

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. J.-C. Tonn

**Reliabilität in der funktionellen
Magnetresonanztomographie am Beispiel
motorischer Paradigmen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Patrick Havel
aus
Karlsruhe
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J.-C. Tonn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Distel

Priv. Dr. E. M. Meisenzahl-Lechner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. J. Ilmberger

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2005

Widmung

pro moje rodiče - už zase

(für meine Eltern – schon wieder)

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung und Stand der Forschung	11
2.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie: Funktionsweise	11
2.2. Signifikanz von Aktivierungen	14
2.3. Signifikanz und Reliabilität	16
2.4. Anatomie des motorischen System	17
2.5. Bisherige Untersuchungen	20
2.6. Ziele der vorliegenden Arbeit	21
3. Methodik	23
3.1. Probanden und Paradigmen	23
3.2. Datenakquisition	25
3.3. Auswertung mit SPM99	26
4. Ergebnisse	29
4.1. Voxel Count: Alle Voxel/gemeinsame Voxel	29
4.1.1. Hand	30
4.1.2. Mund	31
4.1.3. Zunge	32
4.2. Reliabilitätskoeffizienten	34
4.2.1. Hand	34
4.2.2. Mund	36
4.2.3. Zunge	37
4.3. Aktivierter Anteil am Volumen der Region	38
4.3.1. Hand	39
4.3.2. Mund	40
4.3.3. Zunge	42
4.4. Scatterplot-Analyse	43
4.4.1. Hand	45
4.4.2. Mund	48
4.4.3. Zunge	49
4.5. Vergleich der Paradigmen	50
5. Diskussion	51

6. Literaturliste	59
7. Anhang - Verzeichnisse	65
7.1. Tabellenverzeichnis	65
7.2. Abbildungsverzeichnis	66
8. Danksagung	67
9. Lebenslauf	69

1. Zusammenfassung

Bei jeder Anwendung einer neuen Technologie, hier der funktionellen Kernspintomographie, stellt sich die Frage nach der Reliabilität der Ergebnisse, die mit dieser Methode gewonnen werden. Der Begriff der Reliabilität wird oft mit dem der Signifikanz verwechselt, in dem Sinne dass signifikante Daten auch als zuverlässig und reproduzierbar betrachtet werden. Diese beiden Begriffe stehen allerdings nicht in einem logischen Zusammenhang zueinander; ein möglicher empirischer Zusammenhang ist der Kern dieser Arbeit.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei einfache motorische Paradigmen (Bewegungen von Hand, Mund und Zunge) mittels funktioneller Kernspintomographie zu drei Messzeitpunkten untersucht. Die Probandengruppe, bestehend aus 15 gesunden Rechtshändern, und die durchgeführten Paradigmen waren in allen drei Sitzungen identisch. Zusätzlich wurden möglichst konstante Rahmenbedingungen für die Messung geschaffen (z.B. Messung zur gleichen Tageszeit).

Anschließend wurde die Reliabilität der gefundenen Aktivierungen in drei für die Motorik relevanten Gehirnarealen (prä- und postzentraler Gyrus und SMA, jeweils bilateral) betrachtet. Die Analyse der Reliabilität wurde zunächst an Volumenelementen (Voxel) der einzelnen Sitzungen durchgeführt. Anschließend wurden die gemeinsamen Voxel aus mehreren Sitzungen berechnet. Aus diesen Daten konnten Reliabilitätskoeffizienten und Anteile aktivierter Voxel am Volumen einer Region gewonnen werden. Zusätzlich sollten die erhobenen Daten ohne Verwendung fixer Schwellen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Signifikanz und Reliabilität hin überprüft werden. In dieser Arbeit wurde hierzu erstmals die Methode der Scatterplot-Analyse eingesetzt.

Die Ergebnisse der Auswertung zeigen eine hohe Varianz der Reliabilitätskoeffizienten für die verschiedenen Aufgaben und Areale. Während die Reliabilitätskoeffizienten für die Bedingungen Hand und Zunge noch in einem aussagekräftigen Wertebereich lagen, traf dies bezüglich der Bedingung Mund nicht mehr zu.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit sollten als kritischer Beitrag für die Anwendung, zum Beispiel für die neurochirurgische Operationsplanung, verstanden

werden. Gerade in diesem klinischen Bereich ist eine zunehmende Verwendung der funktionellen Kernspintomographie zu beobachten. Die hohe Varianz der vorliegenden Daten zeigt allerdings, dass dieses Verfahren noch nicht den Grad an Zuverlässigkeit erreicht hat, der für den klinischen Alltag unabdingbar ist.

2. Einleitung und Stand der Forschung

Die zunehmende Bedeutung der Kernspintomographie als nicht-invasives bildgebendes Verfahren in der Medizin ist unbestritten. Das verhältnismäßig junge Gebiet der *funktionellen* Kernspintomographie (fMRT, auch funktionelle Magnetresonanztomographie) ist ebenso auf dem Wege, sich im klinischen Alltag zu etablieren. Eine Frage, die sich bei einem neuartigen Messsystem immer stellt, ist die nach der Reliabilität, d.h. der Messgenauigkeit der Daten. Eine Möglichkeit, diese zu bestimmen, sind Wiederholungsmessungen, mit deren Hilfe der Grad der Reproduzierbarkeit der Daten geprüft werden kann. Gerade bei Anwendungen wie zum Beispiel der neurochirurgischen Operationsplanung ist die Kenntnis über die Reliabilität von Daten zwingend notwendig. Auch alle anderen denkbaren Anwendungen müssen sich auf die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten stützen können. Die Anzahl der Arbeiten zum Thema Reliabilität und Reproduzierbarkeit von fMRT Daten ist im Vergleich zur Gesamtzahl der Arbeiten aus diesem Gebiet sehr klein.

Die vorliegende Arbeit versucht die Wissensdefizite in diesem Bereich durch fMRT-Wiederholungsmessungen für einfache motorische Leistungen wenigstens ansatzweise zu verkleinern.

In diesem Kapitel soll zunächst für grundlegende Themenkreise wie funktionelle Kernspintomographie, statistische Signifikanz, Reliabilität und funktionelle Neuroanatomie, auf denen diese Arbeit basiert, eine kurze Einführung gegeben werden.

2.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie: Funktionsweise

Die Kernspintomographie stellt ein nach dem heutigen Stand der Wissenschaft gesundheitlich unbedenkliches, nicht-invasives bildgebendes Verfahren dar. Die Grundlegenden physikalischen Prinzipien der Kernspintomographie, auf denen die für diese Arbeit relevante funktionelle Bildgebung beruht, werden nachstehend

zusammengefasst. Da eine tiefergehende Betrachtung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, sei beispielhaft auf Rinck (2003) verwiesen.

Bei einer Kernspin-Messung liegt ein Proband oder Patient in einem homogenen Magnetfeld. Der menschliche Körper besteht zu einem großen Teil aus Wasser. Die Wasserstoffprotonen richten sich im Magnetfeld parallel und antiparallel zu dessen Feldlinien aus und nehmen dadurch einen Gleichgewichtszustand ein. Der Proband oder Patient wird also „magnetisiert“. Die Zeit, die Protonen brauchen, die neu in das Magnetfeld eingebracht werden, um diesen Gleichgewichtszustand zu erreichen, wird als T1 oder longitudinale Relaxationszeit bezeichnet. Innerhalb des Magnetfeldes präzedieren die Protonen entlang der Feldlinien mit einer charakteristischen Frequenz und zufälliger Phase. Emittiert man einen Hochfrequenzimpuls, so kommt es zu einer vorübergehenden Energieaufnahme der Protonen. Welche Protonen dabei Energie aufnehmen, hängt von deren charakteristischer Frequenz ab. Nach dem Ende des Impulses wird die aufgenommene Energie wieder abgegeben und kann als Funkwelle empfangen und anschließend zu einem Bild rekonstruiert werden. Die Zeit, in der das Funksignal nachlässt, wird als transversale Relaxationszeit T2* bezeichnet. Dieses Nachlassen hat zwei Gründe: Zum einen gibt es Variationen im lokalen Magnetfeld, die eine irreversible Dephasierung der Präzessionsbewegung zur Folge haben. Zum anderen gibt es reversible Variationen im Signal, die auf verschiedene Gewebe zurückzuführen sind.

Unter der Annahme, dass die Präzessionsfrequenz der Protonen vom lokalen Magnetfeld abhängt, kann man ein räumlich variables Magnetfeld erzeugen, so dass eine räumliche Rekonstruktion abhängig von der Frequenz der Funkwellen möglich wird. Eine heutzutage übliche Methode für die Rekonstruktion räumlicher Bilder ist die Verwendung von sogenannten Gradientenspulen. Diese sind in den drei Raumrichtungen orthogonal zueinander angeordnet und ermöglichen so eine 3-dimensionale Rekonstruktion des Kernspinsignals zu einem Bild.

Die *funktionelle* Kernspintomographie visualisiert Aktivierungen im Gehirn. Die grundlegende Idee dabei ist, dass es bei der Durchführung einer Aufgabe zu einer Zunahme des regionalen Blutflusses in der entsprechenden Region des Gehirns kommt. Zurückzuführen ist dieser Effekt auf die Tatsache, dass das Gehirn ständig mit Sauerstoff und Glukose versorgt wird. Wenn ein bestimmtes Areal eine Aufgabe durchführen soll, steigt der regionale Verbrauch und damit der Blutfluss an. Dadurch

kommt es in dem jeweiligen Bereich zu einer Zunahme der Geschwindigkeit und Menge des Blutflusses, sowie zu einer Abnahme des Oxygenierungsgrades des Blutes. Durch geeignete Wahl von Sequenz und Parameter kann man den Einfluss der Oxygenierung auf das Kernspinsignal maximieren, während die anderen beiden Einflüsse minimiert werden. Der so erhaltene Kontrast wird als BOLD (blood oxygenation level dependent) contrast bezeichnet.

Der Grad des Sauerstoffgehaltes im Blut beeinflusst die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins. Im mit Sauerstoff angereicherten Zustand, als Oxyhämoglobin, hat das Blut diamagnetische Eigenschaften, während es paramagnetisch im sauerstoffarmen Zustand, als Desoxyhämoglobin, ist. Wird eine Aufgabe durchgeführt, so kommt es wie oben beschrieben zu einer regionalen Zunahme des mit Sauerstoff angereichertem Blutflusses. An der Stelle im Gehirn, die für die Durchführung der Aufgabe verantwortlich ist, wird dieser Sauerstoff abgegeben und das Blut fließt als Desoxyhämoglobin ab. Dies führt zu einer Zunahme der $T2^*$ in diesem Bereich.

Die Wahl der Sequenz für die Messung von funktioneller Aktivierung muss eine gute räumliche Auflösung, eine schnelle Datenakquisition und ein gutes Signal-Rausch Verhältnis liefern. Die Verbesserung eines der Faktoren wirkt sich negativ auf die beiden anderen aus. Da die regionale Aktivierung des Gehirns nur sehr kurz anhält, steht die Geschwindigkeit der Datenakquisition bei der funktionellen Kernspintomographie im Vordergrund. EPI (echo-planar imaging) Sequenzen sind hierbei die erste Wahl. Sie haben eine hohe zeitliche Auflösung, die eine Vielzahl an Aufnahmen in kurzer Zeit ermöglicht. Ein Nachteil dieser Sequenzen ist allerdings die schlechte räumliche Auflösung.

Ein fMRT-Experiment umfasst normalerweise zwei oder mehr Bedingungen (zum Beispiel Aktivität versus Ruhe), die alternierend durchgeführt werden. Während eines mehrere Minuten langen Messdurchganges werden kontinuierlich Bilder akquiriert. Die minimale Zeit ist dabei abhängig von der hemodynamischen Antwort, so dass eine Aufgabe mindestens 3 bis 9 Sekunden lang ausgeführt werden muss. Andererseits kann das zu lange Ausführen einer Aufgabe zu Lern- oder Ermüdungserscheinungen führen. In der Praxis werden die sich abwechselnden Aufgaben jeweils 20-40 Sekunden lang durchgeführt, bevor es zu einem Wechsel der Aufgabe innerhalb des Messdurchgangs kommt. Es wird anschliessend der

Mittelwert der funktionellen Bilder betrachtet, um das Signal-zu-Rausch Verhältnis zu verbessern.

Da die Hirnaktivität über den BOLD Effekt die MR Signalintensität verändert, müssen mindestens zwei experimentelle Bedingungen miteinander verglichen werden. Diese Bedingungen sind so gewählt, dass der Unterschied zwischen diesen beiden die interessierenden funktionellen Areale aktiviert. Diese Tatsache macht die Wahl der aktiven Bedingung und der Ruhebedingung entscheidend für den Erfolg des Experiments. Prinzipiell versucht man bei der Entwicklung von Paradigmen die Aktivität in der aktiven Phase so zu gestalten, dass sie sich additiv zur Aktivität in der Ruhephase verhält. Durch diesen Ansatz kann man die Differenz der beiden Bedingungen bilden. Im Idealfall erhält man dadurch nur die interessierenden Areale. Zweifellos ist das bei einfachen motorischen Aufgaben, wie sie für diese Arbeit durchgeführt wurden möglich. Zum Beispiel wird ein Proband während der Ruhebedingung einfach nur ruhig liegen, während er in der aktiven Phase eine einfache Bewegung durchführt. Bei höheren kognitiven Funktionen, zum Beispiel im Bereich der Sprache, ist die Wahl der Aufgaben sehr viel schwieriger, da das Sprachsystem aus mehreren Komponenten besteht und hierbei das Prinzip der Additivität nicht immer gegeben ist, zum Beispiel, weil zwischen den Komponenten Interaktionen auftreten.

2.2. Signifikanz von Aktivationen

Bei einer funktionellen Kernspinnmessung werden für jede Sequenz verschiedene Messparameter festgelegt. Diese beinhalten zum Beispiel die Schichtanzahl und Dicke. Daraus ergibt sich eine Art Raster aus Volumenelementen einer bestimmten Größe, da die Auflösung dieser Sequenzen nicht beliebig klein ist. Ein solches Volumenelement nennt man auch Voxel (Kunstwort aus *Volume* und *Pixel*). Bei der Auswertung von funktionellen Messdaten wird für jedes Voxel separat der Signalverlauf über die gesamte Messzeit betrachtet.

Das Studiendesign legt fest, zu welchen Zeitpunkten welche Bedingungen gemessen werden. Die Auswertesoftware korreliert den gemessenen Signalverlauf der einzelnen Voxel mit den erwarteten Signalverläufen in den einzelnen Bedingungen.

Somit stehen für jedes Voxel der Korrelationskoeffizient und die Varianz zur Berechnung des T-Wertes zur Verfügung. Aus der Verteilung der T-Werte aller Voxel können mit Hilfe eines entsprechenden Schwellenwertes die signifikanten Voxel bestimmt werden. In der Literatur wird dieser Schwellenwert auch als Signifikanzniveau bezeichnet und hat sich mit einem Wert von $p \leq 0.05$ in der Literatur etabliert. Durch diesen Schwellenwert wird definiert, welche Voxel man als aktiv ansieht und welche nicht. Die signifikanten Voxel, die über dem gewählten Schwellenwert liegen, können dann farbkodiert, abhängig von ihrem T-Wert, auf sogenannten statistical parametric maps dargestellt werden.

Ein wesentlicher Aspekt bei der Verwendung von Signifikanzschwellen ist die Tatsache, dass die Verwendung einer bestimmten Schwelle immer einen Trade-off zwischen Spezifität und Sensitivität darstellt. Wird die Signifikanzschwelle sehr niedrig angesetzt (numerisch bedeutet dies zum Beispiel bei einem $p=0.05$), kann es sein, dass viel Aktivität sichtbar wird, deren Grossteil allerdings Rauschen darstellt. Wird sie dagegen sehr hoch angesetzt (numerisch bei einem kleineren Wert wie zum Beispiel $p=0.001$), kann es sein, dass echte Aktivierung verloren geht. Uttal (2001) schreibt dazu: "Clearly, the problem of criterion level arises whenever signals are hidden in noise or tests of statistical significance must be used to evaluate and interpret observations. Because the two fMRI images fed into the subtraction process are going to be noisy and to consist of widely distributed activity, there is a problem of choosing the criterion level such that the "false alarm" rate and the "hit" rate are kept in optimum balance. Because these two measures are functions of each other whenever the underlying distributions of signal and signal plus noise, respectively, overlap, it is impossible to zero either rate without creating compensatory difficulties in the other. If one reduces the false alarm rate, one must increase the incorrect rejections. If one increases the hit rate, one necessarily increases the false alarm rate. Completely eliminating the two kinds of errors is impossible." (p. 168). Die Betrachtung von Aktivierungen über mehrere Signifikanzschwellen, wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, schränkt diese geschilderte Problematik wenigstens teilweise ein.

2.3. Signifikanz und Reliabilität

Der Begriff der Signifikanz wird leider häufig fehlinterpretiert, in dem Sinne, dass signifikante Ergebnisse zuverlässig und im Idealfall auch reproduzierbar seien. Es wird dabei vergessen, dass Signifikanzaussagen nur Wahrscheinlichkeitsaussagen über bestimmte Resultate sind. Aussagen über Signifikanz lassen aber keinerlei Folgerungen über die Wiederholbarkeit von Messergebnissen zu.

Carver (1978) schreibt dazu auch: "Nothing in the logic of statistics allows a statistically significant result to be interpreted as directly reflecting the probability that the result can be replicated. It is a fantasy to hold that statistical significance reflects the degree of confidence in the replicability of results." (p. 386). Erst der Vergleich von wiederholt gewonnenen Daten und deren Verhalten, zum Beispiel konstante oder konsequent abfallende Werte, können zu einer Reliabilitätsaussage verarbeitet werden. Verschiedene Ansätze in der bisherigen medizinischen Forschung, die sich mit der Reliabilität und ihrer Messung auseinandersetzen, werden im übernächsten Abschnitt vorgestellt.

In der Statistik wird mit der Reliabilität der Grad der Messgenauigkeit eines Messinstruments beschrieben. Je grösser die Reliabilität ist, umso kleiner ist der zu diesem Messwert gehörende Fehlerteil. Ein vollständig reliabler Test müsste demnach bei wiederholter Anwendung zu den exakt gleichen Ergebnissen führen. Das bedeutet allerdings auch, dass es keinerlei Messfehler gäbe. Im Fall der funktionellen Magnetresonanztomographie ist dies allerdings auf Grund verschiedener Störfaktoren wie zum Beispiel Magnetfeldinhomogenitäten oder Tagesform des Probanden nicht zu erwarten, was die Notwendigkeit von Reliabilitätsstudien, wie dieser, begründet.

Besonders problematisch für Reliabilitätsstudien ist erneut die Wahl der Signifikanzschwelle. Smith et al. (2004) schreiben dazu: "The most important point to make with respect to this issue is that it is not safe to judge intersession variability by looking at variability in thresholded statistic images. It is perfectly possible for two unthresholded activation images to not be statistically significantly different and yet one contain activation just over threshold and the other just under, giving the false impression of large variability. The fact that thresholds are in any case chosen

arbitrarily increases the weakness of this method of judging variability” (p. 12). Zur Vermeidung gerade dieses Effektes wurden in dieser Arbeit vier Schwellenwerte betrachtet. Im Abschnitt 4 wird auf die Schwellenwerte weiter eingegangen.

2.4. Anatomie des motorischen System

Die kortikalen Komponenten des motorischen System werden im wesentlichen aus Strukturen des primären motorischen und sensorischen Kortex und der prämotorischen Areale gebildet. Letztere umfassen den prämotorischen Kortex und insbesondere den supplementär-motorischen Kortex (oder supplementär-motorischen Areals, SMA). Abbildung 1 zeigt eine laterale Ansicht des menschlichen Gehirns mit Markierung der kortikalen Komponenten des motorischen Systems.

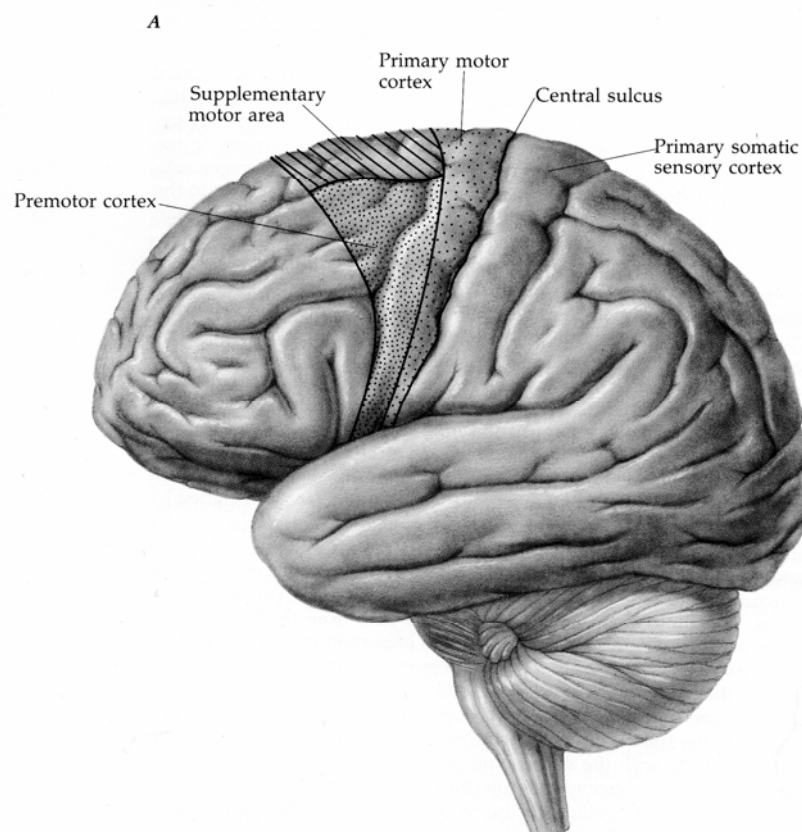


Abbildung 1: Lateralansicht des Gehirns aus Martin (1996)

Der primär-motorische Kortex entspricht dem Brodmann Areal 4 im Gyrus präcentralis. Er ist somatotopisch gegliedert, es gibt also eine Repräsentation des

gesamten Körpers auf seine motorische Relevanz in diesem Bereich. Zuständig ist der primär-motorische Kortex für die Kontraktion kleinerer Muskelgruppen und die Durchführung schneller kontralateraler, distaler Bewegungen. Der von Penfield (1937) beschriebene Homunculus zeigt dabei diejenige Fläche im primär-motorischen Kortex, die für die Repräsentation der einzelnen Körperteile verantwortlich ist. Auffällig ist hierbei die ungleiche Verteilung der Fläche der einzelnen Repräsentationen, wie in Abbildung 1 zu sehen ist. Die Fläche der einzelnen kortikalen Repräsentationen kann sich im Laufe des Lebens durch verstärkten Gebrauch vergrößern, oder es kann zum Beispiel nach einer Läsion eine Umorganisation stattfinden Kaas (1999)

Der primär-motorische Kortex ist mit dem primär-sensorischen Kortex eng verschaltet. Die beiden Areale bilden eine Einheit, die auch als sensomotorischer Kortex bezeichnet wird. Besonders deutlich zeigt sich dieser Zusammenhang zum Beispiel in der Tatsache, dass postzentrale Stimulationen zu motorischen Antworten führen können. Creuzfeldt (1983) schreibt dazu: "Die sensorische und die motorische Funktionskarte des postzentralen Gyrus sind funktionell identisch, indem elektrische Reizung des Repräsentationsgebietes eines Gliedmassenabschnittes auch zur Bewegung dieser Gliedmasse führen." (p.234)

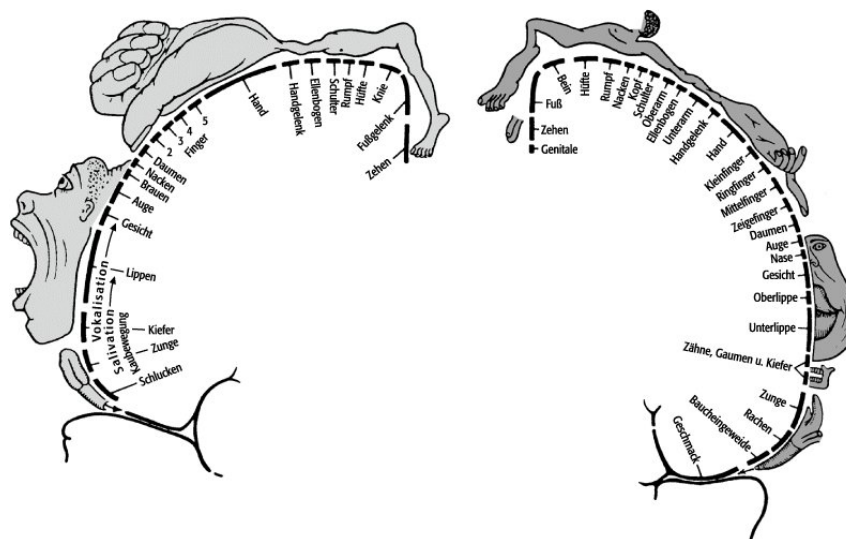


Abbildung 2: Homunculus nach Penfield

Der prämotorische, ebenfalls somatotop organisierte, Kortex liegt lateral unmittelbar vor dem primär-motorischen Kortex. In anteriorer Richtung grenzt er an den präfrontalen Kortex und erstreckt sich damit über das laterale Brodmann Areal 6, den

hinteren Teil des Brodmann Areals 8 und möglicherweise das Brodmann Areal 44. Diese Einteilung ist keinesfalls als absolut zu betrachten. Picard et al. (2001) schreiben dazu: "Two regions have generally been considered to be motor fields: the rostral part of area 6 on the medial wall of the hemisphere (pre-SMA), and the rostral part of area 6 on the dorsal surface (pre-PMd)[Anmerkung: PMd ist der dorsal premotor cortex]. However, both these areas display activation that is more closely related to cognitive than to motor processes. Thus, it might be more appropriate to consider the pre-SMA and the pre-PMd as functional components of prefrontal cortex, rather than as premotor areas." (p. 671). Diese Beobachtungen legen nahe, dass eventuell eine feinere Einteilung der kortikalen Komponenten des motorischen Systems notwendig wird. Geyer et al. (2000) greifen diese Idee auf und geben diesbezüglich eine Übersicht über die Struktur und Funktion des isokortikalen Anteils des Motorcortex beim menschlichen Gehirn. Weiterhin werden in dieser Arbeit parallel diskutiert zwischen dem Organisationsprinzip des menschlichen Gehirns und dem des weitaus genauer kartografierten Makkakengehirns. Dum et al. (2002) berichten von sechs prämotorischen Arealen im Frontallappen des Primaten und schlagen ein Modell vor, in dem jedes dieser Areale die Kontrolle über spezifische motorische Prozesse hat.

Zuständig ist dieser Teil des motorischen Systems für die Generierung komplexer Bewegungsabläufe des ganzen Körpers wie zum Beispiel Motorikprogramme für Haltung und Fortbewegung. Auf Grund parietaler Eingänge mit sensorischer Informationen spielt der prämotorische Kortex eine Schlüsselrolle bei der Durchführung sensorisch geführter Bewegungen.

Der mediane Anteil des Brodmann Areals 6 enthält das supplementär-motorische Areal. Anatomisch gesehen handelt es sich damit im Prinzip um eine Fortsetzung des prämotorischen Kortex an der Medianseite des Gehirns im Interhemisphärenspalt, anterior des "Beinareales" des Gyrus präcentralis. Die SMA kann nach Rizzolatti et al. (1996) wegen der Verbindungen zu anderen Hirnarealen und unterschiedlicher Funktionen in zwei Abschnitte unterteilt werden: den ventralen Anteil, der prä-SMA genannt wird und den dorsalen Anteil, der als SMA-proper bezeichnet wird. Verantwortlich ist die SMA für die Planung und Initiierung einer Bewegung und für komplexe Bewegungssequenzen, wobei die Vorbereitung und Vorstellung einer Bewegung in der prä-SMA stattfindet, während die Durchführung in

der SMA-proper realisiert wird. Man kann die SMA generell als Schnittstelle zwischen "Wollen" und "Handeln" auffassen.

2.5. Bisherige Untersuchungen

Die Beschreibung der Reliabilität, oder Zuverlässigkeit von Daten, bedarf eines Masses, das in der Lage ist, diese adäquat zu erfassen. In der bisherigen Literatur trifft man auf die Verwendung verschiedenster Reliabilitätsmasse, zum Beispiel Korrelationskoeffizienten (Beisteiner et. al 2000, Fernandez et. al 2003, Specht et. al 2003), Reproduktionsaussagen über einzelne Voxel (Genovese et. al 1997), Region of Interest Analysen (Mattay et. al 1996), verschiedene Formeln, die Zusammenhänge zwischen Messzeitpunkten herstellen (Rombouts et. al 1997), Klassifikationen von Voxeln zum Beispiel mit falsch-positiver Aktivierung (Genovese et. al 1997, Noll et. al 1997), Vergleiche des aktivierten Volumens nach Überlappung (Fernandez et. al 2003, Ramsey et. al 1996, Specht et. al 2003) und Center of Mass Analysen (Ramsey et. al 1996, Rombouts et. al 1997). Diese verschiedenen Masse machen natürlich eine Vergleichbarkeit dieser Arbeiten nahezu unmöglich.

In der vorliegenden Arbeit wurden unter anderem Reliabilitätskoeffizienten berechnet, wie sie von Rombouts et al. (1997) verwendet werden. Dieser Reliabilitätskoeffizient liefert Werte von 1 (vollständige Reliabilität) bis zu 0 (überhaupt keine Reliabilität). Rombouts et al. (1997) berichten für eine visuelle Aufgabe eine Wert von $R=0.83$. Auch Machielsen et al. (2000) verwendeten eine visuelle Aufgabe und fanden 72% bzw. 63% gemeinsame Voxel im gesamten Hirnvolumen zwischen Kombinationen zweier Sitzungen (Sitzungen 1 und 2 bzw. 2 und 3). Mattay et al. (1996) betrachteten die „mean percentage of voxels in the core that reliably superseded the threshold in all three sessions“ (p. 402) und fanden für die SMA einen Wert von 60% und für den primären senso-motorischen Kortex einen Wert von 70%.

Ein weiteres Problem ist die Anzahl der Probanden, die sich von 7 Probanden bei Miki et. al (2000) über 10 Probanden bei Singh et. al (1998) bis zu 28 Probanden bei Rombouts et. al (1997) bewegen. Auch Studien, die sich mit Patientendaten von nur 3 Patienten befassen, wie zum Beispiel Beisteiner et. al (2000), treffen Aussagen zur Reliabilität.

Der Zeitabstand der Wiederholungsmessungen in den einzelnen Arbeiten schwankt erheblich von 2 bis 7 Tagen bei Miki et. al (2000), oder 3 bis 24 Tagen bei Machielsen et. al (2000) bis hin zu 2–3 Monaten bei Mattay et. al (1996). Ein weiterer kritischer Punkt ist die Anzahl der Messzeitpunkte oder Sessions und die der Durchläufe oder Runs zu einem Messzeitpunkt, die bei den einzelnen Probanden durchgeführt werden. So werden bei bei Fernandez et. al (2002), bei Ramsey et. al (1996) und Rombouts et. al (1997) die Probanden verschieden häufig bzgl. der Sessions gemessen. Es gibt eine grosse Varianz in der Anzahl der Messzeitpunkte von 1 Session mit mehreren Durchgängen (Tegeler et. al 1999, Yetkin et. al 1996) zu 2 Sessions (Alkadhi et. al 2002, Machielsen et. al 2000, Miki et. al 2000, Ramsey et. al 1996, Rombouts et. al 1997) und 3 Sessions (Mattay et. al 1996, Loubinoux et. al 2001) und sogar einer Studie mit 99 Sessions (McGonigle et. al 2000).

Auch die verschiedenen Paradigmen, die im Bereich der Motorik Verwendung finden, tragen nicht zu einer besseren Vergleichbarkeit bei. Es gibt Aufgaben die mittels einer externen, zum Beispiel akustischen oder visuellen, Stimulationsquelle synchronisiert werden. Man spricht hierbei auch von Taktung, ähnlich dem Metronom eines Musikers. So gibt es Aufgaben, die von aussen gar nicht getaktet werden (Alkadhi et. al 2002, Cohen et. al 1999), gegenüber solchen, die getaktet werden wie (Ramsey et. al 1996), solche die einzelne Finger in beliebiger Reihenfolge (Yetkin et. al 1996) gegenüber einer vorgegebenen (Cohen et. al 1999, Ramsey et. al 1996) bewegen und solche, die innerhalb einer Studie die Finger, die Hand, das Handgelenk, den Ellbogen, den Fuss und die Zunge nacheinander (Alkadhi et. al 2002) bewegen lassen.

Insgesamt gesehen sind die bislang gefundenen Reliabilitätsaussagen nur sehr schwer miteinander vergleichbar. Der breit gestreute Wertebereich für die Reliabilitätsgüte in den vorliegenden Arbeiten lässt den Nutzen der funktionellen Kernspintomographie für klinische Anwendungen als noch sehr kritisch erscheinen.

2.6. Ziele der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll die funktionelle Aktivität von drei anatomischen Regionen mit drei motorischen Paradigmen untersucht werden. Die betreffenden

Regionen sind der präzentrale Gyrus, das supplementär-motorische Areal und der postzentrale Gyrus. Die beiden ersten Regionen sind wie oben beschrieben elementare kortikale Komponenten des motorischen Systems. Wie bereits weiter oben berichtet, bildet der primär-motorische Kortex zusammen mit dem primär sensorischen Kortex ein eng verschaltete Einheit, so dass auch dieser betrachtet wird.

Eine Untersuchung der Aktivationen in diesen Arealen bzgl. ihrer Reliabilität unter Verwendung von Massen aus der Literatur und neuen Vorschlägen zur Reliabilitätsmessung bilden den Kern dieser Arbeit. Das Ziel der Arbeit ist es, auf bestehende Wissensdefizite bezüglich der Signifikanz und Reliabilität von funktionellen Kernspindaten hinzuweisen und diese Defizite durch experimentelle Daten und Vorschläge zu Auswertestrategien zu vermindern.

Die konkreten Kernfragen, die in dieser Arbeit beantwortet werden sollen, sind dabei:

- Sind fMRT Daten für den Motorcortex und SMA unter standardisierten Bedingungen reliabel?
- Welches Verfahren/welcher Schwellenwert ist hinsichtlich der Reliabilität robust?

3. Methodik

In diesem Abschnitt wird die für die Durchführung dieser Arbeit verwendete Methodik beschrieben. Zunächst werden dabei die Probandenstichprobe und die Paradigmen beschrieben, und es wird auf einige mögliche Probleme bei der Durchführung der Paradigmen eingegangen. Anschliessend wird die Datenakquisition mit den Parametern der verwendeten Kernspin-Sequenz dargestellt. Es folgt die Darstellung und Erläuterung der Auswertungsschritte. Den Abschluss bildet ein kurzer Überblick über die zusätzlich verwendeten Softwarepakete, die zum einen der Versuchsdurchführung und zum anderen der Beschleunigung der Auswertung dienen.

3.1. *Probanden und Paradigmen*

Es wurden 15 gesunde rechtshändige Probanden (10 weibliche, 5 männliche, Durchschnittsalter 29.2 Jahre) untersucht. Die Händigkeit der Probanden wurde mittels des Edinburgh-Händigkeits-Fragebogens nach Oldfield (1971) erfasst. Die Probanden wurden schriftlich über die Zielstellung der Studie und die Risiken des Untersuchungsverfahrens aufgeklärt und konnten Fragen stellen, bevor sie schriftlich ihr Einverständnis gaben. Das gesamte Projekt wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität München genehmigt und folgt der Erklärung von Helsinki.

Vermeidbare Fehlerquellen während der Kernspinnmessung, wie zum Beispiel Bewegungsartefakte, wurden den Probanden erläutert und Möglichkeiten zu deren Vermeidung dargelegt. Die einzelnen motorischen Paradigmen (sie werden im Folgenden genauer erläutert) wurden vor der ersten Messung unter Aufsicht eingeübt. Um keine unerwünschten Aktivierungen wegen unbequemer Lagerung zu provozieren, wurden die Probanden sorgfältig und möglichst bequem gelagert, zum Beispiel mit einer Knieunterstützung zur Entlastung der Lendenwirbelsäule. Nach dem Aufsetzen eines kernspinkompatiblen Kopfhörers wurde der Kopf mit seitlichen Klemmen schmerzfrei fixiert. Ein zusätzlicher Pflasterstreifen auf der Stirn der Probanden diente der Selbstkontrolle zur Vermeidung von Seitwärts-Bewegungen.

Es wurden an 3 Tagen jeweils alle vier motorischen Paradigmen gemessen. In einem Durchgang wurden jeweils 2 Paradigmen ("Hand" / "Fuss" und "Mund" / "Zunge") gemeinsam gemessen. Das Paradigma "Fuss" wird in dieser Arbeit nicht weiter dargestellt, da die Daten zum Zeitpunkt des Entstehens dieser Arbeit nicht verfügbar waren. Die kombinierten Aktivierungen von je 2 Durchgängen wurden ausgewertet. Die Sitzungen fanden mit einem Abstand von 2 bis 16 Tagen (Durchschnitt: 5,7 Tage) statt. Innerhalb eines Durchgangs wurden jeweils 2 Paradigmen abwechselnd gemessen.

Bei allen Paradigmen wechselte sich eine aktive Phase mit einer Ruhephase von jeweils 20s Länge ab. In der aktiven Phase sollte dabei die jeweilige Aufgabe synchron zu einem auditiven Stimulus durchgeführt werden, während der Proband während der Ruhephase einfach still liegen sollte. Der auditive Stimulus war ein Ton mit einer Frequenz von 440 Hz und einer Länge von 40 ms, der alle 1500ms wiederholt wurde. Der Beginn und das Ende einer aktiven- oder Ruhephase wurde mittels akustischer Anweisungen ("Hand" / "Mund" / "Zunge" / "Stop") über einen kernspin- tauglichen Kopfhörer angekündigt.

Alle vier Paradigmen beinhalteten einfache motorische Aufgaben, die im Folgenden detaillierter beschrieben werden. Bei der Bedingung "Hand" wurden die Probanden instruiert, mit der dominanten Hand repetitiv die Finger zu beugen und zu strecken. Das Bilden einer Faust sollte dabei vermieden werden, um sensorisches Feedback zu minimieren. Der Arm lag während der gesamten Messung auf der Liege des Kernspintomographen auf und sollte während der Aufgabe nicht bewegt werden. Beim Paradigma "Mund" sollten die Lippen repetitiv bei leicht geöffnetem Mund zum sogenannten "Kussmund" synchron zum auditiven Stimulus gebildet werden, ohne dabei jedoch die Lippen ganz zu schliessen. Diese Einschränkung sollte ebenfalls das sensorische Feedback minimieren. Bei dem Paradigma "Zunge" sollte bei leicht geöffnetem Mund repetitiv die Zunge innerhalb der Mundhöhle von Backenzahn zu Backenzahn hin- und herbewegt werden. Die Berührung der Zunge mit dem Rachenraum sollte dabei minimal gehalten werden, um auch hier sensorisches Feedback zu vermeiden.

3.2. Datenakquisition

Die Messungen wurden mit einem NMR-Tomographen Siemens Vision 1,5 T mit der zirkular polarisierten Standard-Kopfspule durchgeführt. Die Positionierung der Probanden erfolgte mit 4 Localizer-Sequenzen in den drei Hauptschnitttrichtungen. Zur späteren Berechnung der Kontraste "Aktivierungsphase – Ruhephase" wurde eine T2*-gewichtete Echo-Planar-Sequenz verwendet. Alle 4 Sekunden wurde ein Scan des Gehirns aufgezeichnet; insgesamt wurden 130 Scans aufgenommen. Die ersten 5 Scans jedes Runs wurden verworfen, um eine T1-Sättigung ("Einschwingzeit" bzw. Minimierung von Relaxationseffekten) zu gewährleisten. Die Gesamtzahl der verwertbaren Scans eines Runs betrug also 125. Diese wurden durch einen externen Rechner getriggert, um ein exaktes Timing zu gewährleisten. Dieser Rechner verwendete dazu das Softwarepaket Presentation. Dieses wurde ebenfalls zur Darbietung der akustischen Stimuli eingesetzt.

Nach der Aufnahme des Localizers wurde die EPI-Sequenz an der AC-PC (anteriore commissur - posteriore commissur) Linie im Sagittal-Schnitt angelegt, um die funktionellen Bilder aufzunehmen. Dabei wurden die folgenden Parametern verwendet: TR(Repeat Time)=0.6ms; TE(Echo Time)=60ms; flip angle = 90°; FoV(Field of View) = 240mm. Das FoV wurde so platziert, dass der obere Schädel vollständig eingeschlossen war und individuell unterschiedlich so viel vom Kleinhirn wie möglich mit aufgenommen wurde. Dieses Vorgehen sollte Reflektionen während der Aufnahme minimieren. Die Matrix-Grösse betrug 64*64, wobei eine Aufnahme der gewählten 32 Schichten alle 4s, bei einer reinen Aufnahmezeit von 3.2s, angestossen wurde. Die Anatomie der einzelnen Probanden wurde mit einer hochauflösenden, sagital orientierten MPRage-Sequenz aufgenommen. Die Parameter dieser MP-Rage Aufnahme waren: TR=11.4ms; TE=4.4ms; flip angle=15°; shift=1.8mm, 1mm slice bei einer Matrixgrösse 256*256.

3.3. Auswertung mit SPM99

Die statistische Auswertung der mit dem Kernspintomographen gewonnenen Daten erfolgte mit dem Softwarepaket SPM99. Dieses Paket besteht aus einer Reihe von Skripten, die unter Matlab ausgeführt werden können, sowie einigen in C implementierten Routinen. Nach dem Durchlaufen einiger im Folgenden beschriebenen Auswertungsschritte erzeugt dieses Tool statistical parametric maps. Diese zeigen in farbkodierten "Karten" des Gehirns Wahrscheinlichkeiten einer signifikanten Durchblutungsänderung innerhalb des Gehirns in Abhängigkeit vom gewählten Schwellenwert an. Ein Volumenelement aus einer solchen SPM wird dabei als Voxel bezeichnet. Um die späteren Auswertungen die auf diesen Einzelvoxeln basierten zu erleichtern, wurden verschiedene VBA (Visual Basic for Applications) Skripte für Excel implementiert.

Die Zunahme der durch ein Paradigma angeregten funktionellen Durchblutung beträgt nur etwa 3-6% der Ruhedurchblutung. Um ein hinreichend gutes Signal-zu-Rausch Verhältnis zu erhalten, ist daher die Aufnahme einer grossen Anzahl von Bildern notwendig.

Der erste Schritt bei einer Auswertung mit SPM ist eine Bewegungskorrektur, da sich der jeweilige Proband oder Patient während der Aufnahmen niemals absolut bewegungslos im Tomographen aufhalten kann. Abweichungen, die eine Unschärfe in die Messung bringen, beginnen im Bereich von wenigen Millimetern und werden schon durch einfaches Schlucken oder Atmen erzeugt.

Der nächste Schritt in der Auswertung der Daten bestand in der Normalisierung der anatomischen Informationen der individuellen Probanden. Hierzu wurden die individuellen Hirne auf ein Normhirn abgebildet. Dieses Normhirn ist das sogenannte MNI-Template (Talairach et al. 1988), das einen Mittelwert aus über 200 Hirnen darstellt. Man kann sich diesen Vorgang als Strecken, Drehen und Stauchen der individuellen Hirne vorstellen, bis diese in das Normhirn "passen". Nach der Normalisierung ist ein automatisierter Vergleich der einzelnen Probanden möglich.

Wie oben beschrieben ist die Änderung der Durchblutung, also des BOLD-Signals, das bei einer funktionellen Messung aufgezeichnet wird, relativ zur normalen Hirndurchblutung sehr klein. Wegen der lebenserhaltenden Durchblutung des Hirns im "Ruhezustand" ist das Signal-zu-Rausch Verhältnis sehr schlecht. Um das Signal

zu verstärken wird eine räumliche Unschärfe hinzugefügt. Dieser Vorgang wird als "smoothing" bezeichnet.

Um die richtige Zuordnung der Bilder zur jeweiligen Aufgabe zu erhalten, wird eine sogenannte Design Matrix erzeugt. Diese enthält Informationen wie zum Beispiel: Die Bilder 1-5 gehören zur Bedingung "Ruhe", die Bilder 6-10 zur Bedingung "Hand" usw. Durch diesen Auswertungsschritt kann man alle während einer Messung aufgenommenen Bilder einem Paradigma (und Durchgang) zuweisen. Durch geeignete Subtraktion der Aktivität in den Ruhephasen von der Aktivität in einer aktiven Phase, kann man die interessierenden Aktivierungen berechnen. Nach Applikation eines Schwellenwertes werden die signifikanten Voxel in einer statistical parametric map farblich kodiert dargestellt. Durch geeignete Wahl der Bilder kann man sowohl die Einzelnen, als auch die kombinierten Durchgänge einer Messung betrachten.

Um die einzelnen Voxel der Probanden einer anatomischen Region zuzuordnen, wurde die SPM Erweiterung AAL (Automated Anatomical Labeling) von Tzourio-Mazoyer et. al (2002) verwendet. AAL ist in der Lage, in normalisierten Gehirnen anatomische Areale anhand einer Schablone bzw. eines Templates zu bestimmen. Hierzu werden die Koordinaten der einzelnen aktivierten Voxel aus den motorischen Messungen mit den Koordinaten der bekannten anatomischen Regionen der Schablone verglichen und entsprechend zugeordnet.

Aus den so gewonnenen Daten, konnte der Reliabilitätskoeffizient, wie in Rombouts et al. (1997) vorschlagen, nach der Formel $2 \cdot \text{gemeinsame Voxel aus Session A und B} / \text{Voxel aus Session A} + \text{Voxel aus Session B}$, wobei A und B zwei unterschiedliche Sessions sind, bzw. $3 \cdot \text{gemeinsame Voxel aus Session 1, 2 und 3} / \text{Voxel aus Session 1} + \text{Voxel aus Session 2} + \text{Voxel aus Session 3}$ gewonnen werden.

Für die Auswertungen im nächsten Abschnitt wurde die gemeinsame Aktivierung beider Läufe einer Sitzung verwendet. Da nicht alle Variablen normalverteilt waren, wurde zur Überprüfung von Gruppenunterschieden das verteilungsfreie Verfahren des Wilcoxon-Tests zur Signifikanzprüfung herangezogen.

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Datenauswertung in Form von vier möglichen Reliabilitätsmassen vorgestellt. Im Allgemeinen wurden die verschiedenen Reliabilitätsmasse bei vier Schwellenwerten betrachtet: $p=0.05$, $p=0.01$, $p=0.005$ und $p=0.001$. Die konkreten Werte der einzelnen Schwellen wurden so gewählt, das der in der Literatur übliche Wert von $p=0.05$ als gröbster ausgewählt wurde. Die drei Anderen sollen die Robustheit feinerer Schwellenwerte zeigen. Falls nur ein Schwellenwert anwendbar war, wurde der konventionelle Schwellenwert $p=0.05$ verwendet.

Für jede der anfangs vorgestellten drei Paradigmen - Hand, Mund und Zunge - wird dabei zunächst die reine Anzahl der aktivierten Voxel, der sogenannte Voxel Count, aufgeführt. Anschliessend werden die gemeinsamen Voxel beschrieben, also diejenigen, die in zwei oder drei Sitzungen aktiv waren. Anschliessend werden die Reliabilitätskoeffizient dargestellt. Diese stellen einen Zusammenhang her zwischen den gemeinsam aktivierten und allen aktivierten Voxeln in zwei bzw. drei Sitzungen. Dann wurde der Anteil aktivierter Voxel am Gesamtvolumen für alle Areale berechnet. Eine Scatterplot-Analyse bildet den Abschluss dieses Kapitels.

4.1. Voxel Count: Alle Voxel/gemeinsame Voxel

Der erste Teil der Datenauswertung beschreibt zunächst die quantitative Aktivierung, also die Anzahl der einzelnen Voxel, für die beschriebenen Areale bei vier Schwellenwerten für jede einzelne Sitzung. Anschliessend wird die Anzahl der gemeinsamen Voxel zwischen den Sitzungen, die durch einen Koordinatenvergleich ermittelt wurden, dargestellt.

4.1.1. Hand

Tabelle 1 zeigt die Mediane der aktivierten einzelnen Voxel für das Paradigma Hand. Signifikante Änderungen über die Sessions ergeben sich für alle vier Schwellenwerte für die bilaterale SMA von Session 1 auf 2 und 3, sowie für die Schwellenwerte $p=0.05$, $p=0.01$ und $p=0.001$ für den rechten postzentralen Gyrus für die Session 1 auf 3. Für den rechten präzentralen Gyrus sind die Änderungen beim Schwellenwert $p=0.01$ von Session 2 auf 3 und beim Schwellenwert $p=0.005$ von Session 1 auf 3 signifikant.

Es gibt eine starke Abnahme der Voxelanzahl sowohl über den Sitzungsverlauf als auch über den Schwellenwert. Dies lässt keine direkte Beurteilung der Reliabilität dieses Maßes bei diesem Paradigma zu. Auffällig ist die hohe Anzahl an aktivierten Voxeln für den linken Motorcortex im Vergleich zur SMA.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1	Präzentral	1060 / 231	870 / 143	844 / 117	775 / 72
	Postzentral	1356 / 460	1105 / 320	1004 / 289	766 / 215
	SMA	341 / 462	265 / 367	238 / 336	180 / 269
Session 2	Präzentral	982 / 145	828 / 76	775 / 52	670 / 15
	Postzentral	887 / 92	818 / 36	785 / 19	716 / 12
	SMA	166 / 136	101 / 73	85 / 46	47 / 13
Session 3	Präzentral	872 / 45	766 / 29	722 / 26	630 / 13
	Postzentral	794 / 170	622 / 95	571 / 53	481 / 16
	SMA	263 / 870	162 / 38	120 / 28	60 / 2

Tabelle 1 Hand: Median der Anzahl der Voxel

Tabelle 2 zeigt die Mediane der gemeinsamen Voxel für das Paradigma Hand. Änderungen über die Schwellenwerte sind für alle Kombinationen der gemeinsamen Voxel signifikant.

Ebenso wie auf Einzelvoxel-Ebene ist die Anzahl der gemeinsamen Voxel für den linken Motorcortex am höchsten. Im Vergleich der Anzahl der gemeinsamen Voxel zur Anzahl der einzelnen Voxel nimmt die Aktivierung im linken Motorcortex gegenüber der linken SMA wesentlich stärker ab.

	p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
--	--------	--------	---------	---------

		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	615 / 21	515 / 7	485 / 6	433 / 0
	Postzentral	798 / 28	693 / 20	653 / 16	537 / 4
	SMA	137 / 79	92 / 46	77 / 30	46 / 12
Session 2 und 3	Präzentral	549 / 19	467 / 12	447 / 8	401 / 1
	Postzentral	429 / 9	362 / 0	344 / 0	318 / 0
	SMA	101 / 41	51 / 12	41 / 5	19 / 0
Session 3 und 1	Präzentral	685 / 39	598 / 15	567 / 9	485 / 4
	Postzentral	626 / 57	447 / 22	395 / 5	302 / 0
	SMA	143 / 96	84 / 38	66 / 24	36 / 0
Alle Sessions	Präzentral	527 / 14	435 / 6	411 / 2	356 / 0
	Postzentral	422 / 9	317 / 0	302 / 0	272 / 0
	SMA	79 / 37	50 / 12	39 / 4	19 / 0

Tabelle 2 Hand: Median der Anzahl der gemeinsamen Voxel

4.1.2. Mund

Tabelle 3 zeigt die Mediane der einzelnen aktivierten Voxel für das Paradigma Mund. Signifikante Änderungen über die Sessions ergeben sich für alle Schwellenwerte für alle bilateralen Areale von der Session 1 auf 2 und 3.

Im Gegensatz zu den Daten des Paradigmas Mund ist der Einfluss des Schwellenwertes auf die einzelnen Voxel recht hoch. Der Sitzungsverlauf zeigt auch hier für die meisten Fälle eine generelle Abnahme der Voxelanzahl.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1	Präzentral	502 / 522	327 / 369	295 / 335	171 / 238
	Postzentral	538 / 346	377 / 184	324 / 153	223 / 122
	SMA	327 / 420	228 / 237	197 / 194	131 / 134
Session 2	Präzentral	169 / 187	123 / 120	107 / 97	68 / 59
	Postzentral	244 / 116	164 / 79	146 / 59	109 / 33
	SMA	76 / 52	35 / 19	21 / 13	6 / 3
Session 3	Präzentral	76 / 174	38 / 94	26 / 79	12 / 40
	Postzentral	245 / 151	121 / 72	102 / 63	55 / 39
	SMA	66 / 33	16 / 0	9 / 0	2 / 0

Tabelle 3 Mund: Median der Anzahl der Voxel

Tabelle 4 zeigt die Mediane der gemeinsamen Voxel für das Paradigma Hand. Die Änderungen über die Schwellenwerte sind für die Sessions 1 und 2, sowie für die Sessions 1 und 3 alle signifikant. Für die Sessions 2 und 3 sind die Änderungen der rechten SMA von $p=0.01$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, sowie von $p=0.005$ auf $p=0.001$ nicht signifikant. Für die linke SMA ergibt sich in derselben Sessionkombination keine Signifikanz für die Schwellenwerte $p=0.005$ auf $p=0.001$. Alle anderen Änderungen bei den Sessions 2 und 3 sind signifikant. Für die Kombination aller Sessions ergibt sich für die bilaterale SMA beim Schwellenwert $p=0.01$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, sowie von $p=0.005$ auf $p=0.001$ als einzige Änderung keine Signifikanz.

Der Vergleich der einzelnen Sitzungen zeigt genau wie beim Paradigma Hand eine Abnahme der Anzahl gemeinsam aktivierter Voxel. Bei diesem Paradigma zeigt sich sogar der extreme Fall, dass überhaupt keine gemeinsamen Voxel existieren.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	114 / 147	72 / 85	62 / 80	35 / 51
	Postzentral	223 / 79	142 / 37	104 / 32	71 / 24
	SMA	33 / 47	5 / 12	1 / 4	0 / 0
Session 2 und 3	Präzentral	31 / 46	13 / 19	5 / 14	0 / 0
	Postzentral	110 / 18	54 / 3	37 / 0	17 / 0
	SMA	4 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Session 3 und 1	Präzentral	38 / 105	17 / 71	8 / 53	1 / 3
	Postzentral	115 / 59	65 / 26	54 / 13	20 / 1
	SMA	10 / 4	4 / 0	2 / 0	1 / 0
Alle Sessions	Präzentral	20 / 39	5 / 10	2 / 3	0 / 0
	Postzentral	88 / 17	45 / 3	35 / 0	10 / 0
	SMA	3 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0

Tabelle 4 Mund: Median der Anzahl der gemeinsamen Voxel

4.1.3. Zunge

Tabelle 5 zeigt die Mediane der einzelnen aktivierten Voxel für das Paradigma Zunge. Für die Zunge sind die Änderungen über die Sessions für alle Schwellenwerte und Areale von Session 1 auf 2 und 3 signifikant, nicht jedoch von Session 2 auf 3.

Die Anzahl der einzelnen Voxel für das Paradigma Mund ist im direkten Vergleich zu den anderen Paradigmen am höchsten. Auch hier ist ein starker Einfluss der Messzeitpunkte zu erkennen. Der Schwellenwert spielt bei diesem Paradigma keine so grosse Rolle wie noch beim Paradigma Mund.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1	Präzentral	2240 / 1708	1827 / 1424	1699 / 1358	1385 / 1216
	Postzentral	2114 / 1476	1720 / 1200	1615 / 1118	1442 / 972
	SMA	1343 / 1484	1089 / 1213	971 / 1124	756 / 909
Session 2	Präzentral	1333 / 1105	1066 / 960	983 / 822	810 / 546
	Postzentral	1399 / 940	1284 / 761	1242 / 690	954 / 604
	SMA	755 / 655	551 / 428	467 / 368	347 / 250
Session 3	Präzentral	1095 / 887	888 / 725	773 / 674	600 / 545
	Postzentral	1503 / 746	1328 / 692	1266 / 677	1152 / 636
	SMA	799 / 604	605 / 397	527 / 339	342 / 208

Tabelle 5 Zunge: Median der Anzahl der Voxel

Tabelle 6 zeigt die Mediane der gemeinsam aktivierten Voxel für das Paradigma Zunge. Die Änderungen über die Schwellenwerte sind für alle aufgeführten Kombinationen der gemeinsamen Voxel signifikant.

Durch die hohe Anzahl der einzelnen Voxel kommt es in diesem Fall nicht zu einem Verschwinden der Aktivierung beim Vergleich der Sitzungen.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	1161 / 939	913 / 645	833 / 539	735 / 416
	Postzentral	1335 / 827	1140 / 721	998 / 679	868 / 594
	SMA	561 / 469	362 / 352	291 / 308	182 / 201
Session 2 und 3	Präzentral	796 / 582	656 / 477	581 / 443	423 / 358
	Postzentral	1091 / 603	912 / 490	835 / 455	670 / 404
	SMA	268 / 270	191 / 160	158 / 123	79 / 50
Session 3 und 1	Präzentral	810 / 754	686 / 633	646 / 583	455 / 429
	Postzentral	1253 / 724	1131 / 609	1089 / 589	841 / 516
	SMA	540 / 402	366 / 288	306 / 252	190 / 155
Alle Sessions	Präzentral	687 / 578	511 / 475	458 / 436	358 / 300
	Postzentral	1076 / 568	897 / 474	820 / 455	558 / 404
	SMA	262 / 256	159 / 129	113 / 95	65 / 48

Tabelle 6 Zunge: Median der Anzahl der gemeinsamen Voxel

4.2. Reliabilitätskoeffizienten

In diesem Abschnitt werden die Reliabilitätskoeffizienten für die einzelnen Modalitäten betrachtet. Dieser Koeffizient stellt den Zusammenhang zwischen den absoluten und den gemeinsamen Aktivierungen her. Der Wertebereich reicht dabei von 0 für überhaupt keine Reliabilität bis hin zu 1 für vollständige Reliabilität.

4.2.1. Hand

Tabelle 7 zeigt die Mediane der Reliabilitätskoeffizienten für das Paradigma Hand. Signifikante Änderungen über die Schwellenwerte ergeben sich für die Sessions 1 und 2 für den bilateralen postzentralen Gyrus, die bilaterale SMA und den rechten präzentralen Gyrus für die Schwellenwerte p=0.05 auf p=0.01 und p=0.001, sowie von p=0.01 und p=0.005 auf p=0.001. Für die Sessions 1 und 3 sind ausser für den rechten postzentralen Gyrus von p=0.01 auf p=0.005 und p=0.001, sowie p=0.005 auf p=0.001 alle anderen Änderungen über die Schwellenwerte aller Areale

signifikant. Für die Sessions 2 und 3 sind die Änderungen der Reliabilitätskoeffizienten für den linken präzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf $p=0.01$, $p=0.005$ und $p=0.001$ sowie für den linken postzentralen Gyrus, den rechten postzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf $p=0.01$ und $p=0.005$ sowie die bilaterale SMA signifikant. Für die Koeffizienten aller drei Sitzungen sind alle Änderungen über die Schwellenwerte des linken präzentralen Gyrus, des rechten präzentralen Gyrus von $p=0.005$ auf $p=0.01$, $p=0.005$ und $p=0.001$, sowie von $p=0.01$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, für den linken postzentralen Gyrus ebenfalls alle, für den rechten postzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf $p=0.01$, für die linke SMA von $p=0.05$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, von $p=0.01$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$ und von $p=0.005$ auf $p=0.001$ und die für rechte SMA auch alle signifikant.

Die Aussagekraft der absoluten Voxelanzahl ist begrenzt, da die sinkende absolute Anzahl eine schlechte Reliabilität vermuten lässt. Dieses Problem wird beim Reliabilitätskoeffizienten abgefangen, so dass eine bessere Vergleichbarkeit gegeben ist.

Der Reliabilitätskoeffizient für den linken präzentralen Gyrus beim Paradigma Hand ist im Verhältnis zu den anderen Paradigmen sehr hoch. Der Einfluss der verschiedenen Schwellenwerte auf den Reliabilitätskoeffizienten ist sehr klein. Die einzelnen Voxel und der Vergleich der Sitzungen auf gemeinsame Voxel hat gezeigt, dass die Abnahme über die Sitzungen teils dramatisch ist. Somit hat der Reliabilitätskoeffizient über alle drei Sitzungen wohl die höchste Aussagekraft, da hier der Einfluss des Rauschens am niedrigsten ist.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	0.735 / 0.288	0.768 / 0.2	0.764 / 0.293	0.761 / 0.278
	Postzentral	0.753 / 0.248	0.711 / 0.136	0.695 / 0.233	0.657 / 0.16
	SMA	0.48 / 0.265	0.414 / 0.328	0.393 / 0.279	0.378 / 0.172
Session 2 und 3	Präzentral	0.746 / 0.129	0.735 / 0.228	0.708 / 0.212	0.721 / 0.216
	Postzentral	0.62 / 0.237	0.598 / 0.22	0.588 / 0.18	0.574 / 0.174
	SMA	0.487 / 0.264	0.433 / 0.145	0.42 / 0.125	0.355 / 0.082
Session 3 und 1	Präzentral	0.765 / 0.12	0.716 / 0.06	0.693 / 0.095	0.65 / 0.082
	Postzentral	0.584 / 0.302	0.552 / 0.221	0.551 / 0.239	0.579 / 0.197
	SMA	0.537 / 0.205	0.503 / 0.095	0.481 / 0.053	0.4 / 0.003
Alle Sessions	Präzentral	0.622 / 0.035	0.615 / 0.45	0.617 / 0.032	0.616 / 0.021
	Postzentral	0.469 / 0.126	0.456 / 0.107	0.448 / 0.09	0.429 / 0.074
	SMA	0.357 / 0.12	0.379 / 0.067	0.278 / 0.038	0.218 / 0.003

Tabelle 7 Hand: Median der Reliabilitätskoeffizienten

4.2.2. Mund

Tabelle 8 zeigt die Mediane der Reliabilitätskoeffizienten für das Paradigma Mund. Die Änderungen über die Schwellenwerte sind bei den Session 1 und 2 für den bilateralen präzentralen Gyrus, für die bilaterale SMA und für den linken postzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf $p=0.001$ und von $p=0.01$ auf $p=0.001$ signifikant. Für die Sessions 1 und 3 sind die Änderungen für den bilateralen präzentralen Gyrus, den linken postzentralen Gyrus, den rechten postzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf alle kleineren, sowie von $p=0.01$ auf $p=0.001$ und von $p=0.005$ auf $p=0.001$, für die linke SMA, für die rechte SMA von $p=0.05$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, sowie von $p=0.01$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, sowie von $p=0.005$ auf $p=0.001$ signifikant. Bei den Sessions 2 und 3 sind die Änderungen beim linken präzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf alle kleineren, für alle Änderungen des rechten präzentralen und des linken postzentralen Gyrus, für den rechten postzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf alle kleineren, von $p=0.01$ auf alle kleineren, für die linke SMA von $p=0.05$ und $p=0.01$ auf $p=0.001$ und für die rechte SMA von $p=0.05$ auf alle kleineren signifikant. Die Änderungen der Reliabilitätskoeffizienten aller drei Sitzungen über den Schwellenwert sind für den präzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf alle kleineren, von $p=0.01$ auf $p=0.005$, für den rechten präzentralen Gyrus von $p=0.05$ auf alle kleineren, von $p=0.01$ auf $p=0.001$, von $p=0.001$ auf $p=0.005$ auf $p=0.001$, für den bilateralen postzentralen Gyrus für alle Schwellenwerte, für die bilaterale SMA von $p=0.05$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, für die rechte SMA zusätzlich noch von $p=0.05$ auf $p=0.01$ signifikant.

Die sich ergebenden Werte für das Paradigma Mund sind unabhängig vom Schwellenwert extrem niedrig. In einem solchen Fall kann von Reliabilität nicht mehr gesprochen werden.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	0.382 / 0.516	0.319 / 0.366	0.293 / 0.27	0.248 / 0.183
	Postzentral	0.53 / 0.541	0.519 / 0.509	0.492 / 0.483	0.457 / 0.583
	SMA	0.189 / 0.251	0.116 / 0.142	0.052 / 0.161	0.004 / 0.136
Session 2 und 3	Präzentral	0.328 / 0.32	0.149 / 0.289	0.077 / 0.271	0.01 / 0.066
	Postzentral	0.521 / 0.305	0.372 / 0.12	0.297 / 0	0.22 / 0
	SMA	0.034 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Session 3 und 1	Präzentral	0.2 / 0.207	0.178 / 0.132	0.096 / 0.1	0.007 / 0.057
	Postzentral	0.372 / 0.35	0.292 / 0.157	0.21 / 0.048	0.115 / 0.005
	SMA	0.089 / 0.013	0.167 / 0.026	0.154 / 0.038	0.037 / 0
Alle Sessions	Präzentral	0.149 / 0.177	0.057 / 0.087	0.025 / 0.03	0 / 0
	Postzentral	0.238 / 0.062	0.143 / 0.014	0.12 / 0	0.075 / 0
	SMA	0.009 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0

Tabelle 8 Mund: Median der Reliabilitätskoeffizienten

4.2.3. Zunge

Tabelle 9 zeigt die Mediane der Reliabilitätskoeffizienten für das Paradigma Zunge. Die Änderungen der Reliabilitätskoeffizienten über die Schwellenwerte für die Sitzungen 1 und 2 sind für den linken präzentralen Gyrus außer für p=0.01 auf p=0.005 alle signifikant. Für den rechten präzentralen Gyrus und die bilaterale SMA sind alle, für den bilateralen postzentralen Gyrus keine Änderungen für die Reliabilitätskoeffizienten der Sitzungen 1 und 2 signifikant. Alle Änderungen für die Sitzungen 1 und 3 über die Schwellenwerte sind für den bilateralen präzentralen Gyrus, für den linken postzentralen Gyrus und die bilaterale SMA über die Schwellenwerte signifikant. Die Änderung der Reliabilitätskoeffizienten über die Schwellenwerte für die Sitzungen 2 und 3 sind für den linken präzentralen Gyrus von p=0.05 auf alle kleineren, für den rechten präzentralen Gyrus von p=0.05 auf alle kleineren, sowie für p=0.01 und p=0.005 auf p=0.001, und für alle Schwellenwerte der bilateralen SMA signifikant. Die Änderungen der Reliabilitätskoeffizienten über die Schwellenwerte für alle drei Sitzungen sind für den linken präzentralen Gyrus von p=0.05 auf alle kleineren und von p=0.01 auf alle kleineren, für den rechten

präzentralen Gyrus und die linke SMA für alle Schwellenwerte und für die rechte SMA von $p=0.05$ auf $p=0.005$ und $p=0.001$, sowie für $p=0.01$ auf alle kleineren und für $p=0.005$ auf $p=0.001$ signifikant.

Die Werte des Reliabilitätskoeffizienten für das Paradigma Zunge sind, ähnlich wie beim Paradigma Hand, recht hoch. Der Einfluss des Schwellenwertes ist sehr klein. Trotz der höchsten Anzahl aktivierter Voxel und gemeinsamer Voxel, verglichen mit den anderen Paradigmen, ist der Reliabilitätskoeffizient nicht der höchste. Dies verstärkt den Eindruck der höheren Aussagekraft dieses Masses im Vergleich zu den einzelnen und gemeinsamen Voxeln.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	0.752 / 0.717	0.69 / 0.683	0.699 / 0.658	0.693 / 0.625
	Postzentral	0.743 / 0.69	0.741 / 0.677	0.738 / 0.672	0.734 / 0.507
	SMA	0.641 / 0.623	0.603 / 0.507	0.588 / 0.465	0.535 / 0.658
Session 2 und 3	Präzentral	0.675 / 0.643	0.668 / 0.606	0.658 / 0.589	0.63 / 0.575
	Postzentral	0.75 / 0.637	0.719 / 0.621	0.699 / 0.629	0.689 / 0.638
	SMA	0.439 / 0.482	0.411 / 0.384	0.385 / 0.345	0.328 / 0.252
Session 3 und 1	Präzentral	0.599 / 0.606	0.577 / 0.574	0.576 / 0.578	0.582 / 0.455
	Postzentral	0.693 / 0.476	0.681 / 0.454	0.656 / 0.463	0.607 / 0.47
	SMA	0.488 / 0.569	0.453 / 0.46	0.43 / 0.401	0.357 / 0.256
Alle Sessions	Präzentral	0.459 / 0.544	0.42 / 0.495	0.421 / 0.466	0.425 / 0.425
	Postzentral	0.513 / 0.437	0.518 / 0.415	0.519 / 0.415	0.466 / 0.45
	SMA	0.329 / 0.312	0.277 / 0.249	0.14 / 0.224	0.101 / 0.187

Tabelle 9 Zunge: Median der Reliabilitätskoeffizienten

4.3. Aktivierter Anteil am Volumen der Region

In diesem Abschnitt wird die Anzahl der aktivierten Voxel in Beziehung zur maximal möglichen Voxelanzahl in einer Region gesetzt. Dieser aktivierte Anteil am Volumen einer Region wird als prozentuale Angabe aufgelistet. Bei einem Anteil von 100% entspricht das 3526 Voxel für den linken präzentralen Gyrus, 3381 Voxel für den rechten präzentralen Gyrus, 3892 Voxel für den linken postzentralen Gyrus, 3823 Voxel für den rechten postzentralen Gyrus, 2147 Voxel für die linke SMA und 2371 Voxel für die rechte SMA. Die Änderungen beim Anteil aktivierter Voxel am

gesamten Volumen verhalten sich genau wie die Aktivierungen der jeweiligen Einzelvoxel bzw. der gemeinsamen Voxel. Die betreffenden Signifikanzen werden der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

4.3.1. Hand

Tabelle 10 zeigt die Mediane des Anteils aktivierter einzelner Voxel für das Paradigma Hand. Signifikante Änderungen über die Sessions ergeben sich für alle vier Schwellenwerte für die bilaterale SMA von Session 1 auf 2 und 3, sowie für die Schwellenwerte $p=0.05$, $p=0.01$ und $p=0.001$ für den rechten postzentralen Gyrus für die Session 1 auf 3. Für den rechten präzentralen Gyrus sind die Änderungen beim Schwellenwert $p=0.01$ von Session 2 auf 3 und beim Schwellenwert $p=0.005$ von Session 1 auf 3 signifikant.

Dieses Reliabilitätsmaß zeigt, dass trotz Abnahme der Voxel über die Sitzungen noch etwa 20-25% der Fläche des linken Motorcortex beim größten Schwellenwert aktiviert bleiben. Für die numerische kleineren Schwellenwerte sinkt dieser Wert auf 18-12%.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1	Präzentral	30.1 / 6.8	24.7 / 4.2	23.9 / 3.5	22 / 2.1
	Postzentral	34.8 / 12	28.4 / 8.4	25.8 / 7.6	19.7 / 5.6
	SMA	15.9 / 19.4	12.3 / 15.4	11.1 / 14.2	8.4 / 11.3
Session 2	Präzentral	27.9 / 4.3	23.5 / 2.2	22 / 1.5	19 / 0.4
	Postzentral	22.8 / 2.4	21 / 1	20.2 / 0.5	18.4 / 0.3
	SMA	7.7 / 5.7	4.7 / 3.1	4 / 1.9	2.2 / 0.5
Session 3	Präzentral	24.7 / 1.3	21.7 / 0.9	20.5 / 0.8	17.9 / 0.4
	Postzentral	20.4 / 4.4	16 / 2.5	14.7 / 1.4	12.4 / 0.4
	SMA	12.3 / 4	7.5 / 1.6	5.6 / 1.2	2.8 / 0.1

Tabelle 10 Hand: prozentualer Anteil aktivierter Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl

Tabelle 11 zeigt die Mediane des Anteils aktivierter gemeinsamer Voxel für das Paradigma Hand. Änderungen über die Schwellenwerte sind für alle Kombinationen der gemeinsamen Voxel signifikant.

Es zeigt sich auch hier die charakteristische Abnahme der Werte beim Vergleich der gemeinsamen Voxel aus drei Sitzungen. Der Einfluss des Schwellenwertes ist bei diesem Reliabilitätsmass höher als beim Reliabilitätskoeffizienten.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	17.4 / 0.6	14.6 / 0.2	13.8 / 0.2	12.3 / 0
	Postzentral	20.5 / 0.7	17.8 / 0.5	16.8 / 0.4	13.8 / 0.1
	SMA	6.4 / 3.3	4.3 / 1.9	3.6 / 1.3	2.1 / 0.5
Session 2 und 3	Präzentral	15.6 / 0.6	13.2 / 0.4	12.7 / 0.3	11.4 / 0
	Postzentral	11 / 0.2	9.3 / 0	8.8 / 0	8.2 / 0
	SMA	4.7 / 1.7	2.4 / 0.5	1.9 / 0.2	0.9 / 0
Session 3 und 1	Präzentral	19.4 / 1.2	17 / 0.4	16.1 / 0.3	13.8 / 0.1
	Postzentral	16.1 / 1.5	11.5 / 0.6	10.2 / 0.1	7.8 / 0
	SMA	6.7 / 4.1	3.9 / 1.6	3.1 / 1	1.7 / 0
Alle Sessions	Präzentral	15 / 0.4	12.3 / 0.2	11.7 / 0.1	10.1 / 0
	Postzentral	10.9 / 0.2	8.2 / 0	7.8 / 0	7 / 0
	SMA	3.7 / 1.6	2.3 / 0.5	1.8 / 0.2	0.9 / 0

Tabelle 11 Hand: prozentualer Anteil der gemeinsam aktivierten Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl

4.3.2. Mund

Tabelle 12 zeigt die Mediane des Anteils aktivierter einzelner Voxel am jeweiligen Areal für das Paradigma Mund. Signifikante Änderungen über die Sessions ergeben sich für alle Schwellenwerte für alle bilateralen Areale von der Session 1 auf 2 und 3. Wie schon die niedrige Anzahl der Einzelvoxel erwarten lässt, sind bei diesem Paradigma die Werte dieses Reliabilitätsmasses sehr klein. Der Einfluß des Schwellenwertes ist hoch.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1	Präzentral	14.2 / 15.4	9.3 / 10.9	8.4 / 9.9	4.9 / 7
	Postzentral	13.8 / 9.1	9.7 / 4.8	8.3 / 4	5.7 / 3.2
	SMA	15.2 / 17.7	10.6 / 10	9.2 / 8.2	6.1 / 5.7
Session 2	Präzentral	4.8 / 5.5	3.5 / 3.5	3 / 2.9	2 / 1.7
	Postzentral	6.3 / 3	4.2 / 2.1	3.8 / 1.5	2.8 / 0.9
	SMA	3.5 / 2.2	1.6 / 0.8	1 / 0.6	0.3 / 0.1
Session 3	Präzentral	2.2 / 5.2	1.1 / 2.8	1 / 2.3	0.3 / 1.2
	Postzentral	6.3 / 4	3.1 / 1.9	2.6 / 1.7	1.4 / 1
	SMA	3.1 / 1.4	0.7 / 0	0.4 / 0	0.1 / 0

Tabelle 12 Mund: prozentualer Anteil aktivierter Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl

Tabelle 13 zeigt die Mediane des Anteils aktivierter gemeinsamer Voxel für das Paradigma Mund. Signifikante Änderungen über die Sessions ergeben sich für alle Schwellenwerte für alle bilateralen Areale von der Session 1 auf 2 und 3.

Die Werte für die gemeinsamen Sitzungen sind ebenfalls sehr niedrig und erreichen öfters den Wert 0.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	3.2 / 4.4	2 / 2.5	1.8 / 2.4	1 / 1.5
	Postzentral	5.7 / 2.1	3.7 / 1	2.7 / 0.8	1.8 / 0.6
	SMA	1.5 / 2	0.2 / 0.5	0.1 / 0.2	0 / 0
Session 2 und 3	Präzentral	0.9 / 1.4	0.4 / 0.6	0.1 / 0.4	0 / 0
	Postzentral	2.8 / 0.5	1.4 / 0.1	1 / 0	0.4 / 0
	SMA	0.2 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Session 3 und 1	Präzentral	1.1 / 3.1	0.5 / 2.1	0.2 / 1.6	0 / 0.1
	Postzentral	3 / 1.5	1.7 / 0.7	1.4 / 0.3	0.5 / 0
	SMA	0.5 / 0.2	0.2 / 0	0.1 / 0	0.1 / 0
Alle Sessions	Präzentral	0.6 / 1.2	0.1 / 0.3	0.1 / 0.1	0 / 0
	Postzentral	2.3 / 0.5	1.2 / 0.1	0.9 / 0	0.3 / 0
	SMA	0.1 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0

Tabelle 13 Mund: prozentualer Anteil der gemeinsam aktivierten Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl

4.3.3. Zunge

Tabelle 14 zeigt die Mediane des Anteils aktivierter einzelner Voxel am jeweiligen Areal für das Paradigma Zunge. Für die Zunge sind die Änderungen über die Sessions für alle Schwellenwerte und Areale von Session 1 auf 2 und 3 signifikant, nicht jedoch von Session 2 auf 3.

Das Paradigma Zunge hat bei diesem Reliabilitätsmass die höchsten Werte. Dies steht im klaren Zusammenhang zur hohen Anzahl der Einzelvoxelaktivierungen. Der Schwellenwert hat auch hier wieder einen kleineren Einfluss auf die Resultate als beim vorherigen Paradigma Mund.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1	Präzentral	63.5 / 50.5	51.9 / 42.1	48.2 / 40.2	39.3 / 36
	Postzentral	54.3 / 38.6	44.2 / 31.4	37.1 / 29.2	35.9 / 25.4
	SMA	62.6 / 62.6	50.7 / 51.2	45.2 / 47.4	35.2 / 38.3
Session 2	Präzentral	37.8 / 32.7	30.2 / 28.4	27.9 / 24.3	23 / 16.1
	Postzentral	35.9 / 24.6	32.9 / 19.9	31.9 / 18.1	24.5 / 15.8
	SMA	35.2 / 27.6	25.7 / 18.1	21.8 / 15.5	16.2 / 10.5
Session 3	Präzentral	31.1 / 26.2	25.2 / 21.4	21.9 / 19.9	17 / 16.1
	Postzentral	38.6 / 19.5	34.1 / 18.1	32.5 / 17.7	29.6 / 16.6
	SMA	37.2 / 25.5	28.2 / 16.7	24.6 / 14.3	15.9 / 8.8

Tabelle 14 Zunge: prozentualer Anteil aktivierter Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl

Tabelle 13 zeigt die Mediane des Anteils aktivierter gemeinsamer Voxel für das Paradigma Mund. Die Änderungen über die Schwellenwerte sind für alle aufgeführten Kombinationen der gemeinsamen Voxel signifikant.

Im Vergleich mit dem Paradigma Hand zeigt dieses Paradigma noch bessere Werte als das Paradigma Hand. Diese sind natürlich auf die Einzelvoxelaktivierungen zurückzuführen. Der Einfluss des Schwellenwertes auf die Ergebnisse ist höher als beim Paradigma Hand.

		p=0.05	p=0.01	p=0.005	p=0.001
		Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts	Links / Rechts
Session 1 und 2	Präzentral	32.9 / 27.8	25.9 / 19.1	23.6 / 15.9	20.9 / 12.3
	Postzentral	34.3 / 21.6	29.3 / 18.9	25.6 / 17.8	22.3 / 15.5
	SMA	26.1 / 19.8	16.9 / 14.9	13.6 / 13	8.5 / 8.5
Session 2 und 3	Präzentral	22.6 / 17.2	18.6 / 14.1	16.5 / 13.1	12 / 10.6
	Postzentral	28 / 15.8	23.4 / 12.8	21.5 / 11.9	17.2 / 10.6
	SMA	12.5 / 11.4	8.9 / 6.8	7.4 / 5.2	3.7 / 2.1
Session 3 und 1	Präzentral	23 / 22.3	19.5 / 18.7	18.3 / 17.2	12.9 / 12.7
	Postzentral	32.2 / 18.9	29 / 15.9	28 / 15.4	21.6 / 13.5
	SMA	25.2 / 17	17.1 / 12.2	14.2 / 10.6	8.9 / 6.5
Alle Sessions	Präzentral	19.5 / 17.1	14.5 / 14.1	13 / 12.9	10.2 / 8.9
	Postzentral	27.7 / 14.9	23.1 / 13.4	21.1 / 11.9	14.3 / 10.6
	SMA	12.2 / 10.8	7.4 / 5.4	5.2 / 4	3 / 2

Tabelle 15 Zunge: prozentualer Anteil der gemeinsam aktivierten Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl

4.4. Scatterplot-Analyse

Die hier dargestellte Durchführung einer Scatterplot-Analyse ist dadurch motiviert, dass auch die Verwendung von variablen Schwellen keine Antwort auf die Frage geben kann, ob die signifikanten Voxel einer ersten Sitzung diejenigen sind, die in einer zwei Sitzung reproduzierbar sind, da die Verteilung der einzelnen T-Werte unbekannt ist.

In der Scatterplot-Analyse werden alle positiven T-Werte der einzelnen Voxel zweier Sitzungen (in diesem Falle die Sitzung 1 gegen Sitzung 3) gegeneinander aufgetragen. In den Abbildungen 3 und 4 sind die jeweiligen Schwellenwerte für diese beiden Sitzungen mit T_{thresh1} bzw. T_{thresh2} bezeichnet. Theoretisch sind zwei mögliche Verteilungsformen denkbar. Wenn keine Korrelation zwischen den T-Werten der beiden Sitzungen bestünde, ergäbe sich eine Verteilung wie in Abbildung 3 dargestellt. Die Quadranten I und II enthalten in dieser theoretischen Verteilung die Voxel die in der ersten Sitzung signifikant aktiviert waren; die Quadranten I und IV enthalten diejenigen Voxel die der zweiten Sitzung signifikant aktiviert waren. Quadrant I enthält demzufolge die Voxel die in beiden Sitzungen signifikant aktiviert waren, d.h. die in dieser Arbeit als die gemeinsamen bezeichnet werden. Da aber keine Korrelation zwischen den T-Werten der beiden Sitzungen besteht, besagt der

T-Wert eines Voxels, d.h. seine Signifikanz, nichts über dessen Reproduzierbarkeit. Besteht aber eine Korrelation zwischen den T-Werten, so ändert sich die Form der Verteilung wie in Abbildung 4.

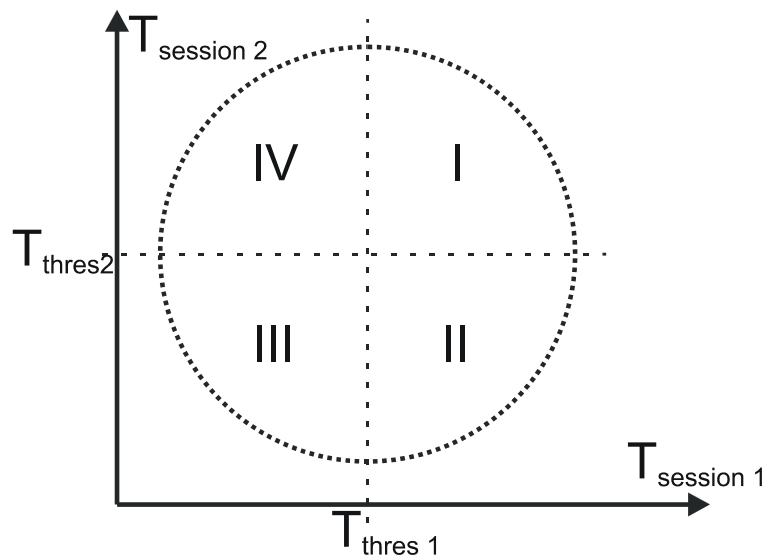


Abbildung 3 Theoretische Abbildung - Scatterplot-Analyse

Würde es aber eine Korrelation geben, so würde sich die Verteilung der T-Werte, wie in Abbildung 4 dargestellt, verändern. Es kann nun empirisch für die erste Sitzung ein Wert T_{sig1} ermittelt werden, so dass es kein Voxel gibt das größer als T_{sig1} aber kleiner als T_{thres2} ist. Voxel mit T-Werten größer als T_{sig1} (schraffierter Bereich) sind daher in Sitzung 2 garantiert reproduzierbar.

Diese Darstellung verbindet also eine Aussage über die Reliabilität, in diesem Fall über die Reproduzierbarkeit, mit der Signifikanz, da die reproduzierbaren Voxel diejenigen sind, die die höchsten T-Werte aufweisen.

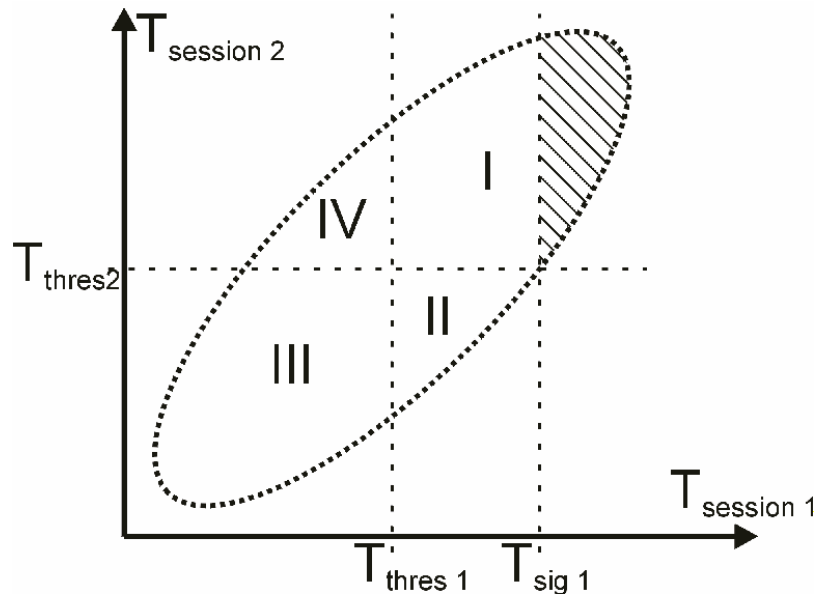


Abbildung 4: Scatterplot-Analyse: Theoretische Bereiche

4.4.1. Hand

Die Scatterplot-Analyse für das Paradigma Hand zeigt, dass es für beide Seiten und alle Areale Voxel gibt, die einen Zusammenhang zwischen Signifikanz und Reproduzierbarkeit aufweisen. In diesem Fall sind die hochsignifikanten Voxel also reproduzierbar. Dies ist allerdings für die linksseitigen Voxel wesentlich ausgeprägter. Abbildung 4 zeigt die entsprechenden Verteilungen. Die vertikalen Markierungen entsprechen den Werten $T_{\text{thres } 1}$ und $T_{\text{sig } 1}$ aus der obigen Erklärung dieser Darstellungsform.

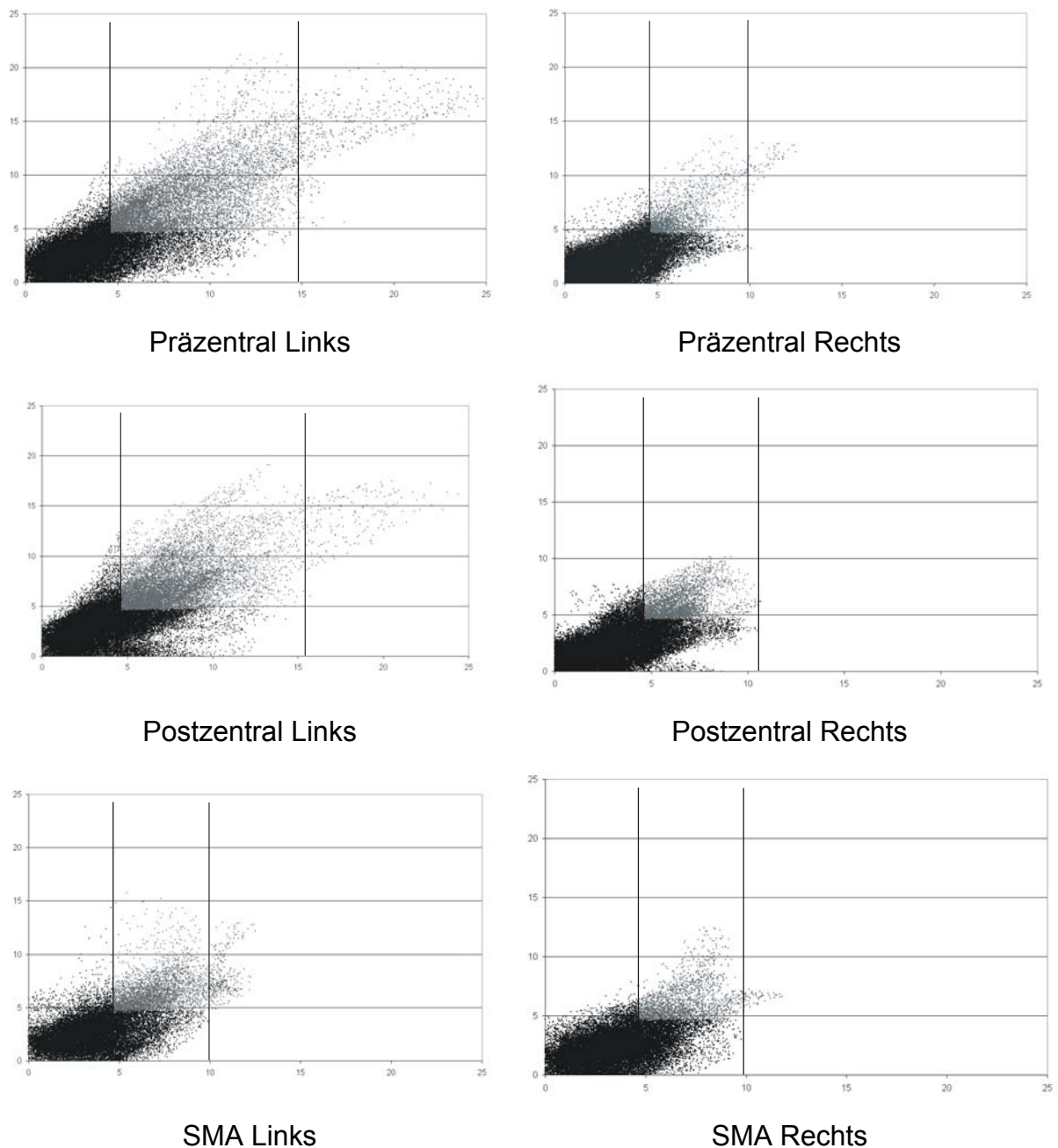
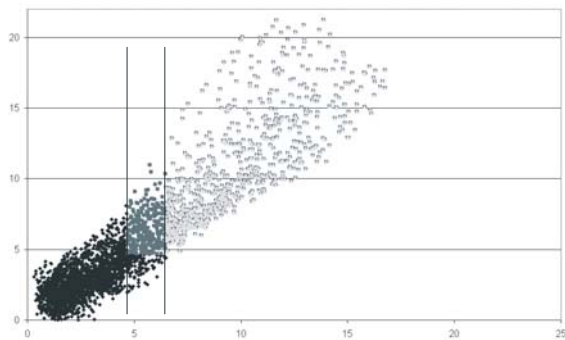


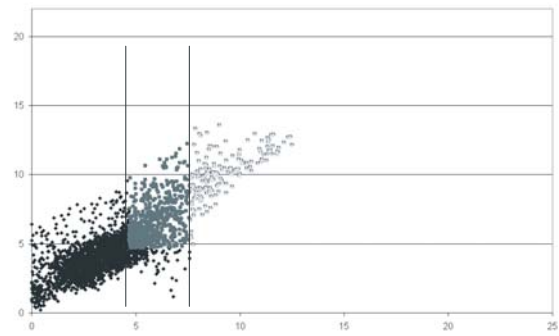
Abbildung 5 Hand: Scatterplot-Analyse der Sitzungen 1 und 3 für das Paradigma Hand

Summenbilder von mehreren Probanden können in der Scatterplot-Analyse allerdings irreführend sein, wie Abbildung 6 zeigt. Hier werden die individuellen Scatterplots für den bilateralen präzentralen Gyrus für zwei Probanden dargestellt. Proband 1 stellt dabei einen "Vielaktivierer" dar, der eine hohe Anzahl an signifikanten Voxeln aufweist. Proband 2 stellt das genaue Gegenteil dar. Für den rechten präzentralen Gyrus fehlen Voxel oberhalb des gewählten Schwellenwertes

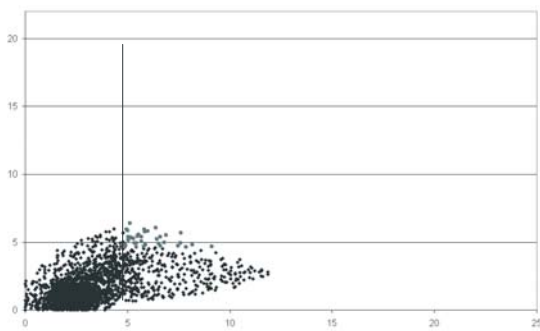
vollständig und für den linken präzentralen Gyrus kann kein T_{sig1} bestimmt werden, da es keine Voxel gibt, die die notwendigen Anforderungen erfüllen. Lagert man jedoch diese beiden Scatterplots übereinander, entsteht der Eindruck, daß es eine gute Reliabilität für die „Gruppe“ der beiden Probanden gibt. Gruppendarstellungen können nur der ersten Übersicht dienen, was das Ziel dieser Arbeit ist. Die Diskussion greift diese Problematik noch einmal kurz auf.



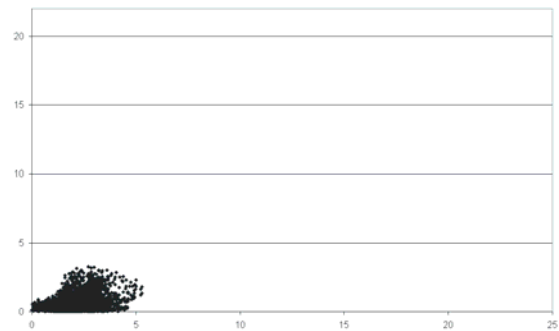
Proband 1 - Präzentral Links



Proband 1- Präzentral Rechts



Proband 2 - Präzentral Links



Proband 2 - Präzentral Rechts

Abbildung 6: Scatterplot-Analyse des bilateralen präzentralen Gyrus von zwei Probanden für das Paradigma Hand

4.4.2. Mund

Die Abbildung 7 zeigt die Scatterplots für das Paradigma Mund. Die schlechten Werte, die sich bereits bei den Reliabilitätskoeffizienten zeigten, sind auch hier wiedergespiegelt. Nur für die rechten prä- und postzentralen Gyri gibt es eine nennenswerte Anzahl an hochsignifikanten und reliablen Voxeln.

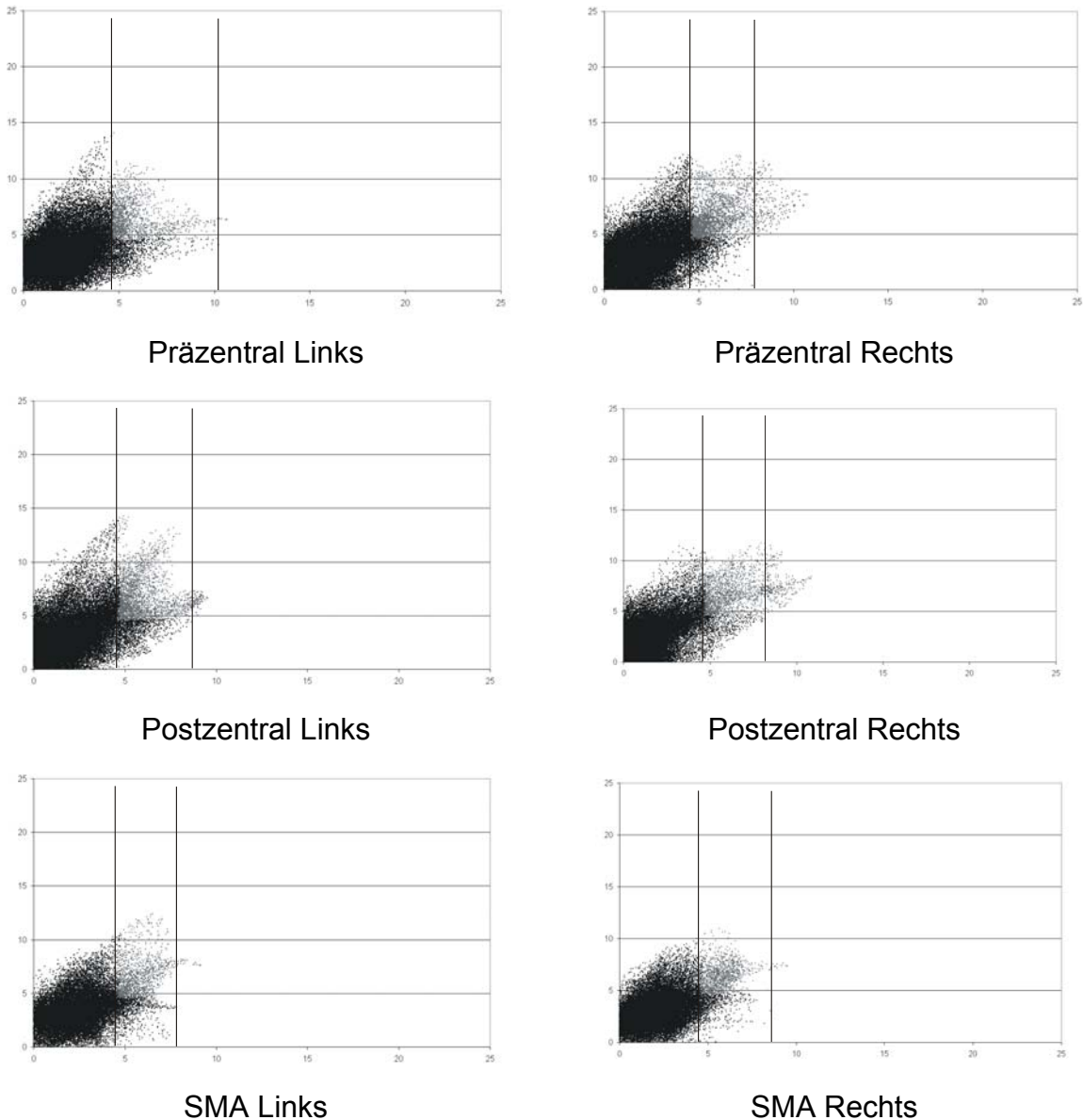


Abbildung 7: Scatterplot-Analyse der Sitzungen 1 und 3 für das Paradigma Mund

4.4.3. Zunge

Die Scatterplots für das Paradigma Zunge sind in Abbildung 8 dargestellt. Es finden sich viele hochsignifikante und reliable Voxel, allerdings nur für die prä- und postzentralen Areale.

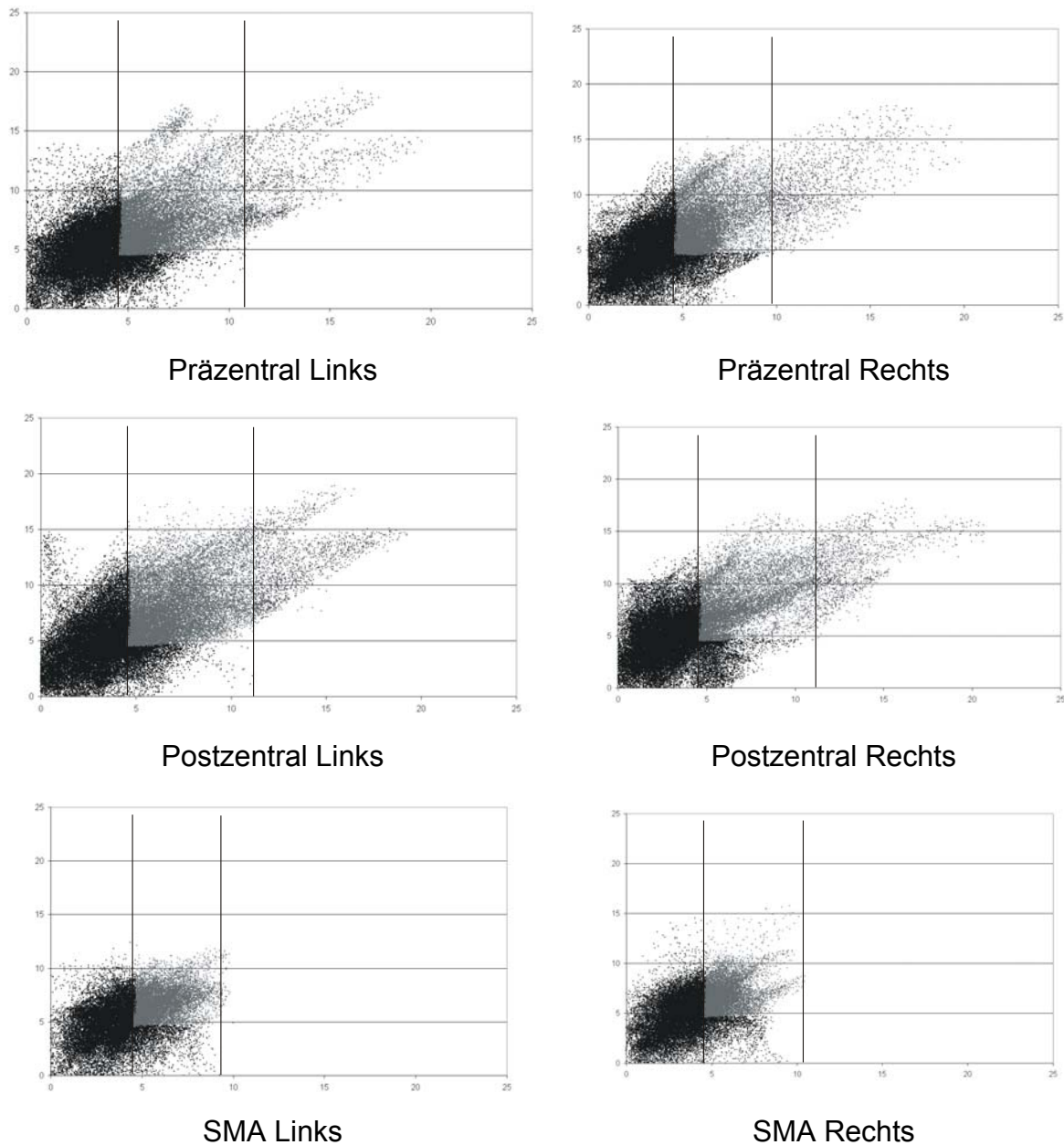


Abbildung 8: Scatterplot-Analyse der Sitzungen 1 und 3 für das Paradigma Zunge

4.5. Vergleich der Paradigmen

Die vorgestellten Paradigmen führen alle zu einer höheren Aktivierung in der linken als in der rechten Hemisphäre auf. Diese Tatsache ist wenig überraschend, da die Probanden alle Aufgaben mit der rechten Hand ausgeführt haben.

Die Werte und deren Verhalten für die Reliabilitätsmaße Einzelvoxel und gemeinsame Voxel zeigen, dass diese wenig aussagekräftig sind. Einflüsse wie Rauschen werden durch diese Maße nicht gefiltert und erschweren einen aussagekräftigen Vergleich der Paradigmen. Aus diesem Grunde sollte der Reliabilitätskoeffizient zur Bewertung der einzelnen Paradigmen verwendet werden. Der im Verhältnis geringe Einfluß des Schwellenwertes auf dieses Maß verdeutlicht seine Aussagekraft.

Die Reliabilitätskoeffizienten für alle drei Sitzungen sind für das Paradigma Hand am besten und bewegen sich im Bereich von 0.622 (0.616) für den linken präzentralen Gyrus über 0.469 (0.429) für den linken postzentralen Gyrus bis hin zu 0.357 (0.218) für die SMA, bei allen für den Schwellenwert $p=0.05$ ($p=0.001$). Auch die Aktivierungen des Paradigmas Zunge zeigen eine hohe Reliabilität. Diese liegt im Bereich von 0.459 (0.425) für den linken präzentralen Gyrus über 0.513 (0.466) für den linken postzentralen Gyrus bis hin zu 0,329 (0.101) für die SMA, bei allen für den Schwellenwert $p=0.05$ ($p=0.001$). Dagegen sind die Reliabilitätsdaten für das Paradigma Mund sehr schlecht; hier wird nur in einer Region ein Wert von über 0.2 erreicht. Beim Paradigma Mund ist dies der linke postzentrale Gyrus mit 0,238 (0,075). Somit hat sich das Paradigma Hand als reliabelste Bedingung herauskristallisiert. Der Einfluss des Schwellenwertes ist für dieses relativ klein.

5. Diskussion

Im Folgenden sollen die experimentellen Resultate sowie die Schwierigkeiten des Themenkomplexes Reliabilität und funktionelle Kernspintomographie erneut dargestellt und von einem zusammenfassenden Blickwinkel aus betrachtet werden. Beginnend mit den erhobenen Daten und deren Zusammenhang zur Operationsplanung, rein technischen Problemen und einigen Aspekten der Ungleichheit von Signifikanz und Reliabilität, soll abschließend die Problematik bei der Lokalisation von funktionellen Arealen im menschlichen Gehirn dargestellt werden.

Experimentelle Daten und Operationsplanung bei Tumorpatienten

In dieser Arbeit wurden drei einfache motorische Paradigmen in Bezug auf ihre Reliabilität untersucht. Generell kann man sagen, dass ein Trend zur Abnahme der absoluten Voxelanzahl für alle Paradigmen bei fast allen Regionen über die Sitzungen zu sehen ist. Dieses Verhalten kann bei allen Schwellenwerten beobachtet werden. Es scheint so, als würden sich im Laufe mehrerer Messungen "Core Voxel" herausbilden, die exklusiv für eine Funktion verantwortlich sind. Letztlich kann aber nur eine Versuchsreihe mit zahlreichen Messungen und Probanden dies zeigen. Allerdings fanden McGonigle et. al (2000), die bei einem Probanden 99 Messungen durchführten, teils sehr hohe, teils gar keine Aktivierungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Die Anzahl der Voxel ist für das Paradigma Zunge am höchsten, gefolgt von den Paradigmen Hand und Mund. Für die gemeinsamen Voxel über drei Sitzungen ist diese Reihenfolge identisch. Diese Ergebnisse werden durch die Resultate der Berechnung der Anteile aktivierter Voxel am Volumen einer Region unterstützt. Die besten Reliabilitätskoeffizienten über drei Sitzungen liefert das Paradigma Hand für den linken präzentralen Gyrus mit Werten um 0.6 und das Paradigma Zunge mit Werten um 0.5 für den linken postzentralen Gyrus. Außer beim Paradigma Zunge erreichen die rechtsseitigen Regionen kaum den Wert 0.2 für alle vier Schwellenwerte. Ein Beispiel soll die Bedeutung dieses Wertes verdeutlichen: wenn man annimmt, dass in drei Sitzungen jeweils 100 Voxel aktiv waren, bedeutet ein

Koeffizient von 0.2, dass allen drei Sitzungen nur 20 der jeweils 100 Voxel, also lediglich ein Fünftel, gemeinsam waren. In einem solchen Fall kann nicht mehr von verwertbarer Reliabilität gesprochen werden.

Wie bereits zu Beginn dieser Arbeit ausgeführt wurde, handelt es sich bei der Signifikanz nicht um ein Maß zur Erfassung der Reliabilität. Generell ist die Wahl eines Signifikanzniveaus für die Auswertung der Aktivierungen während der Durchführung einer bestimmten Aufgabe willkürlich. Auch wenn sich ein Wert in der Literatur etabliert hat, so ist es doch schwierig, daraus absolute Schlüsse zu ziehen (Uttal 2001). "Schöne" Aktivationsbilder sind stets mit Vorsicht zu betrachten. Die willkürliche Farbwahl und damit Definition des kritischen Schwellenwertes kann nicht zu einer allgemeingültigen Aussage führen. Liou et. al (2003) schreiben dazu : "[...] findings from functional imaging (fMRI) studies are assessed with statistical parametric maps (SPMs) using a p value threshold. However, a smaller p value does not imply that the observed result will be reproducible."(S. 935)

Gerade bei Wiederholungsmessungen ergeben sich mit fixen Schwellenwerte spezielle Probleme. Ein extremes Beispiel soll diese Schwierigkeiten verdeutlichen: Bei der Betrachtung der Ergebnisse für zwei Wiederholungsmessungen wurde der Schwellenwert zufällig gerade so gelegt, dass bei einer der beiden Messungen gerade noch Aktivierung zu sehen ist und bei der anderen gerade keine mehr. Das Resultat eines solchen Vergleiches wäre die Aussage einer nicht vorhandenen Reliabilität. Auch die Verwendung von mehreren Schwellen reicht nicht aus, um einen Zusammenhang zwischen Signifikanz und Reliabilität zu finden. Aus diesem Grunde wurde in dieser Arbeit zusätzlich und in zunächst explorativer Weise eine Scatterplot-Analyse durchgeführt.

Bei der Scatterplot-Analyse werden die T-Werte von zwei Messungen gegeneinander angetragen. Man kann durch diese Art der Analyse die Frage beantworten, ob es einen Zusammenhang zwischen Signifikanz und Reliabilität gibt. In der Tat zeigen die vorliegenden experimentellen Daten, dass es für bestimmte Areale und Paradigmen einen solchen Zusammenhang gibt, d.h. daß die hochsignifikanten Voxel diejenigen sind, die bei wiederholten Messungen reproduzierbar aktiviert werden. Hierbei zeigen die Paradigmen Hand und Zunge die höchsten Reliabilitäten. Sie haben die meiste Anzahl an hochsignifikanten, reproduzierbaren Voxeln für die prä- und postzentralen Gyri. Die breite Streuung der Daten über Probanden, Areale und

Paradigmen verdeutlichen jedoch die Schwierigkeiten von generellen Aussagen zur Zuverlässigkeit bei solchen Messungen.

In Bezug auf die Operationsplanung bei neurochirurgischen Eingriffen ist dieses Ergebnis durchaus als Warnung zu verstehen. Ein Patient, der wegen des anstehenden Eingriffes ohnehin schon aufgeregt ist und sich einer ungewohnten Untersuchung unterziehen muß, wird bei einer einzigen Messung möglicherweise keine Daten liefern können, die man als reliabel bezeichnen kann. Ein weiteres Problem bei einer funktionellen Kernspinnmessung von Patienten ist unter Umständen das Auftreten einer Raumforderung, die zu einer Verschiebung der normalen Gehirnstruktur führen kann. Diese erschwert zum einen die Vergleichbarkeit der Daten eines Patienten zu denen von gesunden Probanden, und zum anderen kann es sein, daß ein Patient auf Grund seiner Krankheit nur noch ein Paradigma durchführen kann, das bei gesunden Probanden zu schlechten Ergebnissen geführt hat. Auch die Bereitschaft zur Kooperation eines Patienten hat sicherlich einen Einfluss auf die korrekte Durchführung eines Paradigmas. Aus diesem Grund ist das Paradigma Hand bei der Messung im Kernspintomographen dem Paradigma Zunge vorzuziehen, da dessen Durchführung leichter zu kontrollieren ist. Im Hinblick auf eine spätere Validierung an Patienten während eines motorischen Monitorings, sollte dieses Paradigma die erste Wahl aus den hier vorgestellten sein. Durch die Wahl des Reliabilitätskoeffizienten als Reliabilitätsmaß, kann somit die eingangs gestellte Frage nach dem zu wählenden Schwellenwert und Verfahren folgendermaßen beantwortet werden: Der Schwellenwert hat auf die Reliabilität einen geringen Einfluss. Aus den erhobenen Daten ergibt sich das Paradigma Hand als erste Wahl bei der Lokalisation motorischer Funktionen.

Technische Schwierigkeiten der funktionellen Kernspintomographie

Es gibt bei der bloßen Durchführung einer funktionellen Kernspinnmessung technische Hürden zu überwinden, die gerade im Hinblick auf die Untersuchung von Reliabilität nicht zu unterschätzen sind, da sie zu erheblichen Messfehlern führen können. Der für die Datenacquire dieser Arbeit verwendete Kernspin-Tomograph ist im alltäglichen klinischen Einsatz und wird nur außerhalb der Routine für Forschungsmessungen verwendet. Das bedeutet allerdings, dass am Gerät ständig

die verschiedensten Messmethoden zum Einsatz kommen. Nicht nur die verwendeten Sequenzen variieren ständig, sondern auch die untersuchten Körperpartien. Das hat zur Folge, dass der Scanner niemals ein vollständig identisches Magnetfeld bereitstellen kann, sobald es zu einer Forschungsmessung kommt, da diese verschiedenartigen Belastungen sich auf die Homogenität des Magnetfeldes und damit auf die Ergebnisse auswirken. Durch das Abschalten und neue Initialisieren des Gerätes kann man diesen Effekt aber minimieren.

Generell berichten Beisteiner et. al (2000), Genovese et. al (1997), Moser et. al (1996) und Waldvogel et. al (2000) von Faktoren bei funktionellen Kernspinnmessungen die die Messung negativ beeinflussen können, wie zum Beispiel die "Tagesform" des Kernspintomographen der sich im klinischen Dauereinsatz befindet, die Sequenz-Parameter wie zum Beispiel die verwendete Schichtenanzahl, die Kooperationsbereitschaft der Probanden, die verwendeten Lagerungshilfen, das Anlegen der Schichten bei der Messung, die Bewegungskorrektur. Auch die Tageszeit der Messung sollte berücksichtigt werden, da die Aufmerksamkeit und die kognitive Leistungsfähigkeit sowie das Reaktionsvermögen tageszeitlichen Schwankungen unterworfen ist (Aschoff 1994). Alle die genannten Probleme führen letztlich nicht nur Moser et. al (1996) zu einer Kritik an der Vergleichbarkeit von funktionellen Kernspin-Studien, sondern lassen eine Standardisierung von beeinflussbaren Parametern wie etwa der Kernspin-Sequenz oder des Tageszeitpunktes erstrebenswert erscheinen.

Wie bereits erwähnt, stellt auch die Lagerung der Probanden bei einer Reliabilitäts-Studie einen wichtigen Aspekt dar. Alkadhi et al. (2002) und Beisteiner et al. (2000) entwickelten sogar eine spezielle Fixierungsmöglichkeit, um die Lagerung ihrer Probanden möglichst konstant zu halten und Bewegungsartefakte zu minimieren. Man kann sich leicht vorstellen, dass bei einer gemessenen Schichtstärke von 3 mm die Lagerung des Probandenkopfes bzgl. dessen Lage und Winkel entscheidend für die Messung sein kann. Aufgrund der Tatsache, dass der Tomograph von Menschen bedient wird, spielen auch Aspekte wie die Erfahrung des Benutzers und seine anatomischen Kenntnisse eine wichtige Rolle. Üblicherweise werden die Schichten einer funktionellen Messung an einem Localizer Bild geplant. Es bedarf einiger Übung an diesen Strukturen, wie zum Beispiel die Kommissurenbahnen, sicher zu erkennen.

Bei Hornak (1999) und Genovese et al. (1997) werden technische Schwierigkeiten, die sich überwiegend mit dem Gerät befassen, betrachtet. Solche Probleme führen häufig zu Störungen in den Bildern, sogenannten Artefakten. Das können, wie bereits oben aufgeführt, Bewegungsartefakte, oder Artefakte aufgrund der Magnetfeldhomogenität sein. Die Empfänger für die emittierten Hochfrequenzimpulse können auf Grund einer falschen Abstimmung ebenfalls zu Artefakten führen. Das gleiche gilt für fehlerhaft eingestellte Gradientenspulen, die eine falsche Ortsauflösung liefern. Es gibt Artefakte, die sich durch den konkreten Messaufbau eines Experiments ergeben können, wie zum Beispiel Einstreuungen von Videosignalen über Leitungen, die durch den Kernspinraum zu einer Videobrille führen. Auch individuelle Unterschiede in der Anatomie und Physiologie der Probanden, zum Beispiel die Auswirkungen der Körpergröße und Masse auf das Magnetfeld können einen Einfluss auf die Messung nehmen. Eine vollständige Abhandlung über Artefakte bei Kernspinnmessungen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Vanzetta et al. (1999) führen ein technisches Problem anderer Natur auf, das den direkten Bezug von Blut und Sauerstoffgehalt zu Grunde legt. Direkt nach der Präsentation eines Stimulus nimmt der Sauerstoffverbrauch im Gehirn zu. Erst danach kommt es aber zu einer Erhöhung des Blutflusses. Die klassische Annahme ist, dass der Ort an dem mehr Sauerstoff verbraucht wird auch verantwortlich für die betreffende Funktion ist. Da der BOLD Effekt aber vom Sauerstoffgehalt im Hämoglobin abhängt, wird bei Studien die sich auf diese Phase konzentrieren, eine andere räumliche Auflösung gemessen werden, als bei solchen, die einen längeren Zeitraum betrachten.

Die zeitliche Latenz zwischen der Stimuluspräsentation und des Höhepunktes der "hemodynamic response function" ist interindividuell unterschiedlich und hängt auch von der Art des Stimulus und dessen Präsentation ab, wie Liou et. al (2003) berichten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der funktionellen Kernpintomographie ist das Paradigmen-Design. Man versucht, Funktionen durch bestimmte Aufgaben oder Paradigmen zu lokalisieren. Büchel et al. (1997), Friston et al. (1997) und Specht et. al (2003) haben aber gezeigt, dass Hirnaktivierungen bei visuellen Aufgaben dramatische Unterschiede aufweisen in Abhängigkeit davon, ob Probanden auf Bewegungen achten oder nicht. Man kann hierbei von einer kontextabhängigen

Aktivierung sprechen. Eine solche Aktivierung tritt ein, wenn sich ein Proband in einem bestimmten Kontext (zum Beispiel Aufmerksamkeit bezüglich eines bestimmten Reizes) befindet, der einen Einfluss auf dessen gerade gemessene funktionelle Aktivierung hat. Weiterhin schließen Friston et al. (1997) und Büchel et al. (1997), dass man keine exakte Lokalisation einer Funktion vornehmen kann. Vielmehr scheint es sich im Aufbau des Gehirns um ein Netzwerk zu handeln, das aus mehreren Komponenten oder Modulen besteht, die zusammen Funktionen durchführen. Eine klare Identifikation solcher Module ist aber bisher nicht möglich.

Probleme der Lokalisation von Funktionen

Eine Schwierigkeit bei der Lokalisation von Funktionen ist der Aufbau des menschlichen Gehirns. Es gibt keine anatomisch scharfe Trennung, zwischen den verschiedenen *funktionalen* Regionen des Gehirns. Abbildung 1 in Abschnitt 1.4 zeigt beispielsweise, dass ein Teil des präzentralen Gyrus den primär-motorischen Kortex enthält, ohne dass man jedoch in der Lage ist, eine scharfe Grenze anzugeben. Die individuelle Anatomie verschiedener Menschen erschwert dieses Problem noch zusätzlich. Ob Reliabilitätsstudien, die Patienten mit gesunden Probanden vergleichen, wie zum Beispiel die von Cramer et al. (1999), eine zuverlässige Information liefern, ist gerade im Hinblick auf Raumforderungen ungewiss.

Eine weiteres Hindernis ist eine nicht eindeutige Abbildung von Funktion zu Struktur, also eine Darstellung derart, dass die Durchführung einer Funktion Aktivierungen in mehreren Regionen auslöst. Felleman et al. (1991) versuchten eine solche Abbildung über die hierarchische Struktur von Hirnregionen und deren Verbindungen des visuellen Systems zu erzeugen. Schwierig ist bei einer solchen Abbildung zu erklären, warum operierte Patienten, bei denen eine bestimmte Hirnregion eine Läsion aufweist, noch in der Lage sind, eine diese Region betreffende Handlung durchzuführen. Generell sind Schlüsse die auf Läsionsstudien beruhen nicht ganz problemfrei. Wenn das Gehirn aus interagierenden Modulen oder Funktionseinheiten besteht, die in irgendeiner bisher unbekanntem Weise zueinander in Abhängigkeit stehen, kann man aus der Resektion eines Moduls, das anatomisch noch nicht einmal scharf abgegrenzt ist, keinen allgemeingültigen Schluss ziehen. Dies gilt gerade dann, wenn durch die unscharfe Abgrenzung vielleicht mehrere Module entfernt werden. Shallice et al. (1998) schreibt dazu: "... it is virtually impossible to

rule out the possibility that any association observed between two different deficits arises not because the same function subsystem is responsible for both relevant processes, but because more than one functional subsystem has been damaged in some patients in the group.” (p. 29). Diese Verteilung von Funktionen über das Gehirn wird auch bei Uttal (2001) als Schwierigkeit aufgeführt: “One of the basic assumptions of any attempt to localize a cognitive function in the brain is that a circumscribed local for that function actually exists. However, it is by no means certain that this is a valid assumption on which to build a theory of the relationship between brain and mind. Indeed, there is considerable evidence that the contrary is true – that any but the simplest (sensory or motor) cognitive function involves large and distributed regions in the brain”. (p. 155).

In Anbetracht all dieser Probleme ist der mögliche Einsatz funktioneller Kernspindaten zur Operationsplanung sehr mit Vorsicht zu betrachten. Auch wenn eine hohe Reliabilität gegeben wäre, sollte man nicht vergessen, dass hiermit nur eine Aussage bezüglich der Daten, aber nicht ihrer Bedeutung getroffen wird. Die Validierung von reliablen Daten ist also der nächste logische Schritt. Unter den verschiedenen Möglichkeiten der Validierung funktioneller Daten ist das intraoperative Monitoring sicherlich eine der Besten. Mit diesem Verfahren kann man durch die direkte kortikale Stimulation der betreffenden Areale feststellen, ob an den durch die funktionellen Daten anatomisch aufgezeigten Arealen die entsprechenden Effekte dort ausgelöst oder gehemmt werden können.

Konklusion

Die funktionellen Kernspintomographie gewinnt immer mehr an Bedeutung für den klinischen Alltag. Unter anderem kann die Operationsplanung mit diesem Verfahren auf eine neue Ebene geführt werden. Die Notwendigkeit von reliablen, das heißt reproduzierbaren Daten, ist offensichtlich. Leider gibt es in der bisherigen Literatur verhältnismäßig wenige Arbeiten, die sich mit dieser Problematik befassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es eine hohe Varianz innerhalb der Daten schon für einfache motorische Paradigmen gibt. Schon bei der bloßen Betrachtung der einzeln aktivierten Voxel sind große Varianzen von keiner Aktivierung bis hin zu mehreren tausend aktiven Voxeln bei den verschiedenen Aufgaben zu

sehen. Dass bei so hohen Aktivierungen, gerade zu den ersten Messzeitpunkten ein gewisses Rauschen beteiligt ist, zeigt sich in der stetigen Abnahme der Voxelanzahl über die Meßzeitpunkte. Jedoch sind auch bei der Verwendung rauschunterdrückender Reliabilitätsmaße, wie dem Reliabilitätskoeffizienten, Werte von 0.6 bis 0 möglich, so dass je nach Proband, Paradigma oder kortikalem Areal zum Teil nicht von einer ausreichenden Reliabilität gesprochen werden kann.

Zur Beantwortung der Kernfragen dieser Arbeit kann gesagt werden, dass es durchaus möglich ist unter standardisierten Bedingungen Daten mit der funktionellen Magnetresonanztomographie zu gewinnen, die als reliabel angesehen werden können. Der Einfluss des Schwellenwertes hängt stark vom verwendeten Reliabilitätsmaß ab. Allerdings gibt es weder für das Reliabilitätsmaß noch für die Höhe desselben einen anerkannten Standard.

Der Einsatz solcher Daten für die Operationsplanung ist bislang nur unter großen Vorbehalten zu sehen. Eine offene Frage bleibt die nach der Validität dieser Daten.

6. Literaturliste

- Alkadhi, H., Crelier, G. R., Boendermaker, S. H. Golay, X., Hepp-Reymond, M.-C.,
Kollias, S. S: REPRODUCIBILITY OF PRIMARY MOTOR CORTEX SOMATOTOPY UNDER
CONTROLLED CONDITIONS, American Journal of Neuroradiology 23, pp. 1524-
1532, 2002
- Aschoff, J.: BIOLOGISCHE RHYTHMEN, in Pöppel, E., Bullinger, M., Härtel, U.(Hrsg.):
MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND SOZIOLOGIE, Kap.: 2.4, Chapman & Hall, 1994
- Beisteiner, R., Lanzenberger, R., Novak, K., Edward, V., Windischberger, C., Erdler,
M., Cuinnigton, R., Gartus, A., Streibl, B., Moser, E., Czech, Th., Deecke, L.:
IMPROVEMENT OF PRESURGICAL PATIENT EVALUATION BY GENERATION OF
FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE RISK MAPS, Neuroscience Letters 290, pp.
13-16, 2000
- Carver, R. PP.: THE CASE AGAINST STATISTICAL SIGNIFICANCE TESTING, Harvard
Educational Review, Vol. 48, No.3, August 1978
- Cohen, M. S., DuBois, R. M.: STABILITY, REPEATABILITY AND THE EXPRESSION OF
SIGNAL MAGNITUDE IN FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Journal of
magnetic resonance imaging 10, pp. 33-40, 1999
- Cramer, S. C., Finklestein, S. P., Schaechter, J. D., Bush, G., Rosen, B.: Activation of
Distinct Motor Cortex Regions During Ipsilateral and Contralateral Finger
Movements, The Journal of Neurophysiology, Vol. 81, No. 1, pp. 383-387
1999
- Creuzfeldt, O. D.: CORTEX CEREBRI – LEISTUNG, STRUKTURELLE UND FUNKTIONELLE
ORGANISATION DER HIRNRINDE, Springer-Verlag, 1983
- Dum, R. P., Strick, P. L.: MOTOR AREAS IN THE FRONTAL LOBE OF THE PRIMATE,
Physiology & Behavior 77, pp. 677-682, 2002

Felleman, D. J., Van Essen, D. C.: DISTRIBUTED HIERARCHICAL PROCESSING IN PRIMATE VISUAL CORTEX, *Cerebral Cortex* 1, pp. 1-47, 1991

Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., Dolan, R.J.: PSYCHO-PHYSIOLOGICAL AND MODULATORY INTERACTIONS IN NEUROIMAGING, *NeuroImage* 6, 218-229, 1997

Genovese, C., Noll, D. C., Eddy, W. F.: ESTIMATING TEST-RETEST RELIABILITY IN FUNCTIONAL MR IMAGING I: STATISTICAL METHODOLOGY, *Magnetic Resonance in Medicine* 38, pp. 497-507, 1997

Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., Zilles, K.: Functional Neuroanatomy Of The Primate Isocortical Motor System, *Anat Embryol* 202, pp. 443-474, 2000

Hornak, J. P.: THE BASICS OF FMRI [Online], Im Internet verfügbar unter <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>, 1999

Kaas, J. H.: THE REORGANIZATION OF SENSORY AND MOTOR MAPS AFTER INJURY IN ADULT MAMMALS, *The new cognitive neurosciences*, pp. 223-236, A Bradford Book, 1999

Liou, M., Su, H.-R., Lee, J.-D., Cheng, P. E., Huang, C.-C., Tsai, C.-H. : BRIDGING FUNCTIONAL MR IMAGES AND SCIENTIFIC INTERFERENCES: REPRODUCIBILITY MAPS, *Journal of Cognitive Neuroscience* 15:7, pp. 935-945, 2003

Loubinoux, I., Carel, C., Alary, F., Boulannouar, K., Viillard, G., Manelfe, C., Rascol, O., Celsis, P., Chollet, F.: WITHIN-SESSION AND BETWEEN-SESSION REPRODUCIBILITY OF CEREBRAL SENSORIMOTOR ACTIVATION: A TEST-RETEST EFFECT EVIDENCED WITH FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21, pp. 592-607, 2001

- Machielsen, W. C. M., Rombouts, S. A. R. B. Barkhof, F., Scheltens, P., Witter, M.
 PP.: fMRI OF VISUAL ENCODING: REPRODUCIBILITY OF ACTIVATION, Human Brain
 Mapping 9, pp. 156-164, 2000
- Martin, J. H.: NEUROANATOMY: TEXT AND ATLAS, Second Edition, Appleton & Lange,
 1996
- Mattay, V. S., Frank, J. A., Attanagoda, K. S. S., Pekar, J. J., Duyn, J. H.,
 McLaughlin, A., Weinberger, D. R.: WHOLE-BRAIN FUNCTIONAL MAPPING WITH
 ISOTROPIC MR IMAGING, Radiology 201, pp. 399-404, 1996
- McGonigle, D. J., Howseman, A. M., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Holmes,
 A.P.: VARIABILITY IN fMRI: AN EXAMINATION OF INTERSESSION DIFFERENCES,
 NeuroImage 11, pp. 708-734, 2000
- Miki, A., Raz, J., van Erp, T. G. M., Liu, C.-S. J., Haselgrove, J. C., Liu, G. T.:
 REPRODUCIBILITY OF VISUAL ACTIVATION IN FUNCTIONAL MR IMAGING AND EFFECTS
 OF POSTPROCESSING, American Journal of Neuroradiology 21, pp. 910-915,
 2000
- Moser, E., Teichtmeister, C., Diemling, M.: REPRODUCIBILITY OF GRADIENT-ECHO
 FUNCTIONAL MRI TO IMPROVE LOCALIZATION OF BRAIN ACTIVITY IN THE HUMAN
 VISUAL CORTEX, Magnetic Resonance Imaging Vol. 14, pp. 567-579, 1996
- Noll, D.C., Genovese, C. R., Nystrom, L. E., Vazquez, A. L., Formann, S. D., Eddy,
 W. F., Cohen, J. D.: ESTIMATING TEST-RETEST RELIABILITY IN FUNCTIONAL MR
 IMAGING II: APPLICATION TO MOTOR AND COGNITIVE ACTIVATION STUDIES,
 Magnetic Resonance in Medicine 38, pp. 508-517, 1997
- Oldfield, R. C.: The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh
 Inventory, Neuropsychologia 9(1), pp. 97-113, 1971

Picard, N., Strick, P. L.: IMAGING THE PREMOTOR AREAS, Current Opinion in Neurobiology, Volume 11, Issue 6, pp. 663-672, 2001

Penfield, W., Boldrey, E.: Somatic Motor Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation, Brain 60, pp:389-443, 1937

Presentation, Neurobehavioral Systems, Weitere Informationen unter:

<http://nbs.neuro-bs.com/>

Ramsey, N. F., Tallent, K., van Gelderen, P., Frank, J. A., Moonen, C., Weinberger, D. R.: REPRODUCIBILITY OF HUMAN 3D FMRI BRAIN MAPS ACQUIRED DURING A MOTOR TASK, Human Brain Mapping 4, pp. 113-121, 1996

Rinck, P. A.: MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, Abw Wissenschaftsverlag, Berlin 2003

Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Hoogenraad, F. G. C., Sprenger, M., Valk, J., Scheltens, P.: TEST-RETEST ANALYSIS WITH FUNCTIONAL MR OF THE ACTIVATED AREA IN THE HUMAN VISUAL CORTEX, American Journal of Neuroradiology 18, pp. 1317-1322, 1997

Shallice, T.: FROM NEUROPSYCHOLOGY TO MENTAL STRUCTURE, Cambridge: Cambridge University Press, 1988

Singh, L., Higano, S., Takahashi, S., Abe, Y., Sakamoto, M., Kurihara, N., Furuta, S., Tamura, H., Yanagawa, I., Fujii, T., Ishibashi, T., Maruoka, S., Yamada, S.: FUNCTIONAL MR IMAGING OF CORTICAL ACTIVATION OF THE CEREBRAL HEMISPHERES DURING MOTOR TASKS, American Journal of Neuroradiology 19, pp. 275-280, 1998

Smith, S. M., Beckmann, C. F., Ramnani, N., Woolrich, M. W., Bannister, P.R., Jenkinson, M., Matthews, P.M., McGonigle, D. J.: VARIABILITY IN FMRI: A RE-EXAMINATION OF INTERSESSION DIFFERENCES. FMRIB Technical Report, TR04SS1:1-18, 2004

Specht, K., Willmes, K., Shah, J., Jäncke, L.: ASSESSMENT OF RELIABILITY IN FUNCTIONAL IMAGING STUDIES, Journal of Magnetic Resonance Imaging 17, pp. 463-471, 2003

SPM 99, verfügbar unter: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Talairach, J., Tournoux, P.: COPLANAR STEREOTAXIC ATLAS OF THE HUMAN BRAIN, New York, Thieme Medical Publishers, 1988

Tegeler, C, Strother, S. C., Anderson, J. R., Kim, S.-G.: REPRODUCIBILITY OF BOLD-BASED FUNCTIONAL MRI OBTAINED AT 4T, Human Brain Mapping 7, pp. 267-283, 1999

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathaassiou, D., Crivello, F., Etard, O., et. al : AUTOMATED ANATOMICAL LABELING OF ACTIVATIONS IN SPM USING A MACROSCOPIC ANATOMICAL PARCELLATION OF THE MNI MRI SINGLE-SUBJECT BRAIN, NeuroImage 15, p. 273-289, 2002

Uttal, W. R.: THE NEW PHRENOLOGY – THE LIMITS OF LOCALIZING COGNITIVE PROCESSES IN THE BRAIN, A Bradford Book, The MIT Press, 2001

Vanzetta, I., Grinvald, A.: INCREASE CORTICAL OXIDATIVE METABOLISM DUE TO SENSORY STIMULATION: IMPLICATIONS FOR FUNCTIONAL BRAIN IMAGING, Science 286, pp. 1555-1558, 1999

Waldvogel, D., van Gelderen, P., Immisch, I., Pfeiffer, C., Hallett, M.: The Variability of Serial fMRI Data: Correlation Between a Visual and a Motor Task, NeuroReport, Vol. 11, No. 17, 2000

Yetkin, F. Z., McAuliffe, T. L., Cox, R., Haughton, V. M.: TEST-RETEST PRECISION OF FUNCTIONAL MR IN SENSORY AND MOTOR TASK ACTIVATION, American Journal of Neuroradiology 17, pp. 95-98, 1996

7. Anhang - Verzeichnisse

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hand: Median der Anzahl der Voxel	30
Tabelle 2 Hand: Median der Anzahl der gemeinsamen Voxel	31
Tabelle 3 Mund: Median der Anzahl der Voxel	32
Tabelle 4 Mund: Median der Anzahl der gemeinsamen Voxel	32
Tabelle 5 Zunge: Median der Anzahl der Voxel	33
Tabelle 6 Zunge: Median der Anzahl der gemeinsamen Voxel	34
Tabelle 7 Hand: Median der Reliabilitätskoeffizienten	36
Tabelle 8 Mund: Median der Reliabilitätskoeffizienten	37
Tabelle 9 Zunge: Median der Reliabilitätskoeffizienten	38
Tabelle 10 Hand: prozentualer Anteil aktivierter Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl	39
Tabelle 11 Hand: prozentualer Anteil der gemeinsam aktivierten Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl	40
Tabelle 12 Mund: prozentualer Anteil aktivierter Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl	41
Tabelle 13 Mund: prozentualer Anteil der gemeinsam aktivierten Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl	41
Tabelle 14 Zunge: prozentualer Anteil aktivierter Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl	42
Tabelle 15 Zunge: prozentualer Anteil der gemeinsam aktivierten Voxel an der maximalen Gesamtvoxelanzahl	43

7.2. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Lateralansicht des Gehirns aus Martin (1996)	17
Abbildung 2: Homunculus nach Penfield	18
Abbildung 3 Theoretische Abbildung - Scatterplot-Analyse	44
Abbildung 4: Scatterplot-Analyse: Theoretische Bereiche	45
Abbildung 5 Hand: Scatterplot-Analyse der Sitzungen 1 und 3 für das Paradigma Hand	46
Abbildung 6: Scatterplot-Analyse des bilateralen präzentralen Gyrus von zwei Probanden für das Paradigma Hand	47
Abbildung 7: Scatterplot-Analyse der Sitzungen 1 und 3 für das Paradigma Mund	48
Abbildung 8: Scatterplot-Analyse der Sitzungen 1 und 3 für das Paradigma Zunge	49

8. Danksagung

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Josef Ilmberger für die wertvolle Betreuung und kritische Durchsicht beim Entstehen dieser Arbeit.

Dank an Herrn Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn für die freundliche Beratung sowie tatkräftige Unterstützung.

Für die Vergabe des Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn und Herrn Dr. Josef Ilmberger bedanken. Mein Dank für die Möglichkeit der Bearbeitung gilt den Herren Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn, Prof. Dr. Hartmut Brückmann und Herrn Prof. Dr. Gerold Stucki.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau M.A. Sabine Rau, Herrn Dipl.-Phys. Bernhard Braun und Herrn M.A. Philipp Bruhns für die fachlich-kompetente Unterstützung und die konstruktive Zusammenarbeit.

Des weiteren möchte ich mich bei den Medizinisch Technisch Radiologischen Assistentinnen und Assistenten der Abteilung für Neuroradiologie für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank natürlich auch den Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Patrick Havel
Adresse Stiftsbogen 64, 81375 München
E-Mail patrick.havel@gmx.de
Geburtsdatum und Ort 30.5.1975 in Karlsruhe
Familienstand ledig

Schulen

1981 – 1985 Grundschule an der Grosshaderner Strasse, München
1985 – 1986 Hauptschule an der Gardinistrasse, München
1986 – 1995 Erasmus Grasser Gymnasium, München

Ersatzdienst

1995 – 1996 Klinikum Grosshadern, Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Labor von Dr. Arendt

Studium

WiSe 1996 – So Se 1998 Grundstudium der Elektro- und Informationstechnik,
Technische Universität München
WiSe 1998 – So Se 2002 Studium der Informatik, Ludwig Maximilians Universität,
München
Studienschwerpunkt: Systemnahe und Technische Informatik
Nebenfach: Experimentalphonetik
Diplomarbeit: "Strategien zur Erfassung, Verarbeitung und Verteilung von Kontextinformationen in mobilen Netzen."
seit 1.9.2002 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter** in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums Grosshadern im Projekt "*Funktionelle Magnetresonanz-tomographie (Sprache, Motorik) und intraoperative Neuronavigation: Integration und Validierung*".

