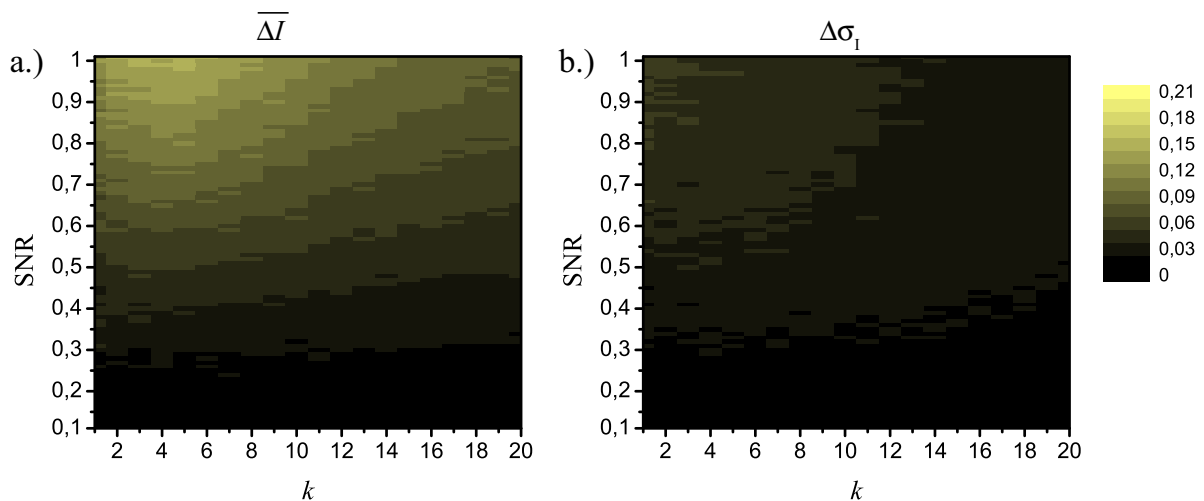


Abbildung A.6.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=64$ und isospektrales Rauschen.

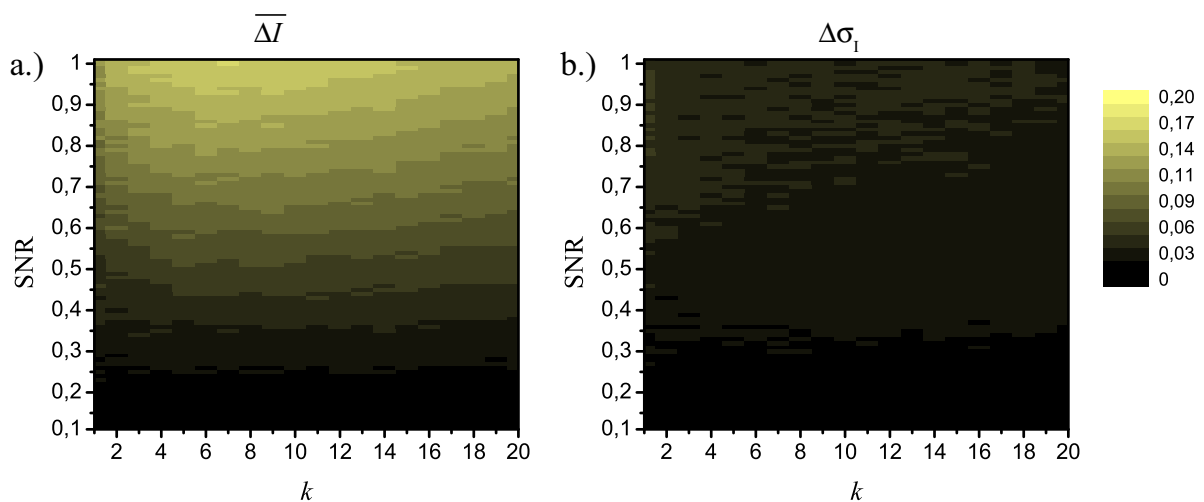


Abbildung A.7.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=128$ und weißes Rauschen.

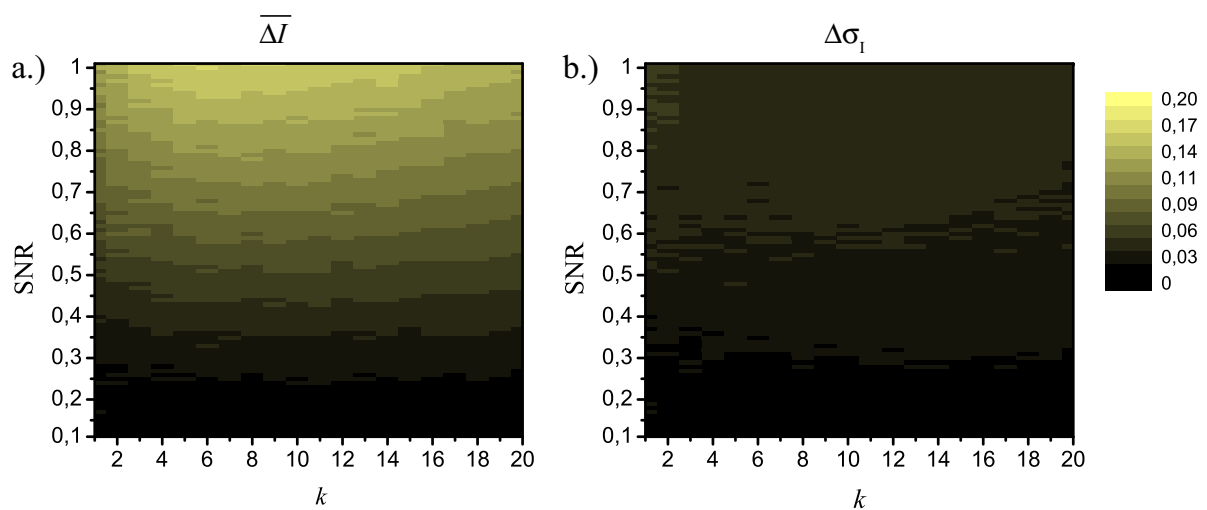


Abbildung A.8.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=128$ und isospektrales Rauschen.

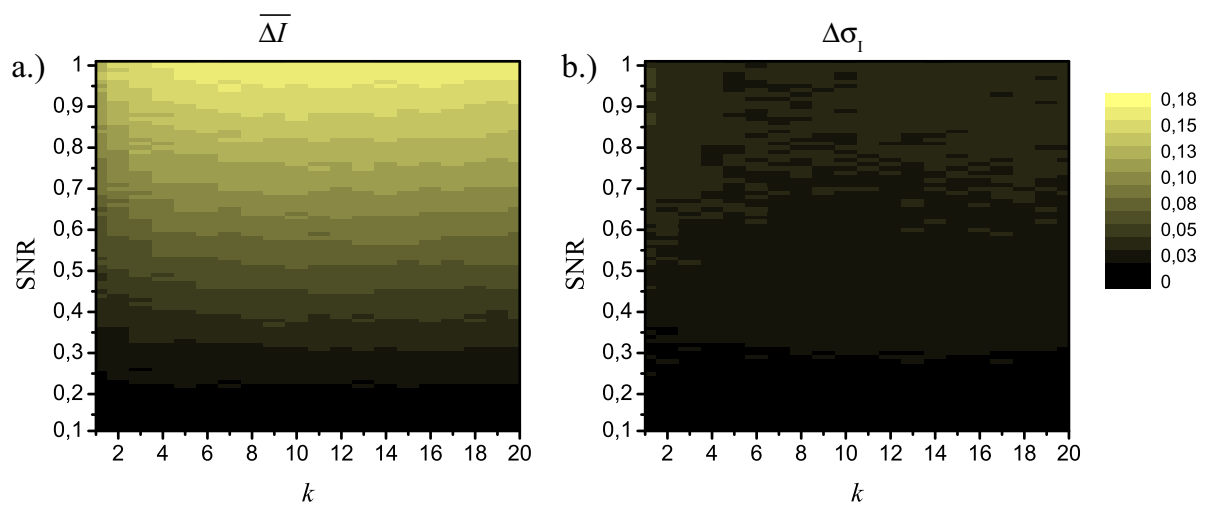


Abbildung A.9.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=256$ und isospektrales Rauschen.

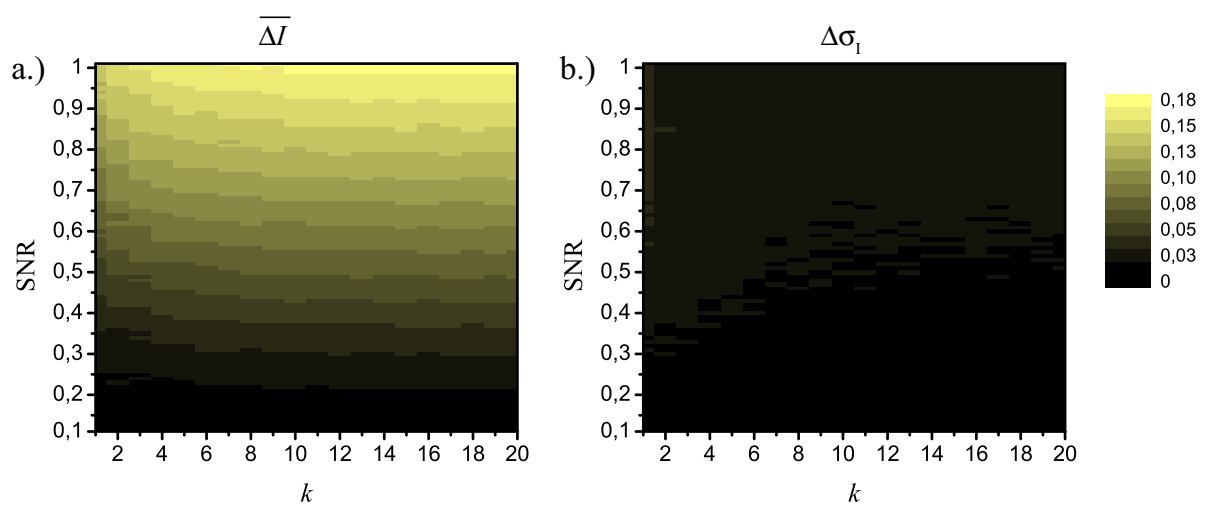


Abbildung A.10.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=512$ und weißes Rauschen.

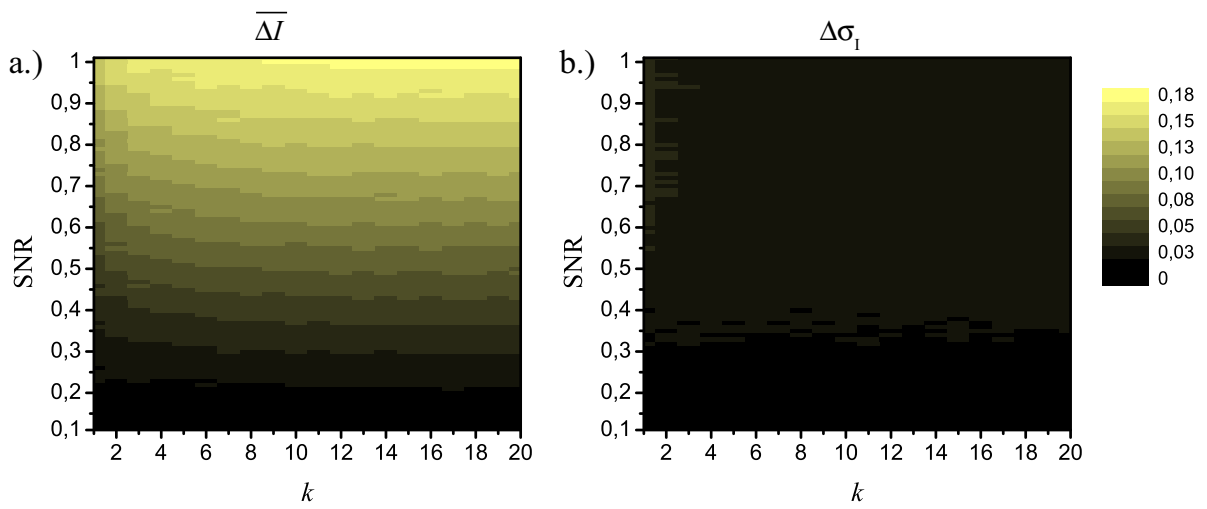


Abbildung A.11.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=512$ und isospektrales Rauschen.

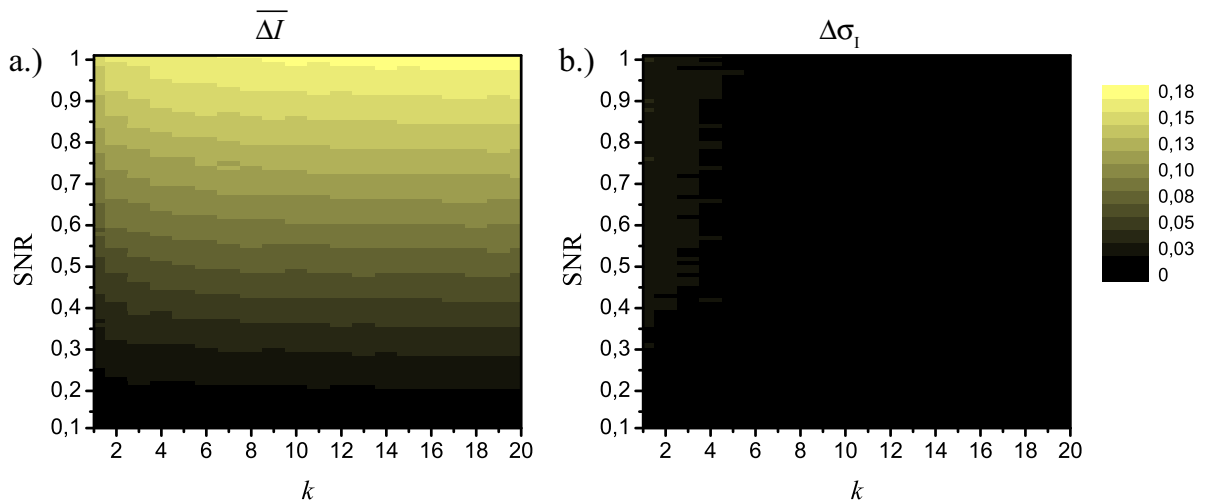


Abbildung A.12.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=1024$ und weißes Rauschen.

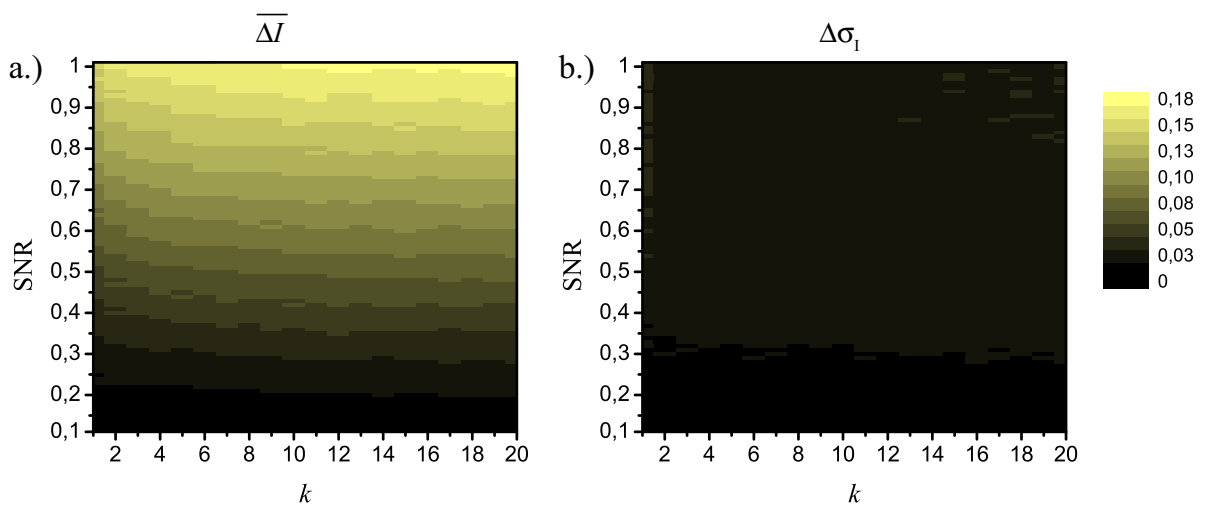


Abbildung A.13.: Wie Abbildung A.3, jedoch für $N=1024$ und isospektrales Rauschen.

A.4. Abstands-Histogramme zu verschiedenem Knotenparameter q

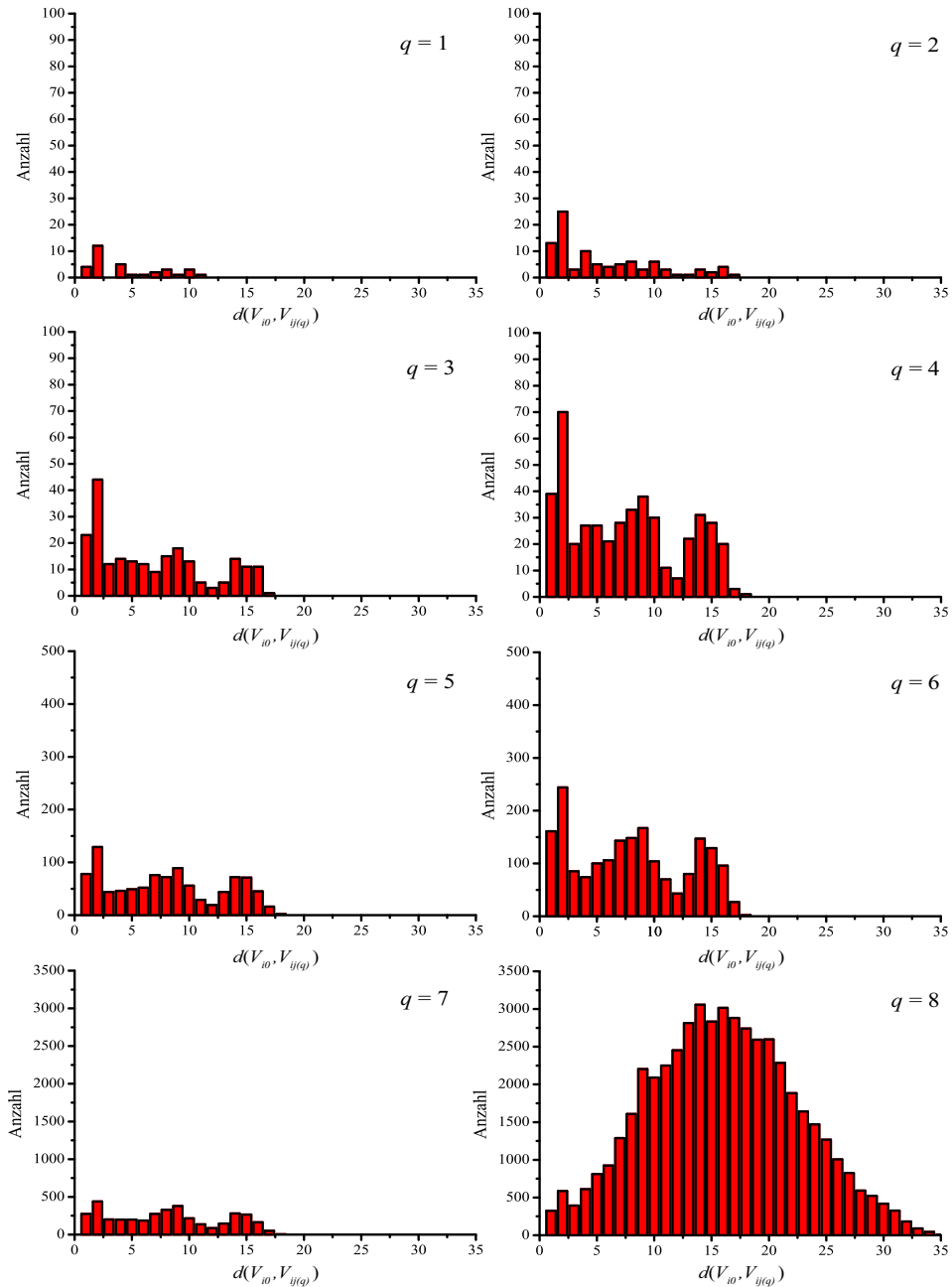


Abbildung A.14.: Histogramme aller räumlichen Voxeldistanzen $d(V_{i0}, V_{ij(q)})$ zu verschiedenem Knotenparameter $q=[1, \dots, 7]$ für Voxel $V_{i0} \in V_{\text{dmin}}$ ($|V_{\text{dmin}}|=33$). Die Voxelmeng V_{dmin} wurde über beschriebenes Verfahren (vgl. Kapitel 3.2.2) aus einem Simulationsdatensatz mit $\Delta t = 1s$, $\Delta Z^{(v)}=5\%$, $\eta_{\text{on}}=\{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, $\text{SNR} \in [0, 1; 0, 11; \dots; 1]$, $N=256$, weißes Rauschen und 135 aktivierten Voxelzeitreihen (vgl. Kapitel 3.1) bestimmt. Bis zu $q = 7$ treten kurze Abstände mit $d(V_{i0}, V_{ij(q)}) \leq 2$ am häufigsten auf.

A.5. Detektionseffizienz in Abhängigkeit von r_c und v_c

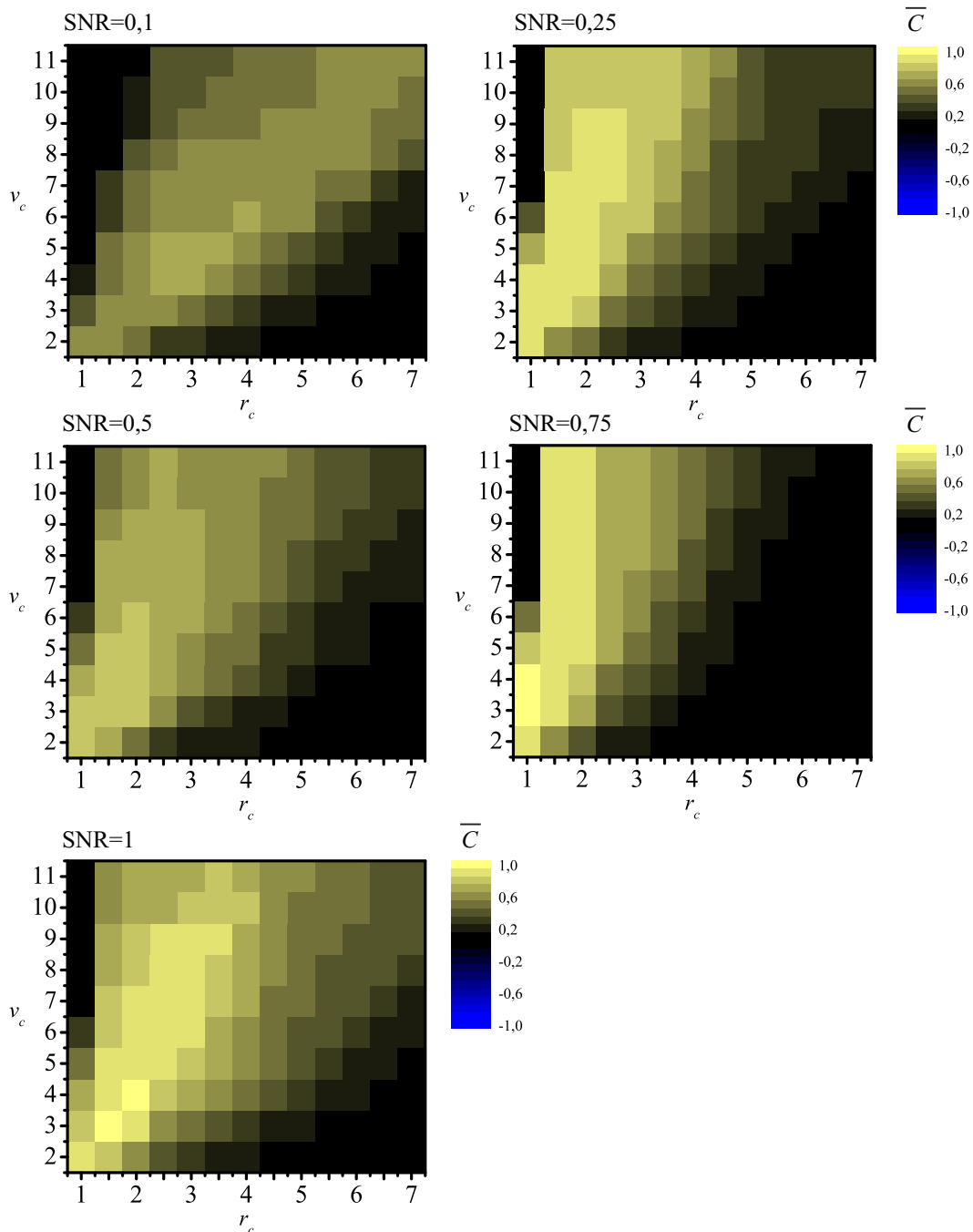


Abbildung A.15.: Mittlerer Matthew's Korrelationskoeffizient \bar{C} zur Bewertung der Detektionseffizienz in Abhängigkeit von $r_c \in [1; 1,5; \dots; 7]$ und $v_c \in [1; \dots; 11]$ für weißes Rauschen und unterschiedliches SNR. Dargestellt sind die Mittelwerte \bar{C} über fünf Realisationen pro SNR, die mit jeweils gleichen Simulationsparametern pro SNR und neuer Rauschrealisation generiert wurden. Die Simulationsdatensätze wurden mit folgenden Parametern erstellt: $\Delta t = 1s$, $\Delta Z^{(\nu)} = 5\%$, $\eta_{\text{on}} = \{\eta \mid (\eta \bmod (16 \cdot 25)) = 0\}$, $N = 256$, 135 Voxel-Zeitreihen mit Aktivitätsinformation (vgl. Kapitel 3.1).

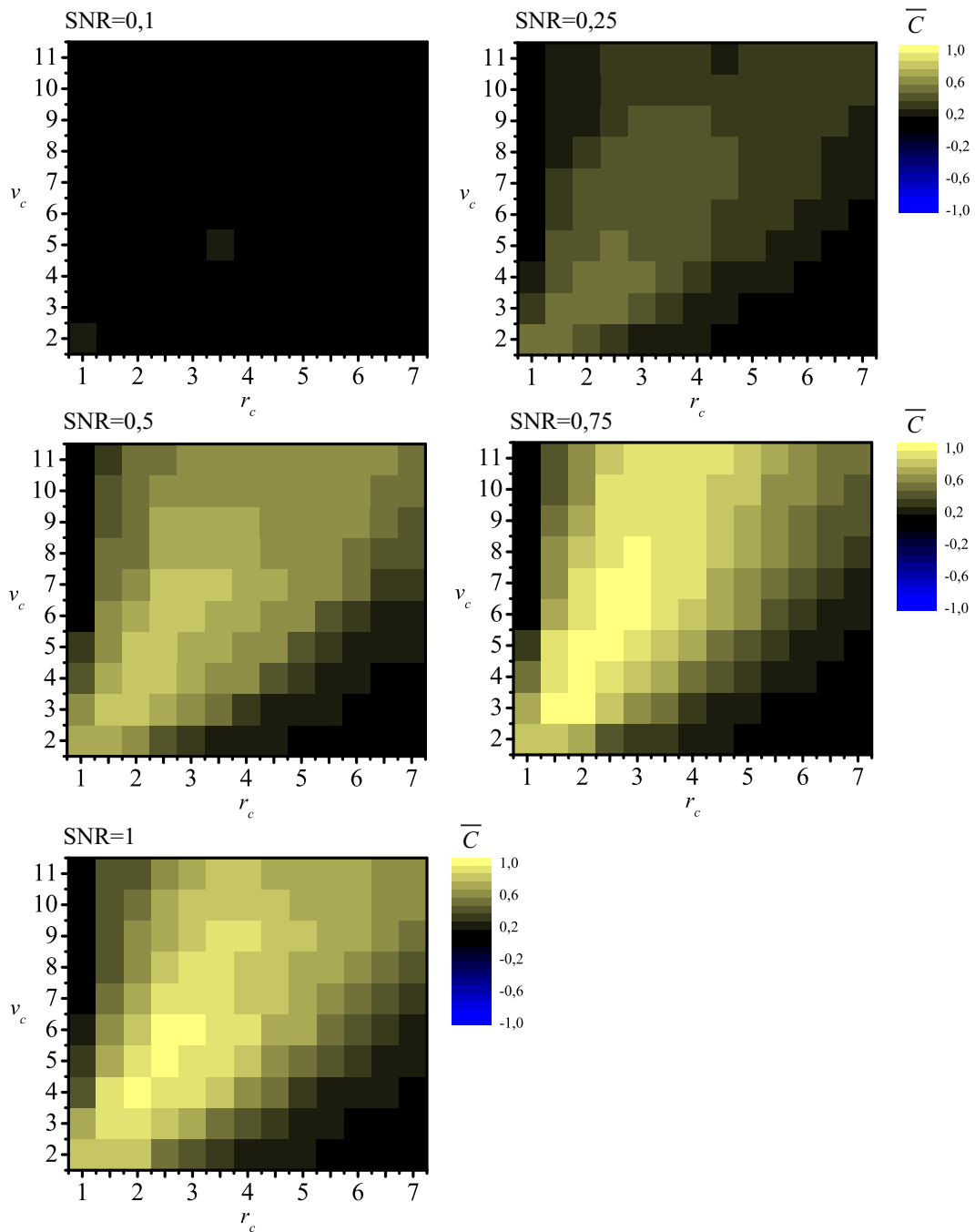


Abbildung A.16.: Wie Abbildung A.15 jedoch für isospektrales Rauschen.

A.6. Vereinfachtes BOLD-Antwortmodell

Die BOLD-Antwortamplitude und -latenz wurde aus der mittleren *time locked* BOLD-Antwort $\langle Z^{(\mu)} \rangle_n$ eines Aktivitätsclusters $A^{(\mu)}$ bestimmt. $\langle Z^{(\mu)} \rangle_n$ stellt sich zusammen aus der amplitudengemittelten Zeitreihe aller n_A Zeitreihen des Aktivitätsclusters $A^{(\mu)}$. Unter der Voraussetzung von additivem, weißem Rauschen bewirkt die Mittelung eine Verbesserung des SNR um den Faktor $\sqrt{n_A}$ (vgl. Kapitel 2.3.4). Zudem wird über n_B einzelne BOLD-Antworten, wobei n_B die Anzahl des gleichen Stimulityps im Experiment bezeichnet, gemittelt, wodurch das SNR weiter um den Faktor $\sqrt{n_B}$ gesteigert werden kann. Somit kann für jeden Aktivitätscluster μ eine mittlere *time locked* BOLD-Antwort $\langle Z^{(\mu)} \rangle_n$ bestimmt werden, die ein um den Faktor $\sqrt{n_A n_B}$ verbessertes SNR aufweist.

Mit Hilfe eines vereinfachten BOLD-Antwortmodell können BOLD-Antwortamplitude und -latenz aus $\langle Z^{(\mu)} \rangle_n$ bestimmt werden. Es wurde bewusst ein vereinfachtes Modell gewählt, um keine detaillierte Vorannahmen in die Bestimmung einfließen zu lassen. Die einzigen Annahmen bestehen aus einer positive Signalamplitude zum Beginn des Signals und einem anschließenden negativen Undershoot. Das Modell besitzt neun freie Parameter a_i , mit denen einige Signalvariationen (Amplitude, Versatz, Länge, etc.) modelliert werden können (siehe Abbildung A.17).

Das Modell ist in sieben zeitliche Abschnitte I.-VII. unterteilt und die Funktionswerte ergeben sich jeweils zu:

$$\text{I. } f(x) = a_7 + a_8$$

$$\text{II. } f(x) = \frac{a_9}{a_2}(x - a_1) + a_7 + a_8$$

$$\text{III. } f(x) = a_7 + a_8 + a_9$$

$$\text{IV. } f(x) = -\frac{a_8 + a_9}{a_4}(x - a_1 - a_2 - a_3) + (a_7 + a_8 + a_9)$$

$$\text{V. } f(x) = a_7$$

$$\text{VI. } f(x) = \frac{a_8}{a_6}(x - a_1 - a_2 - a_3 - a_4 - a_5) + a_7$$

$$\text{VII. } f(x) = a_7 + a_8$$

Durch verändern der Parameter a_i ($i=1, \dots, 9$) wird das Modell an die *time locked* BOLD-Antwort eines Aktivitätsclusters angepasst. Dabei wird der Levenberg-Marquardt Algorithmus [Mor78] verwendet, der die Abweichungen zwischen Modell und $\langle Z^{(\mu)} \rangle_n$ minimiert. Mittels der Parameterkonfiguration, die eine minimale Abweichung ergibt, können die folgende Informationen zur BOLD-Antwortamplitude und -latenz bestimmt werden:

- Zeitliches Einsetzen der positiven Signalamplitude der BOLD-Antwort: $t_B = a_1$
- Baseline der BOLD-Antwort: $B_b = a_7 + a_8$
- Relative Amplitudenänderung der BOLD-Antwort: $\Delta Z = a_9/B_b$

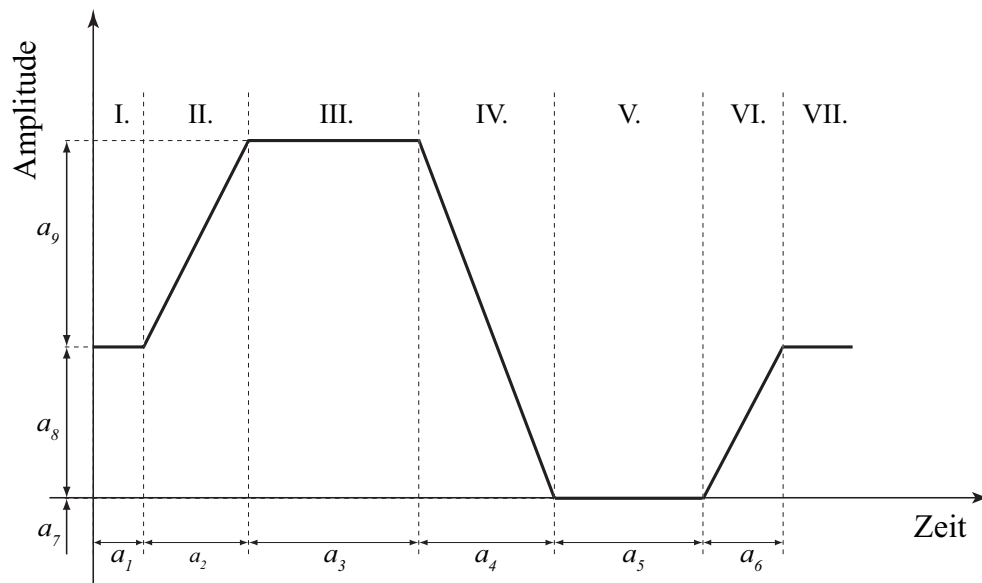


Abbildung A.17.: Vereinfachtes BOLD-Antwortmodell zur Anpassung an eine mittlere time locked BOLD-Antwort zur Bestimmung von BOLD-Antwortamplitude und -latenz. Das Modell besitzt neun freie Modellierungsparameter und wurde in sieben Funktionsabschnitte I.-VII. unterteilt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [Abr61] A. Abragam. *The principles of nuclear magnetism*. Oxford University Press, Oxford UK, 1961.
- [AF97] J. Ashburner und K.J. Friston. Multimodal image coregistration and partitioning - a unified framework. *NeuroImage*, 6(3):209–217, 1997.
- [AF99] J. Ashburner und K.J. Friston. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.*, 7(4):254–266, 1999.
- [AGA99] A. H. Andersen, D. M. Gash und M. J. Avison. Principal component analysis of the dynamic response measured by fMRI: A generalized linear systems framework. *Magn. Reson. Imag.*, 17(6):795–815, 1999.
- [And08] J. S. Anderson. Origin of synchronized low-frequency blood oxygen level-dependent fluctuations in the primary visual cortex. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(9):1722–1729, 2008.
- [AOBJ05] D. F. Abbott, H. I. Opdam, R. S. Briellmann und G. D. Jackson. Brief breath holding may confound functional magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp.*, 24(4):284–290, 2005.
- [AZD97] G. K. Aguirre, E. Zarahn und M. D’Esposito. Empirical analyses of BOLD fMRI statistics. *NeuroImage*, 5(3):199–212, 1997.
- [AZD98] G. K. Aguirre, E. Zarahn und M. D’Esposito. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage*, 8(4):360–369, 1998.
- [BBC⁺00] P. Baldi, S. Brunak, Y. Chauvin, C. A. F. Andersen und H. Nielsen. Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: An overview. *Bioinformatics*, 16(5):412–424, 2000.
- [BDGvdM97] J. Beirlant, E. J. Dudewitz, L. Györfi und E. C. van der Meulen. Nonparametric entropy estimation: an overview. *Int. J. Math. Statist. Sci.*, 6:17–39, 1997.

- [Ber99] G.S. Berns. Functional neuroimaging. *Life Sciences*, 65(24):2531–2540, 1999.
- [BEZG⁺03] G. G. Brown, L. T. Eyler Zorrilla, B. Georgy, S. S. Kindermann, E. C. Wong und R. B. Buxton. BOLD and perfusion response to finger-thumb apposition after acetazolamide administration: Differential relationship to global perfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 23(7):829—837, 2003.
- [BGCB⁺10] H. Brunel, J.-J. Gallardo-Chacon, A. Buil, M. Vallverdu, J. M. Soria, P. Caminal und A. Perera. Miss: a non-linear methodology based on mutual information for genetic association studies in both population and sib-pairs analysis. *Bioinformatics*, 26(15):1811–1818, 2010.
- [BHP46] F. Bloch, W. W. Hansen und M. Packard. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 69:127, 1946.
- [BJWH93] P. A. Bandettini, A. Jesmanowicz, E. C. Wong und J. S. Hyde. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn. Res. Med.*, 30(2):161–173, 1993.
- [BK73] J. Brinkmann und H. G. J. M. Kypers. Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split brain rhesus monkey. *Brain*, 96(4):653–674, 1973.
- [BLS⁺01] E. Bullmore, C. Long, J. Suckling, J. Fadili, G. Calvert, F. Zelaya, T. A. Carpenter und M. Brammer. Colored noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: Resampling methods in time and wavelet domains. *Hum. Brain Mapp.*, 12(2):61–78, 2001.
- [BNF⁺02] D. Balslev, F. Å. Nielsen, S. A. Frutiger, J. J. Sidtis, T. B. Christiansen, C. Svarer, S. C. Strother, D. A. Rottenberg, L. K. Hansen, O. B. Paulson und I. Law. Cluster analysis of activity-time series in motor learning. *Hum. Brain Mapp.*, 15(15):135–145, 2002.
- [BOF02] W. Boling, A. Olivier und G. Fabinyi. Historical contributions to the modern understanding of function in the central area. *Neurosurgery.*, 50(6):1296–1309, 2002.
- [Bol77] L. Boltzmann. Über die Beziehung zwischen dem zweiten Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie und der Wahrscheinlichkeitsrechnung respektive den Sätzen über das Wärmegleichgewicht. *Wien. Ber.*, 76:373–435, 1877.
- [Bri62] L. Brillouin. *Science and Information Theory*. Academic Press, Inc., New York, 2.. Aufl., 1962.
- [Bro09] K. Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, 1909.

- [BSB01] R. M. Birn, Z. S. Saad und P. A. Bandettini. Spatial heterogeneity of the nonlinear dynamics in the fMRI BOLD response. *NeuroImage*, 14:817–826, 2001.
- [BSB⁺10] S. Bremm, T. Schreck, P. Boba, S. Held und K. Hamacher. Computing and visually analyzing mutual information in molecular co-evolution. *BMC Bioinformatics*, 11(1):330, 2010.
- [BSE⁺99] A. Baune, F. T. Sommer, M. Erb, D. Wildgruber, B. Kardatzki, G. Palm und W. Grodd. Dynamical cluster analysis of cortical fMRI activation. *NeuroImage*, 9(5):477–489, 1999.
- [BST⁺97] R. Baumgartner, G. Scarth, C. Teichtmeister, R. Somorjai und E. Moser. Fuzzy clustering of gradient-echo functional MRI in the human visual cortex. part i: Reproducibility. *J. Magn. Reson. Imag.*, 7(6):1094–1101, 1997.
- [BU99] B. B. Biswal und J. L. Ulmer. Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 23(2):265–271, 1999.
- [Buc98] R. L. Buckner. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum. Brain Mapp.*, 6(5-6):373–377, 1998.
- [Bux02] R. B. Buxton. *Introduction to functional magnetic resonance imaging*. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2002.
- [BWH⁺92] P. A. Bandettini, E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky und J. S. Hyde. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Res. Med.*, 25(2):390–397, 1992.
- [BWM98] R. Baumgartner, C. Windischberger und E. Moser. Quantification in functional magnetic resonance imaging: Fuzzy clustering vs. correlation analysis. *Magn. Reson. Imag.*, 16(2):115–125, 1998.
- [BZ05] A. Bartels und S. Zeki. Brain dynamics during natural viewing conditions—a new guide for mapping connectivity in vivo. *NeuroImage*, 24(2):339–349, 2005.
- [CAH⁺03] V. D. Calhoun, T. Adali, L. K. Hansen, J. Larsen und J. J. Pekar. ICA of functional MRI data: An overview. In *Fourth International Symposium on Independent Component Analysis and Blind Source Separation*, S. 281–288, Apr 2003.
- [CAPP01] V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson und J. J. Pekar. Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Hum. Brain Mapp.*, 13(1):43–53, 2001.
- [CCLC99] K.-H. Chuang, M.-J. Chiu, C.-C. Lin und J.-H. Chen. Model-free functional MRI analysis using Kohonen clustering neural network and fuzzy C-means. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 18(12):1117–1128, 1999.

- [CDF⁺08] L. S. Chow, A. Dagens, Y. Fu, G. G. Cook und M. N. J. Paley. Comparison of BOLD and direct-MR neuronal detection (DND) in the human visual cortex at 3T. *Magn. Reson. Med.*, 60(5):1147–1154, 2008.
- [CHA⁺01] D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, J. D. Carew, P. A. Turski, C. H. Moritz, M. A. Quigley und M. E. Meyerand. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(7):1326–1333, 2001.
- [CHC⁺02] D. Cordes, V. Haughton, J. D. Carew, K. Arfanakis und K. Maravilla. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn. Reson. Imag.*, 20(4):305–317, 2002.
- [Cla97] S. Clare. Functional MRI: Methods and applications. Dissertation, University of Nottingham, 1997.
- [CMH⁺09] A. M. Cassara, B. Maraviglia, S. Hartwig, L. Trahms und M. Burghoff. Neuronal current detection with low-field magnetic resonance: Simulations and methods. *Magn. Reson. Imag.*, 27(8):1131–1139, 2009.
- [CT05] T. M. Cover und J. A. Thomas. *Elements of Information Theory (Second Edition)*. John Wiley & Sons, Inc., 2005.
- [Dal99] A. M. Dale. Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.*, 8(2-3):109–114, 1999.
- [DBW⁺04] E. Dimitriadou, M. Barth, C. Windischberger, K. Hornik und E. Moser. A quantitative comparison of functional MRI cluster analysis. *Artif. Intell. Med.*, 31(1):57–71, 2004.
- [DDA⁺03] A. Devor, A. K. Dunn, M. L. Andermann, I. Ulbert, D. A. Boas und A. M. Dale. Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron*, 39(2):353–359, 2003.
- [DGS⁺02] O. Donchin, A. Gribova, O. Steinberg, A. R. Mitz, H. Bergman und E. Vaadia. Single-unit activity related to bimanual arm movements in the primary and supplementary motor cortices. *J. Neurophysiol.*, 88(6):3498–3517, 2002.
- [DHX10] S. Deng, Z. He und X. Xu. G-ANMI: A mutual information based genetic clustering algorithm for categorical data. *Knowl. Base. Syst.*, 23(2):144–149, 2010.
- [DIH99] M. S. Dagli, J. E. Ingelholm und J. V. Haxby. Localization of cardiac-induced signal change in fMRI. *NeuroImage*, 9(4):407–415, 1999.
- [Din09] K. Ding, W. and Yang. Entanglement entropy and mutual information in Bose-Einstein condensates. *Phys. Rev. A*, 80(1):012329, Jul 2009.

- [DK97] R. N. Dave und R. Krishnapuram. Robust clustering methods: A unified view. *IEEE Trans. Fuzzy Syst.*, 5(2):270–293, 1997.
- [DLS00] P. D’haeseleer, S. Liang und R. Somogyi. Genetic network inference: From co-expression clustering to reverse engineering. *Bioinformatics*, 16(8):707–726, 2000.
- [DMM04] A. Dionisio, R. Menezes und D. A. Mendes. Mutual information: A measure of dependency for nonlinear time series. *Physica A*, 344(1-2):326–329, 2004. Applications of Physics in Financial Analysis 4 (APFA4).
- [Dob58] R. L. Dobrushin. A simplified method of experimental estimation of the entropy of a stationary sequence. *Theory Probab. Appl.*, 3:462–464, 1958.
- [DRF⁺05] C. Davatzikos, K. Ruparel, Y. Fan, D. G. Shen, M. Acharyya, J. W. Loughhead, R. C. Gur und D. D. Langleben. Classifying spatial patterns of brain activity with machine learning methods: Application to lie detection. *NeuroImage*, 28(3):663–668, 2005.
- [Dös00] O. Dössel. *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2000.
- [dvFD08] J. A. de Zwart, P. van Gelderen, M. Fukunaga und J. H. Duyn. Reducing correlated noise in fMRI data. *Magn. Res. Med.*, 59:939–945, 2008.
- [EGHR86] W. A. Edelstein, G. H. Glover, C. J. Hardy und R. W. Redington. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. *Magn. Res. Med.*, 3:604–618, 1986.
- [EHP93] M. Evans, N. Hastings und B. Peacock. *Statistical Distributions*. Wiley, New York, 1993.
- [FAF⁺95] K.J. Friston, J. Ashburner, C. Frith, J.B. Poline, J. D. Heather und R.S.J. Frackowiak. Spatial registration and normalization of images. *Hum. Brain Mapp.*, 2:165–189, 1995.
- [FBLK04] O. Friman, M. Borga, P. Lundberg und H. Knutsson. Detection and detrending in fMRI data analysis. *NeuroImage*, 22(2):645–655, 2004.
- [FBM99] P. Filzmoser, R. Baumgartner und E. Moser. A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images. *Magn. Reson. Imag.*, 17(6):817–826, 1999.
- [FFF⁺03] R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, C. J. Price, S. Zeki, J. Ashburner und W. D. Penny. *Human Brain Function*. Academic Press, San Diego, CA (USA), 2nd. ed. Aufl., 2003.
- [FFJ⁺98] K. J. Friston, P. Fletcher, O. Josephs, A. Holmes, M. D. Rugg und R. Turner. Event-related fMRI: Characterizing differential responses. *NeuroImage*, 7(1):30–40, 1998.

- [FFRB85] P. T. Fox, J. M. Fox, M. E. Raichle und R. M. Burde. The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: A positron emission tomographic study. *J. Neurophysiol.*, 54(2):348–369, 1985.
- [FHW⁺95] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. B. Poline, C. Frith und R. S. J. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.*, 2:189–210, 1995.
- [FJRT88] K. J. Friston, O. Josephs, G. Rees und R. Turner. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn. Reson. Med.*, 39(1):41–52, 1988.
- [FJZ⁺00] K. J. Friston, O. Josephs, E. Zarahn, A. P. Holmes, S. Rouquette und J. Poline. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *NeuroImage*, 12(2):196–208, 2000.
- [FP07] S. Frenzel und B. Pompe. Partial mutual information for coupling analysis of multivariate time series. *Phys. Rev. Lett.*, 99(20):204101, Nov 2007.
- [FR84] P. T. Fox und M. E. Raichle. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex and demonstrated by positron emission tomography. *J. Neurophysiol.*, 51:1109–1120, 1984.
- [FR86] P. T. Fox und M. E. Raichle. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83(4):1140–1144, 1986.
- [FRBM00] M. J. Fadili, S. Ruan, D. Bloyet und B. Mazoyer. A multistep unsupervised fuzzy clustering analysis of fMRI time series. *Hum. Brain Mapp.*, 10(4):160–178, 2000.
- [FRBM01] M. J. Fadili, S. Ruan, D. Bloyet und B. Mazoyer. On the number of clusters and the fuzziness index for unsupervised fca application to BOLD fMRI time series. *Med. Image Anal.*, 5(1):55–67, 2001.
- [Fri95] K. J. Friston. Analysis of fMRI time-series revisited - again. *NeuroImage*, 2:173–182, 1995.
- [FRMD88] P. T. Fox, M. E. Raichle, M. A. Mintun und C. Dence. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241(4864):462–464, 1988.
- [FS86] A. M. Fraser und H. L. Swinney. Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Phys. Rev. A*, 33(2):1134–1140, Feb 1986.
- [GA10] N. Gupta und S. Aggarwal. MIB: Using mutual information for biclustering gene expression data. *Pattern Recognition*, 43(8):2692–2697, AUG 2010.
- [GGM07] P. Golland, Y. Golland und R. Malach. Detection of spatial activation patterns as unsupervised segmentation of fMRI data. In *MICCAI'07*:

- Proceedings of the 10th international conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, S. 110–118, Berlin, Heidelberg, 2007. Springer-Verlag.
- [GHLR01] C. Goutte, L. K. Hansen, M. G. Liptrot und E. Rostrup. Feature-space clustering for fMRI meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.*, 13(3):165–183, 2001.
- [GKM⁺06] G. Garreffa, S. Ken, M.A. Macrì, G. Giulietti, F. Giove, C. Colonnese, E. Venditti, E. De Cesare, V. Galasso und B. Maraviglia. BOLD signal and vessel dynamics: A hierarchical cluster analysis. *Magn. Reson. Imag.*, 24(4):411–418, 2006.
- [Glo99] G. H. Glover. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage*, 9(4):416–429, 1999.
- [Gor87] A. D. Gordon. A review of hierarchical classification. *J. Roy. Stat. Soc. A*, 150(2):119–137, 1987.
- [GSR⁺09] K. Ganguly, L. Secundo, G. Ranade, A. Orsborn, E. F. Chang, D. F. Dimitrov, J. D. Wallis, N. M. Barbaro, R. T. Knight und J. M. Carmena. Cortical representation of ipsilateral arm movements in monkey and man. *J. Neurosci.*, 29(41):12948–12956, 2009.
- [GTR⁺99] C. Goutte, P. Toft, E. Rostrup, F. Å. Nielsen und L. K. Hansen. On clustering fMRI time series. *NeuroImage*, 9(3):298–310, 1999.
- [HAG⁺99] R. D. Hoge, J. Atkinson, B. Gill, G. R. Crelier, S. Marrett und G. B. Pike. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(16):9403–9408, 1999.
- [Hah50] E. L. Hahn. Spin echoes. *Phys. Rev.*, 80(4):580–594, 1950.
- [Har43] J. D. Harris. Habitatory response decrement in the intact organism. *Psychol. Bull.*, 40:385–422, 1943.
- [Hen03] R. N. A. Henson. Neuroimaging studies of priming. *Prog. Neurobiol.*, 70:53–81, 2003.
- [HG95] H. Herzog und I. Große. Measuring correlations in symbol sequences. *Physica A*, 216(4):518–542, 1995.
- [HGF⁺01] J. V. Haxby, M. I. Gobbini, M. L. Furey, A. Ishai, J. L. Schouten und P. Pietrini. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 293(5539):2425–2430, 2001.
- [HLU97] X. Hu, T. H. Le und K. Ugurbil. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn. Res. Med.*, 37(6):877–884, 1997.

- [HR05] J.-D. Haynes und G. Rees. Predicting the orientation of invisible stimuli from activity in human primary visual cortex. *Nature Neuroscience*, 8(5):686–691, 2005.
- [HSM01] S. A. Huettel, J. D. Singerman und G. McCarthy. The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage*, 13(1):161–175, 2001.
- [HSPVB07] Katerina Hlaváčková-Schindler, Milan Palus, Martin Vejmelka und Joydeep Bhattacharya. Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis. *Physics Reports*, 441(1):1–46, 2007.
- [Hub81] P. J. Huber. *Robust Statistics*. John Wiley and Sons, New York, 1981.
- [Hue04] S. A. Huettel. *Functional magnetic resonance imaging*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, 2004.
- [IYI⁺00] H. Ito, I. Yokoyama, H. Iida, T. Kinoshita, J. Hatazawa, E. Shimosegawa, T. Okudera und I. Kanno. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 20(8):1264–1270, 2000.
- [Jam90] W. James. *The principles of psychology*. Dover, Mineola, NY (USA), 1890.
- [Jay89] E. T. Jaynes. *Papers on Probability, Statistics and Statistical Physics*. Springer Netherlands, 2nd. Aufl., 1989.
- [Joh67] S. Johnson. Hierarchical clustering schemes. *Psychometrika*, 32(3):241–254, 1967.
- [JP49] H. Jasper und W. Penfield. Electrocoricograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 183:163–174, 1949. 10.1007/BF01062488.
- [JRK⁺10] Y. Jacob, A. Rapson, M. Kafri, I. Baruchi, T. Hendler und E. B. Jacob. Revealing voxel correlation cliques by functional holography analysis of fMRI. *J. Neurosci. Meth.*, 191(1):126–137, 2010.
- [KAG⁺93] S. G. Kim, J. Ashe, A. P. Georgopoulos, H. Merkle, J. M. Ellermann, R. S. Menon, S. Ogawa und K. Ugurbil. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J. Neurophysiol.*, 69(1):297–302, 1993.
- [KBC⁺92] K. K. Kwong, J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen und R. Turner. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(12):5675–5679, 1992.

- [KD65] H. H. Kornhuber und L. Deecke. Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Arch*, 284:1–17, 1965.
- [KDOC⁺08] G. Koch, M. F. Del Olmo, B. Cheeran, S. Schippling, C. Caltagirone, J. Driver und J. C. Rothwell. Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J. Neurosci.*, 28(23):5944–5953, 2008.
- [KGB06] N. Kriegeskorte, R. Goebel und P. Bandettini. Information-based functional brain mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(10):3863–3868, 2006.
- [KHSPL03] M. Kobayashi, S. Hutchinson, G. Schlaug und A. Pascual-Leone. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *NeuroImage*, 20(4):2259–2270, 2003.
- [KISF97] R. Kawashima, K. Inoue, K. Sato und H. Fukuda. Functional asymmetry of cortical motor control in left-handed subjects. *Neuroreport*, 8(7):1729–1732, 1997.
- [KL51] S. Kullback und R. A. Leibler. On information and sufficiency. *Ann. Math. Statist.*, 22:79–86, 1951.
- [KNM81] J. H. Kaas, M. Nelson, R. J. and Sur und M. M. Merzenich. Organization of somatosensory cortex in primates. In F.O. Schmitt, F. G. Worden, G. Adelman und S. G. Dennis (Hrsg.), *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium*, S. 237–261, Cambridge, Mass., 1981. MIT Press.
- [KRL⁺99] S. G. Kim, E. Rostrup, H. B. Larsson, S. Ogawa und O. B. Paulson. Determination of relative CMRO₂ from CBF and BOLD changes: Significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn. Res. Med.*, 41(6):1152–1161, 1999.
- [KSAG05] A. Kraskov, H. Stögbauer, R. G. Andrzejak und P. Grassberger. Hierarchical clustering using mutual information. *Europhys. Lett.*, 70(2):278–284, 2005.
- [KSG04] A. Kraskov, H. Stögbauer und P. Grassberger. Estimating mutual information. *Phys. Rev. E*, 69(6):066138, 2004.
- [KT05] Y. Kamitani und F. Tong. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci*, 8:679–685, 2005.
- [KT06] Y. Kamitani und F. Tong. Decoding seen and attended motion directions from activity in the human visual cortex. *Current Biology*, 16(11):1096–1102, 2006.

- [Kul59] S. Kullback. *Information Theory and Statistics*. Wiley, New York, 1959.
- [LBC⁺01] M. Li, J. H. Badger, X. Chen, S. Kwong, P. Kearney und H. Zhang. An information-based sequence distance and its application to whole mitochondrial genome phylogeny. *Bioinformatics*, 17(2):149–154, 2001.
- [LCL⁺03] M. Li, X. Chen, X. Li, B. Ma und P. Vitányi. The similarity metric. In *SODA '03: Proceedings of the fourteenth annual ACM-SIAM symposium on Discrete algorithms*, S. 863–872, Philadelphia, PA, USA, 2003. Society for Industrial and Applied Mathematics.
- [LCYL08] W. Liao, H. Chen, Q. Yang und X. Lei. Analysis of fMRI data using improved self-organizing mapping and spatio-temporal metric hierarchical clustering. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 27(10):1472–1483, 2008.
- [LF99] S.-H. Lai und M. Fang. A novel local PCA-based method for detecting activation signals in fMRI. *Magn. Reson. Imag.*, 17(6):827–836, 1999.
- [LGM95] A. T. Lee, G. H. Glover und C. H. Meyer. Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging. *Magn. Res. Med.*, 33(6):745–754, 1995.
- [LGPVZ04] H. Lu, X. Golay, J. J. Pekar und P. C. Van Zijl. Sustained poststimulus elevation in cerebral oxygen utilization after vascular recovery. *J. Cereb. Blood-Flow Metab.*, 24(7):764–770, 2004.
- [LMA⁺03] F.-H. Lin, A. R. McIntosh, J. A. Agnew, G. F. Eden, T. A. Zeffiro und J. W. Belliveau. Multivariate analysis of neuronal interactions in the generalized partial least squares framework: Simulations and empirical studies. *NeuroImage*, 20(2):625–642, 2003.
- [Log02] N. K. Logothetis. The neural basis of the blood–oxygen–level–dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos. Trans. R. Soc. London*, 357(1424):1003–1037, 2002.
- [Log08] N. K. Logothetis. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453:869–878, 2008.
- [LPA⁺01] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath und A. Oeltermann. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843):150–157, 2001.
- [LR99] M. J. Lowe und D. P. Russell. Treatment of baseline drifts in fMRI time series analysis. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 23(3):463–473, 1999.
- [LRC⁺02] A. R. Laird, B. P. Rogers, J. D. Carew, K. Arfanakis, C. H. Moritz und M. E. Meyerand. Characterizing instantaneous phase relationships in whole-brain fMRI activation data. *Hum. Brain Mapp.*, 16:71–80, 2002.

- [LSA⁺99] N. Lange, S. C. Strother, J. R. Anderson, F. Å. Nielsen, A. P. Holmes, T. Kolenda, R. Savoy und L. K. Hansen. Plurality and resemblance in fMRI data analysis. *NeuroImage*, 10(3):282–303, 1999.
- [LV08] M. Li und P. M. B. Vitnyi. *An Introduction to Kolmogorov Complexity and Its Applications*. Springer Publishing Company, Incorporated, 3rd. Aufl., 2008.
- [LW04] N. K. Logothetis und B. A. Wandell. Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.*, 66:735–769, 2004.
- [LWP⁺00] J. L. Lancaster, M. G. Woldorff, L. M. Parsons, M. Liotti, C. S. Freitas, L. Rainey, P. V. Kochunov, D. Nickerson, S. A. Mikiten und P. T. Fox. Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Hum. Brain Mapp.*, 10(3):120–131, 2000.
- [LYCH96] A Li, FZ Yetkin, R Cox und VM Haughton. Ipsilateral hemisphere activation during motor and sensory tasks. *AJNR Am J Neuroradiol*, 17(4):651–655, 1996.
- [Mac67] J. B. MacQueen. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In *Proceedings of 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, S. 281–297, 1967.
- [Mac96] A. Macovski. Noise in MRI. *Magn. Res. Med.*, 36:494–497, 1996.
- [Man77] P. Mansfield. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C*, 10:55–58, 1977.
- [Mar04] T. Martin. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Urban & Fischer, 3.aufgabe. Aufl., 2004.
- [MC81] P. Mansfield und R. E. Coupland. Rapid biomedical imaging by NMR. *Br. J. Radiol.*, 54:850–855, 1981.
- [MDC82] P. Mansfield, M. Doyle und R. E. Coupland. Real time movie images by NMR. *Br. J. Radiol.*, 55:729–733, 1982.
- [Men01] R.S. Menon. Imaging function in the working brain with fMRI. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11:630–638, 2001.
- [MGMP02] T. A. Mulderink, D. R. Gitelman, M.-M. Mesulam und T. B. Parrish. On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *NeuroImage*, 15(1):37–44, 2002.
- [MHS03] M. J. McKeown, L. K. Hansen und T. J. Sejnowski. Independent component analysis of functional MRI: What is signal and what is noise? *Curr. Opin. Neurobiol.*, 13:620–629, 2003.

- [MLB04] J. A. Maldjian, P. J. Laurienti und J. H. Burdette. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *NeuroImage*, 21(1):450–455, 2004.
- [MLG98] R.S. Menon, D.C. Luknowsky und J.S. Gati. Mental chronometry using latency-resolved functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:10902–10907, 1998.
- [MLG⁺02] U. Möller, M. Ligges, P. Georgiewa, C. Grünling, W. A. Kaiser, H. Witte und B. Blanz. How to avoid spurious cluster validation? a methodological investigation on simulated and fMRI data. *NeuroImage*, 17(1):431–446, 2002.
- [MLKB03] J. A. Maldjian, P. J. Laurienti, R. A. Kraft und J. H. Burdette. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3):1233–1239, 2003.
- [MLL⁺01] K. L. Miller, W. M. Luh, T. L. Lie, A. Martinez, T. Obata, E. C. Wong, L. R. Frank und R. B. Buxton. Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. *Hum. Brain Mapp.*, 13:1–12, 2001.
- [Mor78] J. Moré. The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory. In G. A. Watson (Hrsg.), *Numerical Analysis*, Band 630 aus der Reihe *Lecture Notes in Mathematics*, chapter 10, S. 105–116. Springer Berlin Heidelberg, 1978.
- [MRvE⁺95] B.-U. Meyer, S. Roricht, H. Graf von Einsiedel, F. Kruggel und A. Weindl. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 118(2):429–440, 1995.
- [MTE⁺95] J.C. Mazziotta, A.W. Toga, A. Evans, P. Fox und J. Lancaster. A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development : The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage*, 2(2, Part 1):89–101, 1995.
- [MTE⁺01a] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, G. Simpson, R. Woods, T. Paus, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. LeGoualher, D. Boomsma, T. Cannon, R. Kawashima und B. Mazoyer. A four-dimensional atlas of the human brain. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 8:401–430, 2001.
- [MTE⁺01b] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, G. Simpson, R. Woods, T. Paus, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. LeGoualher, D. Boomsma, T. Cannon, R. Kawashima

- und B. Mazoyer. A probabilistic atlas and reference system for the human brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 356:1293—1322, 2001.
- [MW47] H. B. Mann und D. R. Whitney. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann. Math. Statist.*, 1947.
- [MYP⁺09] A. Mezer, Y. Yovel, O. Pasternak, T. Gorfine und Y. Assaf. Cluster analysis of resting-state fMRI time series. *NeuroImage*, 45(4):1117–1125, 2009.
- [NH99] S. C. Ngan und X. Hu. Analysis of functional magnetic resonance imaging data using self-organizing mapping with spatial connectivity. *Magn. Res. Med.*, 41(5):939–946, 1999.
- [NHR63] R. Nyberg-Hansen und E. Rinvik. Some comments on the pyramidal tract with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurol Scand.*, 39:1–30, 1963.
- [NPDH06] K. Norman, S. Polyn, G. Detre und J. Haxby. Beyond mind-reading: Multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends Cogn. Sci.*, 10(9):424–430, 2006.
- [NSG⁺04] M. Nemoto, S. Sheth, M. Guiou, N. Pouratian, J. W. Chen und A. W. Toga. Functional signal- and paradigm-dependent linear relationships between synaptic activity and hemodynamic responses in rat somatosensory cortex. *J. Neurosci.*, 24(15):3850–3861, 2004.
- [Nyq28] H. Nyquist. Certain topics in telegraph transmission theory. *Trans. Am. Inst. Elect. Eng.*, 47(2):617–644, 1928.
- [OL90] S. Ogawa und T. M. Lee. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Res. Med.*, 16(1):9–18, 1990.
- [OLKT90] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay und D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87(24):9868–9872, 1990.
- [OLNG90] S. Ogawa, T. M. Lee, A. S. Nayak und P. Glynn. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Res. Med.*, 14(1):68–78, 1990.
- [OTM⁺92] S. Ogawa, D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. G. Kim, H. Merkle und K. Ugurbil. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(13):5951–5955, 1992.
- [PAMB⁺01] M. Poustchi-Amin, S. A. Mirowitz, J. J. Brown, R. C. McKinstry und T. Li. Principles and applications of echo-planar imaging: A review for the general radiologist. *Radiographics*, 21(3):767–779, 2001.

- [PC36] L. Pauling und C. D. Coryell. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 22:210–216, 1936.
- [PHKR00] K. Petersen, L. K. Hansen, T. Kolenda und E. Rostrup. On the independent components of functional neuroimages. In *Third International Conference on Independent Component Analysis and Blind Source Separation*, S. 615–620, 2000.
- [PJ54] W. Penfield und H. D. Jasper. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown, London, 1954.
- [PMBG07] I. Priness, O. Maimon und I. Ben-Gal. Evaluation of gene-expression clustering via mutual information distance measure. *BMC Bioinformatics*, 8:111, 2007.
- [PMdM⁺03] J. Pfeuffer, J.C. McCullough, P.F. Van de Moortele, K. Ugurbil und X. Hu. Spatial dependence of the nonlinear BOLD response at short stimulus duration. *NeuroImage*, 18:990—1000, 2003.
- [PNFP97] G. Pfurtscheller, C. Neuper, D. Flotzinger und M. Pregenzer. Eeg-based discrimination between imagination of right and left hand movement. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 103:642–651, 1997.
- [PNPH99] K. M. Petersson, T. E. Nichols, J. B. Poline und A. P. Holmes. Statistical limitations in functional neuroimaging. ii. signal detection and statistical inference. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 354(1387):1261–1281, 1999.
- [Pod00] J. Podani. Simulation of random dendrograms and comparison tests: Some comments. *Journal of Classification*, 17(1):123–142, 2000.
- [PTP46] E. M. Purcell, H. C. Torrey und R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 69:37, 1946.
- [PvdMY⁺02] J. Pfeuffer, P.F. van de Moortele, E. Yacoub, A. Shmuel, G. Adriany, P. Andersen, H. Merkle, M. Garwood, K. Ugurbil und X. Hu. Zoomed functional imaging in the human brain at 7 Tesla with simultaneous high spatial and high temporal resolution. *NeuroImage*, 17(1):272–286, 2002.
- [PW98] P. L. Purdon und R. M. Weisskoff. Effect of temporal autocorrelation due to physiological noise and stimulus paradigm on voxel-level false-positive rates in fMRI. *Hum. Brain Mapp.*, 6:239–249, 1998.
- [RAB⁺09] C. H. Rankin, T. Abrams, R. J. Barry, S. Bhatnagar, D. F. Clayton, J. Colombo, G. Coppola, M. A. Geyer, D. L. Glanzman, S. Marsland, F. K. McSweeney, D. A. Wilson, C.-F. Wu und R. F. Thompson. Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics

- of habituation. *Neurobiol. Learn Mem.*, 92(2):135–138, 2009. Special Issue: Neurobiology of Habituation.
- [RBB10] P. Ramanand, M. C. Bruce und E. N. Bruce. Mutual information analysis of EEG signals indicates age-related changes in cortical interdependence during sleep in middle-aged versus elderly women. *J. Clin. Neurophysiol.*, 27(4):274–284, AUG 2010.
- [Rei92] M. Reiser. *Magnetresonanztomographie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1992.
- [RKH⁺02] J. Rother, R. Knab, F. Hamzei, J. Fiehler, J. R. Reichenbach, C. Buchel und C. Weiller. Negative dip in BOLD fMRI is caused by blood flow-oxygen consumption uncoupling in humans. *NeuroImage*, 15(1):98–102, 2002.
- [RLLS80] P. E. Roland, B. Larsen, N. A. Lassen und E. Skinhoj. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, 43(1):118–136, 1980.
- [RMV09] P. Ritter, M. Moosmann und A. Villringer. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum. Brain Mapp.*, 30(4):1168–1187, 2009.
- [RS90] C. S. Roy und C. S. Sherrington. On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol. Lond.*, 11:85–108, 1890.
- [RSS⁺00] W. Richter, R. Somorjai, R. Summers, M. Jarmasz, R. S. Menon, J. S. Gati, A. P. Georgopoulos, C. Tegeler, K. Ugurbil und S.-G. Kim. Motor area activity during mental rotation studied by time-resolved single-trial fMRI. *J. Cognit. Neurosci.*, 12(2):310–320, 2000.
- [RUGK97] W. Richter, K. Ugurbil, A. Georgopoulos und S. G. Kim. Time-resolved fMRI of mental rotation. *Neuroreport*, 8(17):3697–3702, 1997.
- [SBK⁺97] D. L. Schacter, R. L. Buckner, W. Koutstaal, A. M. Dale und B. R. Rosen. Late onset of anterior prefrontal activity during true and false recognition: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 6(4):259–269, 1997.
- [SCJ⁺06] J. F. Smith, K. Chen, S. Johnson, J. Morrone-Strupinsky, E. M. Reiman, A. Nelson, J. R. Moeller und G. E. Alexander. Network analysis of single-subject fMRI during a finger opposition task. *NeuroImage*, 32(1):325–332, 2006.
- [SDH01] V. Schmithorst, B. Dardzinski und S. Holland. Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 20:535–539, 2001.
- [Sha48] C. E. Shannon. A mathematical theory of cryptography. *Bell System Tech. J.*, 27:379–423, 1948.

- [She10] W. B. Sherwin. Entropy and information approaches to genetic diversity and its expression: Genomic geography. *Entropy*, 12(7):1765–1798, JUL 2010.
- [SHW05] L. Shi, P. A. Heng und T.-T. Wong. A spectral clustering approach to fMRI activation detection. In *Proc. 27th AIC of the Engineering in Medicine and Biology Society, 2005 (IEEE-EMBS 2005)*, S. 5892–5895, Jan 2005.
- [SJ03] R. L. Somorjai und M. Jarmasz. *Exploratory analysis of fMRI data by fuzzy clustering: Philosophy, strategy, tactics, implementation*. MIT Press, Cambridge, MA, USA, 2003.
- [SKAG04] H. Stögbauer, A. Kraskov, S. A. Astakhov und P. Grassberger. Least-dependent-component analysis based on mutual information. *Phys. Rev. E*, 70(6):066123, 2004.
- [Sli78] C. P. Slichter. *Principles of magnetic resonance*. Springer Series in Solid-State Sciences 1, Berlin-Heidelberg-New York, 1978.
- [SLR⁺99] A. M. Smith, B. K. Lewis, U. E. Ruttimann, F. Q. Ye, T. M. Sinnwell, Y. Yang, J. H. Duyn und J. A. Frank. Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *NeuroImage*, 9(5):526–533, 1999.
- [SNC03] L. Stanberry, R. Nandy und D. Cordes. Cluster analysis of fMRI data using dendrogram sharpening. *Hum. Brain Mapp.*, 20(4):201–219, 2003.
- [SNG⁺04] S. A. Sheth, M. Nemoto, M. Guiou, M. Walker, N. Pouratian und A. W. Toga. Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. *Neuron*, 42(2):347–355, 2004.
- [SPC10] X. Shen, X. Papademetris und R. T. Constable. Graph-theory based parcellation of functional subunits in the brain from resting-state fMRI data. *NeuroImage*, 50(3):1027–1035, 2010.
- [SPKK96] M. Singh, P. Patel, D. Khosla und T. Kim. Segmentation of functional MRI by k-means clustering. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 43(3):2030–2036, 1996.
- [SRB⁺90] R. J. Seitz, E. Roland, C. Bohm, T. Greitz und S. Stone-Elander. Motor learning in man: A positron emission tomographic study. *Neuroreport*, 1(1):57–60, 1990.
- [SSKH10] Ramtin Shams, Parastoo Sadeghi, Rodney Kennedy und Richard Hartley. Parallel computation of mutual information on the gpu with application to real-time registration of 3D medical images. *Comput. Meth. Programs Biomed.*, 99(2):133–146, AUG 2010.
- [SSS⁺97] A. Schnitzler, S. Salenius, R. Salmelin, V. Jousmäki und R.r Hari. Involvement of primary motor cortex in motor imagery: A neuromagnetic study. *NeuroImage*, 6:201–208, 1997.

- [SST⁺98] L. N. Singh, Higano S., S. Takahashi, N. Kurihara, S. Furuta, H. Tamura, Y. Shimanuki, S. Mugikura, T. Fujii, A. Yamadori, M. Sakamoto und S. Yamada. Comparison of ipsilateral activation between right and left handers: A functional MR imaging study. *Neuroreport*, 9(8):1861–1866, 1998.
- [SYP⁺02] A. Shmuel, E. Yacoub, J. Pfeuffer, P.F. Van de Moortele, G. Adriany, X. Hu und K. Uğurbil. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*, 36:1195—1210, 2002.
- [TDP06] B. Thirion, S. Dodel und J. B. Poline. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *NeuroImage*, 29(1):321–327, 2006.
- [TEL⁺92] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian und J. D. Farmer. Testing of nonlinearity in time series: The method of surrogate data. *Physica D*, 58:77–94, 1992.
- [TJW⁺93] R. Turner, P. Jezzard, H. Wen, K. K. Kwong, D. Le Bihan, T. Zeffiro und R. S. Balaban. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 Tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn. Res. Med.*, 29(2):277–279, 1993.
- [TMLP⁺02] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer und M. Joliot. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1):273–289, 2002.
- [TMT⁺02] J. Tanabe, D. Miller, J. Tregellas, R. Freedman und F. G. Meyer. Comparison of detrending methods for optimal fMRI preprocessing. *NeuroImage*, 15(4):902–907, 2002.
- [TOS88] J. Tanji, K. Okano und K. C. Sato. Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J. Neurophysiol.*, 60(1):325–343, 1988.
- [Vas76] O. Vasicek. A test for normality based on sample entropy. *J. Roy. Stat. Soc. B*, 38(1):54–59, 1976.
- [VDA⁺05] T. Verstynen, J. Diedrichsen, N. Albert, P. Aparicio und R. B. Ivry. Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J. Neurophysiol.*, 93(3):1209–1222, 2005.
- [VH08] M. M. Van Hulle. Constrained subspace ICA based on mutual information optimization directly. *Neural Computation*, 20(4):964–973, 2008.
- [VN98] A. L. Vazquez und D. C. Noll. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *NeuroImage*, 7(2):108–118, 1998.

- [VNS06] B. W. Vines, D. G. Nair und G. Schlaug. Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport*, 17(6):671–674, 2006.
- [VPcv08] M. Vejmelka und M. Paluš. Inferring the directionality of coupling with conditional mutual information. *Phys. Rev. E*, 77(2):026214, Feb 2008.
- [Wal09] Z. Walczak. Total correlations and mutual information. *Physics Letters A*, 373(21):1818–1822, 2009.
- [WBL⁺03] C. Windischberger, M. Barth, C. Lamm, L. Schroeder, H. Bauer, R. C. Gur und E. Moser. Fuzzy cluster analysis of high-field functional MRI data. *Artif. Intell. Med.*, 29(3):203–223, 2003.
- [WH05] T. Wu und M. Hallett. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson’s disease. *Brain*, 128(10):2250–2259, 2005.
- [WIPT04] R. G. Wise, K. Ide, M. J. Poulin und I. Tracey. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *NeuroImage*, 21(4):1652–1664, 2004.
- [WKM09] D. Weishaupt, V. D. Koechli und B. Marincek. *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, 6. Aufl., 2009.
- [WLD⁺02] A. Wismüller, O. Lange, D. R. Dersch, G. L. Leinsinger, K. Hahn, B. Pütz und D. Auer. Cluster analysis of biomedical image time-series. *Int. J. Comput. Vision*, 46(2):103–128, 2002.
- [WMN⁺95] K. J. Worsley, S. Marett, P. Neelin, A. C. Vandal, K. J. Friston und A.C. Evans. A unified statistical approach for determining significant signals in location and scale space images of cerebral activation. *Hum. Brain Mapp.*, 4:58–73, 1995.
- [WSN08] N. S. Ward, O. B. C. Swayne und J. M. Newton. Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: An fMRI study. *Neurobiol. Aging*, 29(9):1434–1446, 2008.
- [WVHC08] M. M. Wolf, F. Verstraete, M. B. Hastings und J. I. Cirac. Area laws in quantum systems: Mutual Information and correlations. *Phys. Rev. Lett.*, 100(7):070502, Feb 2008.
- [XCW08] X. Xie, Z. Cao und X. Weng. Spatiotemporal nonlinearity in resting-state fMRI of the human brain. *NeuroImage*, 40(4):1672–1685, 2008.
- [YSP⁺01a] E. Yacoub, A. Shmuel, J. Pfeuffer, P. F. Van de Moortele, G. Adriany, K. Uğurbil und X. Hu. Investigation of the initial dip in fMRI at 7 Tesla. *NMR Biomed.*, 14:408–412, 2001.

- [YSP⁺01b] E. Yacoub, A. Shmuel, J. Pfeuffer, P.F. Van De Moortele, G. Adriany, P. Andersen, J.T. Vaughan, H. Merkle, K. Ugurbil und X. Hu. Imaging brain function in humans at 7 Tesla. *Magn. Res. Med.*, 45:588–594, 2001.
- [YVA⁺00] E. Yacoub, T. Vaughn, G. Adriany, P. Andersen, H. Merkle, K. Ugurbil und X. Hu. Observation of the initial “dip“ in fMRI signal in human visual cortex at 7 Tesla. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.*, 8:991, 2000.
- [ZAD97] E. Zarahn, G. Aguirre und M. D’Esposito. A trial-based experimental design for fMRI. *NeuroImage*, 6(2):122–138, 1997.

EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Journalartikel

- [SL09] S. Stausberg und K. Lehnertz. Nonlinear denoising of functional magnetic resonance imaging time series with wavelets. *Phys. Rev. E*, 79(4):041914, 2009.
- [HFS⁺10] C. Hoppe, K. Fliessbach, J. Stojanovic, P. Trautner, S. Stausberg, C.E. Elger, B. Weber. Brain-performance relationship in mental rotation: math talent versus experimental task performance. *NeuroImage*, eingereicht.

Kongressbeiträge

- [SEK09] S. Stausberg, C.E. Elger und K. Lehnertz. 73. Hierarchical mutual information clustering for an improved classification of fMRI data. *Clinical Neurophysiology*, 120(1): e33-e33, 2009.
- [SWE⁺06b] S. Stausberg, B. Weber, C.E. Elger und K. Lehnertz. A nonlinear noise reduction method in state space for fmri time series. „Neuro-Visionen 4“, Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften in Düsseldorf. *Book of Abstracts*, 2006.
- [SWE⁺06a] S. Stausberg, B. Weber, C.E. Elger und K. Lehnertz. A nonlinear noise reduction method in state space for fMRI time series. Symposium der Medizinischen Fakultäten der Universitäten Köln und Bonn. *Posterbeitrag*, 2006.
- [SL06] S. Stausberg und K. Lehnertz. A nonlinear noise reduction method for fmri time series. Transregional Collaborative Research Centre SFB/TR 3 Symposium Bonn. *Book of Abstracts*, P26, 2006.