Aus dem Institut für Klinische Radiologie, Abteilung Neuroradiologie – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann

Fehlaktivierungen in der funktionellen Magnetresonanztomographie: Ursachen und mathematische Korrekturstrategien anhand von Simulationen und Meßdaten

Dissertation

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

vorgelegt von

Bernhard Braun

aus

München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Brückmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. P. Kolb Priv. Doz. Dr. St. Glasauer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. M. Wiesmann
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	22.01.2007

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung 3

2 Einleitung und Stand der Forschung 5

2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie 5

2.1.1 Physikalische Grundlagen 6

2.1.2 BOLD-Effekt 7

2.1.3 Artefakte 7

2.2 Experimentelles Design und Auswertung von Meßdaten 9

2.2.1 Paradigmen 9

2.2.2 Preprocessing 10

2.2.3 Statistische Evaluierung 10

2.2.4 Schwellenbestimmung (Thresholding) 11

2.2.5 Darstellung und Visualisierung 12

2.3 Problemstellung und Zielsetzung 12

3 Charakteristika empirischer Daten 15

3.1 Methoden 15

3.1.1 Paradigma, Probanden und Datenerfassung 15

3.1.2 Parameter der SPM-Auswertung 17

3.1.3 Analyse der T-Werte-Verteilung 18

3.1.3.1 Position der Verteilung 19

3.1.3.2 Form und Position der Verteilung 19

3.1.3.3 Form der Verteilung aus statistischen Variablen 20

3.2 Ergebnisse anhand von Probandendaten 21

3.2.1 Verschiebung der Verteilung 27

3.2.2 Breite der Verteilung 28

3.2.3 Deformation der Verteilung 29

3.2.4 Übersicht der Charakteristika 31

3.2.5 Exemplarische Visualisierung der Voxelaktivierung 31

4 Simulationsmodelle zu T-Werte-Verteilungen 33

4.1 Methoden zur Generierung von Simulationsdaten 33

4.2 Ergebnisse anhand von Simulationsdaten 36

4.2.1 Soll-Form und -Position 38

4.2.2 Verschiebung der Verteilung 39

4.2.3 Breite der Verteilung 41

4.2.4 Deformation der Verteilung 42

5 Anwendung von Adaptiven Thresholds 43

5.1 Methoden zu Adaptiven Thresholds 43

5.1.1 Shifted Uncorrected Threshold 43

5.1.2 Shifted Corrected Threshold 44

5.1.3 Fitted Normal Threshold 44

5.1.4 Fitted NGG Threshold 45

5.1.5 Proportional Threshold 45

5.2 Anwendung auf Simulationsdaten 46

5.2.1 Eichung der Thresholds 46

5.2.2 Referenzdatensatz ohne Anomalien in der T-Werte-Verteilung 47

5.2.3 Datensatz mit verstärktem Rauschen 49

5.2.4 Datensatz mit nach rechts verschobener T-Werte-Verteilung 50

5.2.5 Datensatz mit nach links verschobener T-Werte-Verteilung 52

5.2.6 Datensatz mit verbreiterter T-Werte-Verteilung 53

5.2.7 Datensatz mit deformierter T-Werte-Verteilung 53

5.3 Anwendung auf empirische Daten 55

5.3.1 Eichung der Thresholds 56

5.3.2 Probandendaten ohne Anomalien in der T-Werte-Verteilung 56

5.3.3 Probandendaten mit nach rechts verschobener T-Werte-Verteilung 59

5.3.4 Probandendaten mit verbreiterter T-Werte-Verteilung 60

5.3.5 Probandendaten mit deformierter T-Werte-Verteilung 61

6 Diskussion 63

6.1 Charakteristika empirischer Daten 63

6.2 Simulationsmodelle zu T-Werte-Verteilungen 64

6.3 Adaptive Thresholds 66

6.4 Vergleich mit anderen Verfahren zur Kompensation von Artefakten 69

6.5 Konklusion 71

7 Literaturverzeichnis 73

8 Anhang 77

8.1 Verwendete Software und Programme 77

8.2 Tabellenverzeichnis 77

8.3 Abbildungsverzeichnis 78

I Zusammenfassung

Ein ernstes Problem stellt sich bei der Interpretation von funktionellen Magnetresonanz-tomographie-Aufnahmen (fMRT), wenn in den SPMs (Statistical Parametric Maps) Über- oder Unteraktivierungen auftreten. Es gibt a priori keine Möglichkeit, um zwischen „realer“ neuronaler Aktivität und Über-/Unteraktivierung, die durch Artefakte hervorgerufen wird, zu differenzieren. In vielen Fällen – z.B. wenn die Ventrikel als aktiv klassifiziert werden – kann man davon ausgehen, daß es sich nicht um neuronale Aktivität handelt, sondern um Noise (Störungen) in den Meßdaten, welche durch Artefakte hervorgerufen wurden. Jedoch können auch in allen anderen Fällen bei statistischer Evaluierung, die auf T- oder Z-Statistik beruht, durch Artefakte Anomalien in den T- bzw. Z-Werte-Verteilungen hervorgerufen werden. Wichtige Informationen zur Identifikation und Kompensation von Noise lassen sich also aus der Verteilung der T- oder Z-Werte ableiten.

Das Ziel dieser Arbeit war, eine Methode zu entwickeln, die anhand der Charakteristika von T- bzw. Z-Werte-Verteilungen die Identifikation von Artefakten ermöglicht. Weiterhin sollten neue Thresholding-Verfahren erarbeitet werden, welche den von Artefakten hervorgerufenen Noise kompensieren und somit Über- bzw. Unteraktivierung verringern oder eliminieren.

In einem ersten Schritt wurden die T-Werte-Verteilungen aus Messungen von gesunden Probanden, die teilweise artefaktbehaftet waren, in Hinblick auf die Charakteristika Verschiebung, Breite und Deformation analysiert. Diese empirischen Daten ergaben, daß Anomalien in der T-Werte-Verteilung kein zu vernachlässigender Ausnahmefall sind. Mit der neu entwickelten Methode zur Identifikation von Artefakten konnten bei 98 % der Messungen anomale Charakteristika der T-Werte-Verteilungen nachgewiesen werden. Eine Analyse der T-Werte-Verteilung ist demzufolge unbedingt erforderlich, um die Qualität der Meßergebnisse und somit die Aussagekraft der Voxelaktivierungen beurteilen zu können. Hierfür stellen die in dieser Arbeit entwickelten Methoden ein effektives Werkzeug dar.

Im nächsten Schritt wurden anhand von Simulationsdaten die Ursachen für die Anomalien der T-Werte-Verteilungen untersucht. Es zeigte sich, daß Verschiebungen, Verbreiterungen oder Deformationen der T-Werte-Verteilung durch Korrelationen von Artefakten mit dem Paradigma hervorgerufen wurden.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden Adaptive Thresholding-Verfahren entwickelt, die Anomalien in der T-Werte-Verteilung und somit Artefakte kompensieren können. Bei Adaptiven Thresholds wird die verwendete theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (Probability Density Function, PDF) an die empirische T-Werte-Verteilung angepaßt. Die verschiedenen Adaptiven Thresholds – Shifted, Fitted, Proportional – unterscheiden sich in der Art und Weise, wie die Anpassung der PDF an die empirische T-Werte-Verteilung durchgeführt wird.

Diese Verfahren wurden schließlich auf Simulationsdaten und fMRT-Messungen gesunder Probanden angewandt. Dabei konnte gezeigt werden, daß Artefakte nicht zwangsläufig eine Verschlechterung der Ergebnisse bewirken. Es war allerdings erforderlich, ein zu den Artefakten bzw. Anomalien passendes, Adaptives Thresholding-Verfahren anzuwenden. Die in dieser Arbeit entwickelten Shifted Thresholds liefern bei verschobenen T-Werte-Verteilungen wesentlich bessere Ergebnisse als die etablierten Standard Thresholding-Verfahren. Daher wird für zukünftige Untersuchungen die Anwendung von Shifted Thresholds vorgeschlagen.

2 Einleitung und Stand der Forschung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist als nicht-invasives bildgebendes Verfahren in der Medizin etabliert. Das verhältnismäßig junge Verfahren der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) ist zwar mittlerweile in der Forschung weit verbreitet, jedoch konnte es sich bisher nicht so weit durchsetzen, daß andere Diagnoseverfahren bei klinischen Fragestellungen wie z.B. der neurochirurgischen Operationsplanung ersetzt werden können. Beispielsweise kommen McGonigle et al. zu dem Schluß, daß eine einzige Messung – wie es bei Patienten in der Regel der Fall ist – zu Fehlinterpretationen führen kann (McGonigle et al. 2000). Viele Forschergruppen haben vielversprechende Studienergebnisse publiziert, die der fMRT großes Potential für den klinischen Einsatz zusprechen (z.B. Krings et al. 1997; Roux et al. 2001). Entscheidend für die Verwendung als klinisches Diagnoseverfahren ist aber auch, unter nicht idealen Meßbedingungen zuverlässige, brauchbare Ergebnisse zu gewährleisten. Insbesondere wenn die Messungen artefaktbehaftet sind, ist derzeit die Qualität der Ergebnisse für eine verwertbare Diagnose nicht ausreichend. Im klinischen Alltag treten wesentlich öfter Artefakte – Störungen in der Messung – auf, als in der Forschung, da Implantate, medizinische Geräte in der Umgebung des Tomographen und unkooperative Patienten, die sich z.B. während der Messung bewegen, Artefakte hervorrufen.

In dieser Arbeit sollen Methoden entwickelt werden, die insbesondere bei artefaktbehafteten Meßdaten von Patienten die Qualität der Ergebnisse erhöhen. Im Folgenden werden die Grundprinzipien der fMRT erörtert und die herkömmliche statistische Auswertungsmethode der Meßdaten dargestellt. Es wird nur auf die für das Verständnis der Arbeit notwendigen Zusammenhänge eingegangen. Für detailliertere Informationen wird auf die angegebene Literatur verwiesen. Auf den Grundlagen aufbauend schließen sich die konkrete Problemstellung und die Zielsetzung dieser Arbeit an.

2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Das Ziel der fMRT ist es, diejenigen Gehirnregionen zu identifizieren und lokalisieren, die an der Durchführung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind. Sie beruht auf der „normalen“ MRT, wobei zusätzlich der BOLD-Effekt ausgenutzt wird. Die

Wirkungsweise beider Verfahren wird hier erklärt. Zusätzlich wird auch auf die verschiedenen Typen von Artefakten eingegangen.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Bei der Magnetresonanztomographie, die auch Kernspintomographie genannt wird, findet eine Untersuchung der Kernspins von Wasserstoffatomen statt. Hierbei wird ein physikalischer Quanteneffekt ausgenutzt, dessen Grundzüge hier beschrieben werden.
In einem von außen angelegten Magnetfeld richten sich die Kernspins der Protonen parallel oder antiparallel zur Magnetfeldrichtung aus. Ein mittels Spulen erzeugter elektromagnetischer Impuls – ein sogenannter Radio-Frequency Impuls (RF-Impuls) – mit der Resonanzfrequenz der Protonen lenkt die Kernspins senkrecht zum äußeren Magnetfeld aus, so daß alle in die gleiche Richtung zeigen. Die Resonanzfrequenz ist durch die Lamorfrequenz festgelegt. Sie ist abhängig von der Feldstärke des äußeren Feldes und für jedes Elementarteilchen unterschiedlich. Anschließend präzessieren die Kernspins mit leicht unterschiedlichen Geschwindigkeiten um den Magnetfeldvektor des äußeren Feldes. Dabei kehren sie langsam in die Ausgangsrichtung parallel zum äußeren Feld zurück und geben Energie in Form eines elektromagnetischen Signals (RF-Signal) der Lamorfrequenz ab. Die Geschwindigkeit der Relaxation in die Ausgangslage ist für verschiedene Gewebe unterschiedlich. Daher ergeben sich bei einer bestimmten Zeitspanne zwischen ausgesendetem RF-Impuls und gemessenem RF-Signal je nach Gewebe unterschiedliche Signalintensitäten.
Da die Lamorfrequenz direkt proportional zur Magnetfeldstärke ist, kann durch Anlegen von Gradientenfeldern eine Phasen- und Frequenzverschiebung in Abhängigkeit des Ortes vollzogen werden. Somit entspricht jedem Phasen-/Frequenzwert eine Koordinate im Ortsraum. Dies wird als Ortskodierung bezeichnet. Durch wiederholte Messungen wird der Phasen-/Frequenzraum, der auch k-Raum genannt wird, gefüllt. Eine Fourier-Transformation ermöglicht die Umrechnung der Signalintensitäten vom k-Raum in den Ortsraum und erstellt somit ein zwei- bzw. dreidimensionales Bild des untersuchten Körpers. In diesem Bild repräsentiert jeder Signalintensitätswert ein Volumenelement – einen sogenannten Voxel – des untersuchten Körpers. (Rinck 2003; Dössel 2000; Morneburg 1995)

2.1.2 BOLD-Effekt

Die fMRT ist prinzipiell identisch mit der eben beschriebenen Magnetresonanztomographie. Jedoch wird hier zusätzlich der BOLD-Effekt ausgenutzt. BOLD ist die Abkürzung für „Blood Oxygene Level Dependent“ und beschreibt das Phänomen, daß neuronal aktive Hirnareale durch einen Autoregulierungsmechanismus überproportional stärker durchblutet werden (Ogawa et al. 1990; Thulborn et al. 1982). Der erhöhte Blutfluß führt zeitversetzt zu einer erhöhten Oxyhämoglobinkonzentration in den aktiven Bereichen des Gehirns. Da desoxygeniertes Hämoglobin aufgrund ungepaarter Elektronenpaare paramagnetisch ist, entstehen während einer Magnetresonanztomographie lokale Magnetfeldinhomogenitäten, sogenannte Suszeptibilitätsartefakte. Wird eine Meßsequenz verwendet, die zur Detektion von Suszeptibilitätsartefakten optimiert ist – eine T2*-gewichtete Sequenz – so tritt in Arealen mit hohem Desoxyhämoglobingehalt eine Verminderung der gemessenen Signalintensität auf. Ein Vertreter der T2*-gewichteten Sequenzen ist die Echo Planar Imaging Sequenz (EPI-Sequenz). Sie ermöglicht sehr schnelle Aquisitionszeiten und wird daher häufig für fMRT angewandt.

Insgesamt werden aktive Hirnareale heller als inaktive dargestellt. Jedoch ist dieser Zusammenhang nur indirekt, und folgende Eigenschaften müssen berücksichtigt werden (Rinck 2003; Dössel 2000; Morneburg 1995):

- Der BOLD-Effekt tritt zeitversetzt auf.
- Die Stärke des BOLD-Effekts hängt von der Physiologie des Patienten bzw. Probanden ab. Zusätzlich können z.B. Alter, Medikamente oder Streß den BOLD-Effekt beeinflussen.
- Die hervorgerufenen Suszeptibilitätsartefakte haben ein sehr geringes Signal zu Rausch-Verhältnis von ca. 2-5 % bei 1,5 Tesla Geräten.

2.1.3 Artefakte

Zusätzlich zu dem geringen Signal-zu-Rausch-Verhältnis verschlechtern Artefakte die Qualität der gemessenen Daten. Die folgende Auflistung skizziert grob mögliche Artefakte und deren Ursachen (Logothetis 2002; Specht et al. 2003; Rinck 2003; Dössel 2000; Morneburg 1995):

Bewegungs- und Flußartefakte

Bewegen sich Objekte während der Messung im k-Raum, so kann dies unterschiedliche Effekte auf den Ortsraum haben. Die Artefakte sind im Ortsraum in der Regel nicht diskret lokalisiert, sondern beeinflussen den gesamten Ortsraum gleichmäßig.

Rückfaltungsartefakte

Wenn das Objekt außerhalb des „Field of View“ (FOV) jedoch noch innerhalb der Empfangsspule liegt, entstehen nach der Transformation vom k-Raum in den Ortsraum Spiegelungen (sogenannte Ghosts).

Chemical-Shift-Artefakte

Unterschiedliche Präzessionsfrequenzen der Fett- und Wasserprotonen führen zu Verfälschung der Gewebegrenzen.

Auslöschungs- und Verzerrungsartefakte

Lokale Magnetfeldinhomogenitäten z.B. durch Luft in der Lunge oder in den Nebenhöhlen oder metallischen Implantaten bewirken Suszeptibilitätsartefakte. Auch bei der fMRT unter Verwendung des BOLD-Effekts werden Suszeptibilitätsartefakte ausgenutzt, so daß es sich in diesem Zusammenhang um ein „gewünschtes“ Artefakt handelt.

Suszeptibilitätsartefakte können jedoch auch vom Tomographen selbst hervorgerufen werden. Wenn das statische Magnetfeld oder die Gradientenfelder Inhomogenitäten aufweisen, führt dies zu Suszeptibilitätsartefakten.

Kantenartefakte

Sie treten im Bereich von Gewebeübergängen mit stark unterschiedlichem Signal auf.

Linienartefakte

Bei nicht ausreichender Abschirmung des MRT-Raums bewirken Hochfrequenzlecks Linienartefakte.

Artefakte durch externe Störquellen im Raum

Elektromagnetische Quellen (z.B. medizinische Geräte in der Umgebung des MRT) rufen Streifen in Phasenkodierrichtung hervor.

2.2 Experimentelles Design und Auswertung von Meßdaten

Wie schon erwähnt, ist bei der funktionellen Magnetresonanztomographie konzeptbedingt ein sehr geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis gegeben. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sind eine Vielzahl von Wiederholungsmessungen innerhalb einer Meßsitzung und eine anschließende statistische Bewertung erforderlich. Außerdem müssen die Aufgaben, die der Patient bzw. Proband auszuführen hat, einem genauen zeitlichen Schema folgen. Diese Abfolgebeschreibung nennt man Paradigma.
Die statistische Auswertung besteht aus drei Teilen:

- dem Preprocessing, wodurch die Daten vorverarbeitet und vorbereitet werden
- der statistischen Evaluierung selbst und
- dem Thresholding, wo durch geeignete Schwellwertbestimmung die aktivierten und nicht-aktivierten Areale bestimmt werden.

2.2.1 Paradigmen

Da das Gehirn immer aktiv ist, sollen durch fMRT-Untersuchungen Änderungen an der neuronalen Aktivität in bestimmten Arealen bei bestimmten Aufgaben nachgewiesen werden. Ein Paradigma stellt einen zeitlichen Ablaufplan für den Probanden bzw. Patienten dar. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Box-Car Design erfolgt die Identifizierung der aktivierten Regionen über die Methode der kognitiven Subtraktion. Das Paradigma ist in mehrere Blöcke unterteilt, die jeweils alternierend aus aktiven und Ruhe- bzw. Kontrollbedingungen bestehen. In den aktiven Phasen wird durch die fortdauernde Applikation von Stimuli oder das wiederholte Ausführen von Aufgaben eine gesteigerte neuronale Aktivität hervorgerufen. In den Ruhephasen soll die Person ruhig und entspannt „nichts tun“. Die neuronal aktiven Regionen werden aus dem Unterschied der gemessenen Signalintensitäten in aktiven Bedingungen und Ruhebedingungen ermittelt. (Huettel et al. 2004)
Andere Paradigmenkonzepte sind beispielsweise durch parametrisches, faktorielles oder event-related Design (Friston 1997) gekennzeichnet. Auf diese wird hier nicht eingegangen, da sie in dieser Arbeit nicht verwendet werden.

2.2.2 Preprocessing

Die Vielzahl an gemessenen Einzelbildern muß für die statistische Evaluierung zu einem Gesamtdatensatz zusammengeführt werden. Hierbei werden folgende Schritte durchgeführt:

Bewegungskorrektur

Wenn der Patient bzw. Proband sich während der Messung bewegt, sind die gemessenen Einzelbilder nicht deckungsgleich. Durch einen Bewegungskorrektur-algorithmus werden die einzelnen Bilder so rotiert und verschoben, daß alle Bilder deckungsgleich sind (Friston, Ashburner et al. 1995). Dieser Algorithmus kann jedoch nur die Ausrichtung und Positionierung der Bilder anpassen. Artefakte, die infolge der Bewegung in den Meßdaten entstanden sind, können nicht korrigiert werden.

Normalisierung

Jedes Gehirn ist in Größe und Topographie etwas unterschiedlich. Um vergleichende Aussagen zwischen verschiedenen Personen zu ermöglichen, werden die Meßdaten normalisiert. Das heißt, die gemessenen Daten werden auf ein normiertes Gehirn – eine anatomische Referenz – abgebildet (Friston, Ashburner et al. 1995). Dieser Schritt ist nicht zwingend erforderlich, wird jedoch bei vergleichenden Probandenstudien fast immer durchgeführt.

Glättung

Aufgrund des starken Rauschens in den Bildern weisen die Signalintensitäten eine hohe Varianz auf. Ohne Glättung hatte dies eine geringe statistische Aussagekraft und eine hohe Zufälligkeit der Ergebnisse zur Folge. Durch einen Gauß'schen Glättungs-algorithmus werden die Signalintensitäten aneinander angeglichen. Dies verringert zwar die Ortsauflösung, verbessert aber das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR) und somit die statistische Aussage. Für ein optimales Ergebnis muß die Stärke der Glättung so gewählt werden, daß der Verlust der Ortsauflösung in einem tolerierbaren Bereich bleibt.

2.2.3 Statistische Evaluierung

Bei der statistischen Evaluierung wird aus den vielen funktionellen Meßbildern für jedes Voxel separat der Signalverlauf über die gesamte Meßzeit extrahiert. Das

Paradigma legt fest, zu welchen Zeitpunkten welche Bedingungen gemessen werden. Die Auswertesoftware korreliert unter Verwendung eines General Linear Model (GLM) (Friston, Holmes et al. 1995) für jeden einzelnen Voxel den gemessenen Signalverlauf mit dem erwarteten Signalverlauf, der für jede Bedingung separat aus dem Paradigma abgeleitet wird. Für jeden Voxel werden der Korrelationskoeffizient und die Varianz bestimmt, woraus dann der T-Wert berechnet wird. Das Ergebnis der statistischen Evaluierung ist eine dreidimensionale Matrix, in der für jeden Voxel ein T-Wert hinterlegt ist. Hohe T-Werte repräsentieren eine starke Korrelation mit der jeweiligen Bedingung des Paradigma und somit aus statistischer Sicht aktive Voxel. Bei niedrigen T-Werten gilt das Gegenteil.

2.2.4 Schwellenbestimmung (Thresholding)

Im letzten Schritt der statistischen Auswertung muß eine Schwelle gefunden werden, die die einzelnen Voxel entsprechend ihrer T-Werte als signifikant aktiv oder signifikant inaktiv deklariert. Hierbei wird aus der T-Werte-Verteilung ein Schwellen-T-Wert bestimmt. In der Literatur wird hauptsächlich anhand der Signifikanz die Schwelle bestimmt:

Es wird angenommen, daß die T-Werte normalverteilt sind – bzw. exakt ausgedrückt einer Student t-Verteilung entsprechen. Aus den Freiheitsgraden des Paradigma wird eine normierte Student t-Verteilung bestimmt, die sogenannte Wahrscheinlichkeits-dichtefunktion (Probability Density Function – PDF). Die Signifikanzschwelle p unterteilt die PDF in zwei Bereiche: einen kleinen Teil, der p * 100 % der höchsten T-Werte enthält und einen großen Teil, der (1-p) * 100 % der T-Werte enthält. Die Stelle, an der die Trennlinie der beiden Bereiche liegt, markiert den Schwellen-T-Wert, der mindestens erreicht werden muß, um einen T-Wert als signifikant zu deklarieren. Zu beachten ist hierbei, daß bei Verwendung der Signifikanz die T-Wert-Schwelle ausschließlich anhand der theoretischen PDF ohne jeglichen Bezug auf die empirischen T-Werte bestimmt wird.

Durch die Vielzahl von statistischen Hypothesenprüfungen (eine Hypothese pro Voxel) kommt es bei der Schwellenbestimmung (Thresholding) zum sogenannten Multi Comparison Problem. Bei der simultanen Überprüfung sehr vieler Hypothesen ist allein aus statistischen Gründen mit einer substantiellen Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen zu rechnen. Durch Korrekturen wie die Bonferroni-Methode (z.B.

Hochberg & Tamhane 1987), Random Field Methoden (Friston et al. 1991) oder False Discovery Rate (FDR) (z.B. Genovese et al. 2002) kann der Schwellwert angepaßt werden, um diesem Problem zu begegnen. Man spricht dann von Bonferroni-, Random Field- oder FDR-Corrected Thresholds. Wird keine Korrektur durchgeführt, so bezeichnet man die Schwellen als Uncorrected Thresholds.
Die Voxel, deren T-Werte größer als der Schwellenwert sind, stellen die als signifikant klassifizierten („aktiven“) Voxel dar.

2.2.5 Darstellung und Visualisierung

Die als aktiv klassifizierten Voxel werden, nach Höhe der T-Werte farbkodiert, in einer Statistic Parametric Map (SPM) abgebildet. Die Darstellung erfolgt meistens entweder semitransparent als Glassbrain oder schichtweise. Für die Abbildungen in dieser Arbeit wird folgende Konvention verwendet:

- In coronalen Ansichten ist die linke Hirnhälfte links abgebildet
- Bei axialen Ansichten werden zwei Darstellungsformen verwendet: Entweder ist die linke Hirnhälfte links abgebildet (siehe z.B. Abbildung 4.1) oder die Darstellung ist um 90° im Uhrzeigersinn gedreht, so daß die linke Hirnhälfte oben dargestellt wird, und der Lobus frontalis auf der rechten Seite liegt (siehe z.B. Abbildung 3.4).

Quantitativ werden die Ergebnisse mittels sogenannter Voxelcounts bewertet. Dabei wird die Anzahl der aktiven Voxel im gesamten Gehirn (whole brain) oder in vom Untersucher definierten Arealen bestimmt.

2.3 Problemstellung und Zielsetzung

Die Differenzierung zwischen Noise bzw. Rauschen und „realer“ neuronaler Aktivität ist eines der am meisten diskutierten Herausforderungen der fMRT Methodik. Ist die Klassifizierung aktiver Voxel nicht korrekt, so tritt Über- oder Unteraktivierung auf. Überaktivierung bedeutet, daß ausgedehnte Bereiche des Gehirns außerhalb der tatsächlich neuronal aktiven Areale von der Statistik als aktiv klassifiziert werden. Dies kann bis zur Massenaktivierung führen, bei der das gesamte Gehirn als aktiv klassifiziert wird. Bei Unteraktivierung werden neuronal aktive Areale nur teilweise oder gar nicht als aktiv klassifiziert. Es gibt a priori keine Möglichkeit, um zwischen

„realer“ neuronaler Aktivität und Über-/Unteraktivierung, die durch Artefakte hervorgerufen wird, zu differenzieren (Aguirre et al. 1998). Lediglich wenn Hirnregionen als aktiv klassifiziert werden, in denen aus neuroanatomischer Sicht keine Aktivität zu erwarten ist – wie z.B. die Ventrikel –, kann man unmittelbar annehmen, daß es sich um Noise (Störungen) handelt, der durch Artefakte hervorgerufen wurde.

Es existieren bereits einige Methoden, die Noise aus Meßdaten entfernen oder dessen Effekt auf die Ergebnisse verringern. Je nach Methode setzen diese entweder vor oder nach der statistischen Evaluierung an. Die „analysis of covariance“ (Friston et al. 1990), die „global normalization“ (Gavrilescu et al. 2002), das „linear modelling of the global signal“ (Macey et al. 2004) oder „ReML regression parameters“ (Diedrichsen & Shadmehr 2005) arbeiten direkt auf den Voxel-Signalverläufen – also vor der statistischen Evaluierung. Beim Thresholding und somit nach der statistischen Evaluierung stehen andere Korrekturen, wie z.B. die Bonferroni-Methode (z.B. Hochberg & Tamhane 1987), „random field methods“ (Friston et al. 1991), „control of the false discovery rate“ (z.B. Genovese et al. 2002) oder „nonparametric permutation testing“ (Nichols & Holmes 2001) zur Verfügung. All diese Verfahren werden weiterhin erprobt und diskutiert (z.B. Gavrilescu et al. 2002; Logan & Rowe 2004; Kamba et al. 2004; Macey et al. 2004). Die Wahl der besten Methode hängt stark vom (angenommenen) Ursprung des Noise ab. Die meisten Methoden haben jedoch gemeinsam, daß sie eine ideale, den statistischen Annahmen entsprechende Häufigkeitsverteilung der T- bzw. Z-Werte voraussetzen. Bei statistischer Evaluierung, die auf T- oder Z-Statistik beruht, können durch Artefakte die T- bzw. Z-Werte-Verteilungen verschoben oder deformiert werden, so daß die Voraussetzungen nicht mehr erfüllt sind. Streng genommen dürften in diesen Fällen die Thresholding-Verfahren nicht angewandt werden. Da keines der bekannten fMRI-Auswerte-programmen prüft, ob die Voraussetzungen erfüllt sind, führen verschobene oder deformierte T- bzw. Z-Werte-Verteilungen zu Über- oder Unteraktivierung. Daher können aus der Häufigkeitsverteilung der T- oder Z-Werte wichtige Informationen zur Identifikation und Kompensation von Noise erlangt werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Analyse zur Bewertung der Form und Verschiebung von T- bzw. Z-Werte-Verteilungen und ein neues Thresholding-Verfahren zu entwickeln, welches den von Artefakten hervorgerufenen Noise kompensiert und somit Über- bzw. Unteraktivierung verringert oder eliminiert. In den folgenden Schritten wird

unter Verwendung selbstentwickelter Software, die im Rahmen dieser Arbeit entstanden ist, das optimale Thresholding-Verfahren entwickelt:

1. Die T-Werte-Verteilungen aus Messungen von gesunden Probanden, die teilweise artefaktbehaftet sind, werden in Hinblick auf Verschiebung, Breite und Deformation in Kapitel 3 analysiert. Die auftretenden Anomalien werden beschrieben und klassifiziert. Weiterhin wird die Häufigkeit der Anomalien unter Meßbedingungen, die der klinischen Routine entsprechen, ermittelt.
2. Die Ursache von Anomalien in den T-Werte-Verteilungen wird anhand von Simulationsdaten in Kapitel 4 erarbeitet. Des weiteren werden die Auswirkungen der Anomalien auf die Voxelaktivierung unter Verwendung von Standard Thresholds aufgezeigt. Simulationsdaten bieten den Vorteil, daß kontrollierte Bedingungen vorliegen und somit gezielt einzelne Effekte untersucht werden können.
3. Es werden neu entwickelte Thresholding-Verfahren in Abschnitt 5.1 präsentiert, die die Über- bzw. Unteraktivierung kompensieren. Die Funktionsweise und Wirksamkeit dieser Verfahren wird an Simulationsdaten in Unterkapitel 5.2 demonstriert.
4. Diese Verfahren werden anschließend in Abschnitt 5.3 auf Meßdaten von gesunden Probanden, die Finger-/Handbewegungen vollführt haben, angewandt. Da die neuroanatomische Lokalisation der Handmotorik ausführlich in der Literatur dokumentiert ist, können anhand dieser Messungen die Thresholding-Verfahren bezüglich Ihrer Effektivität bewertet werden.
5. Die gewonnenen Ergebnisse werden in Kapitel 6 ausführlich analysiert und diskutiert, um das optimale Thresholding-Verfahren zu bestimmen.

In dieser Arbeit wird von der in Dissertationen normalerweise verwendeten Struktur nach „Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion“ leicht abgewichen. Da im Prinzip drei Teilfragestellungen behandelt werden – „Charakteristika empirischer Daten“, „Simulationen“ und „Adaptive Thresholds“ –, ist eine Aufteilung, nach der jeweils separat für die drei Gebiete Methoden und Ergebnisse präsentiert werden, wesentlich übersichtlicher und einfacher nachzuvollziehen. Anschließend werden alle Aspekte zusammenhängend diskutiert. Diese Vorgehensweise ist auch in thematisch vergleichbaren internationalen Publikationen üblich (z.B. Logan & Rowe 2004; Skudlarski et al. 1999; Genovese et al. 2002).

3 Charakteristika empirischer Daten

Den üblichen fMRT-Auswerteprogramme wie z.B. SPM (Wellcome Department of Imaging Neuroscience) liegt die Annahme zugrunde, daß die T-Werte-Verteilung einer Messung annähernd normalverteilt ist. Wenn diese Prämisse aufgrund von Artefakten nicht erfüllt ist, liefert das Thresholding falsche Ergebnisse in Form von Über- bzw. Unteraktivierung. Daher ist es als erster Schritt erforderlich, die T-Werte-Verteilungen anhand von empirischen Daten hinsichtlich ihrer Charakteristika zu analysieren.

3.1 Methoden

In diesem Abschnitt werden die Datenakquisition bei Probanden, die verwendeten Parameter bei der Auswertung der Daten mit SPM sowie Methoden zur Analyse von T-Werte-Verteilungen beschrieben.

3.1.1 Paradigma, Probanden und Datenerfassung

Für diese Arbeit wurde ein primärmotorisches Paradigma als optimale Datenquelle ausgewählt. Zum einen können aufgrund der Bewegung des Probanden während der Messung Artefakte erwartet werden. Zum anderen hat ein Paradigma zur Handmotorik den Vorteil, daß die neuroanatomische Repräsentation von Handbewegungen in der Literatur verläßlich dokumentiert ist und dadurch Aussagen über die Qualität der Ergebnisse der Adaptiven Thresholding-Verfahren gemacht werden können.

Probanden

Es wurden 16 gesunde rechtshändige Probanden (8 weibliche, 8 männliche, Durchschnittsalter 28,5 Jahre) untersucht. Die Händigkeit der Probanden wurde mittels des Edinburgh-Händigkeits-Fragebogens nach Oldfield (Oldfield 1971) erfaßt. Die Probanden wurden schriftlich über die Zielstellung der Studie und die Risiken des Untersuchungsverfahren 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 Deklaration von Helsinki.

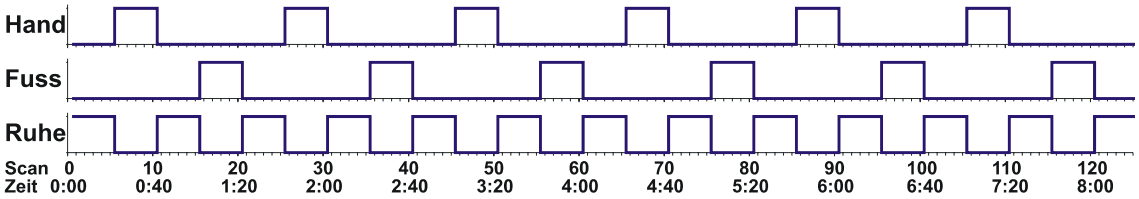


Abbildung 3.1: Paradigma der Probandenmessung

Paradigma

Es wurde an drei Tagen jeweils ein kombiniertes, motorisches Paradigma mit separat alternierenden Hand- und Fußbewegungen gemessen. Die drei Meßsitzungen fanden mit einem Abstand von 2 bis 16 Tagen (Durchschnitt: 5,7 Tage) statt. Jede Sitzung bestand aus zwei identischen Durchläufen (runs), welche wiederum aus einer Abfolge von Ruhephasen und aktiven Phasen von je 20 Sekunden bzw. 5 Scans bestanden. Die Abfolge entsprach dem Schema Ruhe, Hand, Ruhe, Fuß, Ruhe, Hand, Ruhe, Fuß, usw. (s. Abbildung 3.1) In der aktiven Phase sollte dabei die jeweilige Aufgabe synchron zu einem auditiven Stimulus durchgeführt werden, während der Proband in der Ruhephase nur still liegen sollte. Der auditive Stimulus war ein Ton mit einer Frequenz von 440 Hz und einer Länge von 40 ms, der alle 1500 ms wiederholt wurde. Der Beginn und das Ende einer aktiven oder Ruhephase wurde mittels akustischer Anweisungen („Hand“, „Fuß“ oder „Stop“) über einen MRT-tauglichen Kopfhörer angekündigt. Bei der Bedingung „Hand“ wurden die Probanden instruiert, mit der dominanten, rechten Hand repetitiv die Finger zu beugen und zu strecken, ohne eine Faust zu bilden, um sensorisches Feedback zu minimieren.

Das Paradigma „Fuß“ wird in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt, da die neuroanatomische Repräsentation der Hand wesentlich genauer in der Literatur dokumentiert ist und daher als Referenz zur Evaluierung von Verfahren zur Artefakt-Kompensation besser geeignet ist.

Datenerfassung

Die Messungen wurden an einem Siemens Vision 1,5 Tesla MR-Tomographen mit der zirkular polarisierten Standard-Kopfspule durchgeführt. Es wurden 130 Scans im Abstand von 4 Sekunden unter Verwendung einer T2*-gewichteten BOLD-sensitiven Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI) (Ogawa et al. 1990) mit folgenden Parametern aufgenommen: Repeat Time TR = 0.6 ms, Echo Time TE = 60 ms, flip angle = 90°, Field of View FoV = 240 mm, Matrixgröße = 64*64 und Slices = 32. Die Schichten

(Slices) wurden so angeordnet, daß sie parallel zu der Ebene der Commissura anterior und posterior (bicommissural plane) (Talairach & Tournoux 1988) lagen und das gesamte Gehirn abgedeckt war. Die ersten 5 Scans jedes Runs wurden verworfen, um eine T1-Sättigung zu gewährleisten, so daß 125 Volumes pro run für die Auswertung verblieben. Die Anatomie der einzelnen Probanden wurde mit einer hochauflösenden, sagittal orientierten MPRage-Sequenz aufgenommen: TR = 11,4 ms, TE = 4,4 ms, flip angle = 15°, shift = 1.8 mm, Schichtdicke = 1 mm und Matrixgröße = 256*256.

Meßbedingungen

Für diese Arbeit lagen Meßbedingungen vor, die sehr realistisch dem klinischen Routineeinsatz entsprachen:

- Die Qualität der Meßergebnisse von Tomographen variiert. Insbesondere wenn Tomographen dauerhaft im Einsatz sind, können sich die Meßergebnisse verschlechtern. Daher führen Messungen an einem Tomographen, der den ganzen Tag in der klinischen Routine im Einsatz war, erfahrungsgemäß oftmals zu schlechten Messungen. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden gemessen, nachdem der Tomograph mindestens 4 Stunden im Einsatz war.
- Im klinischen Einsatz befinden sich in der Regel zusätzliche elektrische Geräte in der Umgebung des Tomographen (wie z.B. Beatmungsgeräte). Diese Geräte können Meßartefakte verursachen, auch wenn sie MRT-tauglich sind. Die Geräte wurden während der Messung weder vom Stromnetz getrennt, noch aus dem Meßraum entfernt. Die Geräte waren zwar nicht aktiv in Betrieb, aber auch im Standby-Betrieb können z.B. durch Akkuladezyklen Meßartefakte entstehen.
- Die Probanden wurden mit Schaumstoff- und Vakuumkissen möglichst ruhig in dem Tomographen fixiert. Die Bewegung der Probanden wurde jedoch nicht weiter eingeschränkt.

3.1.2 Parameter der SPM-Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Softwarepaket SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience 2003) unter Matlab 7 (Mathworks 2004) für Windows PC durchgeführt. Die dabei verwendeten Einstellungen sind in Tabelle 3.1 angegebenen und entsprechen weitestgehend der Standardkonfiguration von SPM. Die Bewegungskorrektur und Normalisierung wurde nur bei Probandendaten durchgeführt –

Tabelle 3.1: Parameter für die SPM-Auswertung

Bewegungskorrektur	Durchführen	Ja ([1])
	Reslice	Nein
	Create Mean Image	Ja
Normalisierung	Durchführen	Ja ([1])
	Template	EPI.mnc (MNI)
	Voxelsize	2 x 2 x 2 mm
Glättung	Smoothing-Kernel	8 mm
Statistische Evaluierung	Basis Function	Hrf
	HighPass-Filter	80
	Global Normalization	Nein
	Intrinsic Autocorrelations	Nein

([1]) Dies gilt nur für Probandendaten. Bei Simulationsdaten sind Bewegungskorrektur und Normalisierung nicht erforderlich.

bei Simulationsdaten war dies nicht erforderlich. Gemäß dem „Matched Filter Theorem“ (Worsley et al. 1996; Rosenfeld & Kak 1982) wurde ein Smoothing-Kernel von 8 mm angewandt, da dies der Größenordung der zu erwartenden Aktivierung bei Handbewegungen entspricht. Der HighPass-Filter wurde auf die Frequenzverteilung des Paradigma optimiert. Die Parameter für die Design Matrix wurden gemäß der Paradigmenbeschreibung in Abschnitt 3.1.1 gewählt, wobei die beiden Durchläufe (runs) als zwei SPM-sessions modelliert wurden. Die Daten beider Durchläufe wurden anschließend zur Bildung der Kontraste verwendet.

3.1.3 Analyse der T-Werte-Verteilung

Die SPM Software lieferte eine dreidimensionale T-Werte-Matrix. Mit selbst-entwickelter Software wurde daraus eine normierte T-Werte-Häufigkeitsverteilung erstellt. Diese Verteilung wurde durch folgende Attribute klassifiziert:

- keine (oder minimale) Verschiebung bzw. verschoben auf der T-Achse
- normale bzw. erhöhte Varianz (verbreitert)
- symmetrisch bzw. asymmetrisch deformiert

Zur Klassifizierung wurden die in diesem Abschnitt beschriebenen Kenngrößen, die Aussagen über die Form und Lage der Verteilung liefern, verwendet.

3.1.3.1 Position der Verteilung

Ist der Mittelwert einer Verteilung von null verschieden, so bedeutet dies, daß sie verschoben (shifted) ist. Es gibt eine Vielzahl von Möglichkeiten, die Verschiebung (Shift) und somit die Position auf der T-Werte-Achse zu bestimmen. In dieser Arbeit werden folgende untersucht:

- Standard Mittelwert (mean)
- Median
- Modus (mode): häufigster T-Wert und daher Maximum der Verteilung
- Gestutztes Mittel (trimmed mean): Mittelwert, bei dem die höchsten und niedrigsten 5 % der Werte – also die Ausreißer – nicht berücksichtigt werden

3.1.3.2 Form und Position der Verteilung

Durch Anpassen (fit) von statistischen Standardverteilungen an die T-Werte-Verteilung können deren Form und Position verallgemeinert beschrieben werden.

Angepaßte Normalverteilung

Eine Normalverteilung $N(\mu,v)$ wird durch einen Kleinste-Quadrate-Algorithmus an die T-Werte-Verteilung angepaßt (least-square-fit). Der Parameter μ gibt die Position der Normalverteilung an; v beschreibt die Varianz. Somit kann diese Methode Aussagen über die Lage und Form der T-Werte-Verteilung liefern.

Angepaßte Normal-Gamma-Gamma-Verteilung (NGG-Verteilung)

Eine Kombination aus einer Normalverteilung im mittleren Bereich und zwei Gammaverteilungen für die Randbereiche (tails) stellt eine NGG-Verteilung dar:

$$NGG(Nu,Nv,GLu,GLv,GLw,GRu,GRw,GRv) = \\ (1-GLa-GRa)\cdot N(Nu,Nv)+GLa\cdot\Gamma(GLu,GLv,GLw)+GRa\cdot\Gamma(GRu,GRv,GRw) \qquad \{3.1\}$$

Sie wird durch einen Kleinste-Quadrate-Algorithmus an die T-Werte-Verteilung angepaßt (siehe Abbildung 3.2). Da die beiden Gammafunktionen die Enden der T-Werte-Verteilung abbilden, repräsentiert die Normalverteilung den „Berg“ im Zentrum der T-Werte-Verteilung. Zur Bestimmung der Verschiebung wird nur der Parameter *Nu* der Normalverteilung betrachtet, so daß die NGG-Verteilung ähnliche Ergebnisse wie die „angepaßte Normalverteilung“ liefert, jedoch Ausreißer außer Acht bleiben. Die Parameter *GL…* der linken und *GR…* der rechten Gammafunktion können Aufschluß über eine Verformung der T-Werte-Verteilung geben.

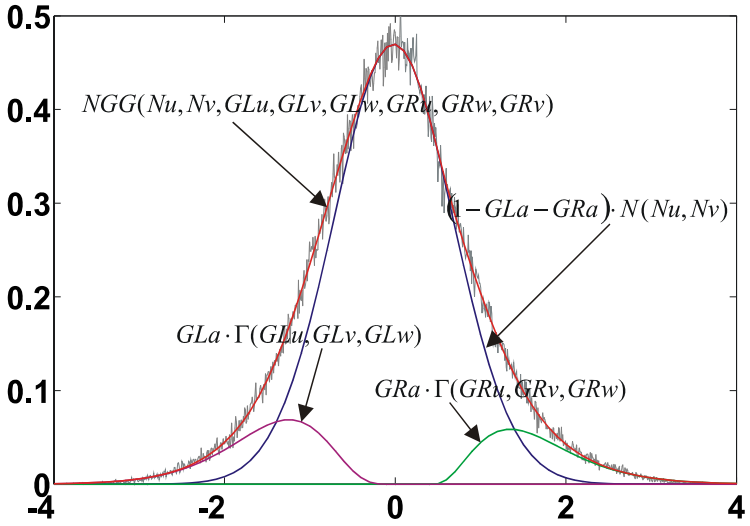


Abbildung 3.2: Angepaßte Normal-Gamma-Gamma-Verteilung (NGG)
Die T-Werte-Verteilung ist grau dargestellt. Die daran angepaßte NGG-Verteilung (rot) ist aus einer Normalverteilung (blau) und zwei Gammaverteilungen (magenta, grün) zusammengesetzt.

3.1.3.3 Form der Verteilung aus statistischen Variablen

Mit drei statistischen Parametern, die Auskunft über die Breite, die Asymmetrie und die Zusammensetzung der Verteilung liefern, kann die Form einer Verteilung beurteilt werden.

Varianz

Die Varianz gibt die Streuung in den Werten und somit die Breite einer Verteilung an.

Schiefe

Die Schiefe (Skewness) $v(X)$ einer Zufallsvariable oder Verteilung X mit existierendem dritten Moment $m_3(X)$ und positiver Standardabweichung $\sigma(X)$ ist definiert als:

$$v(X) = \frac{m_3(X)}{\sigma^3(X)} = \frac{E\left((X - E(X))^3\right)}{(Var(X))^{\frac{3}{2}}} \quad \text{(Grimmett \& Stirzaker 2001)} \qquad \{3.2\}$$

Hierbei wurden für die zweite Umformung die Definitionen für $m_3(X)$ und $\sigma(X)$ basierend auf dem Erwartungswert E und der Varianz Var verwendet.
Die Schiefe ist ein Maß für die Symmetrie einer Verteilung zu ihrem Mittelwert. Bei $v = 0$ ist die Verteilung symmetrisch. Ist v positiv, so ist die Verteilung rechtsschief, ist v negativ, ist die Verteilung linksschief.

Kurtosis

Die Kurtosis (Exzess, Wölbung) k einer statistischen Verteilung X ist definiert als:

$$k = \frac{m_4(X)}{\sigma^4(X)} - 3 \quad \text{(Grimmett \& Stirzaker 2001)} \qquad \{3.3\}$$

Dabei bezeichnet $m_4(X)$ das vierte, zentrale Moment und $\sigma(X)$ die Standardabweichung. Die Kurtosis ist ein Maß für die Gruppierung von Beobachtungen um einen zentralen Punkt.

Die Normalverteilung $N(0,1)$ mit Erwartungswert 0 und Varianz 1 hat die Wölbung k=0. Bei positiver Kurtosis gruppieren sich die Beobachtungen dichter als bei der Normalverteilung und haben ausgeprägtere Seitenränder (leptocurtic). Bei negativer Kurtosis (platykurtic) gruppieren sich die Beobachtungen weniger dicht zusammen und haben weniger ausgeprägte Seitenränder. Die Student t-Verteilung ist prinzipiell leptokurtic, jedoch für große Freiheitsgrade, wie sie bei fMRT vorkommen, nur minimal von der Normalverteilung abweichend. Ist die Wölbung einer Verteilung groß, so stammt ein höherer Anteil der Varianz von Ausreißern, als bei einer Verteilung mit geringer Wölbung. Somit ist die Kurtosis ein Maß für die Ausreißer.

3.2 Ergebnisse anhand von Probandendaten

Die Daten der Probanden wurden mit SPM ausgewertet. Der Kontrast „Hand-Ruhe“ wurde aus der Differenz der Bedingungen Hand und Ruhe gebildet. Aus den daraus resultierenden T-Werte-Matrizen wurden normierte Häufigkeitsverteilungen berechnet, die in Abbildung 3.3 für alle Probanden und Meßsitzungen (Sessions) dargestellt sind. Die Klassifizierung der T-Werte-Verteilungen soll anhand der Abweichung von der normalen Form und Position der Verteilung durchgeführt werden. Im Normalfall – also bei idealen Meßdaten ohne Artefakte – sollte die T-Werte-Verteilung auf der T-Achse um den Nullpunkt zentriert sein und eine Breite entsprechend der Freiheitsgrade des Paradigmas haben. In Abbildung 3.3 ist die Sollform und -position durch die PDF (Probability Density Function) des unkorrigierten Thresholds als graue Kurve dargestellt.

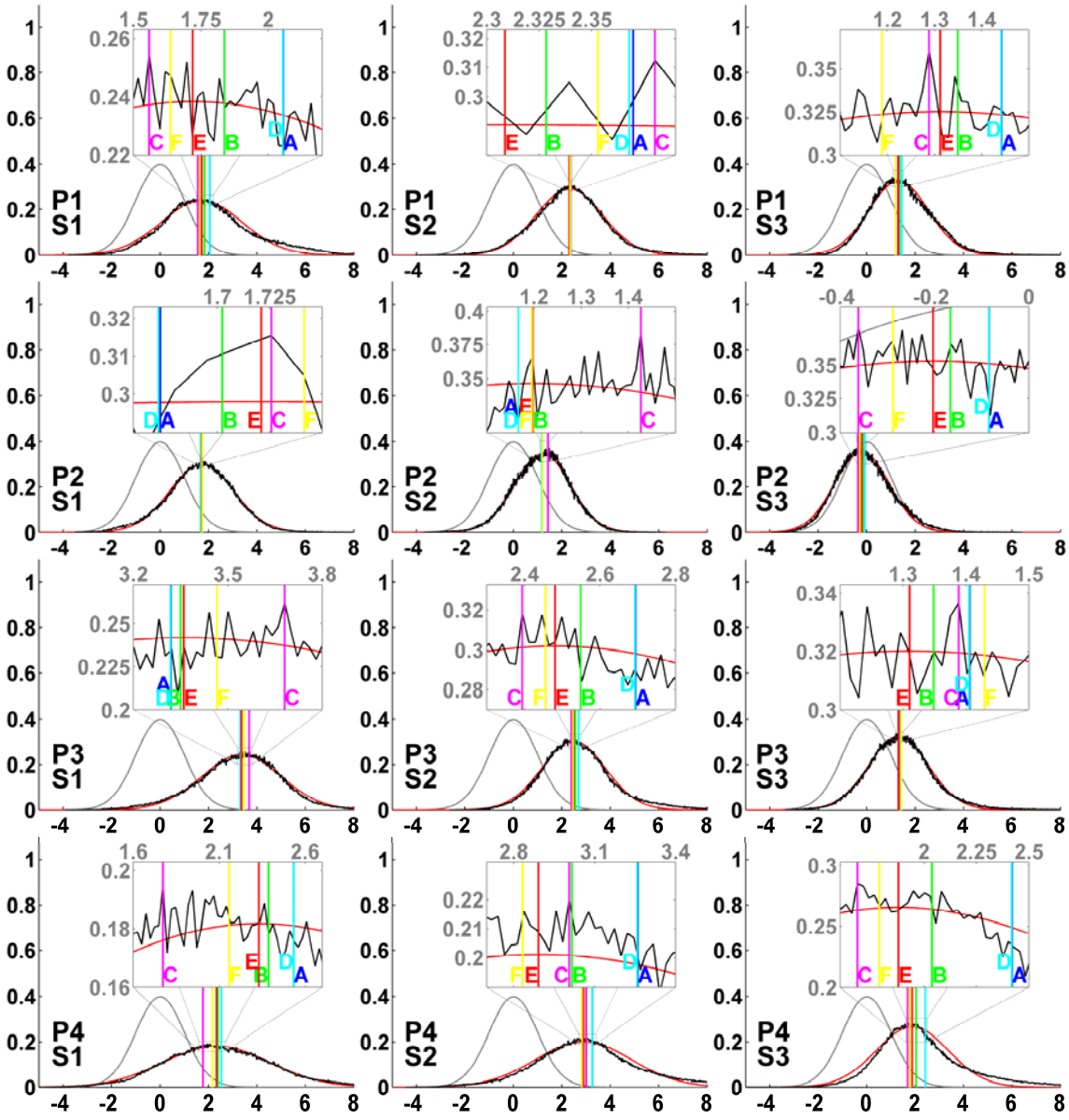
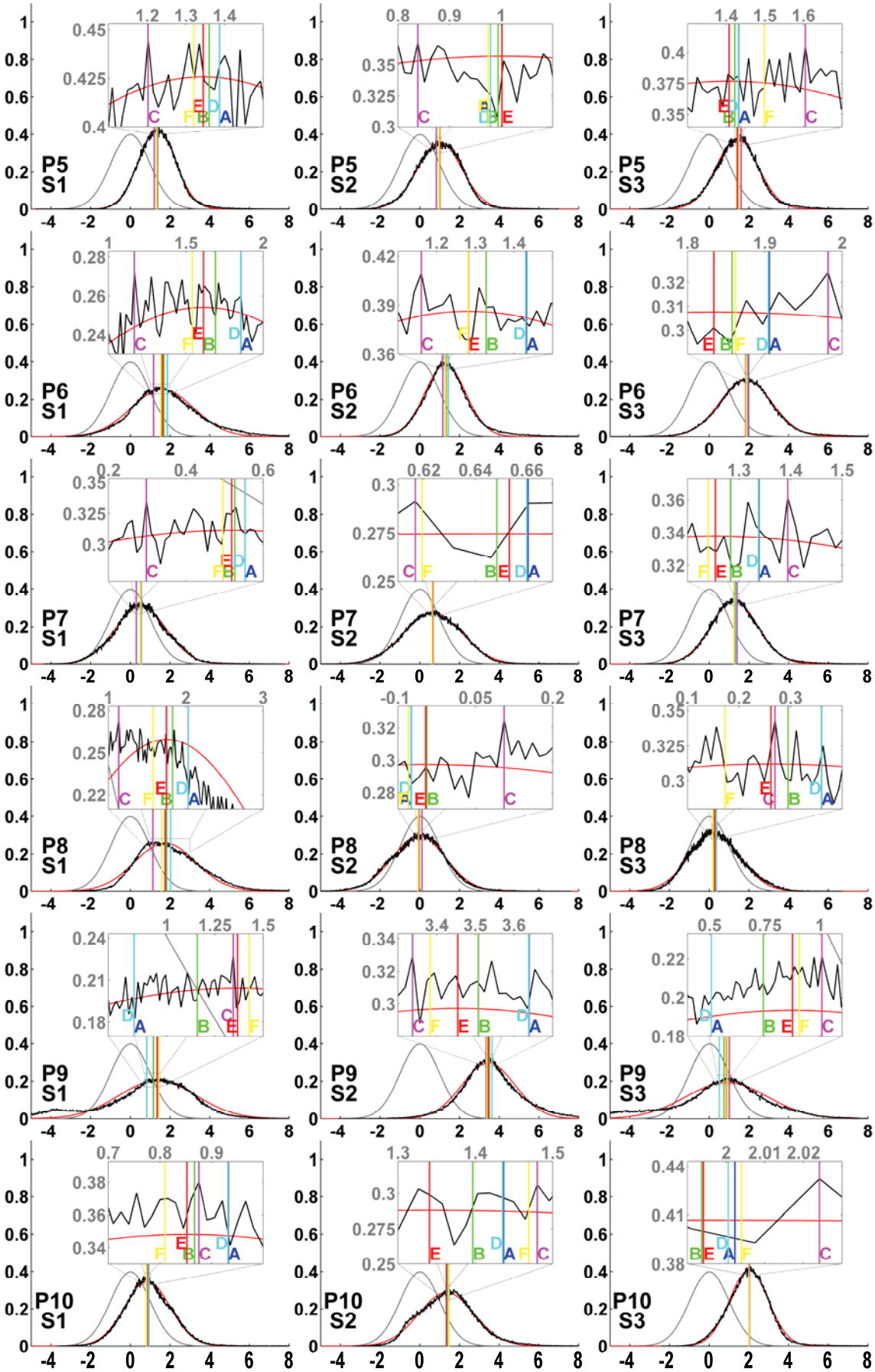
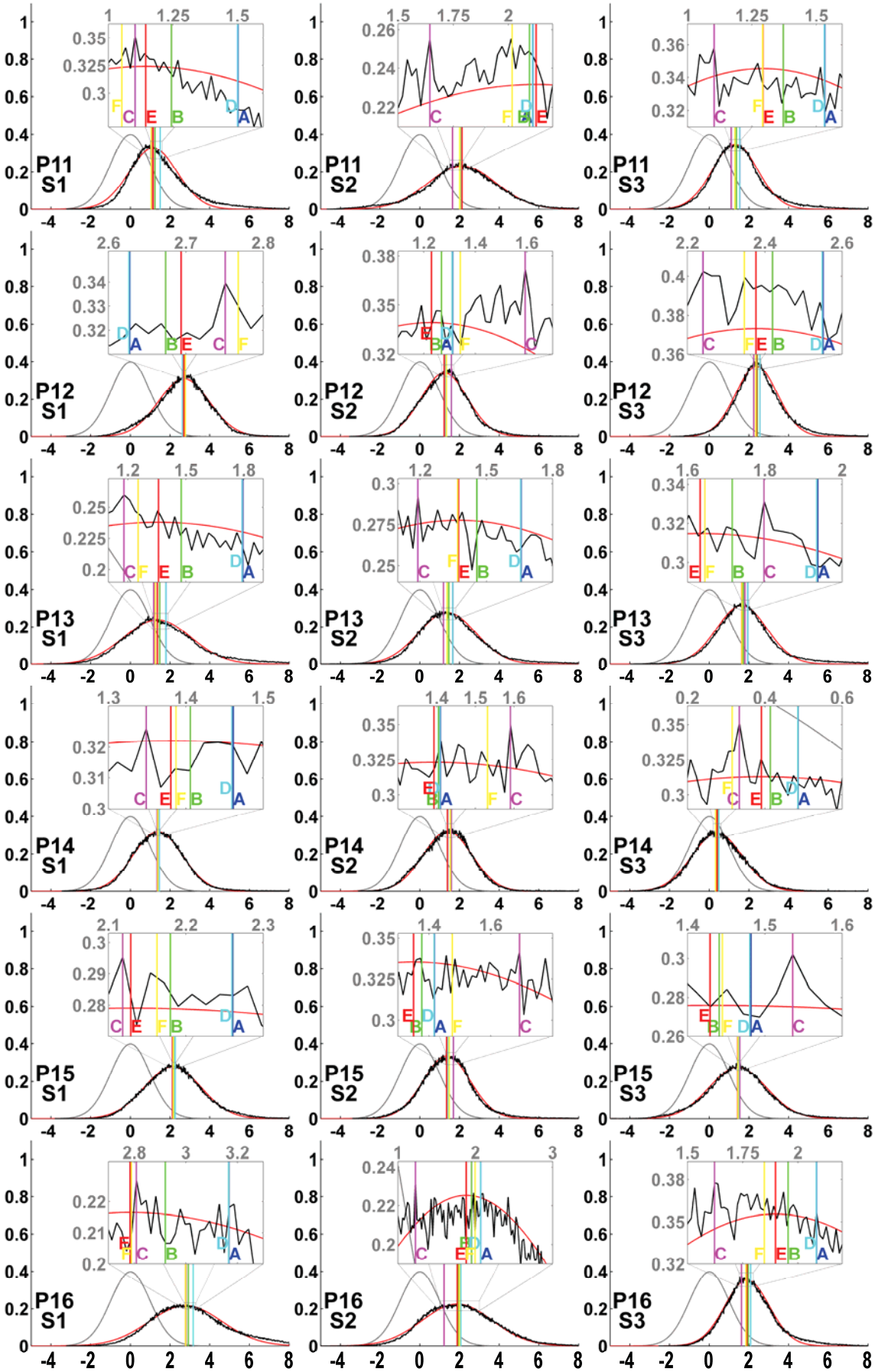


Abbildung 3.3: T-Werte-Verteilungen der Probanden bei Kontrast Hand-Ruhe

Die Probanden P sind zeilenweise angeordnet, wobei in den Spalten die zugehörigen Sessions (Meßsitzungen) S dargestellt sind. Die empirische T-Werte-Verteilung ist schwarz dargestellt. Die senkrechten Linien geben die Verschiebungen der Verteilungen an; jeweils berechnet nach (A) Mittelwert (mean), (B) Median, (C) Maximum des Histogramms (mode), (D) gestutztes Mittel (trimmean), (E) angepaßte Normalverteilung, (F) angepaßte Normal-Gamma-Gamma-Verteilung (NGG). Die graue Kurve repräsentiert die theoretische PDF eines unkorrigierten Thresholds. Die rote Kurve ist eine an die T-Werte-Verteilung optimal angepaßte Normalverteilung. In dem grauen Kasten über jeder Verteilung ist der zentrale Bereich der T-Werte-Verteilung vergrößert dargestellt. Die Vergrößerung jedes Kastens wurde so gewählt, daß alle senkrechten Linien enthalten sind. Daher ist die Skalierung jeweils individuell unterschiedlich.



Fortsetzung von Abbildung 3.3



Fortsetzung von Abbildung 3.3

Tabelle 3.2: Verschiebung und statistische Kenngrößen der T-Werte-Verteilungen der Probanden

Proband	Session	(A) Mean	(B) Median	(C) Mode	(D) Trimmean	Skewness	Kurtosis	Varianz
1	1	2,06	1,84	1,56	2,05	0,87	1,98	3,73
1	2	2,37	2,33	2,38	2,37	0,94	4,90	2,63
1	3	1,44	1,35	1,29	1,44	0,63	1,61	1,67
2	1	1,67	1,70	1,73	1,67	0,03	0,83	1,97
2	2	1,17	1,20	1,43	1,17	-0,09	0,21	1,36
2	**3**	**-0,08**	**-0,17**	**-0,36**	**-0,08**	**0,46**	**0,60**	**1,39**
3	1	3,32	3,35	3,68	3,32	0,36	2,13	3,42
3	2	2,69	2,55	2,39	2,69	0,99	2,89	2,47
3	3	1,41	1,35	1,39	1,41	0,64	2,04	1,93
4	1	2,53	2,39	1,77	2,53	0,49	1,12	5,51
4	2	3,26	3,02	3,01	3,26	0,84	2,04	5,97
4	3	2,42	2,04	1,68	2,42	1,60	5,05	4,56
5	1	1,39	1,36	1,20	1,39	0,45	1,68	1,01
5	2	0,98	0,99	0,84	0,98	0,07	0,84	1,32
5	**3**	**1,43**	**1,42**	**1,60**	**1,43**	**0,48**	**1,95**	**1,42**
6	**1**	**1,86**	**1,69**	**1,17**	**1,85**	**0,77**	**1,83**	**3,16**
6	2	1,43	1,33	1,16	1,43	1,50	7,50	1,64
6	3	1,91	1,86	1,98	1,90	0,90	4,64	2,29
7	1	0,55	0,53	0,30	0,55	0,24	0,69	1,78
7	2	0,66	0,65	0,62	0,66	0,21	0,81	2,18
7	3	1,34	1,28	1,39	1,34	0,66	2,28	1,65
8	**1**	**2,03**	**1,83**	**1,13**	**2,03**	**1,12**	**3,79**	**2,89**
8	2	-0,07	-0,04	0,11	-0,07	0,06	0,55	1,91
8	3	0,36	0,30	0,27	0,36	0,29	0,00	1,62
9	1	0,83	1,16	1,35	0,83	-0,58	0,20	5,37
9	2	3,64	3,51	3,34	3,64	0,78	2,90	2,72
9	3	0,51	0,74	1,01	0,51	-0,40	0,26	5,97
10	1	0,93	0,87	0,88	0,93	0,81	3,75	1,58
10	2	1,44	1,40	1,48	1,44	0,67	1,95	2,13
10	3	2,00	1,99	2,02	2,00	1,24	7,95	1,29
11	1	1,50	1,24	1,10	1,50	1,45	4,58	2,55
11	2	2,11	2,10	1,64	2,11	0,17	1,49	3,78
11	3	1,53	1,37	1,10	1,53	1,41	5,34	2,17
12	1	2,63	2,67	2,75	2,63	0,22	1,79	1,95
12	2	1,31	1,27	1,59	1,31	1,29	7,07	1,84
12	3	2,55	2,42	2,24	2,55	2,16	13,71	2,07
13	1	1,80	1,48	1,18	1,79	2,10	10,50	5,22
13	2	1,66	1,46	1,19	1,66	1,60	6,85	3,41
13	3	1,94	1,72	1,80	1,93	2,11	9,87	3,57
14	1	1,46	1,41	1,35	1,46	1,35	7,93	2,07
14	2	1,41	1,40	1,59	1,41	1,02	5,42	1,88
14	3	0,49	0,41	0,33	0,49	0,52	1,67	1,86
15	1	2,26	2,18	2,12	2,26	0,73	2,27	2,47
15	2	1,42	1,38	1,69	1,42	0,75	2,85	1,89
15	3	1,48	1,44	1,54	1,48	0,72	3,43	2,82
16	1	3,17	2,92	2,81	3,17	0,84	1,43	4,39
16	2	2,07	1,95	1,22	2,07	0,61	1,52	3,40
16	3	2,08	1,96	1,62	2,08	1,01	3,12	1,79

Fett gedruckt sind die Messungen, die später in der Arbeit (Kapitel 3.2.5 und 5.3) verwendet werden.

Tabelle 3.3: Form und Verschiebung der T-Werte-Verteilungen der Probanden aus angepaßter Normalverteilung und angepaßter NGG-Verteilung

		(E)		(F)									
Prob.	Sess.	u	v	Nu	Nv	Gla	Glu	Glv	Glw	Gra	Gru	Grv	Grw
1	1	1,72	2,80	1,64	2,18	0,01	1,08	3,92	9,98	0,10	2,69	6,02	2,05
1	2	2,31	1,89	2,35	1,19	0,10	2,26	6,73	2,99	0,08	2,84	2,48	1,10
1	3	1,31	1,50	1,19	1,17	0,00	-0,26	10,35	0,04	0,10	1,74	4,49	2,69
2	1	1,72	1,79	1,74	1,60	0,04	0,62	4,85	2,57	0,01	2,80	1,00	0,44
2	2	1,20	1,33	1,20	1,29	0,02	0,25	1,22	1,14	0,02	1,20	2,93	4,50
2	**3**	**-0,20**	**1,28**	**-0,29**	**1,06**	**-0,01**	**-1,90**	**1,12**	**1,26**	**0,08**	**-0,20**	**7,21**	**3,31**
3	1	3,36	2,72	3,47	1,98	0,10	3,36	4,77	1,62	0,04	4,24	0,97	0,31
3	2	2,48	1,74	2,46	1,42	0,02	1,92	1,29	0,79	0,08	2,48	5,63	1,62
3	3	1,31	1,55	1,43	1,18	0,10	1,31	3,58	2,08	0,04	2,87	2,73	1,57
4	1	2,33	4,81	2,16	3,79	0,01	0,90	2,06	2,12	0,10	3,20	2,09	0,64
4	2	2,89	3,94	2,83	2,77	0,04	2,89	7,79	1,84	0,10	4,62	3,09	0,97
4	3	1,88	2,25	1,79	1,61	0,04	1,78	26,92	0,19	0,10	3,31	2,92	1,29
5	1	1,34	0,88	1,32	0,80	0,01	0,25	1,16	2,28	0,04	1,78	1,15	0,66
5	2	1,00	1,25	0,98	0,86	0,09	0,77	3,35	2,21	0,10	1,04	3,99	3,13
5	**3**	**1,41**	**1,12**	**1,50**	**0,87**	**0,09**	**1,41**	**4,54**	**2,55**	**0,03**	**2,98**	**3,45**	**2,08**
6	**1**	**1,61**	**2,46**	**1,54**	**1,83**	**0,03**	**1,00**	**1,11**	**0,53**	**0,10**	**2,48**	**3,24**	**1,23**
6	2	1,28	1,07	1,28	0,86	0,03	0,64	5,12	4,25	0,06	2,12	2,97	1,41
6	3	1,83	1,68	1,86	1,49	0,03	1,83	6,27	2,43	0,03	3,39	3,31	1,15
7	1	0,52	1,64	0,50	1,38	0,02	-0,89	3,41	3,02	0,04	1,87	2,13	2,04
7	2	0,65	2,11	0,62	1,93	0,02	0,20	1,50	0,67	0,03	1,28	4,30	3,69
7	3	1,25	1,39	1,24	1,24	0,01	1,25	4,73	2,69	0,04	2,20	1,58	0,75
8	**1**	**1,75**	**2,36**	**1,58**	**1,77**	**0,01**	**-4,31**	**23,99**	**0,16**	**0,10**	**1,92**	**6,67**	**2,75**
8	2	-0,05	1,80	-0,08	1,37	0,06	-1,21	1,93	1,69	0,08	-0,05	2,26	1,32
8	3	0,26	1,63	0,17	1,45	-0,02	-1,40	0,44	0,07	0,07	0,32	5,40	2,39
9	1	1,37	3,81	1,43	2,91	0,10	-0,21	10,79	3,05	0,02	1,90	0,38	0,15
9	2	3,45	1,80	3,38	1,32	0,04	1,00	0,10	0,25	0,09	4,69	2,32	1,26
9	3	0,88	4,25	0,91	2,72	0,10	0,88	17,62	3,57	0,05	3,17	2,28	1,13
10	1	0,85	1,31	0,81	1,17	0,00	-3,30	0,05	0,24	0,04	2,17	1,12	1,00
10	2	1,34	1,92	1,47	1,48	0,08	1,34	13,94	7,48	0,03	2,75	4,92	2,17
10	3	1,99	0,96	2,00	0,91	0,02	0,25	1,41	2,59	0,01	4,68	1,16	0,59
11	1	1,14	1,51	1,05	1,12	0,02	-1,10	32,65	0,26	0,10	2,02	2,89	1,50
11	2	2,13	2,97	2,02	1,93	0,07	0,59	3,01	1,24	0,10	2,49	4,05	1,66
11	3	1,29	1,33	1,29	1,09	0,02	0,80	1,17	0,95	0,08	2,83	1,93	0,99
12	1	2,69	1,66	2,77	1,22	0,09	2,69	8,62	3,47	0,02	4,20	1,06	0,84
12	2	1,23	1,38	1,34	1,04	0,09	1,23	7,48	4,30	0,03	3,45	1,36	1,02
12	3	2,38	1,14	2,35	0,76	0,06	1,71	3,16	2,23	0,10	3,00	2,95	1,75
13	1	1,36	2,81	1,25	2,21	0,01	-1,70	12,56	0,06	0,10	1,87	3,28	0,88
13	2	1,37	2,07	1,37	1,70	0,03	1,37	4,71	3,72	0,08	2,63	1,78	0,62
13	3	1,63	1,61	1,65	1,22	0,04	1,31	4,59	2,06	0,08	3,06	2,12	0,73
14	1	1,38	1,54	1,39	1,35	0,03	0,63	1,78	2,12	0,05	1,80	1,07	0,40
14	2	1,39	1,52	1,53	1,15	0,10	1,39	7,14	3,78	0,01	3,36	1,30	0,42
14	3	0,39	1,63	0,32	1,31	0,02	-0,20	1,12	0,52	0,08	0,96	3,53	2,01
15	1	2,13	2,04	2,16	1,65	0,04	2,13	11,43	5,41	0,05	3,14	4,82	1,96
15	2	1,35	1,41	1,48	1,06	0,10	1,26	3,44	2,02	0,03	3,33	1,83	1,04
15	3	1,43	2,09	1,45	1,73	0,04	1,43	12,62	4,06	0,04	3,00	1,78	0,65
16	1	2,78	3,39	2,79	2,50	0,05	2,78	4,78	2,75	0,10	4,04	4,29	1,41
16	2	1,88	3,13	2,00	2,23	0,10	1,88	5,07	2,75	0,08	2,98	2,82	1,25
16	3	1,90	1,26	1,85	0,94	0,02	1,10	3,10	2,50	0,10	2,24	3,24	1,39

Fett gedruckt sind die Messungen, die später in der Arbeit (Kapitel 3.2.5 und 5.3) verwendet werden.

3.2.1 Verschiebung der Verteilung

Zur Bestimmung der Verschiebung der T-Werte-Verteilung von der Sollposition wurde ihr Mittelwert (A), Median (B), Modus (C) und gestutztes Mittel (D) berechnet. Sie sind in Abbildung 3.3 als farbige senkrechte Linien dargestellt. Die Zahlenwerte sind in Tabelle 3.2 aufgelistet. Zusätzlich wurden eine Normalverteilung (in Abbildung 3.3 als rote Kurve dargestellt) und eine Normal-Gamma-Gamma-Verteilung (NGG) an die T-Werte-Verteilung angepaßt. Bei der angepaßten Normalverteilung $N(u,v)$ repräsentiert der Parameter u die Verschiebung (E in Abbildung 3.3). Bei der angepaßten NGG-Verteilung zeigt der Parameter Nu die Verschiebung auf (F in Abbildung 3.3). Alle Parameter der angepaßten Verteilungen sind in Tabelle 3.3 dokumentiert.

Bei einer idealen und absolut symmetrischen Verteilung würden die Verschiebungen A bis F alle den gleichen Wert haben. Da eine reale Verteilung nie absolut perfekt ist und aus einer begrenzten Anzahl von Werten besteht, ergeben sich unterschiedliche Verschiebungswerte für jede Methode, wobei keiner der Werte mehr oder weniger richtig ist als die anderen. Die Differenz betrug bei allen Probanden maximal t_{Diff}=0,9 und im Mittel 0,32. Sowohl die Vergrößerung der senkrechten Linien in Abbildung 3.3, als auch die zugehörigen Zahlenwerte in den Tabellen zeigen, daß kein allgemeingültiges Schema existiert, welche Methode höhere oder niedrigere Werte erzeugt.

Die Verschiebung, abgeleitet aus der angepaßten NGG-Verteilung (NGG-Shift), weist jedoch konzeptionell Vorteile gegenüber den anderen Methoden auf und wird daher als die optimale Methode angesehen:

- Im Gegensatz zu mittelwertbildenden Verfahren wird bei den fit-Algorithmen die Form der Verteilung berücksichtigt und nicht nur ein mathematisches Mittel der Einzelwerte bestimmt.
- Bei der angepaßten Normalverteilung wird die gesamte Verteilung bei der Bestimmung der Verschiebung berücksichtigt. Beim NGG-Shift werden die Ausreißer an den Rändern der Verteilung nicht berücksichtigt, da sie durch die Gamma Funktionen abgebildet werden, die jedoch bei der Bestimmung des Verschiebungswerts nicht berücksichtigt werden.

Die Analyse aller Probanden ergab die in Tabelle 3.4 angegebenen Grenzwerte des NGG-Shift zur Klassifizierung der Verschiebung, wobei die Auswahl nur anhand der vorhandenen Meßdaten erfolgte und somit nicht allgemeingültig übertragbar ist auf beliebige fMRT-Messungen. Die resultierende Klassifizierung ist in Tabelle 3.6 angegeben.

Tabelle 3.4: Grenzwerte für die Klassifizierung der Verschiebung

NGG-Shift	Klassifizierung
kleiner als -2,5	extrem links
zwischen -2,5 und -1,5	stark links
zwischen -1,5 und -0,5	links
zwischen -0,5 und 0,5	-
zwischen 0,5 und 1,5	rechts
zwischen 1,5 und 2,5	stark rechts
größer als 2,5	extrem rechts

3.2.2 Breite der Verteilung

Die Abbildung 3.3 zeigt, daß die Breite der T-Werte-Verteilungen stark variiert. Als numerisches Maß für die Breite dienen die Varianz und der Parameter v der angepaßten Normalverteilung $N(u,v)$ (siehe Tabelle 3.3), wobei der Parameter v aus folgenden Gründen bevorzugt wird:

- Im Gegensatz zur schlichten Varianz aus den Einzelwerten wird der Parameter v durch einen fit-Algorithmus bestimmt, und berücksichtigt somit die Form der gesamten Verteilung.
- Aufgrund des quadratischen Charakters der Varianz fließen weit außen liegende Werte stärker in das Ergebnis ein als Werte in der Nähe des Mittelwerts. Daher berücksichtigt die Varianz Ausreißer überproportional stark. Beim Parameter v sind Ausreißer nicht stärker gewichtet, und daher bildet dieses Verfahren die Breite der Verteilung besser ab.

Die Analyse aller Probanden ergab die in Tabelle 3.5 angegebenen Grenzwerte des Parameter v zur Klassifizierung der Breite, wobei die Auswahl – wie bei der Verschiebung (3.2.1) – nur anhand der vorhandenen Meßdaten erfolgte und daher nicht allgemeingültig übertragbar ist auf beliebige fMRT-Messungen. Die resultierende Klassifizierung ist in Tabelle 3.6 angegeben.

Tabelle 3.5: Grenzwerte für die Klassifizierung der Breite

Breite v aus N(u,v)	Klassifizierung
kleiner als 0,25	extrem schmal
zwischen 0,25 und 0,5	stark schmal
zwischen 0,5 und 0,8	schmal
zwischen 0,8 und 1,3	-
zwischen 1,3 und 2,0	breit
zwischen 2,0 und 4,0	stark breit
größer als 4,0	extrem breit

3.2.3 Deformation der Verteilung

Die Form der Verteilung kann auf vielfältige Art und Weise von der Sollform abweichen. Selbst aktive Voxel bewirken eine Deformation der Verteilung, da sie höhere T-Werte aufweisen als der Rest des Gehirns. Von Interesse sind jedoch hier nur Deformationen, die aus ungewollten Artefakten hervorgehen. Dieses selektive Interesse an Deformationen macht es schwierig, numerische Parameter zur Klassifizierung zu verwenden, da der Ursprung der Deformation nicht bekannt ist. Indizien für die Stärke der Deformation geben folgende Größen:

- Statistische Eigenschaften wie Kurtosis und Skewness (siehe Tabelle 3.2).
- Die Parameter der Gamma-Funktionen der angepaßten NGG-Verteilung:
  Die Gamma-Funktionen bilden die Abweichung von der Normalverteilung ab. Folglich zeigen ihre Parameter in Tabelle 3.3 die Deformation auf.
- Der Unterschied zwischen den Verfahren zur Bestimmung der Verschiebung:
  Bei einer idealen Verteilung würden alle Verfahren den gleichen Wert liefern. Weichen die Werte der einzelnen Verfahren voneinander ab, so muß eine Abweichung von der idealen Verteilung vorhanden sein.

Es war jedoch nicht möglich, anhand dieser Größen ein Klassifizierungsschema zu erstellen. Die Klassifizierung wurde daher visuell anhand von Abbildung 3.3 durchgeführt, wobei die numerischen Größen bei der Beurteilung miteinbezogen wurden. Die Deformation wurde in vier Kategorien unterteilt: kein, leicht, mittel, extrem. Das Ergebnis ist in Tabelle 3.6 angegeben.

Tabelle 3.6: Klassifizierung der T-Werte-Verteilungen der Probanden

Proband	Session	Shift	Breite	Deformation
1	1	stark rechts	stark breit	extrem
1	2	stark rechts	breit	leicht
1	3	rechts	breit	-
2	1	stark rechts	breit	-
2	2	rechts	breit	-
2	**3**	**-**	**-**	**-**
3	1	extrem rechts	stark breit	leicht
3	2	stark rechts	breit	mittel
3	3	rechts	breit	leicht
4	1	stark rechts	extrem breit	-
4	2	extrem rechts	stark breit	mittel
4	3	stark rechts	stark breit	extrem
5	1	rechts	-	-
5	2	rechts	-	-
5	**3**	**rechts**	**-**	**-**
6	**1**	**stark rechts**	**stark breit**	**leicht**
6	2	rechts	-	leicht
6	3	stark rechts	breit	-
7	1	-	breit	-
7	2	rechts	stark breit	-
7	3	rechts	breit	-
8	**1**	**stark rechts**	**stark breit**	**extrem**
8	2	-	breit	mittel
8	3	-	breit	-
9	1	rechts	stark breit	extrem
9	2	extrem rechts	breit	mittel
9	3	rechts	extrem breit	leicht
10	1	rechts	breit	leicht
10	2	rechts	breit	mittel
10	3	stark rechts	-	-
11	1	rechts	breit	extrem
11	2	stark rechts	stark breit	-
11	3	rechts	breit	mittel
12	1	extrem rechts	breit	mittel
12	2	rechts	breit	leicht
12	3	stark rechts	-	mittel
13	1	rechts	stark breit	mittel
13	2	rechts	stark breit	-
13	3	stark rechts	breit	leicht
14	1	rechts	breit	-
14	2	stark rechts	breit	-
14	3	-	breit	-
15	1	stark rechts	stark breit	-
15	2	rechts	breit	leicht
15	3	rechts	stark breit	-
16	1	extrem rechts	stark breit	mittel
16	2	stark rechts	stark breit	-
16	3	stark rechts	-	mittel

Fett gedruckt sind die Messungen, die später in der Arbeit (Kapitel 3.2.5 und 5.3) verwendet werden.

Tabelle 3.7: Zusammenfassung der Charakteristika der T-Werte-Verteilungen

Shift	Anzahl	Breite	Anzahl	Deformation	Anzahl
extrem links	0	extrem schmal	0		
stark links	0	stark schmal	0		
links	0	schmal	0		
-	5	-	8	-	22
rechts	21	breit	23	leicht	10
stark rechts	17	stark breit	15	mittel	11
extrem rechts	5	extrem breit	2	extrem	5

3.2.4 Übersicht der Charakteristika

In Tabelle 3.7 ist angegeben, wie häufig bei den untersuchten Probanden die verschiedenen Charakteristika auftraten. Deutlich wird, daß nur sehr wenige Messungen (10,4 %) keine ausgeprägte Verschiebung (Shift) aufwiesen. Nach links verschobene Verteilungen traten überhaupt nicht auf. Bei der Breite der Verteilungen ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Nur 16,7 % der Messungen zeigten keine merkliche Verbreiterung. Keine einzige Verteilung war schmäler als die Soll-Form. Die Form der Verteilungen war nur in 54,2 % der Fälle nicht durch Deformation gestört.

Insgesamt ist somit der Großteil der Verteilungen in mindestens einer der drei Charakteristika von der Soll-Form und -Position abgewichen. Aus Tabelle 3.6 ergibt sich, daß sogar nur eine einzige Messung (Proband 2, Session 3) keine Anomalien aufwies.

3.2.5 Exemplarische Visualisierung der Voxelaktivierung

Wie sich anomale Charakteristika auf die Voxelaktivierungen auswirken, wird hier exemplarisch aufgezeigt, um einen Eindruck über die Folgen von Anomalien in den T-Werte-Verteilungen zu vermitteln. Dies geschieht anhand von vier repräsentativen Probandenmessungen. Die verwendeten Probanden sind in den Tabellen 3.2 bis 3.6 fett markiert. Die Voxelaktivierungen in Abbildung 3.4 wurden unter Verwendung eines Standard Uncorrected Threshold p=0,001 erstellt. Proband A (entspricht P2S3) weist keine Anomalien in der T-Werte-Verteilung auf und dient daher als Referenz. Die resultierende Voxelaktivierung zeigt ein ausgeprägtes Aktivierungzentrum in den Gyri prae- und postcentralis links. Die laut Klassifikation nach rechts verschobene T-Werte-Verteilung von Proband B (P5S3) führt zu deutlicher Überaktivierung. Bei den

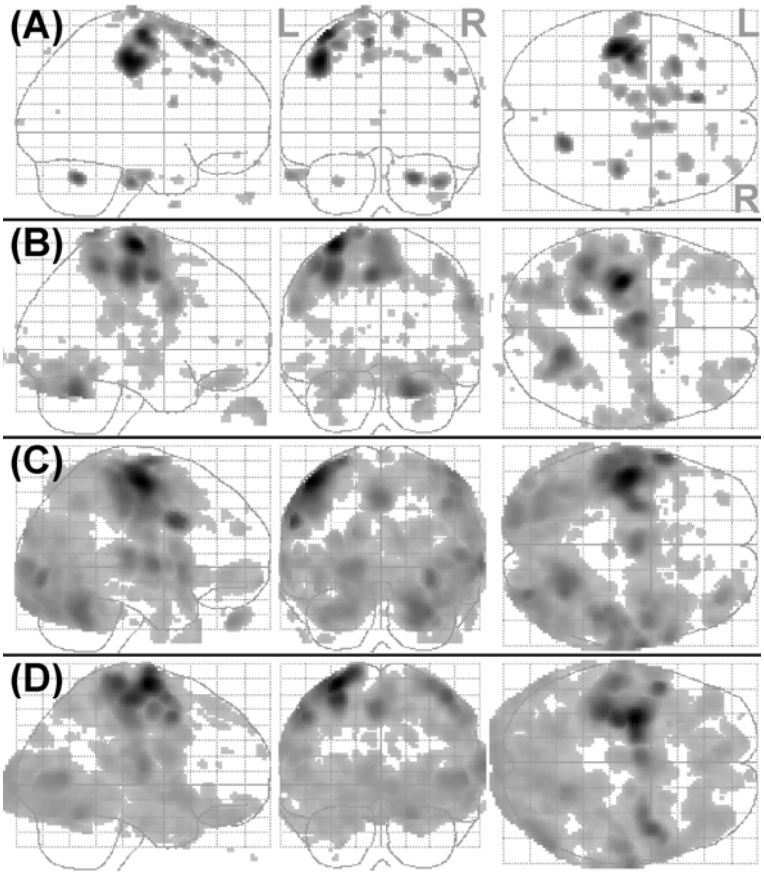


Abbildung 3.4: Voxelaktivierungen als Glassbrain exemplarischer Probandendatensätze bei Kontrast Hand-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für vier Probanden (A, B, C und D) beim Standard Uncorrected Threshold p=0,001. Die Buchstaben „L“ und „R“ kennzeichnen die Position der linken und rechten Hirnhälften gemäß der verwendeten Konvention.

Probanden C (P6S1) und D (P8S1) bewirken die stark nach rechts verschobenen, stark verbreiterten und deformierten T-Werte-Verteilungen erhebliche Überaktivierung, die annähernd das ganze Gehirn ausfüllt und daher auch als Massenaktivierung bezeichnet wird.

4 Simulationsmodelle zu T-Werte-Verteilungen

Im vorherigen Abschnitt wurde durch die Klassifizierung der Charakteristika der T-Werte-Verteilung die Existenz von Abweichungen von der Soll-Form und Position anhand von Probandenmessungen aufgezeigt. Nun wird das Zustandekommen der Abweichungen unter Verwendung von Simulationsdaten untersucht. Außerdem wird gezeigt, wie sich die Abweichungen auf die Voxelaktivierung bei Verwendung von Standard Thresholds auswirken. Simulationen bieten den Vorteil, daß gezielt einzelne Effekte analysiert werden können. Es wird also separat die Ursache für Verschiebungen, Verbreiterungen und Deformationen dargelegt. Vorab werden die dabei verwendeten Methoden erläutert.

4.1 Methoden zur Generierung von Simulationsdaten

In diesem Abschnitt wird die Generierung von Simulationsdaten beschrieben. Die Simulationsdaten müssen eine komplette fMRT-Messung abbilden. Um eine möglichst realistische Simulationsumgebung zu schaffen, sind reale Meßdaten das Vorbild. Eine Simulation besteht somit auch aus zwei runs mit jeweils 125 Volumes, wobei die beiden runs aus identischen Daten bestehen. Jedes Volume wird separat gemäß folgender Gleichung zusammengestellt:

$$Vol_i = n_i \circ \sum_j c_{i,j} \cdot Template_j \qquad \{4.1\}$$

Templates sind dreidimensionale Volumes, die mit den Koeffizienten *c* skaliert und aufsummiert werden. Anschließend wird durch die Faltung mit normalverteiltem Noise *n* das Gesamtvolume *Vol* erzeugt. Die Koeffizienten *c* sind Zahlenwerte, die für jeden Scan *i* und jedes Template *j* folgendermaßen berechnet werden:

$$c_{i,j} = \sum_k N\left(\mu_{k,j}, v_{k,j}\right) \cdot Cond_{i,k} \quad \text{bzw. in Vektorschreibweise } \mathbf{c}_i = \mathbf{Cond}_i \cdot \mathbf{N}(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{v}) \qquad \{4.2\}$$

Dabei repräsentiert $N(\mu,v)$ eine normalverteilte Zufallsgröße mit Mittelwert μ und Varianz v. Ist v=0, so ist $N(\mu, v)$ der konstante Wert μ. *Cond* stellt eine Art Design-Matrix dar und legt für jede Bedingung *k* den zeitlichen Signalverlauf fest. Der Noise-Koeffizient *n* in Gleichung {4.1} wird analog zu *c* bestimmt. Die μ,*v* Werte legen somit alle relevanten Parameter fest, wie z.B. die Stärke und Varianz der Signalintensität oder

des Noise. Zusätzlich können durch geschickte Variation der Koeffizienten Artefakte nachgestellt werden.

Um die Funktionsweise besser nachvollziehen zu können, wird die Erstellung eines Simulationsdatensatzes mit generischer neuronaler Aktivität an einem Beispiel erläutert, bei dem drei Templates verwendet werden. Die Templates „Aktivierung A“ und „Aktivierung B“ repräsentieren die neuronale Aktivität für zwei fiktive Aufgaben (z.B. Repräsentation von Hand und Fuß bei entsprechenden Bewegungen). Diese Analogie besteht jedoch nur konzeptionell im Design des Paradigma. Die generische Aktivierung bildet also keine neuroanatomischen Hirnareale ab und weist keine funktionelle Zuordnung auf.

Aktivierung A

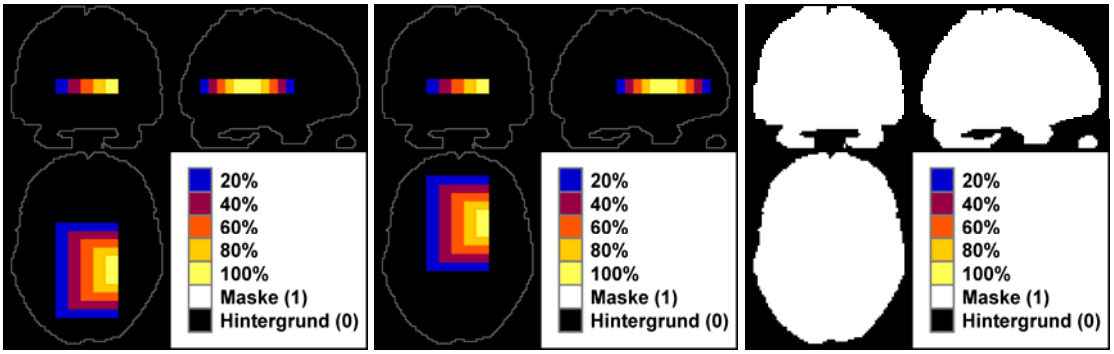
Das Template Aktivierung A repräsentiert die Position und Form von neuronaler Aktivität im Gehirn. Die Aktivierung ist als Quader im hinteren Teil des Gehirns modelliert, wobei die Intensität zum Rand hin schrittweise abnimmt (s. Abbildung 4.1 A).

Aktivierung B

Das Template Aktivierung B ist wie Aktivierung A aufgebaut, jedoch repräsentiert es eine neuronale Aktivität im vorderen Teil des Gehirns (s. Abbildung 4.1 B).

Maske

Die Maske bildet das Gehirn als Ganzes ab. Auf Intensitätsunterschiede innerhalb des Gehirns wird verzichtet, da sie für die statistische Auswertung bedeutungslos sind (s. Abbildung 4.1 C).



A: Aktivierung A B: Aktivierung B C: Maske

Abbildung 4.1: Templates für die Simulation

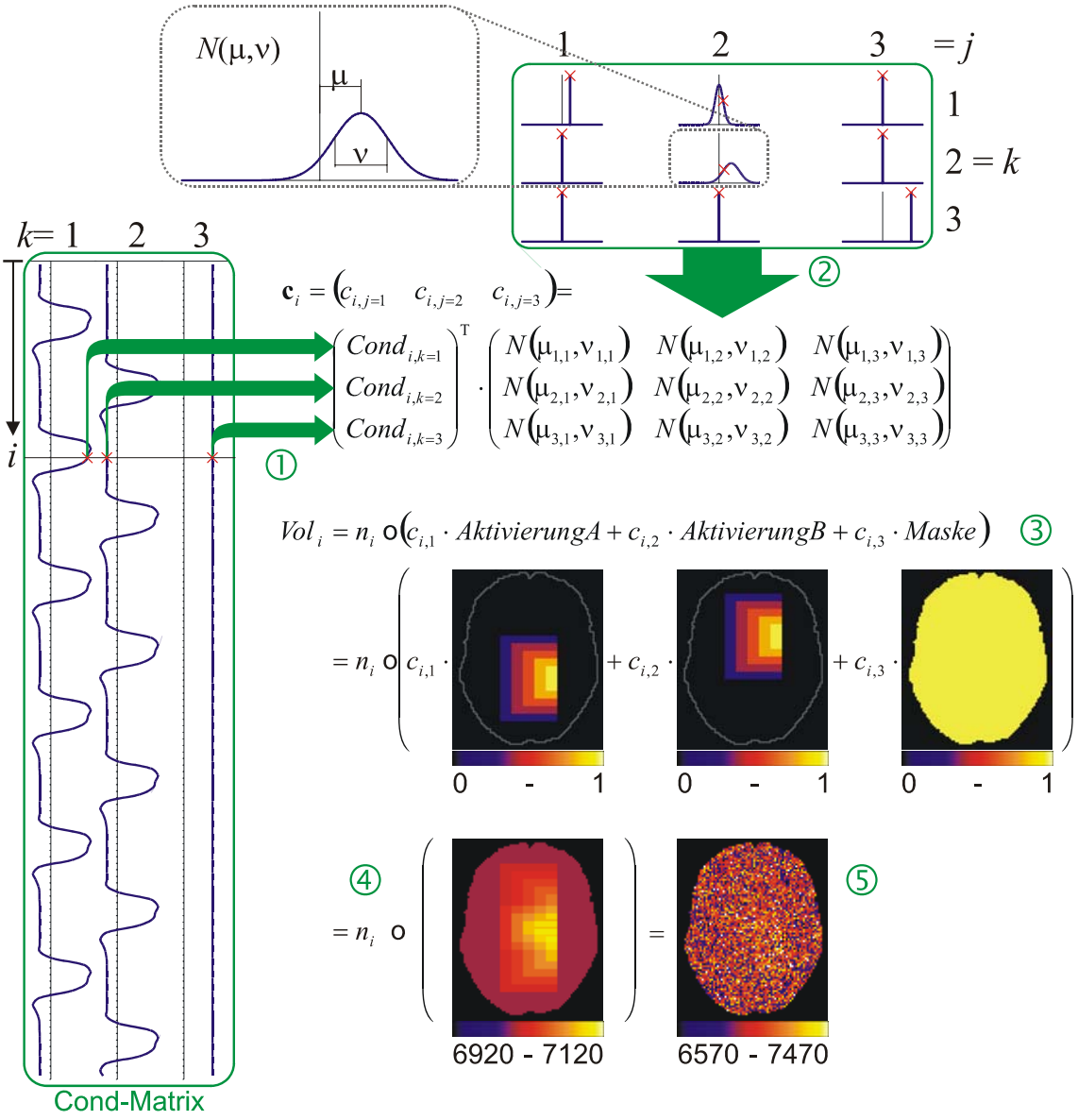


Abbildung 4.2: Berechnung der Simulationsdaten

Ein Simulationsvolume ⑤ wird unter Verwendung der Cond-Matrix ①, den (μ,ν)-Matrizen ② und des Noise-Koeffizienten ④ aus den Templates ③ bestimmt. Bei der Darstellung der axialen Schichten der Volumes ist zu beachten, daß die Farbkodierung jeweils individuell entsprechend des angegebenen Intensitätsbereichs gefenstert ist.

Die Design-Matrix *Cond* besteht aus drei Spalten *k* für die Bedingungen und 125 Zeilen *i* für den zeitlichen Verlauf der Scans. Für *k*=1 und *k*=2 werden hrf-gefaltete Box-Cars verwendet, wie sie durch das Paradigma der Probandenmessungen festgelegt sind (s. Abbildung 4.2 links). Die hrf-Faltung wird unter Verwendung von SPM-Funktionen durchgeführt. In der dritten Bedingung von *Cond* (*k*=3) ist ein konstanter Wert abgelegt. Für jeden Scan *i* werden die Koeffizienten $c_{i,j}$ aus der jeweiligen Zeile der *Cond*-Matrix

(s. Abbildung 4.2 ①) und den normalverteilten Zufallsgrößen $N(\mu,v)$ (s. Abbildung 4.2 ②) gemäß Gleichung {4.2} bestimmt.

In dem Beispiel ist $c_{i,1}$ direkt proportional zu $Cond_{i,1}$, da die erste Spalte der $N(\mu,v)$-Matrix aus den konstanten Term $(\mu_{1,1}\ 0\ 0)^T$ besteht, und somit folgt Aktivierung A dem hrf-Box-Car von Bedingung 1. Der Koeffizient $c_{i,2}$ und somit Aktivierung B sind gemäß der zweiten Spalte der $N(\mu,v)$-Matrix abhängig von Bedingung 1 und 2, wobei beide mit einer zufälligen Varianz modelliert werden. Die Maske – also das Gehirn – hat in allen Volumes einen konstanten Intensitätswert, da die dritte Spalte der $N(\mu,v)$-Matrix mit $(0\ 0\ \mu_{3,3})^T$ lediglich auf die konstante Bedingung 3 ($Cond_{i,3}$) verweist.

Die Gesamtvolumes Vol_i (s. Abbildung 4.2 ⑤) werden nun entsprechend Gleichung {4.1} durch Anwenden der Koeffizienten $c_{i,j}$ auf die Templates (s. Abbildung 4.2 ③), Summieren und Falten mit dem Noise-Koeffizienten (s. Abbildung 4.2 ④) berechnet.

Die Simulationen im Ergebnisteil basieren auf diesem Beispiel. Sie sind identisch strukturiert, und in den meisten Fällen werden nur die μ und v Werte angepaßt.

4.2 Ergebnisse anhand von Simulationsdaten

Es besteht leider keine Möglichkeit, das gewünschte Ergebnis – also z.B. eine Verschiebung – vorzugeben und daraus die zugehörigen Simulationsparameter zu erhalten. Daher wurden – ausgehend von den gemessenen Intensitätswerten der Probanden – die Simulationsparameter variiert. Von der Vielzahl berechneter Konfigurationen werden hier nur noch diejenigen beschrieben, die aufschlußreiche Informationen liefern. Dies geschieht anhand von sechs Simulationsdatensätzen. Die Simulationsdaten wurden analog zu den Probandendaten mit SPM ausgewertet. Dabei wurden die gleichen Auswerteparameter verwendet (siehe Abschnitt 3.1.2), jedoch wurde auf die Bewegungskorrektur und Normalisierung verzichtet. Das Paradigma war identisch mit dem der Probanden, wobei der Bedingung Hand der Probanden die Bedingung 1 entsprach. Da das Template Aktivierung A immer mit der Bedingung 1 korreliert, wurde der verwendete Kontrast als „AktA-Ruhe“ bezeichnet und daraus die normierten Häufigkeitsverteilungen berechnet, die in Abbildung 4.3 analog zu Abbildung 3.3 dargestellt sind. Die zugehörigen Zahlenwerte sind in den Tabellen 4.1 und 4.2 angegeben.

Die sechs Datensätze setzen sich wie folgt zusammen:

- Sim1 und Sim2 weisen T-Werte-Verteilungen mit Soll-Form und -Position auf.
- Sim3 und Sim4 sind auf der T-Achse verschoben; Sim 1 extrem rechts und Sim2 extrem links gemäß der Klassifikation aus Kapitel 3 und den Zahlenwerten aus Tabelle 4.1 bzw. Tabelle 4.2.
- Sim5 ist verbreitert (stark breit gemäß Klassifikation).
- Sim6 ist deformiert (extrem gemäß Klassifikation) und als Nebeneffekt der Deformation auch nach rechts verschoben und stark breit.

Die Ursachen für die Abweichungen der Charakteristika werden nun im einzelnen erläutert.

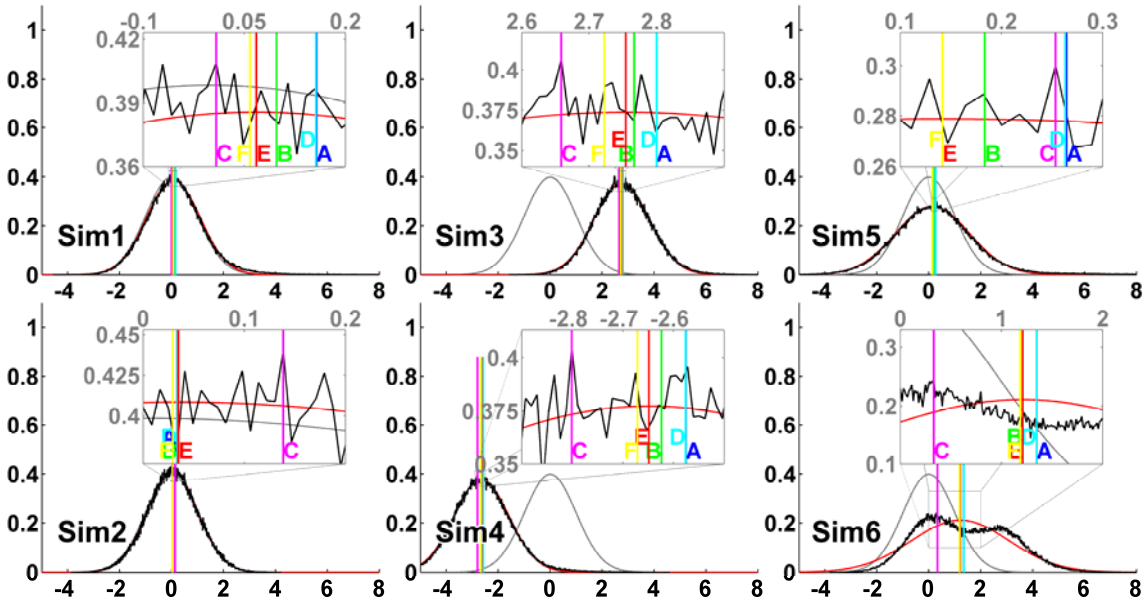


Abbildung 4.3: T-Werte-Verteilungen der Simulationen bei Kontrast AktA-Ruhe
Die empirische T-Werte-Verteilung ist schwarz dargestellt. Die senkrechten Linien geben die Verschiebungen der Verteilungen an; jeweils berechnet nach (A) Mittelwert (mean), (B) Median, (C) Maximum des Histogramms (mode), (D) gestutztes Mittel (trimmean), (E) angepaßte Normalverteilung, (F) angepaßte Normal-Gamma-Gamma-Verteilung (NGG). Die graue Kurve repräsentiert die theoretische PDF eines unkorrigierten Thresholds. Die rote Kurve ist eine an die T-Werte-Verteilung optimal angepaßte Normalverteilung. In dem grauen Kasten über jeder Verteilung ist der zentrale Bereich der T-Werte-Verteilung vergrößert dargestellt. Die Vergrößerung jedes Kastens wurde so gewählt, daß alle senkrechten Linien enthalten sind. Daher ist die Skalierung jeweils individuell unterschiedlich.

Tabelle 4.1: Verschiebung und statistische Kenngrößen der der T-Werte-Verteilungen der Simulationen

Datensatz	(A) Mean	(B) Median	(C) Mode	(D) Trimmean	Skewness	Kurtosis	Varianz
Sim1	0,16	0,10	0,01	0,16	0,77	2,68	1,35
Sim2	0,03	0,03	0,14	0,03	0,00	0,06	0,97
Sim3	2,80	2,77	2,66	2,80	0,25	0,48	1,21
Sim4	-2,58	-2,62	-2,80	-2,58	0,53	1,50	1,30
Sim5	0,26	0,18	0,25	0,26	0,79	2,74	2,69
Sim6	1,35	1,21	0,33	1,35	0,23	-0,53	2,92

Tabelle 4.2: Form und Verschiebung der T-Werte-Verteilungen der Simulationen aus angepaßter Normal- und angepaßter NGG-Verteilung

Datens.	(E) u	v	(F) Nu	Nv	Gla	Glu	Glv	Glw	Gra	Gru	Grv	Grw
Sim1	0,07	1,07	0,06	0,93	0,02	-0,77	3,52	3,16	0,04	0,45	4,53	1,98
Sim2	0,03	0,95	0,03	0,90	0,01	-1,50	1,09	1,42	0,01	1,19	1,39	1,73
Sim3	2,75	1,14	2,72	1,04	0,00	1,70	0,93	0,78	0,04	3,24	3,12	1,87
Sim4	-2,65	1,12	-2,67	1,04	0,00	-3,78	0,30	0,26	0,03	-1,69	2,08	1,10
Sim5	0,14	2,05	0,14	1,84	0,01	-1,06	2,05	1,19	0,04	1,44	2,89	0,90
Sim6	1,21	3,57	1,19	2,93	0,10	1,21	7,12	4,86	0,10	1,59	6,86	3,87

4.2.1 Soll-Form und -Position

Die Datensätze Sim1 und Sim2 führten zu T-Werte-Verteilungen ohne Abweichungen von der Soll-Form und -Position. Beide Datensätze wurden mit folgenden μ- und v-Werten der $N(\mu,v)$-Matrix erstellt:

$$\mu = \begin{pmatrix} 0{,}3\% & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}3\% & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot 7000 = \begin{pmatrix} 21 & 0 & 0 \\ 0 & 21 & 0 \\ 0 & 0 & 7000 \end{pmatrix} \quad ; \quad v = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = 0 \qquad \{4.3\}$$

Die Zeilen der Matrix repräsentieren die Bedingungen, und die Spalten repräsentieren die Templates (Details siehe Kapitel 4.1). Das Hirnvolumen (Template Maske) hatte bei den Datensätzen gemäß Spalte 3 einen konstanten Intensitätswert von 7000. Template „Aktivierung A“ folgte dem zeitlichen Verlauf von Bedingung 1 mit einem Intensitätswert von 21, was 0,3 % der Intensität im umgebenden Hirnvolumen entsprach. Template „Aktivierung B“ folgte mit gleichem Intensitätswert der Bedingung 2. Zusätzlich wurde Sim1 mit einem zufälligen Rauschen (Noise) in Höhe von 70 überlagert. Dies entsprach 1 % der Signalintensität im Hirnvolumen. Sim1 repräsentiert eine normale, nicht artefaktbehaftete fMRT-Messung.

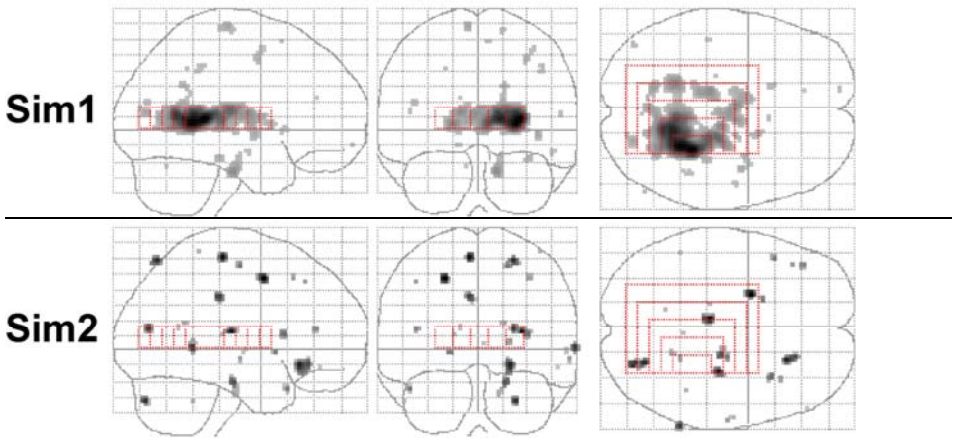


Abbildung 4.4: Voxelaktivierungen als Glassbrain der Simulationsdatensätze Sim1 und Sim2 bei Kontrast AktA-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für Sim1 und Sim2 beim Standard Uncorrected Threshold p=0,001. Die rot gepunkteten Markierungen in den Glassbrains repräsentieren das Template Aktivierung A und dienen als Orientierungshilfe.

Bei Sim2 wurde stärkerer Noise in Höhe von 700 (10 %) überlagert. Dieser zehnmal höhere Noise hatte jedoch keine Auswirkung auf die Form und Position der T-Werte-Verteilung.

Jedoch bewirkte der stärkere Noise, daß die Voxelaktivierung verfälscht wurden. In Abbildung 4.4 sind die aktivierten Voxel für die Datensätze Sim1 und Sim2 bei Verwendung eines Standard Uncorrected Threshold von p=0,001 als Glassbrains dargestellt. Der Referenzdatensatz Sim1 zeigt ein deutliches Aktivierungszentrum innerhalb der roten Markierungsquader, die die Umrisse von Template A markieren. Datensatz Sim2 hingegen weist kein Aktivierungszentrum auf, sondern über das gesamte Volumen verstreute Aktivierungscluster. Das stärkere Rauschen vernichtet Aktivierung und erzeugt statt dessen zufällig verstreute Aktivierung.

4.2.2 Verschiebung der Verteilung

Verschobene T-Werte-Verteilungen traten bei den Datensätzen Sim3 und Sim4 auf. Die beiden Datensätze basieren auf Sim1, jedoch wurde eine leichte Korrelation des Hirnvolumen (Template Maske) mit Bedingung 1 hinzugefügt.

Bei Sim3 war die Korrelation positiv:

$$\mu = \begin{pmatrix} 0{,}3\% & 0 & 0{,}06\% \\ 0 & 0{,}3\% & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot 7000 = \begin{pmatrix} 21 & 0 & 4{,}2 \\ 0 & 21 & 0 \\ 0 & 0 & 7000 \end{pmatrix} \quad ; \quad \nu = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = 0 \qquad \{4.4\}$$

Bei Sim4 war die Korrelation negativ:

$$\mu = \begin{pmatrix} 0{,}3\% & 0 & -0{,}06\% \\ 0 & 0{,}3\% & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot 7000 = \begin{pmatrix} 21 & 0 & -4{,}2 \\ 0 & 21 & 0 \\ 0 & 0 & 7000 \end{pmatrix} \quad ; \quad \nu = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = 0 \qquad \{4.5\}$$

Durch die positive Korrelation des Hirnvolumens mit Bedingung 1 bei Datensatz Sim3 wiesen alle Voxel des Kontrast „AktA-Ruhe“ erhöhte T-Werte auf, was in einer nach rechts verschobenen T-Werte-Verteilung resultierte. Die zugehörige Voxelaktivierung in Abbildung 4.5 weist deutliche Über- bzw. Massenaktivierung auf.

Die negative Korrelation bei Sim4 bewirkte verringerte T-Werte und somit eine nach links verschobene T-Werte-Verteilung. Für die Voxelaktivierung in Abbildung 4.5 hat dies zur Folge, daß nur noch sehr wenig Voxel aktiv sind. Es handelt sich um die Voxel mit den höchsten T-Werte, die mitten im ursprünglichen Aktivierungszentrum liegen. Dieses Phänomen wird als Unteraktivierung bezeichnet.

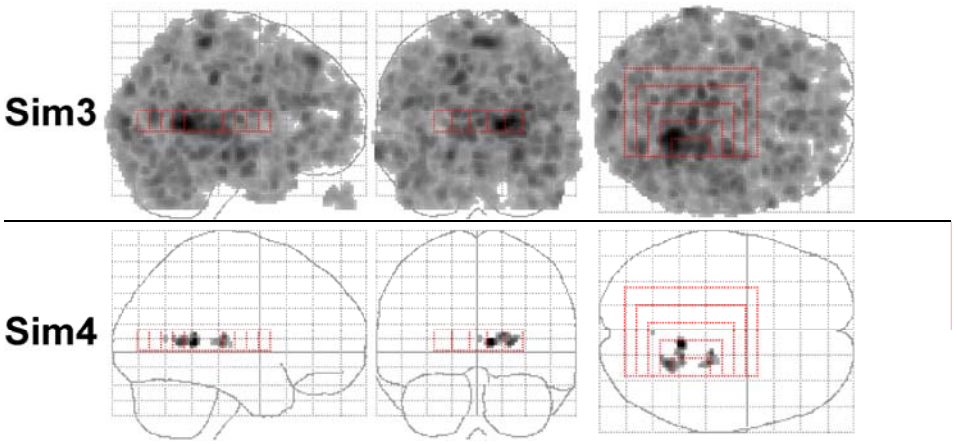


Abbildung 4.5: Voxelaktivierungen als Glassbrain der Simulationsdatensätze Sim3 und Sim4 bei Kontrast AktA-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für Sim3 und Sim4 beim Standard Uncorrected Threshold p=0,001. Die rot gepunkteten Markierungen in den Glassbrains repräsentieren das Template Aktivierung A und dienen als Orientierungshilfe.

4.2.3 Breite der Verteilung

Der Simulationsdatensatz Sim5 wies eine verbreiterte T-Werte-Verteilung auf. Auch dieser Datensatz basierte auf Sim1, jedoch wurde durch die Verwendung eines zusätzlichen Templates die Verbreiterung hervorgerufen. Dieses Template bestand aus zufälligen Werten zwischen -1 und 1 und folgte gemäß der $N(\mu,v)$-Matrix mit einem Intensitätswert von 35 (0,5 %) der Bedingung 1:

$$\mu = \begin{pmatrix} 0{,}3\% & 0 & 0 & 0{,}5\% \\ 0 & 0{,}3\% & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot 7000 = \begin{pmatrix} 21 & 0 & 0 & 35 \\ 0 & 21 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 7000 & 0 \end{pmatrix} \quad ; \quad v = 0 \qquad \{4.6\}$$

Das zusätzliche Template hatte zur Folge, daß jeder Voxel eine Korrelation mit Bedingung 1 aufwies. Aufgrund der zufälligen Werte zwischen -1 und 1 variierten sowohl die Stärke der Korrelation als auch das Vorzeichen (positiv oder negativ) von Voxel zu Voxel. Als Ergebnis hatte jeder Voxel einen entsprechend erhöhten oder verringerten T-Wert, was insgesamt zu einer verbreiterten T-Werte-Verteilung führte.
Die Voxelaktivierung für Datensatz Sim5 ist in Abbildung 4.6 dargestellt. Sie zeigt neben einem ausgeprägten Aktivierungszentrum innerhalb der roten Markierungsquader auch über das gesamte Volumen verstreute Voxelcluster. Insgesamt bewirkt somit eine verbreiterte T-Werte-Verteilung eine Überaktivierung.

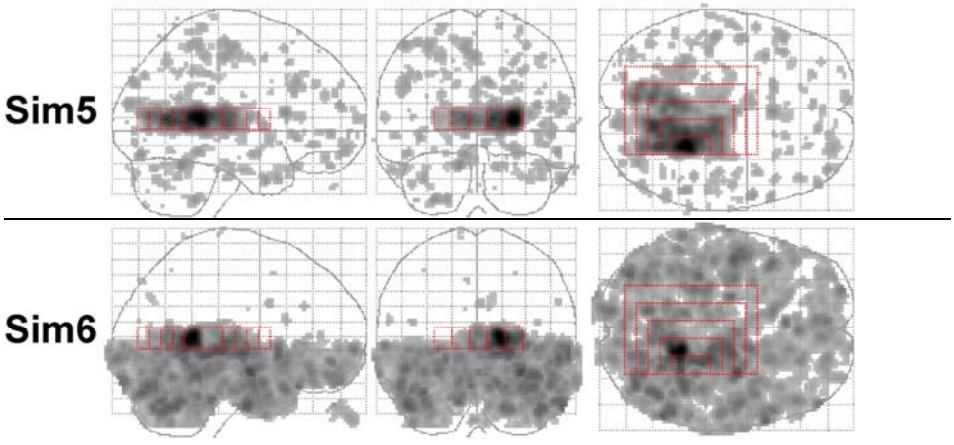


Abbildung 4.6: Voxelaktivierungen als Glassbrain der Simulationsdatensätze Sim5 und Sim6 bei Kontrast AktA-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für Sim5 und Sim6 beim Standard Uncorrected Threshold p=0,001. Die rot gepunkteten Markierungen in den Glassbrains repräsentieren das Template Aktivierung A und dienen als Orientierungshilfe.

4.2.4 Deformation der Verteilung

Als Beispiel für eine Deformation ist Datensatz Sim6 angegeben. Deformation ist keine feststehende Eigenschaft, sondern eine Überlagerung verschiedener Effekte. In diesem Beispiel wurde der normale nicht artefaktbehaftete Datensatz Sim1 mit einem Datensatz, der eine Verschiebung und Verbreiterung bewirkte, kombiniert. Dies geschah, indem – basierend auf dem Datensatz Sim1 – ein zusätzliches Template verwendet wurde, welches die Verbreiterung und Verschiebung verursachte. Im oberen Bereich enthielt das Template den Wert 0 und im unteren zufällige Werte zwischen -0,5 und 1,5 (Mittelwert 0,5), so daß der obere Bereich der Simulationsdaten nicht durch das Template beeinflußt wurde.

Folgende $N(\mu,\nu)$-Matrix wurde verwendet:

$$\mu = \begin{pmatrix} 0{,}3\% & 0 & 0 & 0{,}15\% \\ 0 & 0{,}3\% & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot 7000 = \begin{pmatrix} 21 & 0 & 0 & 10{,}5 \\ 0 & 21 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 7000 & 0 \end{pmatrix} \quad ; \quad \nu = 0 \qquad \{4.7\}$$

Durch die positive Korrelation des zusätzlichen Template mit Bedingung 1 und dem positiven Mittelwert des Templates von 0,5 wiesen die Voxel im unteren Teil erhöhte T-Werte auf und führten bei der T-Werte-Verteilung zu einer Deformation in Form des rechten „Bergs“ in Abbildung 4.3.

Die Voxelaktivierung von Datensatz Sim6 in Abbildung 4.6 entspricht im oberen Teil der des Referenzdatensatzes Sim1. Im unteren Teil zeigt der verschobene und verbreiterte rechte „Berg“ der T-Werte-Verteilung seine Auswirkung in Form von Über- bzw. Massenaktivierung.

5 Anwendung von Adaptiven Thresholds

Bisher wurde die Existenz von veränderten T-Werte-Verteilungen bei empirischen Daten nachgewiesen. Desweiteren wurden deren Ursachen sowie deren Auswirkung auf die Voxelaktivierung unter Verwendung von Standard Thresholds anhand von Simulationsdaten beschrieben. In diesem Teil wird untersucht, wie sich die Anomalien der T-Werte-Verteilungen auf die Voxelaktivierungen auswirken, wenn Adaptive Thresholding-Verfahren angewandt werden. Die so gewonnenen Informationen, zum einen aus den kontrollierten Bedingungen der Simulationsdaten, zum anderen aus den realen Probandenmessungen, werden später in der Diskussion verwendet, um ein optimales Thresholding-Verfahren bestimmen zu können.

5.1 Methoden zu Adaptiven Thresholds

Bei Adaptiven Thresholds wird die verwendete Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (Probability Desity Function PDF) an die empirische T-Werte-Verteilung angepaßt. Die Anpassung basiert auf den Kenngrößen aus der Analyse der T-Werte-Verteilung. Je nachdem welche Anpassungen durchgeführt werden, können Verschiebung (shift), erhöhte Varianz oder Verformung der T-Werte-Verteilung kompensiert werden.
Die folgenden Adaptiven Thresholding-Verfahren wurden für diese Arbeit entwickelt.

5.1.1 Shifted Uncorrected Threshold

Wie der Name suggeriert, verwendet dieses Thresholding-Verfahren die PDF des etablierten unkorrigierten Thresholds. Jedoch wird die PDF um den in der T-Werte-Verteilung vorhandenen Shift auf der T-Achse verschoben. Die Form der PDF wird nicht angepaßt. Wie schon im vorherigen Abschnitt erklärt, gibt es verschiedene Varianten, die Verschiebung einer Verteilung zu bestimmen. Dementsprechend ergeben sich unterschiedliche Thresholding-Verfahren, je nachdem, wie die Verschiebung bestimmt wird.

Die Bezeichnung der Thresholding-Verfahren richtet sich nach der Methode zur Bestimmung der Verschiebung:

- Mean-Shifted Uncorrected Threshold
- Median-Shifted Uncorrected Threshold
- Mode-Shifted Uncorrected Threshold
- Trimmean-Shifted Uncorrected Threshold
- Norm-Shifted Uncorrected Threshold
- NGG-Shifted Uncorrected Threshold

Wie die Verschiebung im Detail ermittelt wird, ist im Abschnitt 3.1.3 nachzulesen.

5.1.2 Shifted Corrected Threshold

Dieses Thresholding-Verfahren hat große Ähnlichkeit mit dem „Shifted Uncorrected Threshold“. Es wird lediglich eine andere PDF verwendet. Statt der PDF des etablierten Uncorrected Threshold wird die PDF des Bonferroni- und Random-Field-korrigierten Thresholds verwendet. Die Bestimmung der Verschiebung ist identisch, so daß sich analoge Bezeichnungen ergeben:

- Mean-Shifted Corrected Threshold
- Median-Shifted Corrected Threshold
- Mode-Shifted Corrected Threshold
- Trimmean-Shifted Corrected Threshold
- Norm-Shifted Corrected Threshold
- NGG-Shifted Corrected Threshold

5.1.3 Fitted Normal Threshold

Bei dieser Methode wird als PDF eine Normalverteilung $N(\mu,v)$ verwendet. Die Normalverteilung wird über einen Kleinste-Quadrate-Algorithmus an die empirische T-Werte-Verteilung angepaßt (least-square fit). Somit korrigiert der „Fitted Normal Threshold“ sowohl eine Verschiebung, als auch eine veränderte Varianz. Da als PDF eine statistische Verteilung – die Normalverteilung – verwendet wird, liefert dieses Verfahren statistisch abgesicherte Ergebnisse – unter der Voraussetzung, daß die Population durch die angepaßte Normalverteilung abgebildet wird.

5.1.4 Fitted NGG Threshold

Die Vorgehensweise ist hier analog zum „Fitted Normal Threshold“. Jedoch wird als PDF eine Kombination aus einer Normalverteilung und zwei Gammaverteilungen verwendet, die an die T-Werte-Verteilung angepaßt wird (Details zum fit siehe 3.1.3.2). Durch dieses Verfahren werden Verschiebungen, Varianzveränderungen und teilweise Asymmetrien korrigiert. Die Kompensation einer Asymmetrie beschränkt sich auf die Möglichkeiten, die die Kombination aus der Normalverteilung und den beiden Gammaverteilungen zuläßt. Daher können nur leichte Asymmetrien und kleinere „Dellen“ in der Verteilung ausgeglichen werden. Die drei Komponenten der PDF sind statistische Standardverteilungen, so daß jede für sich statistisch abgesicherte Ergebnisse liefert. Die Kombination liefert jedoch nur dann statistisch begründete Resultate, wenn für den jeweiligen Anwendungsfall ein genaues Modell existiert, das die kombinierte PDF rechtfertigt.

5.1.5 Proportional Threshold

Diese Methode wurde schon früher in der Literatur verwendet (Rottenberg et al. 1991; Tegeler et al. 1999). Beim „Proportional Threshold“ wird keine statistische Standard-verteilung als PDF verwendet, sondern die PDF ist identisch mit der T-Werte-Verteilung. Das heißt, der Threshold arbeitet direkt auf der T-Werte-Verteilung ohne eine Annahme über die Verteilung der Population (distribution-free). Ein Schwellwert von z.B. 0,02 bedeutet somit, daß die 2 % der Voxel mit den höchsten T-Werten als signifikant aktiv klassifiziert werden. Da PDF und T-Werte-Verteilung identisch sind, kompensiert dieses Verfahren jede Art von Veränderungen – Verschiebung, Varianz und Verformung. Es besteht keine statistische Basis, und daher sind auch die Ergebnisse nicht statistisch abgesichert.

In Tabelle 5.1 sind alle Adaptiven Thresholding-Verfahren zusammen mit ihren wichtigsten Eigenschaften aufgelistet.

Tabelle 5.1: Übersicht der Adaptiven Thresholds

Name	Kompensation	Statistische Absicherung
Shifted Uncorrected	Shift	Ja
Shifted Corrected	Shift	Ja
Fitted Normal	Shift, Varianz	Mit Einschränkung
Fitted NGG	Shift, Varianz, leichte Deformation	Mit Einschränkung
Proportional	Shift, Varianz, Deformation	Nein

5.2 Anwendung auf Simulationsdaten

5.2.1 Eichung der Thresholds

Um die Ergebnisse der einzelnem Verfahren vergleichbar zu machen, wurden die Threshold-Werte an einem Referenzdatensatz geeicht. Hierzu wurde Datensatz Sim1 verwendet, da dieser einer normalen Messung ohne Anomalien entsprach. Der zweite Markierungsquader von innen (rot gepunktet in den Glassbrains in Abbildung 5.1) umfaßt die 80%-Werte von Template Aktivierung A (siehe Abschnitt 4.1) und beinhaltet 1764 Voxel. Anhand von Datensatz Sim1 wurde der T-Threshold ermittelt, bei dem exakt 1764 Voxel als aktiv eingestuft wurden: T=3,81. Für alle anderen Thresholding-Verfahren wurden nun Threshold-Werte bestimmt, die bei Sim1 einem T-Wert von 3,81 entsprachen.

Zur Verdeutlichung der Vorgehensweise dient folgendes Beispiel:

Der T-Wert von 3,81 entsprach für Sim1 beim NGG-Shifted Uncorrected Threshold einem Threshold-Wert von p=0,000114. Dieser p-Wert galt nun als geeichter Threshold-Wert für den NGG-Shifted Uncorrected Threshold und wurde bei allen Simulationsdatensätzen verwendet. Analog wurde bei allen anderen Thresholding-Verfahren vorgegangen. Die verwendeten Threshold-Werte sind in Tabelle 5.2 aufgelistet. Zusätzlich zu den Adaptiven Thresholds wurden zum Vergleich auch Standard Thresholding-Verfahren (a, b) verwendet.

Die einzige Ausnahme bei der Eichung stellte der Uncorrected Threshold dar. Hier wurde immer ein Wert von p=0,001 verwendet. Er dient lediglich als Orientierungshilfe für die Aktivierung bei einem in der Literatur etablierten Threshold-Wert.

Tabelle 5.2: Threshold-Werte für die Simulationsdatensätze

(a) Uncorrected Threshold	0,001000
(b) Corrected Threshold	0,997166
Mean-Shifted Uncorrected Threshold	0,000164
Median-Shifted Uncorrected Threshold	0,000132
Mode-Shifted Uncorrected Threshold	0,000094
Trimmean-Shifted Uncorrected Threshold	0,000163
Norm-Shifted Uncorrected Threshold	0,000118
(c) NGG-Shifted Uncorrected Threshold	0,000114
Mean-Shifted Corrected Threshold	0,999911
Median-Shifted Corrected Threshold	0,999609
Mode-Shifted Corrected Threshold	0,997571
Trimmean-Shifted Corrected Threshold	0,999908
Norm-Shifted Corrected Threshold	0,999248
(d) NGG-Shifted Corrected Threshold	0,999082
(e) Fitted Normal Threshold	0,000238
(f) Fitted NGG Threshold	0,006951
(g) Proportional Threshold	0,008180

Die Voxelaktivierungen der sechs Simulationsdatensätze für die verschiedenen Thresholding-Verfahren sind in den Abbildungen 5.1 bis 5.3 als Glassbrains dargestellt. Zusätzlich sind jeweils die T-Werte-Verteilung (schwarz), die dem Thresholding-Verfahren zugrunde liegende theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (rot) und der daraus resultierende T-Threshold (blau) abgebildet. In Tabelle 5.3 sind die entsprechenden absoluten und relativen Whole-Brain Voxelcounts der Aktivierungen angegeben.

5.2.2 Referenzdatensatz ohne Anomalien in der T-Werte-Verteilung

Datensatz Sim1 ist die Referenz. Durch die Eichung der Thresholds (b) bis (g) ergaben sich identische T-Thresholds und Voxelaktivierungen für Sim1. Wie in Abbildung 5.1. zu erkennen ist, befinden sich die aktiven Voxel nicht ausschließlich innerhalb des zweiten Markierungsquaders von innen (80%-Werte von Template Aktivierung A), aber das dunkle Zentrum der Aktivierung liegt eindeutig innerhalb des zentralsten Markierungsquaders (100%-Werte von Template Aktivierung A).

Die theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF) des *Uncorrected Threshold* (a) stimmt gut mit der empirischen T-Werte-Verteilung überein. Die einzige Abweichung im Bereich um T gleich 3 (gut zu erkennen an den gepunkteten kumulierten Kurven) ergibt sich aus den aktivierten Voxeln und ist daher eine

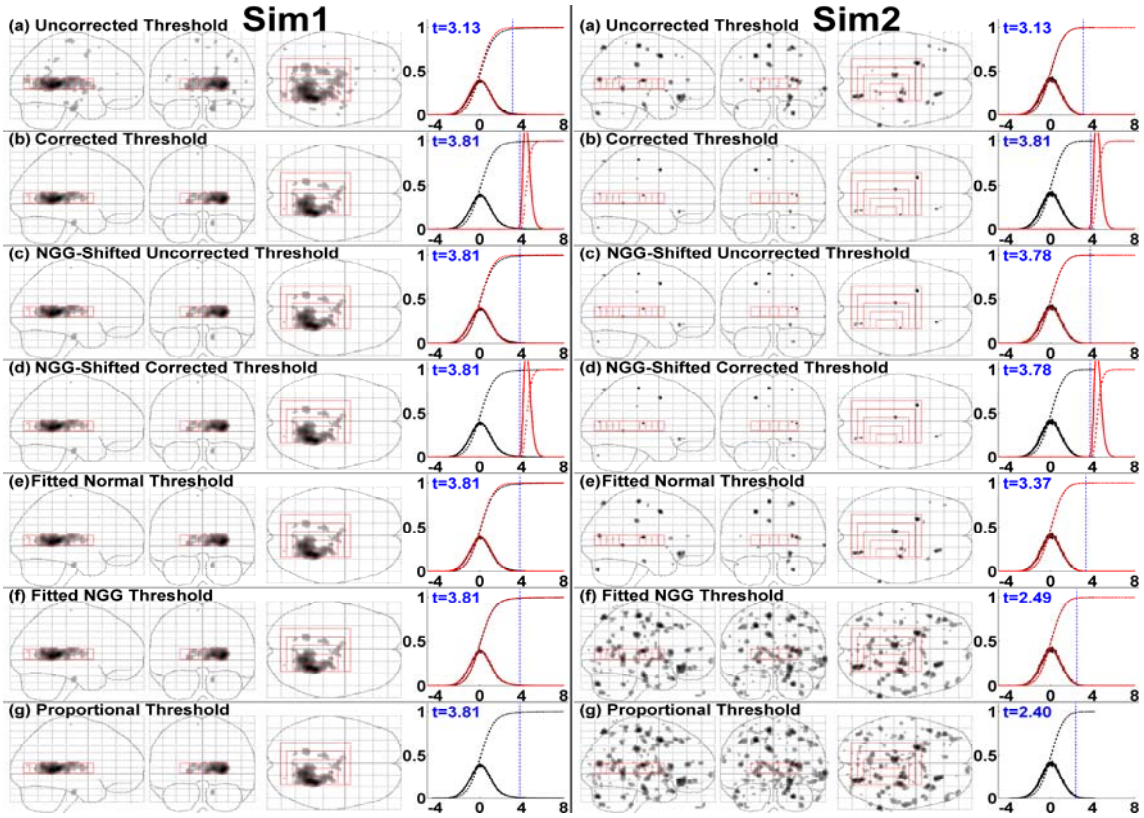


Abbildung 5.1: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Simulationsdatensätze Sim1 und Sim2 bei Kontrast AktA-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für verschiedene Thresholding-Verfahren. Die rot gepunkteten Markierungen in den Glassbrains repräsentieren das Template Aktivierung A und dienen als Orientierungshilfe. Zusätzlich sind jeweils die T-Werte-Verteilung (schwarze Kurve), die dem Thresholding-Verfahren zugrundeliegende theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF, rote Kurve) und der resultierende Threshold (blaue senkrechte Linie und Zahlenwert) angegeben. Entsprechende kumulierte Funktionen sind gestrichelt dargestellt.

„erwünschte“ Abweichung. Die PDF des *Corrected Threshold* (b) weicht in Form und Lage stark von der T-Werte-Verteilung ab. Dies ist jedoch kein Manko, sondern ergibt sich aus der Random Field- bzw. Bonferroni-Korrektur. Die weit rechts liegende PDF gewährleistet, daß falsch-positive Aktivierungen gering gehalten werden. Da die T-Werte-Verteilung keine Verschiebung aufweist, entsprechen die PDFs der *Shifted Thresholds* (c, d) den PDFs der *Standard Thresholds* (a, b). Analog verhält es sich bei den *Fitted Thresholds* (e, f). Deren PDFs stimmen mit der des *Uncorrected Threshold* (a) überein, da die T-Werte-Verteilung nicht verbreitert oder deformiert ist. Der *Proportional Threshold* (h) ist ein Thresholding-Verfahren, das nicht auf eine theoretische PDF zurückgreift.

Die numerischen Voxelcounts in Tabelle 5.3 bestätigen das visuelle Ergebnis. Die minimale Abweichung von einem Voxel entsteht durch Rundungsfehler und ist vernachlässigbar. In der Tabelle sind zusätzlich Voxelcounts für weitere Varianten der *Shifted Thresholds* angegeben, die bei Sim1 aufgrund der Eichung identische Ergebnisse lieferten.

5.2.3 Datensatz mit verstärktem Rauschen

Datensatz Sim2 basierte auf den Referenzdatensatz Sim1, jedoch wurde er mit zehnmal höherem Rauschen versehen. Wie bereits im Abschnitt 4.2.1 beschrieben, hatte dies keinen Einfluß auf die Form und Position der T-Werte-Verteilung. Die Voxelaktivierungen in Abbildung 5.1 weichen jedoch stark von denen für Sim1 ab. Die

Tabelle 5.3: Voxelcounts der Simulationsdatensätze bei Kontrast AktA-Ruhe

Threshold	Sim1	Sim2	Sim3	Sim4	Sim5	Sim6
(a) Uncorrected	3301	255 (-92%)	79574 (2311%)	135 (-96%)	8932 (171%)	36772 (1014%)
(b) Corrected	1763	21 (-99%)	37234 (2012%)	21 (-99%)	5423 (208%)	17254 (879%)
Mean-Shifted Uncorrected	1764	38 (-98%)	573 (-68%)	1422 (-19%)	5024 (185%)	3073 (74%)
Median-Shifted Uncorrected	1764	29 (-98%)	548 (-69%)	1405 (-20%)	5099 (189%)	3460 (96%)
Mode-Shifted Uncorrected	1763	6 (-100%)	564 (-68%)	1536 (-13%)	4608 (161%)	11331 (543%)
Trimmean-Shifted Uncorrected	1763	38 (-98%)	572 (-68%)	1422 (-19%)	5025 (185%)	3072 (74%)
Norm-Shifted Uncorrected	1764	24 (-99%)	531 (-70%)	1396 (-21%)	5142 (191%)	3298 (87%)
(c) NGG-Shifted Uncorrected	1764	23 (-99%)	555 (-69%)	1420 (-20%)	5104 (189%)	3373 (91%)
Mean-Shifted Corrected	1763	38 (-98%)	574 (-67%)	1424 (-19%)	5037 (186%)	3077 (75%)
Median-Shifted Corrected	1764	29 (-98%)	549 (-69%)	1408 (-20%)	5109 (190%)	3465 (96%)
Mode-Shifted Corrected	1763	7 (-100%)	564 (-68%)	1541 (-13%)	4627 (162%)	11344 (543%)
Trimmean-Shifted Corrected	1764	38 (-98%)	574 (-67%)	1423 (-19%)	5038 (186%)	3077 (74%)
Norm-Shifted Corrected	1763	24 (-99%)	532 (-70%)	1398 (-21%)	5153 (192%)	3302 (87%)
(d) NGG-Shifted Corrected	1764	23 (-99%)	555 (-69%)	1422 (-19%)	5118 (190%)	3379 (92%)
(e) Fitted Normal	1763	135 (-92%)	349 (-80%)	1197 (-32%)	704 (-60%)	0 (-100%)
(f) Fitted NGG	1763	1417 (-20%)	1444 (-18%)	1409 (-20%)	1573 (-11%)	1726 (-2%)
(g) Proportional	1763	1784 (1%)	1763 (0%)	1763 (0%)	1763 (0%)	1763 (0%)

In Klammern stehen die relativen Abweichungen der Voxelcounts gegenüber Referenzdatensatz Sim1

statistische Auswertung konnte das Rauschen nicht kompensieren, was dazu führt, daß kein Aktivierungszentrum bei den Markierungsquadern auftritt. Die als aktiv klassifizierten Voxel sind zufällig verteilt und stellen falsch-positive Aktivierung dar. Ein qualitativ hochwertiges Thresholding-Verfahren sollte bei diesem Datensatz möglichst wenig Voxel als aktiv klassifizieren.

Beim *Uncorrected Threshold* (a) sind in den Glassbrains mehrere Voxelansammlungen – sogenannte Cluster – vorhanden. Der *Corrected Threshold* (b) und die *Shifted Thresholds* (c, d) weisen fast keinerlei Aktivierung auf. Auch die Voxelcounts sind minimal. Zwischen den Voxelcounts für die verschiedenen Varianten der *Shifted Thresholds* bestehen zwar Unterschiede, diese sind jedoch sehr gering und machen im Ergebnis keinen merklichen Unterschied. Der Voxelcount des *Fitted Normal Threshold* zeigt, daß zahlreiche Voxel als aktiv deklariert werden. Die visuelle Inspektion der Glassbrains deckt jedoch auf, daß es sich hauptsächlich um zerstreute Voxel handelt. Anders verhält es sich beim *Fitted NGG Threshold*. Hier liegen über das gesamte Volumen verteilte Voxel-Cluster vor. Der Voxelcount ist bei diesem Verfahren nur um 20 % geringer als beim Referenzdatensatz. Die Voxelaktivierung beim *Proportional Threshold* hat große Ähnlichkeit mit der des *Fitted NGG Threshold*. Der Voxelcount weicht nur 1 % vom Referenzwert von 1764 Voxel ab. Dies ist systematisch bedingt, da das Thresholding-Verfahren unabhängig von den zugrunde liegenden Daten immer den gleichen Prozentsatz von Voxeln als aktiv deklariert.

An diesem Datensatz zeigte sich, daß bei Verwendung der geeichten Thresholds die *Standard* und *Shifted Thresholds* einen relativ guten Schutz vor falsch-positiven Aktivierungen bieten[1], der *Fitted NGG Threshold* und der *Proportional Threshold* jedoch nicht.

5.2.4 Datensatz mit nach rechts verschobener T-Werte-Verteilung

Die nach rechts verschobene T-Werte-Verteilung des Datensatz Sim3 führt in Abbildung 5.2 zu extremer Überaktivierung bei den *Standard Thresholds* (a, b). Beim Vergleich der PDF des *Uncorrected Threshold* (a) mit der T-Werte-Verteilung fällt auf,

[1] Durch die Random Field und Bonferroni Korrekturen bietet der Corrected Threshold prinzipiell einen besseren Schutz gegen falsch-positive Aktivierung als der Uncorrected Threshold. Diese Eigenschaft wird hier jedoch nicht sichtbar, da durch die Eichung der Corrected Threshold einen wesentlich liberaleren Threshold-Wert hat.

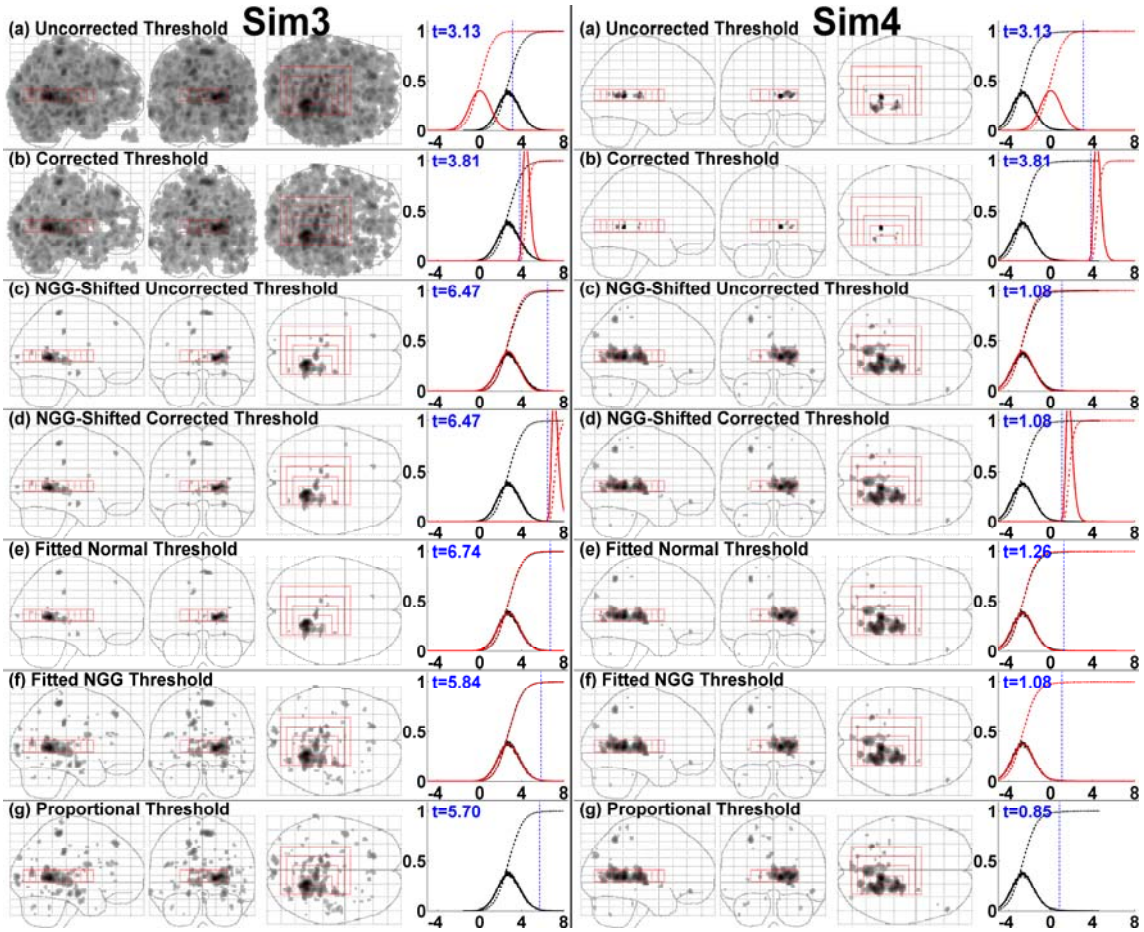


Abbildung 5.2: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Simulationsdatensätze Sim3 und Sim4 bei Kontrast AktA-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für verschiedene Thresholding-Verfahren. Die rot gepunkteten Markierungen in den Glassbrains repräsentieren das Template Aktivierung A und dienen als Orientierungshilfe. Zusätzlich sind jeweils die T-Werte-Verteilung (schwarze Kurve), die dem Thresholding-Verfahren zugrundeliegende theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF, rote Kurve) und der resultierende Threshold (blaue senkrechte Linie und Zahlenwert) angegeben. Entsprechende kumulierte Funktionen sind gestrichelt dargestellt.

daß sie sich nicht überlagern und der Großteil der T-Werte-Verteilung rechts neben der PDF liegt. Dies führt dazu, daß im Glassbrain das gesamte Hirnvolumen als aktiviert deklariert ist und eine Massenaktivierung auftritt. Auch beim *Corrected Threshold* tritt Massenaktivierung auf. Mit einer Änderung gegenüber dem Referenzvoxelcount von +2012 % ist die Massenaktivierung beim *Corrected Threshold* (b) etwas schwächer ausgeprägt als beim *Uncorrected Threshold* (a) mit +2311 %. Die *Shifted Thresholds* (c,d) kompensieren die verschobene T-Werte-Verteilung sehr gut. Die PDF des *NGG-Shifted Uncorrected Threshold* (c) deckt sich mit der T-Werte-Verteilung. Dem-

entsprechend kommt es zu keiner Überaktivierung. Das Aktivierungszentrum liegt innerhalb der Markierungsquader. Vereinzelt treten falsch-positiv aktivierte Voxel auf. Der Voxelcount ist um ca. 70 % geringer als der Referenzwert. Ein höhere Voxelcount würde jedoch hautsächlich die falsch-positive Aktivierung erhöhen (siehe Proportional Threshold). Für alle anderen Varianten der *Shifted Thresholds* ergaben sich annähernd die gleichen Ergebnisse, wie aus den Voxelcounts ersichtlich ist. Die PDFs der *Fitted Thresholds* (e, f) stimmen auch sehr gut mit der T-Werte-Verteilung überein. Der *Fitted Normal Threshold* (e) zeigt leicht geringere Aktivierung und Voxelcounts als die *Shifted Thresholds*. Der *Fitted NGG Threshold* (f) hingegen erreicht fast den Referenz-voxelcount. Die zusätzlich aktiven Voxel erhöhen jedoch gleichermaßen die Aktivierung innerhalb der Markierungsquader als auch die falsch-positive zufällig verteilte Aktivierung. Der *Proportional Threshold* (g) weist die gleichen Eigenschaften wie der *Fitted NGG Threshold* (f) auf.
Insgesamt lieferten bei diesem Datensatz die *Shifted Thresholds* und der *Fitted Normal Threshold* (e) die besten Ergebnisse und die *Standard Thresholds* aufgrund der Massenaktivierung die schlechtesten Ergebnisse.

5.2.5 Datensatz mit nach links verschobener T-Werte-Verteilung

Datensatz Sim4 mit nach links verschobener T-Werte-Verteilung zeigt in Abbildung 5.2 für die *Standard Thresholds* (a, b) erhebliche Unteraktivierung. Beim *Uncorrected Threshold* (a) sind nur noch 4 % des Referenzwertes aktiv. Beim *Corrected Threshold* (b) gelten nur noch 21 Voxel als aktiviert. Alle *Adaptiven Thresholds* konnten die verschobene T-Werte-Verteilung gut kompensieren. Sie zeigen ein deutliches Aktivierungszentrum innerhalb der Markierungsquader und nur minimale Fehl-aktivierungen. Die Voxelcounts der *Shifted Thresholds* liegen ca. 20 % unter dem Referenzwert. Einzige Ausnahme bilden die *Mode-Shifted Thresholds*. Sie weichen um 13 % ab. Der *Mode-Shifted Threshold* bestimmt die Verschiebung der PDF aus dem Maximum der T-Werte-Verteilung. Dieses Maximum der Verteilung kann durch eine zufällige Häufung eines T-Wertes vom Zentrum der Kurve abweichen, so daß eine Abweichung der Voxelcounts gegenüber anderen *Shifted Thresholds* zustande kommen kann. Der *Fitted Normal Threshold* weist einen um 32 % geringeren Voxelcount auf als der Referenzwert. Visuell kann jedoch kein Unterschied im Vergleich zu den anderen *Adaptiven Thresholds* festgestellt werden. Ähnlich verhält es sich beim *Proportional*

Threshold. Obwohl er einen höheren Voxelcount bewirkt, ist in den Glassbrains kein merklicher Unterschied feststellbar.
Bei diesem Datensatz führten alle *Adaptiven Thresholds* zu sehr guten Aktivierungen und die *Standard Thresholds* zu extremer Unteraktivierung.

5.2.6 Datensatz mit verbreiterter T-Werte-Verteilung

Bei allen bisherigen Datensätzen zeigten die *Shifted Thresholds* durchweg positive Ergebnisse. Ergibt sich bei einem Datensatz jedoch eine verbreiterte T-Werte-Verteilung, wie bei Datensatz Sim5, so liefern sowohl die *Standard* als auch die *Shifted Thresholds* keine akzeptablen Ergebnisse. Das Aktivierungszentrum innerhalb der Markierungsquader in Abbildung 5.3 ist deutlich vorhanden, aber wesentlich zu groß ausgeprägt. Zusätzlich zeigen sich im gesamten Hirnvolumen viele falsch-positiv aktivierte Cluster. Die Voxelcounts bestätigen dies. Sie liegen zwischen 161 % und 208 % über dem Referenzwert. Der Grund hierfür ist am besten an der PDF des *NGG-Shifted Uncorrected Threshold* (c) zu erkennen. PDF und T-Werte-Verteilung haben zwar die gleiche Position, doch durch die verbreiterte T-Werte-Verteilung werden zu viele Voxel als aktiv klassifiziert. Die PDF der *Fitted Thresholds* (e, f) wird an die T-Werte-Verteilung angepaßt, daher tritt dort keine Überaktivierung auf. Die Voxelaktivierung der *Fitted Thresholds* (e, f) zeigt keinerlei falsch-positive Voxel. Beim *Fitted Normal Threshold* (e) ist das Aktivierungszentrum um 60 % kleiner ausgebildet als bei der Referenzaktivierung. Der Voxelcount des *Fitted NGG Threshold* (f) entspricht annähernd dem Referenzwert. Auch der *Proportional Threshold* (g) liefert bei Position und Ausdehnung der Aktivierung sowie Voxelcount sehr gute Ergebnisse.
Zusammenfassend ergab sich somit, daß eine verbreiterte T-Werte-Verteilung nur durch die *Fitted Thresholds* (e,f) oder den *Proportional Threshold* (g) kompensiert werden kann. Alle anderen Thresholding-Verfahren bewirkten zu viele Fehlaktivierungen.

5.2.7 Datensatz mit deformierter T-Werte-Verteilung

Die deformierte T-Werte-Verteilung von Datensatz Sim6 wurde erzeugt, indem, basierend auf dem Referenzdatensatz, im unteren Teil des Gehirn zusätzlich Daten verwendet wurden, die dort eine Rechtsverschiebung der T-Werte erzeugten. Der linke „Berg“ der T-Werte-Verteilung in Abbildung 5.3 stammt somit aus dem oberen

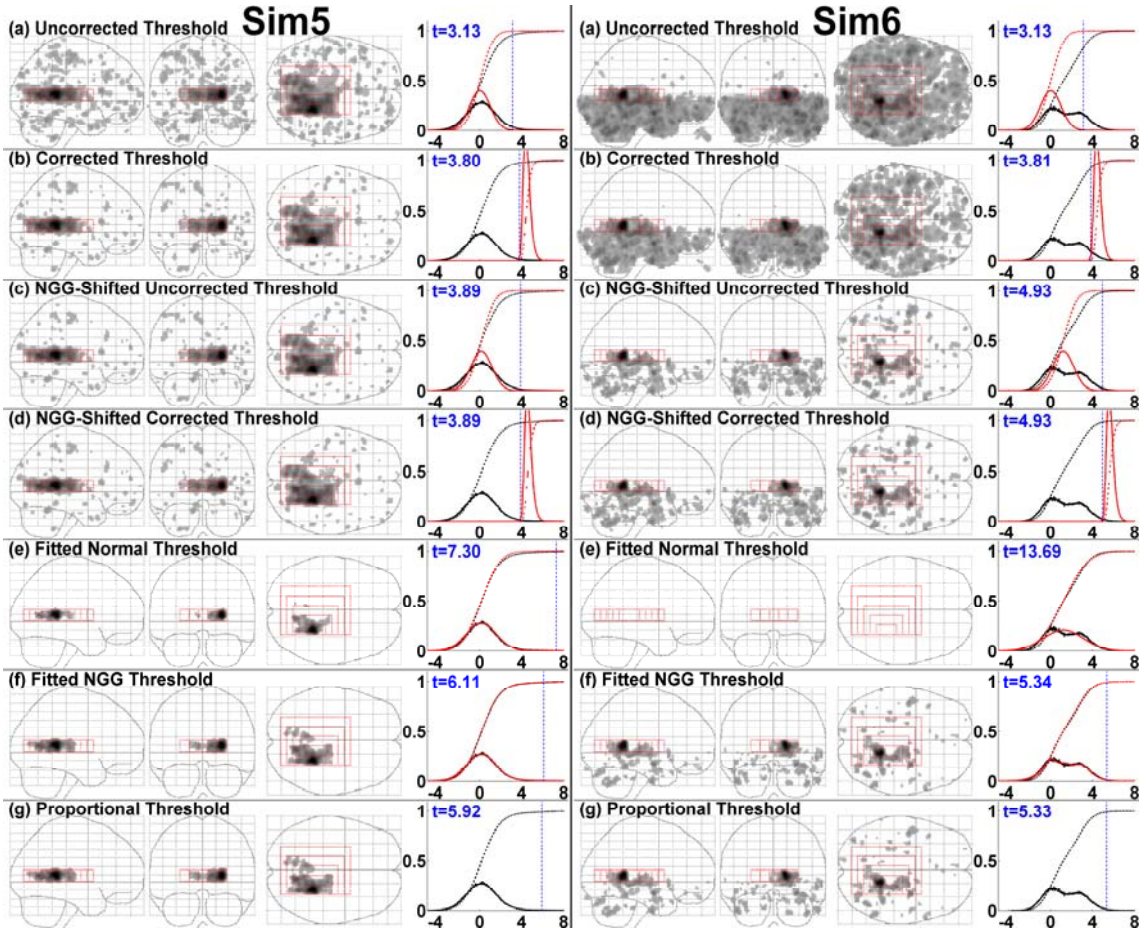


Abbildung 5.3: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Simulationsdatensätze Sim5 und Sim6 bei Kontrast AktA-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für verschiedene Thresholding-Verfahren. Die rot gepunkteten Markierungen in den Glassbrains repräsentieren das Template Aktivierung A und dienen als Orientierungshilfe. Zusätzlich sind jeweils die T-Werte-Verteilung (schwarze Kurve), die dem Thresholding-Verfahren zugrundeliegende theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF, rote Kurve) und der resultierende Threshold (blaue senkrechte Linie und Zahlenwert) angegeben. Entsprechende kumulierte Funktionen sind gestrichelt dargestellt.

Bereich des Gehirns und der rechte „Berg“ aus dem unteren Bereich, wobei die Trennlinie in der Mitte der Markierungsquader liegt. Dies erklärt auch, warum die Glassbrains des *Uncorrected Threshold* (a) im unteren Bereich des Gehirns Massenaktivierung aufweisen. Der rechte Berg der T-Werte-Verteilung liegt großteils rechts neben der PDF, und daher sind die meisten dieser Voxel als aktiv klassifiziert. Das Aktivierungszentrum innerhalb der Markierungsquader ist erkennbar, geht jedoch teilweise in der Massenaktivierung unter. Der *Corrected Threshold* (b) liefert auch Massenaktivierung, wenn auch etwas geringer ausgeprägt. Die *Shifted Thresholds* (c, d) kompensieren zwar einen Großteil der Massenaktivierung im unteren Bereich, jedoch

ist nach wie vor eine deutliche Fehlaktivierung vorhanden. Die Kompensation der Massenaktivierung wird durch eine Verschiebung der PDF nach rechts bewirkt. Dies hat jedoch auch zur Folge, daß eine Unteraktivierung im oberen Teil des Gehirn auftritt, wie an der zu gering ausgedehnten Aktivierung im Markierungsquader zu erkennen ist. Von den Voxelcounts der weiteren Varianten der *Shifted Thresholds* stechen die *Mode-Shifted Thresholds* heraus. Die über 11000 aktivierten Voxel deuten auf erhebliche Überaktivierung hin. Wie an den Diagrammen ersichtlich ist, liegt das Maximum der T-Werte-Verteilung im linken „Berg“. Daher verwenden die *Mode-Shifted Thresholds* nur eine sehr geringe Verschiebung der PDF und haben im Ergebnis eher Ähnlichkeit mit den *Standard Thresholds* (a, b). Der *Fitted Normal Threshold* (e) verwendet eine so gut wie möglich an die T-Werte-Verteilung angepaßte Normalverteilung als PDF. Diese Anpassung kann aufgrund der extremen Deformation jedoch die T-Werte-Verteilung nicht nachbilden, und daher ergibt sich, daß keine Voxel als aktiv deklariert werden. Der *Fitted NGG Threshold* (f) hingegen verwendet eine Kombination aus mehreren angepaßten Verteilungen als PDF. Diese PDF kann die Deformation gut nachbilden, wodurch eine Aktivierung erzeugt wird, die im Voxelcount sehr genau dem Referenzwert entspricht. Aber auch bei diesem Thresholding-Verfahren bleibt die Divergenz zwischen dem oberen und dem unteren Bereich des Gehirns bestehen. Im unteren Teil sind einige Fehlaktivierungen sichtbar, und im oberen Bereich ist die Aktivierung im Markierungsquader zu gering ausgeprägt. Der *Proportional Threshold* (g) liefert identische Ergebnisse wie der *Fitted NGG Threshold* (f).
Insgesamt war keines der Thresholding-Verfahren in der Lage, die extreme, künstlich erzeugte Deformation in akzeptabler Weise zu kompensieren.

5.3 Anwendung auf empirische Daten

Anhand der Simulationsdatensätze wurde die Funktionsweise der verschiedenen Thresholding-Verfahren unter kontrollierten Bedingungen erläutert. In diesem Abschnitt werden die Thresholding-Verfahren nun bei realen Meßdaten am Kontrast „Hand-Ruhe“ angewandt.
Unter Verwendung der Klassifikation der T-Werte-Verteilungen der Probanden aus Tabelle 3.6 in Kapitel 3 wurden vier charakteristische Probandenmessungen ausgewählt, die repräsentativ für alle Probanden verschobene, verbreiterte und deformierte T-Werte-Verteilungen aufwiesen. Zusätzlich wird als Referenz ein

Tabelle 5.4: Probanden, bei denen Adaptive Thresholds angewandt werden

Bezeichnung	Proband	Session	Shift	Breite	Deformation
Proband A	2	3	-	-	-
Proband B	5	3	rechts	-	-
Proband C	6	1	stark rechts	stark breit	leicht
Proband D	8	1	stark rechts	stark breit	extrem

Probandendatensatz ohne Anomalien in der T-Werte-Verteilung verwendet. Die verwendeten Probanden sind in den Tabellen 3.2, 3.3 und 3.6 fett gedruckt dargestellt und nochmals in Tabelle 5.4 zusammengefaßt.

5.3.1 Eichung der Thresholds

Wie bei den Simulationsdaten wurden vorab „geeichte“ Threshold-Werte bestimmt, um die einzelnen Thresholding-Verfahren vergleichen zu können. Für den Uncorrected Threshold wurde wiederum immer der etablierte Wert p=0,001 verwendet. Alle anderen Thresholds wurden hier am Corrected Threshold geeicht. Als Referenzdatensatz wurde Proband A verwendet, da dieser keine Anomalien in der T-Werte-Verteilung aufwies. Ausgehend von dem in der Literatur oft angegebenen Corrected Threshold p=0,05 wurden für alle Adaptiven Thresholds Werte bestimmt, die beim Referenzdatensatz zu einer identischen Voxelaktivierung führten. Die verwendeten Threshold-Werte sind in Tabelle 5.5 aufgelistet.

Die Voxelaktivierungen der vier Probandenmessungen für die verschiedenen Thresholding-Verfahren sind in den Abbildungen 5.4 und 5.5 als Glassbrains dargestellt. Die Diagramme sind analog zu denen der Simulationsdaten im vorhergehenden Abschnitt aufgebaut. In Tabelle 5.6 sind die entsprechenden absoluten und relativen Whole-Brain Voxelcounts der Aktivierungen angegeben.

5.3.2 Probandendaten ohne Anomalien in der T-Werte-Verteilung

Die Messung von Proband A wies laut Klassifikation keine Anomalien in der T-Werte-Verteilung auf und dient daher als Referenz. Beim Vergleich der PDF des *Uncorrected Threshold* (a) mit der T-Werte-Verteilung in Abbildung 5.4, fällt auf, daß sie sich in der Position nicht exakt gleichen. Smith erklärt, daß geringe Verschiebungen der T-Werte-Verteilungen bei der Auswertung durch die zeitliche und räumliche Glättung der Daten

Tabelle 5.5: Threshold-Werte für die Probanden

(a) Uncorrected Threshold	0,00100000
(b) Corrected Threshold	0,05000000
Mean-Shifted Uncorrected Threshold	0,00000159
Median-Shifted Uncorrected Threshold	0,00000119
Mode-Shifted Uncorrected Threshold	0,00000050
Trimmean-Shifted Uncorrected Threshold	0,00000159
Norm-Shifted Uncorrected Threshold	0,00000102
(c) NGG-Shifted Uncorrected Threshold	0,00000081
Mean-Shifted Corrected Threshold	0,03438400
Median-Shifted Corrected Threshold	0,02673100
Mode-Shifted Corrected Threshold	0,01265200
Trimmean-Shifted Corrected Threshold	0,03430400
Norm-Shifted Corrected Threshold	0,02348600
(d) NGG-Shifted Corrected Threshold	0,01916700
(e) Fitted Normal Threshold	0,00036090
(f) Fitted NGG Threshold	0,00096503
(g) Proportional Threshold	0,00148440

Tabelle 5.6: Voxelcounts der Probanden bei Kontrast AktA-Ruhe

Threshold	Prob.A	Prob.B	Prob.C	Prob.D
(a) Uncorrected	2406	14376 (498%)	58927 (2349%)	42984 (1687%)
(b) Corrected	327	3121 (854%)	11082 (3289%)	13978 (4175%)
Mean-Shifted Uncorrected	327	912 (179%)	2139 (554%)	3613 (1005%)
Median-Shifted Uncorrected	327	882 (170%)	2188 (569%)	3933 (1103%)
Mode-Shifted Uncorrected	327	658 (101%)	1992 (509%)	3081 (842%)
Trimmean-Shifted Uncorrected	327	913 (179%)	2142 (555%)	3614 (1005%)
Norm-Shifted Uncorrected	327	875 (168%)	2195 (571%)	4065 (1143%)
(c) NGG-Shifted Uncorrected	327	811 (148%)	2167 (563%)	4076 (1146%)
Mean-Shifted Corrected	327	862 (164%)	2073 (534%)	3479 (964%)
Median-Shifted Corrected	327	833 (155%)	2126 (550%)	3764 (1051%)
Mode-Shifted Corrected	327	620 (90%)	1942 (494%)	2968 (808%)
Trimmean-Shifted Corrected	327	862 (164%)	2074 (534%)	3483 (965%)
Norm-Shifted Corrected	327	826 (153%)	2131 (552%)	3917 (1098%)
(d) NGG-Shifted Corrected	327	762 (133%)	2104 (543%)	3932 (1102%)
(e) Fitted Normal	327	2126 (550%)	2907 (789%)	311 (-5%)
(f) Fitted NGG	327	235 (-28%)	1583 (384%)	462 (41%)
(g) Proportional	326	316 (-3%)	337 (3%)	316 (-3%)

In Klammern stehen die relativen Abweichungen der Voxelcounts gegenüber Referenzdatensatz Prob.A

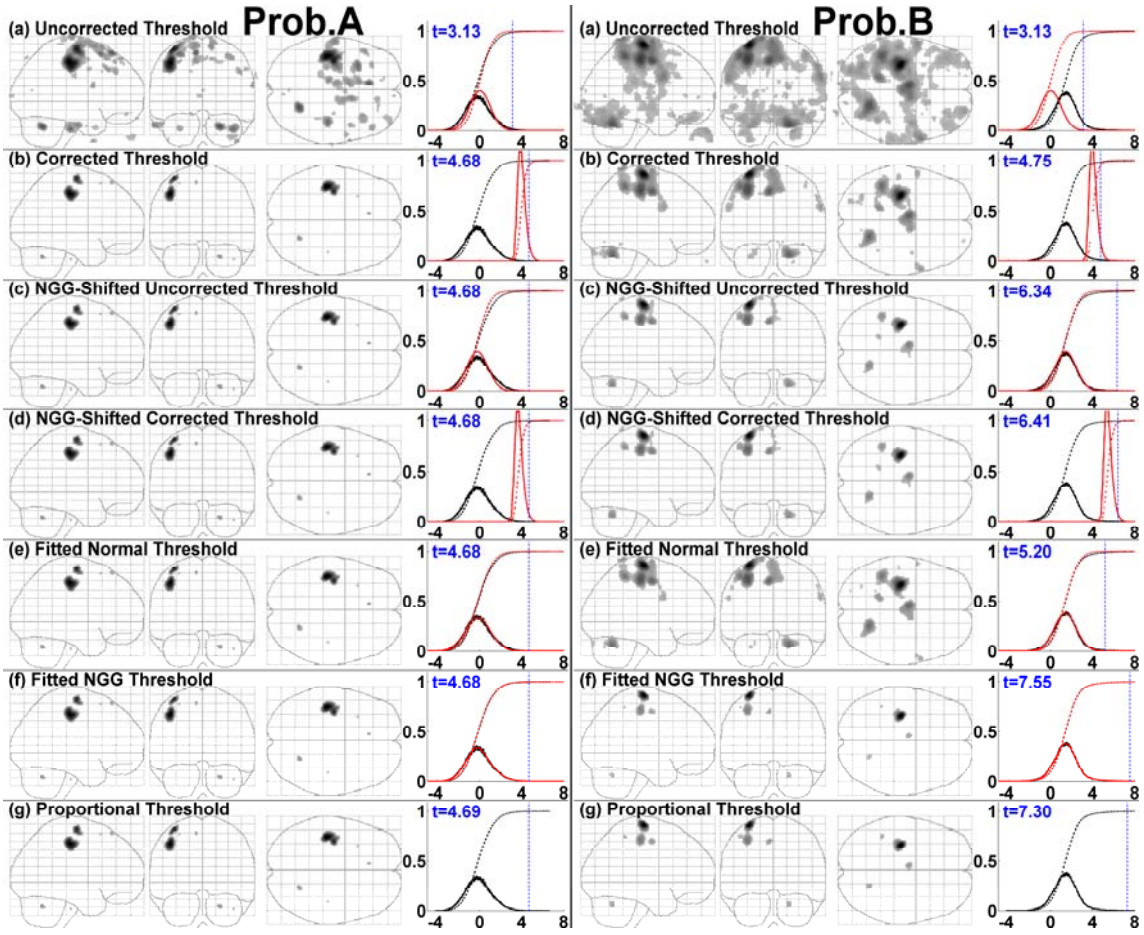


Abbildung 5.4: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Probanden A und B bei Kontrast Hand-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für verschiedene Thresholding-Verfahren. Zusätzlich sind jeweils die T-Werte-Verteilung (schwarze Kurve), die dem Thresholding-Verfahren zugrundeliegende theoretische Wahrscheinlichkeitsdichte-funktion (PDF, rote Kurve) und der resultierende Threshold (blaue senkrechte Linie und Zahlenwert) angegeben. Entsprechende kumulierte Funktionen sind gestrichelt dargestellt.

entstehen (Smith et al. 2005). Demzufolge ist die geringe Verschiebung bei Proband A wahrscheinlich zufällig entstanden und nicht in artefaktbehafteten Daten begründet. Die Voxelaktivierung des *Uncorrected Threshold* (a) zeigt ein deutliches Zentrum in den Gyri prae- und postcentralis links, die in der Literatur eindeutig die Primärmotorik repräsentieren (Penfield & Boldrey 1937; Yousry et al. 1997). Zusätzlich sind jedoch auch viele Cluster in anderen Hirnarealen aktiv, die nicht mit der Primärmotorik assoziiert sind. Die Voxelaktivierung des *Corrected Threshold* (b) ist in den Prä- und Postzentralen Gyri scharf abgegrenzt und weist zusätzlich nur wenige zufällig verstreute Einzelvoxel auf. Die Aktivierung ist mit einem Voxelcount von 327 eher gering

ausgedehnt. Dies ist jedoch beabsichtigt. Die Klassifizierung der Probandendaten ergab, daß die T-Werte-Verteilungen nur nach rechts verschoben oder verbreitert waren, aber nicht nach links verschoben oder schmal waren. Der vorhergehende Abschnitt zeigte anhand von Simulationsdaten, daß Rechtsverschiebung oder Verbreiterung bei Standard Thresholds zu Überaktivierung führt. Daraus folgt, daß bei den Probandendaten eher Überaktivierung zu erwarten ist, was besser veranschaulicht werden kann, wenn die Ausgangsaktivierung des Referenz-Threshold gering gehalten wird. Die Voxelaktivierungen und Voxelcounts aller *Adaptiven Thresholds* sind bei Proband A aufgrund der Eichung identisch mit denen des *Corrected Threshold* (b).

5.3.3 Probandendaten mit nach rechts verschobener T-Werte-Verteilung

Die T-Werte-Verteilung von Proband B war nach rechts verschoben, was beim *Uncorrected Threshold* (a) zu ausgeprägter Überaktivierung in Abbildung 5.4 führt, deren Voxelcount fünffach höher ist als der Referenzwert. Der *Corrected Threshold* (b) bewirkt Aktivierung prä-/postzentral links, welche jedoch mit anderen Clustern in der Umgebung verschmilzt. Auch im restlichen Gehirn ist deutliche Aktivierung vorhanden, so daß insgesamt die Aktivierung zu hoch ist, was auch der über achtfach gegenüber dem Referenzwert erhöhte Voxelcount belegt. Visuell weisen die beiden *Shifted Thresholds* (c, d) eine identische Voxelaktivierung auf. Das Aktivierungszentrum liegt scharf abgegrenzt prä-/postzentral links. Weiterhin sind kleine Cluster in der SMA (Supplementary Motor Area) und temporal vorhanden. In diesen Regionen ist zwar die Handbewegung nicht neuroanatomisch repräsentiert, aber es handelt sich um Regionen, die bei motorischen Paradigmen durchaus auftreten können. Die restliche auftretende Aktivierung, die nicht der motorischen Aktivität zugeordnet werden kann, ist sehr gering. Die Voxelcounts der *Shifted Thresholds* – inklusive der Varianten – sind gegenüber dem Referenzwert merklich erhöht, wobei die *Shifted Corrected Thresholds* geringere Werte aufweisen als die *Shifted Uncorrected Thresholds*. Daß die *Mode-Shifted Thresholds* so stark von den anderen Varianten der *Shifted Thresholds* abweichen, ist – wie bereits in 5.2.5 bei Sim4 erklärt – in einer zufälligen Häufung von T-Werten begründet. Der *Fitted Normal Threshold* (e) führt zu Aktivierung, die im Vergleich zur Referenz eindeutig zu stark ist, was auch der Voxelcount belegt. Beim *Fitted NGG Threshold* (f) ist das prä-/postzentrale Aktivierungzentrum klar ausgebildet

und die restliche Aktivierung minimal. Der Voxelcount liegt 28 % unterhalb des Referenzwerts. Die Aktivierung des *Proportional Threshold* (g) hat visuell große Ähnlichkeit mit der des *Fitted NGG Threshold* (f). Der Voxelcount entspricht der Referenz.

Bei Proband B lieferten die *Shifted Thresholds*, der *Fitted NGG Threshold* (f) und der *Proportional Threshold* (g) verwertbare Ergebnisse.

5.3.4 Probandendaten mit verbreiterter T-Werte-Verteilung

Proband C weist eine verbreiterte und zudem nach rechts verschobene T-Werte-Verteilung auf. Laut Klassifikation war die T-Werte-Verteilung auch leicht deformiert. Da die Deformation auf der linke Flanke – und folglich bei kleinen T-Werten – lag, dürfte sie die Voxelaktivierung nicht beeinflussen und ist daher irrelevant. Der *Uncorrected Threshold* (a) führt zu Massenaktivierung in Abbildung 5.5. Der Voxelcount ist fast 17-fach über dem Referenzwert. Beim *Corrected Threshold* (b) ist die Überaktivierung zwar nicht so extrem, aber aufgrund des geringeren Referenzwerts ist der Voxelcount hier sogar mehr als 41-fach erhöht. Auch die *Shifted Thresholds* weisen Überaktivierung auf. Der Vergleich der PDF des *Shifted-NGG-Threshold* mit der T-Werte-Verteilung zeigt, daß die Verschiebung der T-Werte-Verteilung zwar kompensiert wird, die Verbreiterung jedoch nicht. Die Voxelcounts der *Shifted Thresholds* liegen 8- bis 11-fach über dem Referenzwert. Die Voxelaktivierung des *Fitted Normal Threshold* (e) besteht aus einem scharf abgegrenzten Cluster prä-/postzentral und wenigen verstreuten Einzelvoxeln. Der Voxelcount entspricht sehr genau dem Referenzwert. Die Aktivierung des *Fitted NGG Threshold* (f) ist ähnlich der des *Fitted Normal Threshold*. Der Voxelcount liegt jedoch 41 % über der Referenz. Der *Proportional Threshold* (g) führt zu den gleichen Ergebnissen wie der *Fitted Normal Threshold* (e).

Für Proband C ergaben sich nur beim *Fitted Normal* und *Proportional Threshold* Resultate, die der Referenz entsprachen. Der *Fitted NGG Threshold* lieferte noch akzeptable Ergebnisse. Die *Standard* und *Shifted Thresholds* waren bei diesem Probanden unbrauchbar.

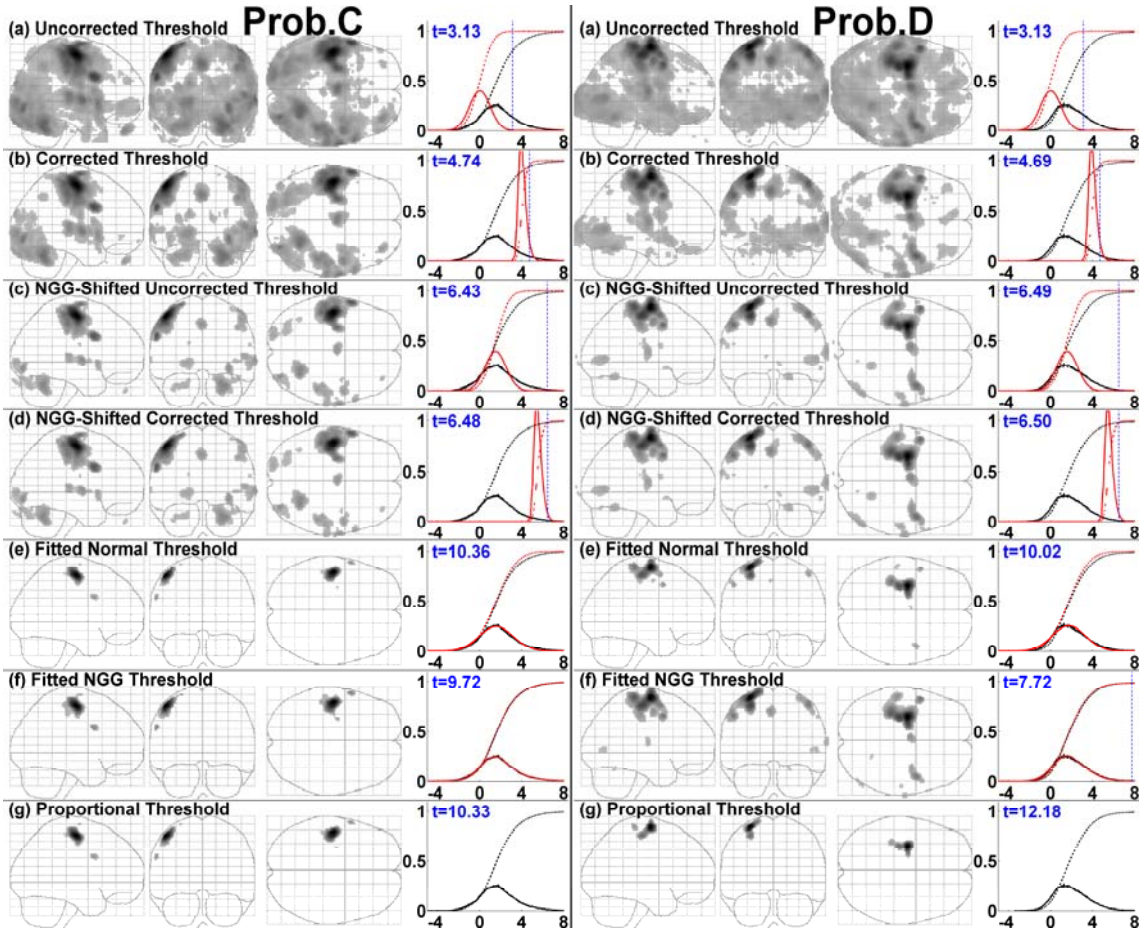


Abbildung 5.5: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Probanden C und D bei Kontrast Hand-Ruhe

Glassbrains der Statistic parametric maps (SPMs) für verschiedene Thresholding-Verfahren. Zusätzlich sind jeweils die T-Werte-Verteilung (schwarze Kurve), die dem Thresholding-Verfahren zugrundeliegende theoretische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF, rote Kurve) und der resultierende Threshold (blaue senkrechte Linie und Zahlenwert) angegeben. Entsprechende kumulierte Funktionen sind gestrichelt dargestellt.

5.3.5 Probandendaten mit deformierter T-Werte-Verteilung

Die T-Werte-Verteilung von Proband D vereinte alle Anomalien in sich. Sie war nach rechts verschoben, verbreitert und deformiert. Dies führt beim *Uncorrected Threshold* (a) in Abbildung 5.5 zu Massenaktivierung mit einem 18-fach erhöhten Voxelcount. Die Aktivierung für den *Corrected Threshold* (b) zeigt ausgedehnte Überaktivierung. Der Voxelcount liegt hier mehr als 40-fach über dem Referenzwert. Die *Shifted Thresholds* können zwar die Verschiebung der T-Werte-Verteilung kompensieren, wie aus der PDF des *NGG-Shifted Uncorrected Threshold* hervorgeht, jedoch bewirken Verbreiterung

und Deformation eine Überaktivierung. Ein prä-/postzentrales Aktivierungszentrum ist zwar vorhanden, aber es ist wesentlich zu groß. Auch die Aktivierung im restlichen Gehirn entspricht nicht den Erwartungen, da es sich um massive Cluster in verschiedenen Arealen handelt. Die Voxelcounts sind je nach Variante zwischen 8- und 11-fach erhöht. Der *Fitted Normal Threshold* (e) erzeugt eine Aktivierung, die annähernd der Referenz entspricht. Der Vergleich der PDF mit der T-Werte-Verteilung zeigt, daß Verschiebung und Verbreiterung sehr gut kompensiert werden. Die Deformation kann nicht kompensiert werden. Die angepaßte Normalverteilung als PDF scheint sich jedoch im Bereich sehr hoher T-Werte gut an die T-Werte-Verteilung anzupassen, was zu der akzeptablen Aktivierung führt. Dies ist aber reiner Zufall und kann nicht auf andere Probanden bzw. Deformationen übertragen werden. Das Zentrum der Aktivierung liegt in den Gyri prae- und postcentralis und ist nur geringfügig zu groß ausgeprägt. Die restliche Aktivierung in anderen Arealen ist minimal. Der Voxelcount ist 1,35-fach größer als der Referenzwert. Beim *Fitted NGG Threshold* (f) ist die Aktivierung deutlich zu groß ausgebildet – sowohl prä-/postzentral als auch im restlichen Gehirn. Verschiebung und Verbreiterung werden gut kompensiert, jedoch trifft hier nicht zu, daß sich angepaßte PDF und T-Werte-Verteilung für hohe T-Werte angleichen. Daher ist der Voxelcount mehr als fünffach gegenüber der Referenz erhöht. Der *Proportional Threshold* (g) zeigt ein scharf abgegrenztes Aktivierungszentrum prä-/postzentral ohne weitere Voxel in anderen Arealen. Der Voxelcount liegt minimal unter dem Referenzwert.

An diesem Datensatz konnten alle Ergebnisse zusammenfassend aufgezeigt werden. Eine Verschiebung in der T-Werte-Verteilung konnte von *Shifted Thresholds* kompensiert werden, Verbreiterung und Deformation jedoch nicht. *Fitted Thresholds* glichen Verschiebungen und Verbreiterungen aus, jedoch in der Regel keine Deformationen. Das gute Ergebnis des *Fitted Normal Threshold* war hier rein zufällig und nicht für andere Deformationen reproduzierbar. Deformationen konnten nur durch Thresholding-Verfahren, die keine PDF verwenden – wie der *Proportional Threshold* – kompensiert werden.

6 Diskussion

6.1 Charakteristika empirischer Daten

Die Analyse der empirischen Probandendaten hinsichtlich der Charakteristika der T-Werte-Verteilung in Kapitel 3 diente dazu, einen Überblick über die möglichen Anomalien und deren Häufigkeit zu erhalten. Es existierten drei Arten von Anomalien: Verschiebung, Verbreiterung und Deformation. Diese Klassifikation ermöglichte es, die Häufigkeit der Anomalien exakt zu bestimmen und Zusammenhänge und Abhängigkeiten der Charakteristika zu untersuchen.

Häufigkeit der Anomalien

Fast alle Probandenmessungen (98 %) wiesen irgendeine Form von Anomalie auf. Verschiebungen der T-Werte-Verteilungen waren mit 90 % am stärksten ausgeprägt, gefolgt von Verbreiterungen mit 83 % und Deformationen mit 54 %. Diese Zahlen beruhen auf den in dieser Arbeit verwendeten Grenzwerten für die Klassifizierung der Charakteristika. Es existieren nach unserem Wissen keine Publikationen, die sich mit den Eigenschaften der T-Werte-Verteilung befassen. Daher mußte eine Klassifizierung selbst entwickelt werden, ohne auf Literaturwerte zurückgreifen zu können. Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten ist somit auch nicht möglich. Für diese Arbeit lagen Meßbedingungen vor, die möglichst realistisch den klinischen Einsatz widerspiegelten und daher nicht optimal waren (siehe Meßbedingungen in 3.1.1). Es ist anzunehmen, daß die Daten anderer fMRT-Studien, bei denen optimale Meßbedingungen verwendet wurden, weniger Anomalien in den T-Werte-Verteilungen aufzeigen.
Insgesamt muß festgestellt werden, daß Anomalien in der T-Werte-Verteilung kein zu vernachlässigender Ausnahmefall sind. Eine Analyse der T-Werte-Verteilung ist unabdingbar, um die Qualität der Meßergebnisse und somit die Aussagekraft der Voxelaktivierungen beurteilen zu können.

Zusammenhänge und Abhängigkeiten der Charakteristika

Bei der Analyse der Charakteristika konnten keine Abhängigkeiten von Meßtagen, Sessions oder Probanden aufgezeigt werden; das heißt, die Anomalien traten entweder vollkommen zufällig auf oder die Ursache setzte sich aus mehreren Komponenten

zusammen, die aber nicht mehr einzeln nachgewiesen werden konnten. Es wird angenommen, daß Artefakte die Ursache der anormalen Charakteristika sind. Prinzipiell können Artefakte mit dem Probanden in Zusammenhang stehen (wie z.B. Bewegungsartefakte), durch den Tomographen selbst verursacht werden (z.B. Feldinhomogenitäten) oder von elektrischen Geräten in der Nähe des Tomographen hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 2.1.3). Ersteres würde eine Abhängigkeit der Charakteristika von den Probanden erwarten lassen, die anderen beiden Punkte eine Abhängigkeit von den Meßtagen. Ein Zusammenhang der Charakteristika mit den Sessions wird nicht erwartet, da die Probanden vor den Messungen die Aufgabenstellung ausreichend trainiert hatten. Da jedoch kein Zusammenhang mit Probanden oder Meßtagen nachgewiesen werden konnte und somit kein Indiz für die Annahme, daß die Anomalien in Artefakten begründet sind, vorlag, war es erforderlich, die Ursache für die Anomalien der T-Werte-Verteilungen zu untersuchen.

6.2 Simulationsmodelle zu T-Werte-Verteilungen

Um die Ursachen für die Anomalien der T-Werte-Verteilungen zu ermitteln, wurden Simulationen verwendet. Es wurden Rohdaten generiert, die einer kompletten fMRT-Messung entsprachen. Durch gezielte Variation der Simulationsparameter konnten die Auswirkungen auf die T-Werte-Verteilungen separat untersucht werden. Dabei wurde folgendes festgestellt:

- Zufälliges Rauschen in den simulierten Rohdaten hatte keinen Einfluß auf die T-Werte-Verteilung (siehe Datensatz Sim2 in 4.2.1).
- Eine einheitliche Korrelation der Simulationsdaten mit einer Bedingung des Paradigmas im gesamten Meßvolumen bewirkte eine Verschiebung der T-Werte-Verteilung (siehe Datensätze Sim3 und Sim4 in 4.2.2).
- Waren die Korrelationen jedoch für die einzelnen Voxel des Meßvolumen in ihrer Stärke unterschiedlich und zufällig verteilt, so trat eine Verbreiterung der T-Werte-Verteilung auf (siehe Datensatz Sim5 in 4.2.3).
- Eine Mischung mehrerer Effekte in den Meßdaten führte zu einer Deformation der T-Werte-Verteilung (siehe Datensatz Sim6 in 4.2.4).

Wirkungsweise von Artefakten

Aus diesen Beobachtungen lassen sich Rückschlüsse auf die allgemeine Wirkungsweise von Artefakten ziehen. Dies kann auf zwei Ebenen geschehen, nämlich einerseits in Bezug auf einen einzelnen Voxel und andererseits in Bezug auf das gesamte Meßvolumen. Im folgenden wird der Zusammenhang zwischen Artefakt, Signalverlauf und resultierendem T-Wert diskutiert.

Bei Betrachtung von *Einzelvoxeln* schlägt sich ein Artefakt in den gemessenen Signalintensitäten des Voxel nieder. Hierfür gibt es hinsichtlich der Korrelation nur drei Möglichkeiten:

- Bewirkt ein Artefakt bei dem Voxel zufällige Änderungen der gemessenen Signalintensität, so ergeben sich verrauschte Meßwerte. Hierzu zählt auch, wenn ein Artefakt nur in einem einzelnen EPI-Bild auftritt und somit nur einen einzelnen Signalintensitätswert beeinflußt. Eventuell vorhandene Korrelation des Signalverlaufs mit einer Bedingung aufgrund realer neuronaler Aktivität wird durch das Rauschen abgeschwächt oder komplett zerstört. Das heißt, wenn sich der Voxel an einer Stelle befindet, die eine mit dem Paradigma korrelierende neuronale Aktivität aufweist, verringert sich der T-Wert. Andernfalls hat das Rauschen keinen Einfluß.
- Führt ein Artefakt zu einer positiven Korrelation des Signalverlaufs mit einer Bedingung, so verschiebt sich der T-Wert entsprechend der Stärke der Korrelation zu einem höheren Wert[2].
- Bei einer negativen Korrelation verschiebt sich der T-Wert nach links zu kleineren Werten[2].

Bei Betrachtung des *gesamten Meßvolumens* ist zu unterscheiden, ob alle Voxel des Meßvolumens annähernd die gleichen Eigenschaften aufweisen oder nicht:

- Wirkt sich ein Artefakt homogen auf alle Voxel gleichermaßen aus, bestehen zwei Möglichkeiten. (1) Rauschen führt zur Auslöschung von Korrelation und somit auch von Aktivierung. Die T-Werte-Verteilung wird dabei nicht beeinflußt. (2) Homogene Korrelation im gesamten Meßvolumen führt zu einer Verschiebung der T-Werte-Verteilung und somit zu Über- oder Unteraktivierung, wenn Standard Thresholds verwendet werden.

---

[2] Dabei wird vorausgesetzt, daß die Bedingung mit Korrelation mit positivem Vorzeichen in den betrachteten Kontrast einfließt. Ist das Vorzeichen in der Kontrastmatrix negativ, so kehrt sich die Verschiebung um.

- Weisen die Voxel im Meßvolumen inhomogene, zufällige Korrelationen auf, die sowohl in ihrer Stärke als auch im Vorzeichen variieren, so entsteht eine Verbreiterung der T-Werte-Verteilung. Dies führt zu Überaktivierung bei Standard Thresholds.
- Eine Mischung der verschiedenen möglichen Eigenschaften des Einzelvoxel im gesamten Meßvolumen bewirkt eine Deformation der T-Werte-Verteilung. Abhängig von der Art der Deformation entsteht als Folge eine Über- oder Unteraktivierung.

Zustandekommen von Artefakten im gesamten Meßvolumen

Die eben skizzierten Überlegungen gehen davon aus, daß sich Artefakte auf das gesamte Meßvolumen auswirken. Dieser Mechanismus wird hier diskutiert.
Die Messung wird im k-Raum durchgeführt. Die Transformation zwischen k- Raum und Ortsraum wird durch eine Fourier-Transformation vollzogen. Gemäß der mathematischen Eigenschaften der Fourier-Transformation, kann eine lokal beschränkte Änderung im k-Raum das gesamte Volumen im Ortsraum beeinflussen (Stein & Shakarchi 2003). Bewegt sich beispielsweise die Person während der Messung, so bewirken Suszeptibilitätsartefakte und Bewegungsartefakte Änderungen der Meßwerte im k-Raum, die sich global auf den Ortsraum auswirken. Diese Meßabweichungen können nicht mit einer Bewegungskorrektur kompensiert werden, da dieses Verfahren lediglich die Bewegungen, die zwischen den Einzelmessungen auftreten, kompensiert, aber nicht die Störungen durch Bewegung während der Einzelmessung.

6.3 Adaptive Thresholds

Die Adaptiven Thresholds wurden sowohl auf Simulationsdaten als auch auf empirische Daten angewandt. Die gewonnenen Ergebnisse aus den künstlichen Simulationsdaten bestätigten sich bei den Daten aus den realen Probandenmessungen. Sie werden im Folgenden separat für die verwendeten Gruppen von Adaptiven Thresholding-Verfahren diskutiert.

Shifted Thresholds

Die Shifted Thresholds zeigten bei Simulationsdaten und empirischen Daten sehr gute Ergebnisse, wenn die T-Werte-Verteilungen eine Verschiebung aufwiesen. Zur Kompensation einer Verbreiterung oder Deformation der T-Werte-Verteilung stellten Shifted Thresholds kein probates Mittel dar.

Die verschiedenen Varianten der Shifted Thresholds lieferten im Ergebnis nur wenig Unterschied. Der Mode-Shifted Threshold zeigte oft zufällige Ergebnisse. Da die Ergebnisse ansonsten keine gravierenden Unterschiede aufwiesen, wird die optimale Variante der Shifted Thresholds anhand der Anforderung an die Bestimmung der Verschiebung ermittelt. Ziel ist die genaue Festlegung der Verschiebung des zentralen „Bergs“ der T-Werte-Verteilung. Das heißt, die Randbereiche der Verteilung sollen nicht berücksichtigt werden. Auch wenn ein Paradigma verwendet wird, das in weiten Bereichen des Gehirns neuronale Aktivität bewirkt, sollen bei der Bestimmung der Verschiebung nicht die aktiven Voxel berücksichtigt werden. Der NGG-Shifted Threshold entspricht diesen Anforderungen, da eine Kombination aus einer Normalverteilung und zwei Gamma-Funktionen verwendet wird. Die Gamma-Funktionen können eine große Anzahl von aktiven Voxeln mit hohen T-Werten abbilden, so daß die Normalverteilung exakt die Position des zentralen „Berges“ bestimmt.

Somit gilt der NGG-Shifted Threshold als das optimale Thresholding-Verfahren für Daten, die eine Verschiebung der T-Werte-Verteilung aufweisen. Ob als Corrected oder Uncorrected Threshold bleibt – wie sonst auch bei fMRT-Studien – dem persönlichen Geschmack des Anwenders überlassen.

Weist eine T-Werte-Verteilung keine Verschiebung auf, so sind die Shifted Thresholds identisch mit den Standard Threshold, so daß die Anwendung von Shifted Thresholds auf nicht artefaktbehaftete Daten keinen Unterschied bzw. Nachteil bringt. Laut Smith treten auch bei nicht artefaktbehafteten Daten aufgrund von zeitlicher und räumlicher Glättung immer leichte Verschiebungen auf (Smith et al. 2005). Daher sollten Shifted Thresholds immer anstelle der Standard Thresholding-Verfahren verwendet werden.

Zum gleichen Ergebnis kommt man beim Betrachten der statistischen Eigenschaften der Shifted Thresholds. Die bei dem Shifted Thresholds verwendeten theoretischen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen (PDFs) unterscheiden sich nur in der Position von denen der Standard Thresholds. Standard Thresholds beruhen auf einer Nullhypothese – also der Fragestellung, welche T-Werte signifikant von Null abweichen. Die Shifted

Thresholds mit der verschobenen PDF gehen der Fragestellung nach, welche T-Werte signifikant von dem hauptsächlich im Gehirn auftretenden T-Wert abweichen. Der hauptsächlich im Gehirn auftretende T-Wert entspricht dem „Berg“ der T-Werte-Verteilung, welcher durch Artefakte vom Nullpunkt verschoben sein kann. Somit gehen die Shifted Thresholds der gleichen Fragestellung nach wie die Standard Thresholds, jedoch unter Kompensation der Auswirkungen von Artefakten auf die T-Werte-Verteilung. Demzufolge sind die Ergebnisse von Shifted Thresholds statistisch abgesichert.

Fitted Thresholds

Bei Daten, die eine verbreiterte T-Werte-Verteilung aufwiesen, lieferten die Fitted Thresholds wesentlich bessere Ergebnisse als die Shifted Thresholds. Durch die an die T-Werte-Verteilung angepaßte (fitted) PDF konnte die Verbreiterung kompensiert werden.

Der Fitted Normal Threshold ist dem Fitted NGG Threshold bei verbreiterten Daten vorzuziehen. Die PDF des Fitted NGG Threshold kann sich durch die Kombination aus einer Normal- und zwei Gamma-Verteilungen flexibler an die T-Werte-Verteilung anpassen. Dies wirkt sich bei ausschließlich verbreiterten Daten aber eher nachteilig aus, wie den entsprechenden Voxelcounts zu entnehmen ist.

Aus statistischer Sicht wird bei den Fitted Thresholds eine neue Annahme über die Grundpopulation (Grundgesamtheit) der T-Werte verwendet. Beim Standard Uncorrected Threshold wird angenommen, daß die Grundpopulation gemäß einer Student t-Verteilung mit einer Breite entsprechend der Freiheitsgrade des Paradigma verteilt ist (Evans et al. 1993). Bei den Fitted Thresholds stellt die angepaßte PDF die für die Grundpopulation angenommene Verteilung dar. Das heißt, beim Fitted Normal Threshold folgt die Grundpopulation einer Normalverteilung. Für Daten, deren T-Werte-Verteilung nicht verbreitert ist, ist der Unterschied zur Student t-Verteilung minimal, und daher sind in diesem Fall die Ergebnisse auch statistisch abgesichert. Für verbreiterte Daten sind die Ergebnisse nur dann statistisch abgesichert, wenn eine Begründung für die neue Populationsannahme vorliegt. Auch beim Fitted NGG Threshold sind die Ergebnisse nur dann statistisch abgesichert, wenn eine Begründung für die Populationsannahme besteht. Da jedoch die Kombination aus Normal- und Gamma-Funktionen keine statistische Standardverteilung darstellt, wird es wesentlich schwieriger sein, diese Verteilung der Grundpopulation zu rechtfertigen.

Proportional Threshold

Der Proportional Threshold kann bei jeder Art von Anomalie in der T-Werte-Verteilung verwendet werden, da er auf keine theoretische PDF zurückgreift. Es wird ohne statistischen Hintergrund ein bestimmter Prozentsatz der Voxel mit den höchsten T-Werten als aktiviert deklariert. Daher ist der Proportional Threshold äußerst flexibel und kann jede Form von Anomalie kompensieren. Diese Tatsache würde dafür sprechen, daß dieses Verfahren als optimaler Threshold gewählt wird. Jedoch birgt das Konzept des Proportional Threshold entscheidende Nachteile. Es wird ein bestimmter Prozentsatz der Voxel mit den höchsten T-Werten als aktiv deklariert. Das heißt, daß immer die gleiche Anzahl Voxel als aktiv deklariert wird wenn eine Person mehrmals gemessen wird. Dies gilt auch, wenn die Person z.B. während der Messung einschläft oder durch ein Phantom – also einen mit Flüssigkeit gefüllten Kunststoffbehälter, der definitiv keine neuronale Aktivität aufzeigt – ersetzt wird. Der Proportional Threshold ist das einzige Thresholding-Verfahren, das die Deformation einer T-Werte-Verteilung effektiv kompensieren kann. Die Nachteile, die die Flexibilität und mangelnde statistische Absicherung mit sich bringen, dürfen aber bei der Anwendung nicht außer Acht gelassen werden.

6.4 Vergleich mit anderen Verfahren zur Kompensation von Artefakten

Um die Qualität der Adaptiven Thresholds umfassend einschätzen zu können, werden sie mit anderen in der Literatur veröffentlichten Verfahren zur Kompensation von Artefakten verglichen.

Standard SPM-Auswertung mit Standard Thresholds

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit verwendeten Standard SPM-Auswertung in Verbindung mit Standard Thresholds zeigten erhebliche Über- oder Unteraktivierungen. Folglich weist diese Vorgehensweise keinerlei Kompensation von Artefakten bzw. Anomalien in der T-Werte-Verteilung auf.

Global Normalization

Mit „Global Normalization“ (Gavrilescu et al. 2002; Wellcome Department of Imaging Neuroscience) wird ein Verfahren bezeichnet, das vor der statistischen Evaluierung die Intensitätswerte jedes einzelnen EPI-Bildes auf einen Normwert skaliert, so daß alle Bilder den gleichen Durchschnittswert der Intensität aufweisen. Hierdurch sollen globale Intensitätsunterschiede ausgeglichen werden. Dieses Verfahren hat prinzipiell den Nachteil, daß auch Intensitätsunterschiede, die von „realer“ neuronaler Aktivität stammen, kompensiert werden und somit Korrelation und Aktivierung vernichtet werden. Auch bei Meßdaten mit Artefakten, die eine Korrelation mit dem Paradigma aufweisen, hat dieses Verfahren kein Potential, die Ergebnisse zu verbessern, wie die folgenden theoretischen Überlegungen zeigen:

Beinhalten die Meßdaten aufgrund von Artefakten zufällige Korrelationen mit dem Paradigma, hat die Global Normalization keinen Effekt, da die zufällig verteilten Korrelationen zu keinem veränderten Durchschnittswert der Intensitäten führen und infolgedessen keine Skalierung stattfindet. Gleichförmige Korrelationen mit dem Paradigma in den Meßdaten – was in einer verschobenen T-Werte-Verteilung resultieren würde – bewirken geänderte Intensitätsdurchschnitte der einzelnen EPI-Bilder und eine Skalierung durch die Global Normalization. Da bei der Durchschnittsbildung jedoch nicht zwischen Artefakten und anderen Komponenten der Signalintensitäten differenziert werden kann, hat die Global Normalization keine Möglichkeit, die von Artefakten stammende Korrelation für alle Voxel exakt zu beheben. In den resultierenden Daten verbleibt daher eine gleichförmige Korrelation. Zusätzlich beinhalten die Daten aufgrund der nicht exakten Kompensation nun eine zufällige Korrelation mit dem Paradigma. Das bedeutet, daß Datensätze, die mit der Standard Auswertung eine Verschiebung aufweisen würden, bei Anwendung der Global Normalization zwar eine etwas geringere Verschiebung zeigen, aber auf Kosten einer neu entstandenen extremen Verbreiterung.

Pilot-Auswertungen mit dieser Methode, die hier nicht dargestellt sind, hatten diese theoretischen Überlegungen bestätigt.

ReML estimated regression parameters

Bei diesem Verfahren wird mittels eines ReML (restricted maximum likelihood) Algorithmus der Noise der einzelnen EPI-Bilder abgeschätzt. Diese Werte werden dann als Regressoren für die statistische Evaluierung verwendet, um Rauschen und Artefakte

zu kompensieren (Wellcome Department of Imaging Neuroscience 2003). Rein konzeptionell liefern alle Verfahren, die mit einer Analyse der Rohdaten ansetzten, sehr gute Resultate, wenn es um die Identifikation und Kompensation einzelner artefaktbehafteter EPI-Bilder geht. Treten jedoch über die gesamte Messung hinweg Artefakte auf, die mit dem Paradigma korrelieren, so bieten die zusätzlichen Regressoren aus mathematischer Sicht keine Möglichkeit, zwischen neuronaler Aktivität – in Form von Korrelation mit einer Bedingung des Paradigma – und Artefakten zu differenzieren. Diedrichsen und Shadmehr entwickelten eine Toolbox für SPM, in der ein ReML-Verfahren implementiert ist (Diedrichsen & Shadmehr 2005). Mit dieser Toolbox konnten die konzeptionellen mathematischen Sichtweisen bestätigt werden, da keine akzeptable Kompensation von Anomalien in der T-Werte-Verteilung möglich war. Diesen Sachverhalt bestätigte auch die versuchsweise Anwendung der Software SPMd (Luo & Nichols 2003). Dieses Programm ist eines der wenigen existierenden Werkzeuge zur Diagnose und Analyse von fMRT-Daten mit Fokus auf die Rohdaten. Bei den Daten dieser Arbeit konnten mit SPMd keine Informationen gewonnen werden, die eine Identifizierung der Korrelationen als Artefakte zuließ.

6.5 Konklusion

In dieser Arbeit wurde gezeigt, daß Artefakte bei Meßbedingungen, welche dem klinischen Routineeinsatz sehr ähnelten, keine Seltenheit sind. Insbesondere bei geforderten Bewegungen der Person – sei es aufgrund von motorischen Aufgaben oder durch Sprach-Paradigmen mit laut gesprochenen Antworten – ist mit Artefakten, die mit dem Paradigma korrelieren, zu rechnen.

Zur Identifikation dieser Artefakte stellen die in dieser Arbeit entwickelten Methoden zur Analyse der T-Werte-Verteilung ein effektives Werkzeug dar – im Gegensatz zu der in der Literatur oft beschriebenen visuellen Inspektion. Die Analyse der Simulationsdaten hat ergeben, daß eine Störkomponente, deren Signalintensität nur 0,06 % der Gesamtsignalintensität entsprach, ausgereicht hat, um eine extreme Verschiebung der T-Werte-Verteilung hervorzurufen. Die Störkomponente, die bei den Simulationen verwendet wurde, korrelierte perfekt mit dem Paradigma, was bei realen Messungen eher unwahrscheinlich ist. Trotzdem bleibt die Tatsache, daß bereits sehr geringe Änderungen der Signalintensität erhebliche Anomalien in der T-Werte-Verteilung bewirken können. Es ist unmöglich, diese geringen Variationen visuell in

den Rohdaten zu erkennen. Die visuelle Inspektion der Rohdaten bietet demzufolge keine Garantie für artefaktfreie Meßdaten und T-Werte-Verteilungen ohne Anomalien. Wesentlich aussagekräftiger ist es, die T-Werte-Verteilung mathematisch zu analysieren. Treten Anomalien in der T-Werte-Verteilung auf, so weist dies eindeutig auf Artefakte in den Rohdaten hin.

Die Kompensation der durch Artefakte hervorgerufenen Anomalien der T-Werte-Verteilung ist mit bisher in der Literatur veröffentlichten Verfahren nur unbefriedigend möglich. Die in dieser Arbeit vorgestellten Adaptiven Thresholds stellen ein probates Mittel dar, die Anomalien zu kompensieren. Somit führen Artefakte nicht zwangsläufig zu einer Verschlechterung der Ergebnisse. Fehlaktivierungen aufgrund von Artefakten können durch Verwendung eines passenden Adaptiven Thresholding-Verfahren weitestgehend vermieden werden. Die Wahl des passenden bzw. optimalen Thresholding-Verfahren ist jedoch nicht trivial. Da eine erhöhte Flexibilität der Kompensation von Anomalien mit der Verringerung von statistischer Absicherung einhergeht, ist es nicht möglich, eine bestimmte Variante der Adaptiven Thresholds als das optimale Verfahren zu bezeichnen. Die Wahl des optimalen Adaptiven Thresholding-Verfahren muß individuell den in den Meßdaten vorhandenen Anomalien angepaßt werden. Wird auf eine individuelle Wahl verzichtet, so weisen die Shifted Thresholding-Verfahren die besten Eigenschaften auf. Die statistische Absicherung ist gewährleistet, Verschiebungen in der T-Werte-Verteilung werden kompensiert und bei Daten ohne Anomalien entsprechen sie den Standard Thresholds. Daher wird empfohlen, anstelle der Standard Thresholds immer die Shifted Thresholding-Verfahren anzuwenden.

7 Literaturverzeichnis

Aguirre, G.K., Zarahn, E. & D'Esposito, M., 1998. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. *Neuroimage*, *8*(3), 302-6.

Diedrichsen, J. & Shadmehr, R., 2005. Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage*, *27*(3), 624-34.

Dössel, O., 2000. *Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung*. Berlin Heidelberg: Springer.

Evans, M., Hastings, N. & Peacock, B., 1993. *Statistical Distributions*. (2nd ed.). New York: Wiley.

Friston, K.J., 1997. Analysing brain images: principles and overview. In Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J. & Mazziotta, J.C. (Eds.), *Human brain function* (pp. 25-41). San Diego, CA: Academic Press.

Friston, K.J., Ashburner, J., Frith, C.D., Poline, J.-B., Heather, J.D. & Frackowiak, R.S.J., 1995. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp*, *3*(3), 165-189.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Dolan, R.J., Lammertsma, A.A. & Frackowiak, R.S., 1990. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab*, *10*(4), 458-66.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F. & Frackowiak, R.S., 1991. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab*, *11*(4), 690-9.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.-P., Frith, C.D. & Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*, *2*(4), 189-210.

Gavrilescu, M., Shaw, M.E., Stuart, G.W., Eckersley, P., Svalbe, I.D. & Egan, G.F., 2002. Simulation of the effects of global normalization procedures in functional MRI. *Neuroimage*, *17*(2), 532-42.

Genovese, C.R., Lazar, N.A. & Nichols, T., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, *15*(4), 870-8.

Grimmett, G.R. & Stirzaker, D.R., 2001. *Probability and Random Processes*. (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press.

Hochberg, Y. & Tamhane, A., 1987. *Multiple Comparison Procedures*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Huettel, S.A., Song, A.W. & McCarthy, G., 2004. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, MA: Sinauer.

Kamba, M., Sung, Y.W. & Ogawa, S., 2004. A dynamic system model-based technique for functional MRI data analysis. *Neuroimage*, *22*(1), 179-87.

Krings, T., Buchbinder, B.R., Butler, W.E., Chiappa, K.H., Jiang, H.J., Cosgrove, G.R. & Rosen, B.R., 1997. Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. *Neurology*, *48*(5), 1406-16.

Logan, B.R. & Rowe, D.B., 2004. An evaluation of thresholding techniques in fMRI analysis. *Neuroimage*, *22*(1), 95-108.

Logothetis, N.K., 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *357*(1424), 1003-37.

Luo, W.L. & Nichols, T.E., 2003. Diagnosis and exploration of massively univariate neuroimaging models. *Neuroimage*, *19*(3), 1014-32.

Macey, P.M., Macey, K.E., Kumar, R. & Harper, R.M., 2004. A method for removal of global effects from fMRI time series. *Neuroimage*, *22*(1), 360-6.

Mathworks, 2004. *Matlab*, Ver. R14. Sherborne, MA, USA. http://www.mathworks.com.

McGonigle, D.J., Howseman, A.M., Athwal, B.S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. & Holmes, A.P., 2000. Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *Neuroimage, 11*(6 Pt 1), 708-34.

Morneburg, H.H., 1995. *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik* (Vol. 3. Auflage). Erlangen u.a.: Publicis-MCD-Verlag.

Nichols, T.E. & Holmes, A.P., 2001. Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging: A Primer with Examples. *Hum Brain Mapp, 15*, 1-25.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. & Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A, 87*(24), 9868-72.

Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia, 9*(1), 97-113.

Penfield, W. & Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain, 60*, 389-443.

Rinck, P.A., 2003. *Magnetic Resonance in Medicine. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum*. Berlin: Abw Wissenschaftsverlag.

Rosenfeld, A. & Kak, A.C., 1982. *Digital Picture Processing* (Vol. 2). Orlando: Academic Press.

Rottenberg, D.A., Moeller, J.R., Strother, S.C., Dhawan, V. & Sergi, M.L., 1991. Effects of percent thresholding on the extraction of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic region-of-interest data. *J Cereb Blood Flow Metab, 11*(2), A83-8.

Roux, F.E., Ibarrola, D., Tremoulet, M., Lazorthes, Y., Henry, P., Sol, J.C. & Berry, I., 2001. Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system. *Neurosurgery, 49*(5), 1145-56; discussion 1156-7.

Skudlarski, P., Constable, R.T. & Gore, J.C., 1999. ROC analysis of statistical methods used in functional MRI: individual subjects. *Neuroimage, 9*(3), 311-29.

Smith, S.M., Beckmann, C.F., Ramnani, N., Woolrich, M.W., Bannister, P.R., Jenkinson, M., Matthews, P.M. & McGonigle, D.J., 2005. Variability in fMRI: A re-examination of inter-session differences. *Hum Brain Mapp*, *24*(3), 248-57.

Specht, K., Willmes, K., Shah, N.J. & Jancke, L., 2003. Assessment of reliability in functional imaging studies. *J Magn Reson Imaging*, *17*(4), 463-71.

Stein, E.M. & Shakarchi, R., 2003. *Fourier Analysis: An Introduction*. Princeton: Princeton University Press.

Talairach, J. & Tournoux, P., 1988. *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers.

Tegeler, C., Strother, S.C., Anderson, J.R. & Kim, S.G., 1999. Reproducibility of BOLD-based functional MRI obtained at 4 T. *Hum Brain Mapp*, *7*(4), 267-83.

Thulborn, K.R., Waterton, J.C., Matthews, P.M. & Radda, G.K., 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, *714*(2), 265-70.

Wellcome Department of Imaging Neuroscience. *Statistical Parametric Mapping (SPM)*. London. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/.

Wellcome Department of Imaging Neuroscience, 2003. *SPM2*. London. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/.

Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P. & Evans, A.C., 1996. Searching scale space for activation in PET images. *Hum Brain Mapp*, *4*(1), 74-90.

Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A. & Winkler, P., 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, *120 (Pt 1)*, 141-57.

8 Anhang

8.1 Verwendete Software und Programme

Bestandteil dieser Arbeit sind selbstentwickelte Programme zur Analyse von T-Werte-Verteilungen und Anwendung von Adaptiven Thresholds. Diese Software ist unter dem Softwarepaket Matlab 7 (Mathworks 2004) lauffähig und interagiert mit der fMRT-Auswertesoftware SPM (Wellcome Department of Imaging Neuroscience).

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Parameter für die SPM-Auswertung 18
Tabelle 3.2: Verschiebung und statistische Kenngrößen der T-Werte-Verteilungen der Probanden 25
Tabelle 3.3: Form und Verschiebung der T-Werte-Verteilungen der Probanden aus angepaßter Normalverteilung und angepaßter NGG-Verteilung 26
Tabelle 3.4: Grenzwerte für die Klassifizierung der Verschiebung 28
Tabelle 3.5: Grenzwerte für die Klassifizierung der Breite 29
Tabelle 3.6: Klassifizierung der T-Werte-Verteilungen der Probanden 30
Tabelle 3.7: Zusammenfassung der Charakteristika der T-Werte-Verteilungen 31
Tabelle 4.1: Verschiebung und statistische Kenngrößen der der T-Werte-Verteilungen der Simulationen 38
Tabelle 4.2: Form und Verschiebung der T-Werte-Verteilungen der Simulationen aus angepaßter Normal- und angepaßter NGG-Verteilung 38
Tabelle 5.1: Übersicht der Adaptiven Thresholds 46
Tabelle 5.2: Threshold-Werte für die Simulationsdatensätze 47
Tabelle 5.3: Voxelcounts der Simulationsdatensätze bei Kontrast AktA-Ruhe 49
Tabelle 5.4: Probanden, bei denen Adaptive Thresholds angewandt werden 56
Tabelle 5.5: Threshold-Werte für die Probanden 57
Tabelle 5.6: Voxelcounts der Probanden bei Kontrast AktA-Ruhe 57

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Paradigma der Probandenmessung 16
Abbildung 3.2: Angepaßte Normal-Gamma-Gamma-Verteilung (NGG) 20
Abbildung 3.3: T-Werte-Verteilungen der Probanden bei Kontrast Hand-Ruhe 22
Abbildung 3.4: Voxelaktivierungen als Glassbrain exemplarischer Probandendatensätze bei Kontrast Hand-Ruhe 32
Abbildung 4.1: Templates für die Simulation..... 34
Abbildung 4.2: Berechnung der Simulationsdaten 35
Abbildung 4.3: T-Werte-Verteilungen der Simulationen bei Kontrast AktA-Ruhe..... 37
Abbildung 4.4: Voxelaktivierungen als Glassbrain der Simulationsdatensätze Sim1 und Sim2 bei Kontrast AktA-Ruhe..... 39
Abbildung 4.5: Voxelaktivierungen als Glassbrain der Simulationsdatensätze Sim3 und Sim4 bei Kontrast AktA-Ruhe..... 40
Abbildung 4.6: Voxelaktivierungen als Glassbrain der Simulationsdatensätze Sim5 und Sim6 bei Kontrast AktA-Ruhe..... 41
Abbildung 5.1: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Simulationsdatensätze Sim1 und Sim2 bei Kontrast AktA-Ruhe 48
Abbildung 5.2: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Simulationsdatensätze Sim3 und Sim4 bei Kontrast AktA-Ruhe 51
Abbildung 5.3: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Simulationsdatensätze Sim5 und Sim6 bei Kontrast AktA-Ruhe 54
Abbildung 5.4: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Probanden A und B bei Kontrast Hand-Ruhe 58
Abbildung 5.5: Voxelaktivierungen als Glassbrain und T-Werte-Verteilungen der Probanden C und D bei Kontrast Hand-Ruhe 61

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders hervorzuheben sind:

Herr Prof. Dr. Hartmut Brückmann, der mir durch die Annahme als Doktorand die Arbeit in einem sehr interessanten Aufgabenfeld ermöglichte.

Herr Dr. Gunther Fesl und Herr Dr. Martin Wiesmann für die offizielle Mitbetreuung der Promotion.

Herr Dr. Josef Ilmberger, der mich wie ein Mentor umfassend und konstruktiv unterstützt hat. Sowohl fachlich als auch privat stand er mir immer mit Rat und Tat zur Seite und lieferte brillante Anregungen für dieses Skriptum.

Frau Dr. Sabine Rau für die immer nette, angenehme und hilfsbereite Zusammenarbeit, sowie die wertvollen Kommentare zu dieser Arbeit.

Herr Dr. Patrick Havel für die Hilfe bei der Durchführung der fMRT-Messungen.

Herr Prof. Jörg-Christian Tonn, der engagiert und mit viel Übersicht das Gesamtprojekt geleitet hat und bei Problemen immer unterstützend agierte.

Alle nicht namentlich genannten Mitarbeiter(innen) der „Abteilung für Neuro-radiologie“, der „Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik“ und der „Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation“ des Klinikum Großhadern, die zu diese Arbeit beigetragen haben.

Herr Günter Völkl, der obwohl fachfremd in Rekordzeit wichtige Korrekturvorschläge beisteuerte.

Meine Freundin Melli Völkl, die mich während der ganzen Zeit zum weitermachen motiviert hat und für die nötige Ablenkung von der Arbeit gesorgt hat. Sie ist immer für mich da und ihr „Leuchten“ (J. W. v. Goethe) erfüllt jeden Tag.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Bernhard Braun (Dipl.-Phys.)
Geburtstag und -ort	29.06.1973 in München
Familienstand	Ledig
Anschrift	Römerstraße 35, 80803 München

Schulbesuch:

1979 - 1983	Grundschule in München
1983 - 1992	Gymnasium in Ottobrunn, Abitur: Note 1,8

Studium:

16.10.1992 - 03.04.2000	**Physik (Studienrichtung Technische Physik)** Technische Universität München Abschluß: Diplom-Physiker, Prädikat: sehr gut (Note: 1,5) Diplomarbeit (extern, bei ZAE-Bayern): Bewertung von Luftentfeuchtung in Schwimmbädern mittels Sorptionstechnik anhand von Simulationen
Okt. 1995 bis Apr. 1997	Aktives Studium ausgesetzt, aufgrund des plötzlichen Todes meines Vaters und der damit verbundenen Übernahme seiner Geschäfte (siehe Tätigkeiten).
01.10.2000 - 17.04.2003	**Aufbaustudium Informatik (Schwerpunkt Rechnernetze)** Technische Universität München Abschluß: Zeugnis / Zertifikat (Abschlußprüfung: 1,0) Studienarbeit (entspr. Diplomarbeit) (extern, bei O_2-Germany): Automatische Generierung von Testszenarien aus Call Flow-Beschreibungen

Promotion:

seit 01.04.2004	**Humanbiologie** Ludwig-Maximilians-Universität München

Sprachkenntnisse:

Englisch (verhandlungssicher / fließend)
Französisch (durchschnittlich)

Stipendien:

01.06.1999 - 29.02.2000	**Loschge Studienstiftung** Stipendium der TU-München, welches herausragende Studenten während der Diplomarbeit finanziell unterstützt
17.04.2001 - 18.07.2003	**e-Fellows** Online-Stipendium. Konsortium aus Deutsche Telekom, McKinsey & Company, Verlagsgruppe Georg von Holtzbrinck, u.a.

Weiterbildungen:

	Siemens Werkstudenten Trainee-Programm, Schulungen in:
03.08.1992 - 14.08.1992	Programmieren in C / UNIX
01.03.1993 - 12.03.1993	Objektorientiertes Programmieren in C++
01.03.1994 - 30.03.1994	Datenbankdesign

Tätigkeiten:

	Siemens Nixdorf Informationssysteme AG, München **Werkstudent**
03.08.1992 - 02.10.1992	Erstellung eines C-Programmes für SESAM
01.03.1993 - 30.04.1993	Portierung einer C++-Klassenbibliothek
01.03.1994 - 30.04.1994	Design einer Wissensdatenbank
Okt. 1995 bis Apr. 1997	**Selbständig** Nach dem Tod meines Vaters übernahm ich seine Geschäfte: Planung, Projektierung und Betreuung von Bauvorhaben (Bauleitung)
01.03.1999 - 03.04.2000	**Bayer. Zentrum für Angewandte Energieforschung, Garching** **Diplomand (Physik)**
01.05.2000 - 31.12.2001	**Bayer. Zentrum für Angewandte Energieforschung, Garching** **Wissenschaftlicher Mitarbeiter** Energiekonzept für Flughafen München (EMS- Software) Projektleiter: Simulation von Brennstoffzellen mit Matlab/Simulink
seit Aug. 2001	**Selbständig** Wegen schwerer Krankheit meiner Mutter übernahm ich ihre Geschäfte: Haus- und Immobilienverwaltung mehrerer Objekte
25.03.2002 - 15.07.2002	**O_2-Germany, München** **Diplomand (Informatik)**
01.03.2004 - 28.02.2006	**Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Univerisität,** **Abteilung für Neuroradiologie, München** **Wissenschaftlicher Mitarbeiter** Design und Programmierung in Matlab von Konzepten und Methoden zur Analyse von funktionellen Kernspinmessungen