

Reproduzierbarkeit von funktionellen kernspintomographischen Untersuchungen zur Kartierung von Hirnfunktionen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
(Dr.rer.nat.)

genehmigt durch

die Fakultät für Naturwissenschaften

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl. Phys. Karsten Specht

geb. am 20.11.1969 in Remscheid

Gutachter Prof. Dr. Thomas Münte
Prof. Dr. Lutz Jäncke
Prof. Dr. Klaus Willmes - von Hinckeldey

Eingereicht am: 06.11.2002

Verteidigung am: 24.06.2003

„Ich glaube, solange uns die Sorgfalt bei der Prüfung der Rückwirkungen unserer Erfindungen auf das menschliche Leben nicht ebenso selbstverständlich ist, wie die Sorgfalt beim Experimentieren, sind wir zum Leben im technischen Zeitalter nicht reif.“

Carl Friedrich von Weizsäcker [129]

Meinem guten Freund
Pater Gabriel Anton Neher O.S.B.
* 29.5.1909 † 30.3.2001

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde als Dissertation an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg eingereicht. Die Anregung zu dieser Arbeit ging von Prof. Dr. Lutz Jäncke aus. Die Durchführung dieser Arbeit wurde durch die Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (JA 737/7-2) unterstützt.

Alle durchgeführten Untersuchungen fanden in den Jahren 1999-2000 am Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich GmbH statt. Dies ermöglichte in besonderem Maße Dr. N.Jon Shah, Leiter der MR-Gruppe sowie Prof. Dr. Karl Zilles, Leiter des Instituts für Medizin, denen ich an dieser Stelle für die Bereitstellung der notwendigen Meßzeiten danken möchte. Einen herzlichen Dank möchte ich an dieser Stelle auch Frau Maria-Liisa Große-Ruyken und Frau Barbara Elghahwagi für die unermüdliche Organisation von Probanden und der Unterstützung während den Untersuchungen. Ein herzlicher Dank richtet sich auch an die zahlreichen Probanden, ohne deren Bereitschaft, mehrmals an einer Untersuchung teilzunehmen, diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Klaus Willmes - von Hinckeldey, Leiter des Lehr- und Forschungsgebietes Neuropsychologie an der Neurologischen Klinik der RWTH-Aachen, für die zahlreichen inhaltlichen und methodischen Diskussionen und Anregungen.

Meinen Eltern, Ingeborg und Paul Hans Specht, bin ich für die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskriptes sehr dankbar.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Frau Petra Dworschak bedanken, die mir durch ihre Unterstützung und ihr Verständnis bei der Erstellung dieser Arbeit in ganz besonderer Weise behilflich war.

Zusammenfassung

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine Methode, um neuronale Prozesse im Gehirn sichtbar zu machen. Derzeit wird dieses Verfahren hauptsächlich im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Fragestellungen angewandt. Um diese Methode auch als mögliche Routineanwendung im klinischen Alltag nutzen zu können, muß deren Zuverlässigkeit getestet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher Methoden und Computerprogramme entwickelt, die es ermöglichen, fMRI-Daten auf ihre Reproduzierbarkeit hin zu testen. Zur Anwendung kamen dabei unterschiedliche statistische Verfahren, die jeweils verschiedene Aspekte, die zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der fMRI-Technik wichtig sind, analysierten. Dieses waren die Berechnung von Intraklassen Korrelationskoeffizienten (ICC), die Bestimmung der Korrelation von Zeitreihen und t-Werten sowie die Bestimmung von Regionen, die in verschiedenen Messungen desselben Probanden konstant aktiviert wurden. Die neu entwickelten Programme wurden vollständig in das Programmpaket zur Auswertung funktioneller Daten (SPM) eingebunden, um eine einfache und benutzerfreundliche Anwendung zu ermöglichen. Sie waren so ausgelegt, dass die statistischen Einzelfall-Ergebnisse einer SPM-Auswertung die Grundlage für die Reliabilitätsuntersuchung bildeten. Die Programme sind jedoch so entwickelt worden, dass auch andere Daten Ausgangspunkt für eine Reliabilitätsuntersuchung sein können. Die hier dargestellten Ergebnisse beschreiben daher die Reproduzierbarkeit der statistischen Analysen. Als besonders hilfreich erwiesen sich die bildlichen Darstellungen der ICC-Analysen und die Überlagerung der konstant aktivierten Voxel. Dadurch war es möglich, neben einer Kartierung von Hirnfunktionen auch eine Lokalisation unterschiedlicher Reliabilitäten durchzuführen.

Im zweiten Teil der Arbeit werden insgesamt sieben Studien beschrieben. Die dort gefundenen Aktivierungen wurden auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht. Dabei handelte es sich um Studien zur visuellen und auditiven Wahrnehmung, die sowohl mit einfachen als auch komplexen Stimuli arbeiteten. Das wichtigste Ergebnis war, dass bei allen Studien gut reproduzierbare Aktivierungen gefunden wurden. Dabei wurde festgestellt, dass die Aufmerksamkeit, mit der ein Proband die Präsentationen wahrnahm, der wichtigste Faktor war, der die Reproduzierbarkeit einer Aktivierung bestimmte. Einheitlich war in allen Studien, dass die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf eine konkrete Aufgabenstellung zu stabileren BOLD-Signalen führte. Einige der durchgeführten Studien erlaubten zusätzlich einen Vergleich zwischen Paradigmen mit Blockdesign und solchen mit einem Event-Related-Design. Während das Blockdesign durchweg zu größeren Aktivierungen führte, ließen sich keine systematischen Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der Aktivierungen zwischen den beiden Versuchdesigns feststellen. Dadurch kann die Wahl des Versuchdesigns primär von der Fragestellung abhängig gemacht werden. So ist für klinische Studien zur Operationsplanung, bei denen aktivierbares Gewebe von krankhaftem Gewebe abgegrenzt werden muß, vorzugsweise das Blockdesign zu wählen. Bei Studien, in denen speziell die Aufzeichnung der hämodynamischen Reaktion von Interesse ist, bietet sich eher das Event-Related-Design an.

Ingesamt demonstriert diese Arbeit, dass unter Berücksichtigung einiger grundsätzlicher Aspekte hinsichtlich des Designs und der Aufgabenstellung, die funktionelle Kernspintomographie es ermöglicht, hämodynamische Reaktionen mit einer guten Sensitivität und Reliabilität aufzuzeichnen. Dies schafft letztendlich die Grundlage, um diese Technik in Zukunft auch klinisch nutzbar zu machen.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 11 |
| 1.1 | Aufbau dieser Arbeit | 11 |
| 1.2 | Inhaltliche Einführung | 12 |
| 1.2.1 | Stand des Problems | 12 |
| 1.2.2 | Ableitung der Fragestellung | 14 |
| 1.2.3 | Bedeutung der Reliabilität in den Neurowissenschaften | 15 |
| 1.3 | Einführung in die Kernspintomographie | 16 |
| 1.3.1 | Die Physik des Kernspins | 16 |
| 1.3.2 | Die Nutzung des Kernspins zur Bildgebung | 17 |
| 1.3.3 | Die fMRI-Methode | 23 |
| 1.4 | Einführung in die Neuropsychologie | 25 |
| 1.4.1 | Neuroanatomische Kartierung | 25 |
| 1.4.2 | Das visuelle System | 27 |
| 1.4.3 | Das auditorische System | 29 |
| 1.4.4 | Aufmerksamkeit | 31 |
| 2 | Methoden | 35 |
| 2.1 | Aufbau eines fMRI-Experiments | 35 |
| 2.1.1 | Präsentation der Aufgaben im MR | 35 |
| 2.1.2 | Zeitlicher Ablauf der Studien | 36 |
| 2.2 | Durchführung der Studien | 39 |
| 2.2.1 | Die Wahl der Probanden | 41 |
| 2.2.2 | Ablauf einer Untersuchungseinheit | 41 |
| 2.3 | Auswertung von funktionellen Bilddaten | 43 |
| 2.3.1 | Vorverarbeitung der Daten | 44 |
| 2.3.2 | Das Allgemeine Lineare Modell | 45 |
| 2.4 | Die Überprüfung der Reliabilität | 50 |
| 2.4.1 | Die SPM-Auswertung | 50 |
| 2.4.2 | Der <i>Intraklassen Korrelationskoeffizient</i> | 51 |
| 2.4.3 | Statistische Analyse von Scatter-Plots | 54 |
| 2.4.4 | Überlappungsbereiche der Aktivierungen | 56 |
| 2.4.5 | Die Regionen der ROI-Analyse | 57 |
| 2.4.6 | Analyse des Zeitverlaufes | 57 |
| 2.4.7 | Das verwendete Auswertungsprotokoll | 58 |

| | |
|--|------------|
| 3 Die Studien und ihre Ergebnisse | 61 |
| 3.1 Phantomstudien | 61 |
| 3.2 Passive Wahrnehmung eines Hell-Dunkel-Kontrastes | 63 |
| 3.2.1 Fragestellung und Zielsetzung | 63 |
| 3.2.2 Durchführung | 63 |
| 3.2.3 Auswertung | 64 |
| 3.2.4 Zusammenfassung der Studie | 68 |
| 3.3 Passive auditive Wahrnehmung eines reinen Sinustones | 70 |
| 3.3.1 Fragestellung und Zielsetzung | 70 |
| 3.3.2 Durchführung | 70 |
| 3.3.3 Auswertung | 70 |
| 3.3.4 Zusammenfassung der Studie | 73 |
| 3.4 Audio-visuelle Studie zur aufmerksamkeitsbedingten Interaktion visueller und auditorischer Stimuli | 75 |
| 3.4.1 Fragestellung und Zielsetzung | 75 |
| 3.4.2 Durchführung | 75 |
| 3.4.3 Auswertung | 76 |
| 3.4.4 Zusammenfassung der Studie | 83 |
| 3.5 Aufmerksamkeitsmodulationen am Beispiel einer auditorischen Sprachstudie . | 86 |
| 3.5.1 Fragestellung und Zielsetzung | 86 |
| 3.5.2 Durchführung | 86 |
| 3.5.3 Auswertung | 87 |
| 3.5.4 Zusammenfassung der Studie | 95 |
| 3.6 Aufmerksamkeitsmodulationen am Beispiel einer visuellen Sprachstudie . . . | 98 |
| 3.6.1 Fragestellung und Zielsetzung | 98 |
| 3.6.2 Durchführung | 98 |
| 3.6.3 Auswertung | 99 |
| 3.6.4 Zusammenfassung der Studie | 105 |
| 3.7 Aufmerksamkeitsmodulierte Wahrnehmung eines starken visuellen Stimulus . | 107 |
| 3.7.1 Fragestellung und Zielsetzung | 107 |
| 3.7.2 Durchführung | 107 |
| 3.7.3 Auswertung | 109 |
| 3.7.4 Zusammenfassung der Studie | 112 |
| 3.8 Nicht fokussierte Wahrnehmung von auditiven Stimuli verschiedener Klassen | 114 |
| 3.8.1 Fragestellung und Zielsetzung | 114 |
| 3.8.2 Durchführung | 114 |
| 3.8.3 Auswertung | 114 |
| 3.8.4 Zusammenfassung der Studie | 117 |
| 3.9 Zusätzliche Ergebnisse | 119 |
| 3.9.1 Vergleich von Block- und Event-Related-Design | 119 |
| 3.9.2 Der Einfluß zusätzlicher Faktoren auf ein SPM-Ergebniss | 122 |
| 4 Gesamtdiskussion | 127 |
| Abbildungsverzeichnis | 132 |
| Literaturverzeichnis | 134 |
| A Eigene Publikationen | 149 |

| | |
|---|------------|
| <i>INHALTSVERZEICHNIS</i> | 9 |
| B Gängige Abkürzungen und Fachbegriffe | 155 |
| C Fragebogen | 159 |
| D Matlab-Skripte | 161 |

Kapitel 1

Einleitung

Diese Arbeit ist in dem noch jungen Forschungszweig der Neurowissenschaften angesiedelt. Sie beschäftigt sich mit der grundlegenden Frage, wie die in diesem Wissenschaftsgebiet verwendete Methode der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) auch klinisch nutzbar gemacht werden kann. Die fMRI-Technik ermöglicht es, die neuronale Aktivität des Gehirns zu untersuchen und auf sehr einfache und elegante Weise sichtbar zu machen. Diese Möglichkeit ist daher auch für klinische Fragestellungen von Interesse, beispielsweise als vorbereitende Untersuchung zur Planung von neurochirurgischen Eingriffen oder zur Therapieplanung nach Hirnschädigungen.

1.1 Aufbau dieser Arbeit

Das Forschungsgebiet der Neurowissenschaften ist ein interdisziplinäres Gebiet, in dem Mediziner, Psychologen und Naturwissenschaftler eng zusammenarbeiten. Um dieser Interdisziplinarität gerecht zu werden, folgt nach der Ableitung der Fragestellung auf der Basis gegenwärtiger Literatur ein Abschnitt, in dem verschiedene grundlegende Aspekte aus den relevanten Gebieten kurz vorgestellt werden. Dies sind zum einen die physikalischen Grundlagen der Kernspintomographie sowie deren Anwendung für die funktionelle Bildgebung. Zum anderen wird in die für diese Arbeit relevanten neuroanatomischen und neuropsychologischen Aspekte eingeführt. Das Kapitel, das die verwendeten Methoden vorstellt, wird eingeleitet mit einer Beschreibung des Aufbaus, der verschiedenen experimentellen Designs und der Durchführung der in dieser Arbeit verwendeten fMRI-Studien. Da jede durchgeführte Studie mit dem statistischen Auswertungsprogramm **SPM** (*Statistical Parametric Mapping*) ausgewertet wurde, schließt sich eine Beschreibung der mathematischen Grundlagen von SPM an. Der letzte und wichtigste Abschnitt des methodischen Kapitels beschreibt die eigenen Entwicklungen zur Analyse der Reproduzierbarkeit, deren Grundlagen und Umsetzungen. Nach dieser umfassenden Darstellung der Methoden und Grundlagen folgt die detaillierte Darstellung der Studien, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden. Hier wird jeder Studie ein eigenes Unterkapitel gewidmet, das den Inhalt der jeweiligen Studie, die Ergebnisse einer standardisierten SPM-Auswertung und alle Auswertungen zur Reproduzierbarkeit beschreibt. Jedes Unterkapitel wird mit einer eigenen Zusammenfassung abgeschlossen. Die Reihenfolge der Studien ist so gewählt, dass zunächst die einfachen Studien zur visuellen und auditiven Verarbeitung vorgestellt und danach die komplexeren Studien beschrieben werden, die jeweils auf Aspekten einer vorherigen Studie aufbauten. An die Beschreibung der einzelnen Studien schließt sich ein Unterkapitel an, das zusätzliche Befunde und Zusammenhänge

darstellt. Die Arbeit wird abgeschlossen mit einer zusammenfassenden Diskussion aller Ergebnisse. Neben der Auflistung einiger wichtiger Stichworte und Abkürzung befindet sich im Anhang auch der Fragebogen, den die Probanden auszufüllen hatten sowie eine vollständige Liste aller Matlab-Skripte, die für die Auswertung erstellt bzw. modifiziert wurden.

1.2 Inhaltliche Einführung

1.2.1 Stand des Problems

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI = *functional Magnetic Resonance Imaging*) ist ein Verfahren, mit der die Funktion des Gehirns in einer guten räumlichen und zeitlichen Auflösung untersucht werden kann. Während die reguläre Anwendung der Kernspintomographie in der Medizin intensiv genutzt wird, finden fMRI-Untersuchungen in erster Linie nur im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten statt. Zum einen handelt es sich dabei um Grundlagenforschung, die das gesunde Gehirn untersucht und studiert, zum anderen werden auch immer mehr Studien durchgeführt, die bereits einen klinischen Bezug herstellen. Es liegt daher nahe, diese besondere Anwendung der Kernspintomographie in Zukunft ebenfalls als reguläre klinische Methode zu nutzen. Dies wird unterstützt durch eine immer schneller fortschreitende Entwicklung von kommerziellen Lösungen hinsichtlich der Erstellung, Präsentation und Auswertung von fMRI-tauglichen Paradigmen (ERTS, MEL, Presentation, Neuroscan, etc.) sowie durch verbesserte MR-Geräte und -Sequenzen, die teilweise bereits eine Auswertung von fMRI-Daten einschließlich einer Bewegungskorrektur auf dem MR-Scanner noch während der Messung erlauben [50, 126]. Dadurch wird die fMRI-Technik an immer mehr Instituten, Kliniken und radiologischen Praxen Einzug halten. Zunehmend wird der fMRI-Befund bereits in der präoperativen Planung bei neurochirurgischen Patienten verwendet [36, 37, 74, 102, 120]. Hierzu werden einfache, meist motorische Paradigmen eingesetzt, die an einigen Scannern noch während der Messung ausgewertet werden können.

Da die fMRI-Technik ein relativ neues Verfahren darstellt, ist der Kenntnisstand über die physiologischen Hintergründe noch nicht sehr fundiert. In der Literatur findet sich daher zur Zeit ein sehr breitgefächertes Spektrum an fMRI-Studien. Neben den neurowissenschaftlichen und klinischen Studien werden auch immer wieder methodische Studien durchgeführt, die die Reproduzierbarkeit und die physiologischen Grundlagen untersuchen. So verglich Aguirre [1] in seiner Studie den zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals sowohl in Wiederholungsmessungen derselben Person als auch zwischen verschiedenen Personen. In seiner Studie konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede des zeitlichen Signalverlaufs zwischen den Probanden größer als innerhalb einer Person waren. Jedoch fanden die intraindividuellen Untersuchungen nur innerhalb eines Tages statt. Dieser Befund deckt sich mit einer Studie von Duann et al. [27]. Hier fanden sich ebenfalls übereinstimmende Signalverläufe innerhalb der Wiederholungsmessungen derselben Person, aber unterschiedliche zwischen den Probanden. Ein Vergleich zwischen verschiedenen Meßtagen wurde jedoch in beiden Studien nicht durchgeführt. Dagegen hat McGonigle [86] in einer groß angelegten Studie dieselbe Person über 2 Monate insgesamt 33 mal untersucht. Der Proband hatte jeweils eine motorische, visuelle und kognitive Aufgabe durchzuführen. Es zeigten sich sehr variable Ergebnisse, die McGonigle zu dem Schluß kommen ließen, dass eine Einzeluntersuchung einer Person zu fehlerhaften Ergebnissen führen kann. Im Einklang dazu stehen die Ergebnisse von Rombouts und Machielsen [85, 103], die sowohl Wiederholungsmessungen am selben Tag als auch an verschiedenen Tagen durchführten. Es zeigte sich dabei, dass die Reproduzierbarkeit der Aktivierungen abnahm, wenn die Untersuchungen von verschiedenen Tagen stammten.

In einer klinisch orientierten Studie hat Holodny [57] den zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwortfunktion bei Tumorpatienten untersucht. Er fand dabei, dass die zeitliche Dynamik bei Patienten mit einem Glioblastom verändert ist. Es gibt auch Hinweise, dass sich bei einer stark gestörten Hämodynamik der BOLD-Effekt umkehrt, das Signal daher nicht ansteigt, sondern abfällt. Dies hängt damit zusammen, dass sich auf der einen Seite durch die neuronale Aktivierung der Sauerstoffverbrauch erhöht, auf der anderen Seite jedoch der Blutfluß durch die gestörte Hämodynamik nicht ansteigt. Dieser Sachverhalt muß berücksichtigt werden, wenn eine fMRI-Untersuchung zur Operationsplanung verwendet werden soll [55]. Die Kopplung zwischen der gemessenen Änderung des BOLD-Signals und der neuronalen Aktivität ist somit weiterhin Gegenstand verschiedener Studien. So wurde von Jäncke et al. ein Zusammenhang zwischen der Intensität des auditorischen Stimulus [63], bzw. der Geschwindigkeit einer motorischen Fingerbewegung [64, 66] mit dem BOLD-Signal gefunden. Hingegen fand Liu et al. [77] einen linearen Zusammenhang zwischen der Signaländerung und der Präsentationslänge eines Stimulus nur für Stimuli mit mindestens drei Sekunden Länge. Die in PET-Studien gefundenen linearen Abhängigkeiten zwischen dem regionalen Blutfluß (rCBF) und der Präsentationsrate von Worten [96] zeigten sich in fMRI-Studien dagegen nicht [19, 101]. In weiteren Studien ließ sich ebenfalls darstellen, dass eine Abhängigkeit zwischen dem BOLD-Signal und der Aufmerksamkeit [65], bzw. der Motivation der Probanden [75] besteht. Eine sehr grundlegende Frage behandelt auch Duann [27], der in der Auswertung seiner Daten keine vordefinierten Annahmen über den zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals machte, wie dies beispielsweise im SPM üblich ist. Er fand, dass der Signalverlauf innerhalb einer Region bei einer Person nicht zu variieren scheint, sich der Verlauf aber zwischen verschiedenen Regionen und besonders zwischen verschiedenen Personen unterscheiden kann. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Christoff et al. [24].

In der Literatur gibt es derzeit nur wenige Arbeiten, die sich mit der Reproduzierbarkeit von fMRI-Studien beschäftigten, jedoch wurden dort bisher keine systematischen Untersuchungen über verschiedene Studien hinweg durchgeführt.

Neben den bereits erwähnten Studien von Aguirre [1] und Duann [27] sind die Studien von Rombouts und Machielsen [85, 103] wichtig, deren Methode in dieser Arbeit verwendet wurde. In deren Arbeiten wurde die Reproduzierbarkeit über das Verhältnis der sich überlappenden Aktivierungsvolumen definiert. In der Arbeit von Maitra et al. [80] wurde in einer komplexen Weiterentwicklung der "Maximum-Likelihood"-Methode von Genovese [51] auch der räumliche Zusammenhang zwischen den Voxeln einbezogen. Ferner wurde dort bestimmt, nach wieviel Replikationen ein Voxel bereits als aktiviert klassifiziert werden konnte.

In der Literatur finden sich jedoch auch noch weitere qualitative und quantitative Ansätze, mit denen die Reproduzierbarkeit untersucht wurden. Neben dem Überlappungsmaß, das sowohl für das gesamte Gehirn wie auch für einzelne Regionen bestimmt wurde, finden sich Arbeiten, welche die Anzahl der aktivierten Voxel in vordefinierten Regionen, bzw. die Lokalisation von Voxeln und Clustern als Reproduzierbarkeitsmaß benutzten [100, 104, 135]. Die Studien, die mit qualitativen Maßen arbeiteten, können weiter unterteilt werden in diejenigen, die mit einem festen statistischen Schwellwert arbeiteten, und solche, die diese Schwellen den Daten anpassten. Die Wahl der Methode hängt dabei von der Hypothese ab, die mit dieser Studie getestet werden soll. Unabhängig von ihrer Fragestellung gilt grundsätzlich für jede Art von Studie, dass alle statistischen Schwellwerte bereits zu Beginn fest eingestellt werden sollten, sofern keine klar definierte Anfangshypothese vorliegt. Gibt es dagegen eine klare Hypothese bezüglich des zu erwartenden aktivierten Netzwerkes können auch liberalere Schwellenkriterien verwendet werden [4, 51]. Diese Studien orientieren sich dann an der tatsächlich vorhandenen Datenlage. Diese Unterscheidung hat auch auf die Untersuchung der

Reproduzierbarkeit seine Auswirkung. So wird prinzipiell die Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Clustergrößen oder Überlappungsbereiche geringer, wenn feste Schwellen verwendet werden [76, 83, 89, 135]. Wird die Hypothese vertreten, dass in zwei verschiedenen Messungen zur selben Bedingung auch dasselbe Areal aktiviert sein sollte, der statistische Schwellwert somit individuell den Daten angepaßt wird, so steigt die Reproduzierbarkeit aktivierter Areale an [89, 90, 104, 131]. Maitra et al. [80] konnte sogar zeigen, dass die optimale Wahl einer Signifikanzschwelle von der zu untersuchenden Hirnregion abhängen kann, fand aber auch, dass mindestens fünf bis sechs unabhängige Replikationen nötig sind, um eine sehr gute Reproduzierbarkeit zu erhalten.

Insgesamt verdeutlicht diese Übersicht über die gegenwärtige Literatur, daß die Anwendung der funktionellen Kernspintomographie zwar noch sehr neu ist und teilweise auch noch kontrovers diskutiert wird, sie zeigt jedoch auch, dass in ihr ein großes klinisches Potential zu sehen ist. Um dieses auch sinnvoll nutzen zu können, werden weitere Studien nötig sein, die die Zuverlässigkeit der Methode untersuchen.

1.2.2 Ableitung der Fragestellung

Der Literaturüberblick zeigte, wie wichtig es ist, die fMRI-Methode auf ihre Reproduzierbarkeit hin zu untersuchen. Dabei ist zu beachten, dass nach bisherigem Kenntnisstand die funktionelle Untersuchung des Gehirns einer Vielzahl von "Störeinflüssen" unterlegen ist, die zum Teil nicht kontrollierbar sind. Grundsätzlich können neben technischen Einflüssen auch physiologische und besonders psychologische Effekte das Ergebnis verfälschen. Neben diesen grundlegenden Faktoren ist auch die Auswertungsmethodik der fMRI-Daten einer ständigen Weiterentwicklung unterlegen.

Insgesamt handelt es sich also bei der funktionellen Kernspintomographie um ein Gebiet, das noch sehr dynamisch ist und erst jetzt immer besser verstanden wird und daher auch immer spezieller angewendet werden kann. Die fMRI-Anwendung befindet sich somit auf dem Weg von der wissenschaftlichen zur klinischen Anwendung. An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit an. Ziel ist es, eine Methode zu entwickeln, die es erlaubt, fMRI-Studien auf ihre individuelle Reproduzierbarkeit zu überprüfen. Neben der methodischen Entwicklung ist besonders auch die Anwendung dieser Methoden auf funktionelle Studien ein Schwerpunkt dieser Arbeit.

Dazu wurden verschiedene visuelle und auditive Studien durchgeführt. Diese wurden so gestaltet, dass sie nicht nur Rückschlüsse auf die reliable Aktivierung der Hirnareale zulassen, die für die Wahrnehmung zuständig sind, sondern auch höhere kognitive Funktionen ansprechen, wie Aufmerksamkeits- oder Sprachfunktionen. Eine Untersuchung zur Sensomotorik wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt, da das Gegenstand einer anderen Arbeit ist [30]. Ausgehend vom Literaturüberblick bieten sich verschiedene Ansätze an, diese Fragestellung zu bearbeiten. Für diese Arbeit wurde ein Weg gewählt, bei dem die Reproduzierbarkeit der statistischen Ergebnisse überprüft wurde, da diese den Grad einer Aktivierung am besten repräsentieren. Die in dieser Arbeit entwickelten Computerprogramme lassen aber ohne weiteres auch eine Anwendung mit anderen Aktivierungsmaßen zu.

Die Überprüfung der Reliabilität erfolgte ausschließlich mit statistischen und mathematischen Methoden, die bereits aus der psychologischen oder neurowissenschaftlichen Literatur bekannt sind. So gesehen erfolgte keine methodische Neuentwicklung. Erstmals wurden aber einige der Methoden für die Auswertung von funktionellen Bilddaten verwendet. Dieses erforderte die Entwicklung einiger neuer Computerprogramme. Ein weiterer neuer Aspekt ist, dass hier mehrere Reliabilitätsmaße gleichzeitig verwendet wurden. In der Literatur finden sich bislang

nur vereinzelte Methoden, jedoch nie eine Kombination mehrere. Gerade diese Kombination erlaubt es, einen umfassenden Blick auf die Reproduzierbarkeit der durchgeführten fMRI-Studien zu werfen. Alle verwendeten Reliabilitätsmaße beleuchten unterschiedliche Aspekte, die zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit einer Aktivierung von Bedeutung sind. Dieser neue und umfassendere Blick auf die Aktivierungsdaten ermöglicht neben der Kartierung des Gehirns nach Funktionen auch eine Kartierung nach Reproduzierbarkeit der dortigen Aktivierungen. Diese zusätzliche Charakterisierung von Hirnarealen ist ein völlig neuer Aspekt in der Kartierung des menschlichen Gehirns mittels der funktionellen Bildgebung.

1.2.3 Bedeutung der Reliabilität in den Neurowissenschaften

Um ein Verfahren als zuverlässig kennzeichnen zu können, ist es unerlässlich, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu untersuchen. In psychologischen oder neurowissenschaftlichen Fragestellungen spielt dabei nicht nur die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Vergleich verschiedener Personen eine wichtige Rolle, sondern in besonderem Maße auch, wie gut sich das Ergebnis in Wiederholungsmessungen derselben Person wiederholen läßt. Der limitierende Faktor ist in diesen Disziplinen oft nicht die Variabilität zwischen den Personen, sondern die innerhalb einer Person. Das besondere Problem daran ist, dass sich die Einflußfaktoren experimentell nicht oder nur schlecht kontrollieren lassen. So kann die Uhrzeit der Untersuchung, der Müdigkeitsgrad oder die Motivation der zu untersuchenden Person einen entscheidenden Einfluß auf die Ergebnisse ausüben. Ebenso wird immer wieder diskutiert, ob die Wiederholungsmessung nicht von einer anderen Ausgangsbasis vorgenommen wird, da die zu untersuchende Person den Test nun bereits kennt. Während sich technische Faktoren der Meßapparatur gut bestimmen lassen, sind diese personenspezifischen Faktoren nur sehr schlecht zu ermitteln. Ziel muß es daher sein, experimentelle Aufbauten zu wählen, die weniger anfällig gegen diese individuellen Faktoren sind. Gleichzeitig muß gewährleistet sein, dass der technische Aufbau an sich keinen Änderungen unterlegen ist. Ein solcher Aufbau muß aber dennoch sensitiv genug bleiben, um bedeutsame Veränderungen einer Aktivierung auch weiterhin als tatsächliche Unterschiede erfassen zu können (Reliabilitäts-Validitäts-Dilemma) [35].

In dieser Arbeit wird daher ein experimenteller Aufbau entwickelt, der gut reproduzierbare Ergebnisse liefern kann. Dabei sollen die Resultate nicht nur gut reproduzierbar bei der Untersuchung derselben Person sein sondern auch über verschiedene Personen hinweg. Dazu wurden experimentelle Designs gewählt, die sich gegenseitig ergänzten, um so verschiedene Einflußfaktoren besser eingrenzen zu können. Durch die Wahl von visuellen und auditiven Studien ließ sich eine gute Kombination erzielen, die dieselbe Funktion (z.B. Sprachverarbeitung) einmal über den visuellen und das anderemal über den auditiven Weg anregte. Ferner konnte durch die Kombination von passiven und aktiven Aufgabenstellungen untersucht werden, wie stark Aufmerksamkeitseffekte sich auf den Grad einer Aktivierung auswirken und damit auf deren Reproduzierbarkeit Einfluß nehmen.

1.3 Einführung in die Kernspintomographie

1.3.1 Die Physik des Kernspins

Der Kernspin ist eine Entdeckung, die in einem engen Zusammenhang mit der Entwicklung der Quantenmechanik steht, welche erstmalig die Existenz eines Spins in eine physikalische Theorie einführte. Die physikalischen Eigenschaften des Spins sind durch das Drehimpulsverhalten eines Kreisels im Schwerfeld der Erde gut versinnbildlicht worden, auch wenn eine direkte physikalische Analogie nicht gegeben ist. In der Festkörperphysik wie auch in der Elementarteilchenphysik haben die Eigenschaften des Spins eine wesentliche Rolle übernommen. Die Einheit dieses Drehimpulses wird in Einheiten von \hbar beschrieben, dem Planckschen Wirkungsquantum. Es gibt verschiedene subatomare Bauteile, aus denen sich die Materie zusammensetzt, die in verschiedenste Klassen unterteilt ist. Für den Aspekt des Kernspins spielen jedoch nur die Fermionen eine Rolle, zu denen neben dem Elektron auch die Bestandteile des Atomkerns, das Proton und das Neutron, zählen. Für diese Gruppe der Fermionen gilt einheitlich, dass sie nur einen halbzahligen Spin S einnehmen können, im einfachsten Fall $\frac{1}{2}\hbar$, der im folgenden vorausgesetzt wird. Ferner wird nur der Kern betrachtet, im einfachsten Fall ein Wasserstoffkern aus einem Proton.

Da es sich im Bild eines rotierenden Kreisels bei den Protonen auch um rotierende Ladungen handelt, ist ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ zu erwarten. Ist \vec{S} der Drehimpuls des Protons, oder allgemeiner, dessen quantenmechanischer Erwartungswert, so hängen $\vec{\mu}$ und \vec{S} über folgende Proportionalität zusammen:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{S} \quad (1.1)$$

dabei ist γ eine kernabhängige Proportionalitätskonstante. Im Gegensatz zum feldfreien Raum, bei dem keine Vorzugsrichtung der Spins vorliegt, präzedieren nach Anlegen eines Magnetfeldes die Spins um die Feldlinien. Es ist in der theoretischen Physik üblich, ein Magnetfeld B_0 in z -Richtung anzunehmen. In diesem Fall addieren sich die Spin-Erwartungswerte S_x und S_y zu Null. Es verbleibt eine Komponente in z -Richtung, für die gilt:

$$S_z = \hbar \cdot m_s \quad (1.2)$$

mit $m_s = S, S - 1, \dots, -S$. Im Fall von Wasserstoff ergibt das nur zwei Zustände $\pm\frac{1}{2}\hbar$. Aufgrund seiner Häufigkeit in einem Organismus und seines einfachen Aufbaus beziehen sich alle weiteren Aussagen auf dieses einfache System. In einem Magnetfeld kommt es zu einer Aufspaltung dieser beiden Niveaus in das niederenergetische parallele mit $m_s = +\frac{1}{2}$ und das höherenergetische antiparallele Niveau $m_s = -\frac{1}{2}$.

Diese als *Zeeman-Effekt* bekannte Energieaufspaltung führt zu einer Energiedifferenz zwischen den beiden Niveaus, abhängig von der angelegten Magnetfeldstärke, in der Größe:

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (1.3)$$

Führt man dem System Energiequanten der Größe ΔE zu, so können Übergänge vom niedrigeren zum höheren Energieniveau induziert werden. Geht das System wieder in den Ursprungszustand zurück, emittiert es ein Energiequant der Größe ΔE wieder, welches gemessen werden kann. Dies kann *spontan* oder durch Wechselwirkung mit Nachbaratomen *stimuliert* erfolgen. Von einer *induzierten* Emission wird gesprochen, wenn in einem bereits höherenergetischen System durch die erneute Einstrahlung eines Energiequants die Emission eines

weiteren Energiequants induziert wird. In der Kernspintomographie ist nur die stimulierte Energieabgabe von Bedeutung.

Ohne Anlegen eines äußeren Magnetfeldes B_0 ist die Orientierung der Spins stochastisch verteilt, auch die Besetzung der beiden möglichen Energieniveaus ist annähernd ausgeglichen, da durch die thermische Energie auch die höheren Energieniveaus besetzt sind.

Liegt, als konkretes Beispiel, ein Proband mit einer Körpertemperatur von etwa $310K$ in einem Kernspintomographen, dessen Feldstärke $B_0 = 1.5T$ beträgt, so läßt sich über die *Boltzmann-Gleichung* (Gl. 1.4) der Besetzungsunterschied zwischen dem höherenergetischen, zu B_0 parallelen Spinzustand $n_{parallel}$ und dem niederenergetischen, antiparallelen Zustand $n_{antiparallel}$ bestimmen.

$$\frac{n_{parallel}}{n_{antiparallel}} = e^{\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}} \quad (1.4)$$

Im angeführten Beispiel ergibt sich ein Unterschied in der Besetzungszahl (k_B : Boltzmannkonstante) von 5ppm (*parts per million*). Dieser sehr geringe Unterschied ist die Basis der MR-Signale und läßt die hohen technischen Anforderungen an das MR-Gerät deutlich werden, die zur Erzeugung der MR-Signale erforderlich sind.

1.3.2 Die Nutzung des Kernspins zur Bildgebung

Die folgenden Abschnitte umreißen kurz die Funktionsweise und Abläufe innerhalb eines Kernspintomographen während einer Messung. Dabei ist die folgende Konvention des Koordinatensystems zu beachten, welche die Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 als z -Achse festlegt, die parallel zur Scannerröhre verläuft.

Erzeugung des MR-Signals

Das einfachste zu untersuchende Spin-System ist das des einzelnen Protons, wie es im Wasserstoff vorkommt. Da der Körper zum größten Teil aus Wasserstoff besteht, ist das Wasser auch der wichtigste Signalgeber im MR. Liegt der Proband oder Patient im Kernspintomographen, so beginnen die Spins der einzelnen Wasserstoffatome sich nach dem äußeren Magnetfeld auszurichten und um dessen z -Achse zu präzidieren, wodurch die makroskopisch meßbare Magnetisierung M_0 entsteht (s. Abb. 1.1).

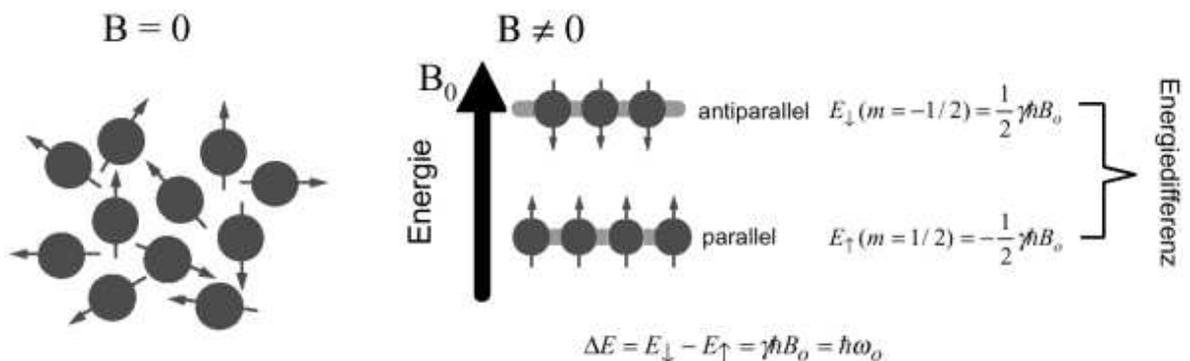


Abbildung 1.1: **Die Magnetisierung:** Die makroskopisch meßbare Magnetisierung entsteht durch Ausrichtung der (Protonen-) Spins entlang des äußeren Magnetfeldes $B > 0$. Dabei richten sich mehr Spins parallel als antiparallel aus.

Die Rotationsfrequenz, mit der dieses Spinsystem präzidiert, ist abhängig vom äußeren Magnetfeld \vec{B}_0 und wird als *Lamorffrequenz* (Gl. 1.5) bezeichnet.

$$\vec{\omega}_0 = -\gamma\vec{B}_0 \quad (1.5)$$

Wird dieses mit der Frequenz $\vec{\omega}_0$ um die \vec{B}_0 -Achse präzidierende Spinsystem einem kurzen, hochfrequenten elektro-magnetischen Puls (HF-Puls) mit zu \vec{B}_0 senkrechter magnetischer Komponente \vec{B}_1 ausgesetzt, so ändert sich die Ausrichtung der makroskopischen Magnetisierung M_0 um den Winkel α , der nach Gleichung 1.6 von der Einschaltdauer dieses elektromagnetischen Feldes abhängt.

$$\alpha = -\gamma B_1 t \quad (1.6)$$

Jede Meßsequenz beginnt mit einer solchen Auslenkung aus dem statischen B_0 -Feld. Um nicht das gesamte Volumen sondern nur eine einzelne Schicht auf diese Weise anzuregen, wird gleichzeitig ein Gradientenfeld in z-Richtung, d.h. in Richtung des Hauptmagnetfeldes, angelegt (*Schichtgradient*). Dies bewirkt, dass die Larmorfrequenz (Gl. 1.5) in z-Richtung eine Funktion des Ortes ist. Durch das eingestrahlte Hochfrequenzfeld wird daher nur die Schicht angeregt, deren Spins mit der gleichen Frequenz wie die des HF-Pulses präzidieren. Alle anderen Spins des im Scanner befindlichen Volumens präzidieren weiterhin um die B_0 -Achse. Nach dem HF-Puls beginnen sich die ausgelenkten Spins wieder nach der Richtung des Hauptmagnetfeldes zu orientieren. Dieser Prozeß wird *Relaxation* genannt. Die entstandene Magnetisierung in der x-y- Ebene (*transversale Magnetisierung*, **T2**-Relaxation) nimmt wieder ab, die in z-Richtung (*longitudinale Magnetisierung*, **T1**-Relaxation) dagegen wieder zu. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Spins wieder in ihre ursprüngliche Richtung orientieren, ist abhängig von verschiedenen Wechselwirkungsprozessen der Spins untereinander und mit ihrer Umgebung. Dadurch lassen sich verschiedene Gewebstypen unterscheiden.

Die Wechselwirkungsprozesse, die zur **T1**- und **T2**-Relaxation führen, haben einen unterschiedlichen Ursprung. Unter der **T1**-Relaxation versteht man die gewebsspezifische Zeit $T1$, in der sich die Magnetisierung entlang des Hauptmagnetfeldes wieder aufbaut (s. Abb. 1.2); sie wird auch als *Längsmagnetisierung* bezeichnet. Dieser Vorgang ist verbunden mit einer Energieabgabe der Spins an deren Umgebung, idealisiert als *Gitter* betrachtet, weshalb dieser Vorgang auch als *Spin-Gitter-Relaxation* bezeichnet wird. Bei einem Hauptmagnetfeld von 1,5T liegt die *T1-Zeit* in der Größenordnung von einer halben bis mehreren Sekunden.

Der Wechselwirkungsprozeß, der zum Verlust der Magnetisierung in der x-y-Ebene führt, ist nicht nur durch ein Zurückklappen der Spins in die z-Richtung des Hauptmagnetfeldes zu erklären. Es kommen vielmehr auch Wechselwirkungen der Spins untereinander zum Tragen. Daher wird dieser Vorgang *Spin-Spin-Relaxation* genannt. Durch den HF-Puls wird die Magnetisierung in die x-y-Ebene (M_{xy}) gekippt, d.h. alle Spins rotieren in der gleichen Weise in dieser Ebene, sie sind in *Phase*. Nach dem HF-Puls kommt es jedoch zu Wechselwirkungen der Spins untereinander, die eine lokale Verzerrung des Magnetfeldes bewirken. Dadurch rotieren einige Spins in der x-y-Ebene schneller, andere langsamer, d.h. die Gleichheit der Rotation in dieser Ebene geht verloren, die Spins *dephasieren* (s. Abb. 1.3). Dabei wird jedoch keine Energie an die Umgebung abgegeben, wie dies bei der T1-Relaxation der Fall ist. Durch die Dephasierung der Spins in der x-y-Ebene wird auch der Summenvektor immer kleiner, der ein Maß für die Magnetisierung in dieser Ebene ist und auch als *Quermagnetisierung* bezeichnet wird.

Die **T2**-Zeit liegt in einem Größenbereich von 100-300 ms und ist damit deutlich kürzer als die T1-Zeit. Kommen weitere Feldinhomogenitäten hinzu, verkürzt sich diese T2-Zeit weiter und wird dann als **T2*** bezeichnet. Die T1- und T2-Relaxation sind voneinander unabhängig und laufen gleichzeitig ab.

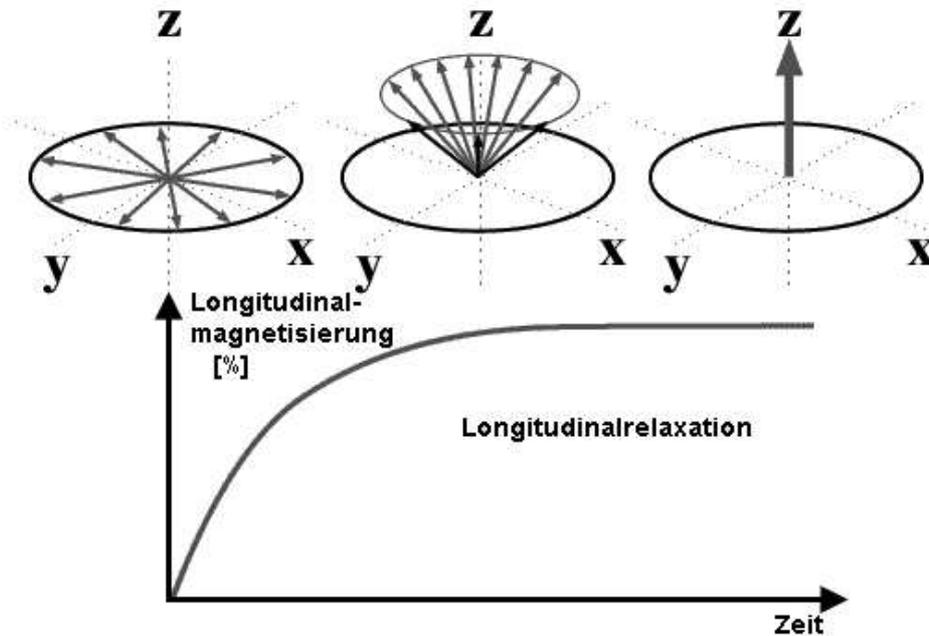


Abbildung 1.2: **T1-Relaxation:** Zurückkippen der angeregten Spins in die z-Richtung, indem Energie an die Umgebung abgegeben wird.

MR-Sequenzen

Die Anregung der (Protonen-) Spins innerhalb einer Schicht bildet immer den Anfang einer Meßsequenz. Durch die Wahl des Schichtgradienten ist diese Anregung bereits räumlich begrenzt, jedoch fehlt noch die Ortsinformation innerhalb der so selektierten x-y-Ebene. Dies geschieht durch kurzzeitige zusätzliche Gradienten sowohl in y- als auch in x-Richtung. Der erstere Gradient führt zu einer *Phasencodierung*, der zweite zu einer *Frequenzcodierung*. Die spezielle Wahl der Gradientenstärke sowie deren zeitliche Abfolge charakterisieren eine MR-Sequenz, bei der durch Variation der Gradientenschaltungen unterschiedliche Signalkomponenten gemessen werden können. Diese Möglichkeit stellt einen wesentlichen Vorteil der MR-Technik gegenüber den anderen Bildgebungsverfahren dar. Beispielsweise kann die Röntgentechnik nur die Abschwächung der Röntgenstrahlen durch das unterschiedlich (optisch) dichte Gewebe bildlich darstellen.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass das eingeführte Koordinatensystem nur ein Hilfsmittel zur Erklärung der MR-Technik ist. Im konkreten Fall können die Gradienten, und damit die Lage der selektierten Schicht, beliebig im Raum variiert werden. Was allerdings bleibt, ist die Orthogonalität zwischen den drei genannten Gradientenrichtungen.

Der k-Raum

Durch die Phasen- und Frequenzcodierung werden die Daten zunächst in einem mathematischen, abstrakten Datenraum gemessen, dem *k-Raum*. Beim k-Raum handelt es sich um einen diskreten Raum, der in Frequenzrichtung N_x und in Phasenrichtung N_y Datenpunkte besitzt. Es lassen sich somit $N_x \times N_y$ Datenpunkte aufnehmen. Dabei ist die horizontale Richtung (k_x) die Frequenz-, die vertikale (k_y) die Phasenrichtung. Während der MR-Messung werden die einzelnen Datenpunkte des k-Raumes gemessen, indem über den *Read-Out-Gradienten* die Frequenzcodierung erfolgt und so die Daten zeilenweise in k_x -Richtung gelesen werden. In eine andere k_x -Zeile gelangt man durch Schalten des Phasencodiergradienten. Die ge-

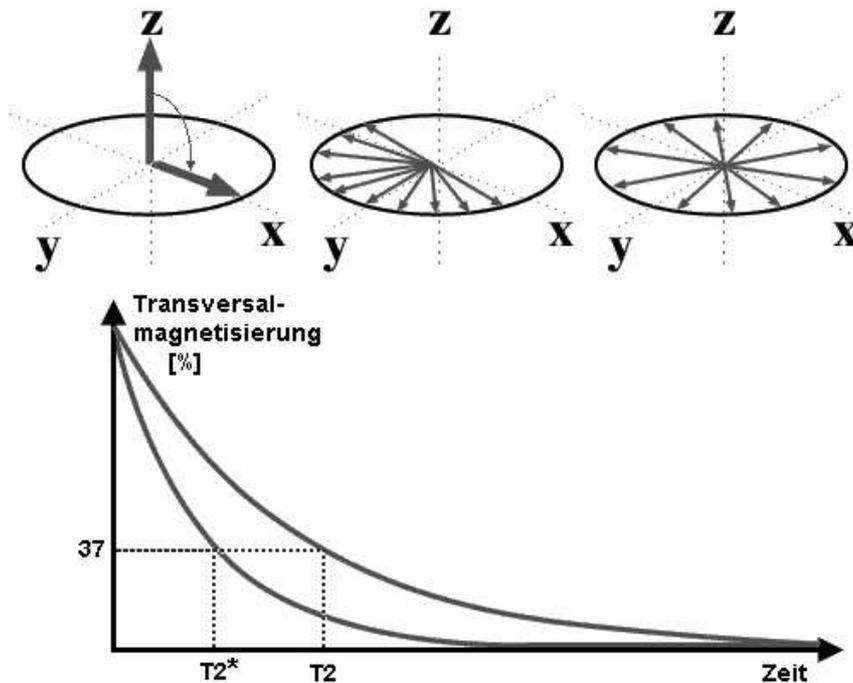


Abbildung 1.3: **T2- und T2*-Relaxation:** Die Gleichphasigkeit der Spins geht verloren, damit verschwindet der Summenvektor in der x-y-Ebene. Dies geschieht **ohne** Abgabe von Energie an die Umgebung.

naue Reihenfolge, mit der der k-Raum gefüllt wird, hängt von der gewählten MR-Sequenz ab, ebenso die Größe der verwendeten Datenmatrix und die daraus resultierende Auflösung des fertigen Bildes. Zur Bildrekonstruktion nach der Messung muß dieser k-Raum durch eine 2-dimensionale Fourier-Transformation erst in das fertige Bild umgerechnet werden, das ebenfalls aus $N_x \times N_y$ Bildpunkten besteht (s. Abb. 1.4).

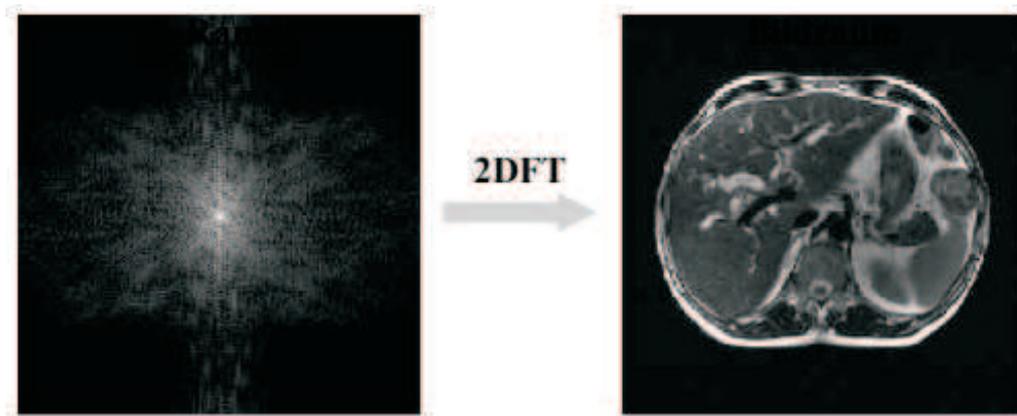


Abbildung 1.4: **Der k-Raum:** Rekonstruktion eines MR-Bildes (rechts) durch Fourier-Transformation des k-Raums (links).

Spinecho

Um das grundlegende Prinzip einer Spinecho-Sequenz zu erläutern, wird hier der einfachste Fall näher beschrieben. Nach Auslenkung der Spins um 90° präzidieren diese zunächst mit derselben Phase. Durch Anlegung eines Gradientenfeldes tritt eine Dephasierung dieser Spins

ein. Nach der Zeit $\frac{T_E}{2}$ erfolgt in Abwesenheit des Dephasierungsgradienten ein 180° Puls, dem der *Readout*-Gradient folgt. Dieser fokussiert die dephasierten Spins wieder, so dass wiederum nach der Zeit $\frac{T_E}{2}$ die Spins fokussiert sind und ein sogenanntes *Echo* auf den initialen 90° Puls erzeugen. Die Signalstärke dieses Echos erreicht jedoch nicht die volle Stärke wie der erste Puls, was an den (gewebespezifischen) Wechselwirkungen der Spins liegt, bei denen Energie abgegeben wird. Dies führt zu einer Verringerung des Echos und damit zu der eigentlichen Information, die später in den Bildern in verschiedenen Grauwerten dargestellt wird.

Die Datenaufnahme erfolgt während der Zeit, in der auch der *Readout*-Gradient angeschaltet ist. In Abbildung 1.5 ist die Sequenz in einem zeitlichen Diagramm aufgezeigt.

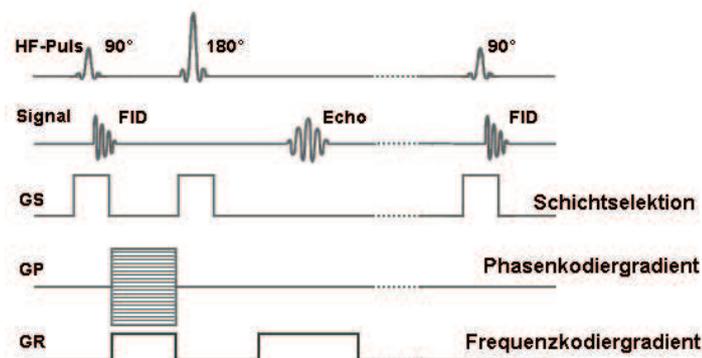


Abbildung 1.5: **Zeitlicher Ablauf einer Spinecho-Sequenz:** Dargestellt ist die Reihenfolge, in der die Gradienten geschaltet werden (**GS:** Schichtselektion, **GP:** Phasenkodiergradient, **GR:** Frequenzkodiergradient), um ein Signal zu messen (**FID:** free induced decay).

Gradientenecho

Der grundlegende Unterschied zwischen einer Spinecho- und einer Gradientenecho-Sequenz liegt darin, dass in der Gradientenecho-Sequenz auf den 180° Puls verzichtet wird. Hier wird ebenfalls nach dem initialen Anregungspuls ein Dephasierungsgradient angelegt. Um die Spins wieder zu fokussieren, erfolgt hier nach der Zeit $\frac{T_E}{2}$ kein erneuter HF-Puls, sondern eine Umkehrung des Gradienten. Dadurch wird auch hier nach der weiteren Zeit $\frac{T_E}{2}$ ein Echo erzeugt. Diese Sequenzen sind in der Regel deutlich schneller, da der vergleichsweise zeitaufwendige HF-Puls der Spinecho-Sequenz wegfällt. In Abbildung 1.6 ist eine Gradientenecho-Sequenz in einem zeitlichen Diagramm aufgezeigt.

Flash

Um die Aufnahmezeit eines hochaufgelösten T_1 -Bildes zu beschleunigen, läßt sich die Repetitionszeit T_R verkürzen. Dabei muß beachtet werden, dass dies zu einer Sättigung des Spinsystems führen kann, da die Längsmagnetisierung noch nicht relaxiert ist.

Wählt man dagegen zusätzlich auch nur einen kleinen Anregungswinkel α ($\alpha = 3^\circ$), so läßt sich diese Sättigung zur Erzeugung des Bildsignals ausnutzen. Jetzt ändert sich durch den kleinen Anregungswinkel die Längsmagnetisierung nur wenig und die wesentlichen Änderungen sind daher in der Quermagnetisierung zu finden. Durch die kurzen Anregungsintervalle führt dies dazu, dass das Gewebe mit großem T_1 im Laufe der Zeit in einen Sättigungszustand übergeht und daher auch keine Quermagnetisierung aufweist. Durch die Abhängigkeit

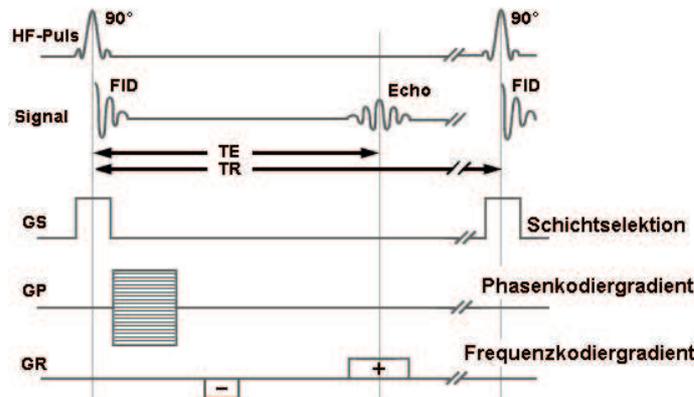


Abbildung 1.6: **Zeitlicher Ablauf einer Gradientenecho-Sequenz:** Dargestellt ist die Reihenfolge, in der die Gradienten geschaltet werden, um ein Signal zu messen. Im Gegensatz zur Spinecho-Sequenz (Abb. 1.5) fehlt hier der 180° Puls.

der Quermagnetisierung von der T_1 -Zeit des Gewebes ist das rekonstruierte Bild ein T_1 -gewichtetes Bild.

Echo-Planar-Imaging (EPI)

Die *Echo-Planar-Imaging*-Sequenz ist eine sehr schnelle Bildgebung, bei der nicht jeder Punkt oder jede Linie im k-Raum mit einem eigenen HF-Puls gemessen wird. Stattdessen wird bei den EPI-Sequenzen nur ein initialer HF-Puls verwendet und eine gesamte Schicht im k-Raum gemessen. Diese Methode ist sehr schnell, da sie auf zusätzliche Rephasierungs-Pulse etc. verzichtet. Dadurch zerfällt das Signal jedoch auch mit der schnelleren Zeitkomponente T_2^* . Um maximale Geschwindigkeit beim Auslesen des Signals zu erreichen, wird die Richtung des Lesegradienten (Frequenzkodierung) am Zeilenende jeweils umgekehrt. Der Sprung in die nächste k-Raum-Zeile erfolgt durch einen kurzen 'Blip' des Phasencodiergradienten (s. Abb. 1.7).

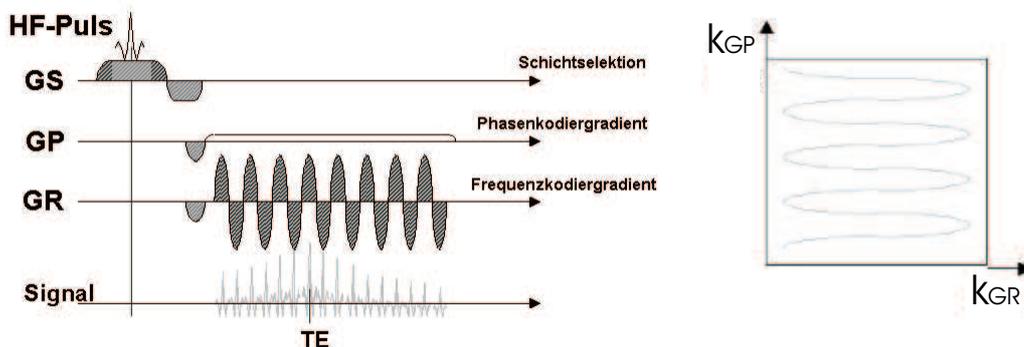


Abbildung 1.7: **Zeitlicher Ablauf einer EPI-Sequenz:** Dargestellt ist das Sequenzdiagramm mit den Gradientenschaltungen (links) und dem Pfad im k-Raum (rechts) während einer EPI-Sequenz.

Diese Auslesemethode hat das technische Problem, dass durch das Umschalten der Lese-richtung am Ende einer jeden k-Raum-Zeile eine kurze Zeitverzögerung eintritt, die, wenn sie nicht korrigiert wird, sich in starken Artefakten äußert, den sogenannten $N/2$ Ghosts. Durch den kleinen Phasenversatz, den die geraden gegenüber den ungeraden k-Raum-Zeilen

haben, entstehen nach der Rekonstruktion in den Ortsraum Doppelbilder, die genau um die Hälfte des Aufnahmebereiches (*Field of Views (FoV)*) verschoben sind. Bei den heutigen MR-Geräten gibt es verschiedene Ansätze, um diese Artefakte zu unterdrücken, beispielsweise durch zusätzliche Dummy-Scans, in denen dieser Phasenversatz gemessen und während der eigentlichen Messung direkt korrigiert wird.

1.3.3 Die fMRI-Methode

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist erst seit der Nutzung schneller MR-Sequenzen möglich. Vor allem die EPI-Sequenzen haben hier einen großen Fortschritt gebracht. Die Entdeckung des **BOLD**-Effekts (**blood oxygenation level dependency effect**) [91] legte den Grundstein zur Anwendung der Kernspintomographie zur funktionellen Bildgebung des Gehirns. Neben dem klinischen Einsatz zur Erzeugung anatomischer Schnittbilder können jetzt auch Gehirnfunktionen direkt bildlich dargestellt werden. Zunächst erfolgte diese Anwendung jedoch nur auf wissenschaftlicher Basis. Erst seit einigen Jahren werden zunehmend auch mehr Patienten mittels der fMRI untersucht.

Die lokalen Feldinhomogenitäten, die das MR-Signal mit der kurzen Zeitkonstante von $T2^*$ zerfallen lassen (s. Abb. 1.3) und in der normalen MR-Anwendung durch spezielle Sequenzgestaltungen kompensiert werden müssen, werden dagegen in der funktionellen Bildgebung als Grundlage des zu messenden Signals verwendet.

Allgemein wird in funktionellen Studien, sei es mit fMRI, PET, MEG oder EEG, die direkte oder indirekte Reaktion des Gehirns auf einen (meist von außen dargebotenen) Reiz untersucht. Im PET ist es die Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses (*rCBF*), im MEG und EEG sind es die elektromagnetischen Komponenten der neuronalen Aktivierungen. Im Gegensatz zu diesen mehr oder weniger direkten Messungen der *Gehirnantwort* ist der *BOLD*-Effekt, der im fMRI die Grundlage bildet, eine indirekte Methode. Hier wird ausgenutzt, dass durch eine neuronale Aktivierung der Blutfluß und damit die Sauerstoffversorgung lokal stärker ansteigt als es nötig wäre. Die Region mit erhöhter neuronaler Aktivität erhält somit mehr Sauerstoff als sie verbrauchen kann. Damit steigt auch auf der venösen Seite der Sauerstoffgehalt an. Der gemessene *BOLD*-Effekt, der ein Maß für den Sauerstoffgehalt des Blutes ist, nutzt an dieser Stelle aus, dass sauerstoffreiches Blut diamagnetisch und sauerstoffarmes Blut paramagnetisch ist. Es verändert sich daher auf der venösen Seite lokal das Magnetfeld, wenn die angrenzende Hirnregion aktiviert wird. Diese Feldinhomogenität zeigt sich in einer Veränderung des $T2^*$ -Signals, das, je nach Stärke der Aktivierung, um 2-5 % ansteigen kann.

Es ist derzeit jedoch kein mathematisches Modell verfügbar, das eine Umrechnung der Signaländerung in eine Veränderung der regionalen Hirndurchblutung (*rCBF*), wie sie im PET gemessen wird, ermöglicht. Dies ist ein fundamentales Problem der fMRI-Methode, dass sich die gefundene Signaländerung nicht in physiologischen Parametern quantifizieren läßt. Zudem ist auch noch nicht klar, ob sich durch pathologische Prozesse das *BOLD*-Signal verändert. Dadurch wäre eine zuverlässige fMRI-Untersuchung von Patienten nur bedingt möglich. Beispielsweise würde sich eine Änderung der Sauerstoffextraktionsrate direkt auf die Stärke des *BOLD*-Effektes auswirken.

Derzeit wird eine weitere MR-Methode zur funktionellen Bildgebung entwickelt, die auch die Quantifizierung des Signals zulassen wird: die **Perfusionsmessung**. Perfusionsmessungen sind bisher vor allem von PET-Untersuchungen bekannt sowie von MR-Messungen, die die räumliche und zeitliche Verteilung eines Kontrastmittels darstellen. Eine mögliche Alternative zu den bisherigen, auf dem *BOLD*-Effekt beruhenden, funktionellen Untersuchungen stellt

die Perfusionsmessung dar, die anstelle eines Kontrastmittels, ein *arterielles Spin-Labeling* durchführt, und die Verteilung dieser markierten Spins mißt [52]. Dazu werden in der jeweils angrenzenden Schicht die Spins des einströmenden Blutes ausgelenkt, und deren Signal in der eigentlichen Meßschicht aufgenommen. Damit ist es möglich, das regionale Blutvolumen (**rCBV**) und den regionalen Blutfluß (**rCBF**) zu messen.

Im Vergleich zwischen der BOLD- und der Perfusionsmessung gibt es bereits erste Hinweise, dass eine direkte Übertragung des BOLD-Effektes auf Patientenstudien nicht uneingeschränkt möglich ist. So konnte in einer bisher unveröffentlichten Studie einer Leipziger Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass in einem Vergleich zwischen Probanden und Patienten der BOLD-Effekt bei den Patienten in einigen Regionen verschwand, die Perfusionsmessung aber dennoch an dieser Stelle eine Erhöhung des Blutflusses zeigte. Ferner konnte gezeigt werden [56], dass sich mit zunehmenden Alter auch die Höhe des BOLD-Signals verringert.

Des weiteren haben MR-Sequenzen, die gleichzeitig die Änderung der Perfusion und des BOLD-Signals erfassen können, gezeigt, dass die Änderung der Perfusion zeitlich früher gemessen werden kann. Auch der Ort der maximalen Signaländerung ist gegenüber dem BOLD-Signals verschoben, da die Änderung der Perfusion mehr auf der arteriellen Seite, das BOLD-Signal aber auf der venösen Seite dieser Region gemessen wird [78].

1.4 Einführung in die Neuropsychologie

Dieses Kapitel gibt einen kurzen Überblick über die für diese Arbeit relevanten Gebiete der Neuroanatomie und Neuropsychologie. Die Komplexität und der Umfang dieser Themengebiete erlaubt es jedoch nur, einige für diese Arbeit relevante Themen kurz zu skizzieren. Das Kapitel beginnt mit einer Übersicht über die Grundlagen der neuroanatomischen Kartierung des Gehirns. Sie stellt die Basis dar, anhand derer die Ergebnisse beschrieben werden. Nach diesem allgemeinen Überblick über die einzelnen Gehirnstrukturen folgen etwas detailliertere Darstellungen des visuellen und auditorischen Systems, da in dieser Arbeit nur Studien vorgestellt werden, die optische bzw. akustische Reize verwendeten. Der bisherige Kenntnisstand über diese Systeme wird mit Beispielen aus der aktuellen Forschung ergänzt. Im letzten Teil werden kurz Aufmerksamkeitsfunktionen an einem theoretischen Modell und einem Studienbeispiel skizziert, da in einigen Studien dieser Arbeit die Aufmerksamkeit eine wesentliche Rolle spielte.

1.4.1 Neuroanatomische Kartierung

Während sich die Kenntnisse über die Anatomie und die Funktionen von Organen weit in die Vergangenheit zurückverfolgen lassen, ist die Erforschung der einzelnen Gehirnstrukturen noch ein vergleichsweise junger Wissenschaftszweig. Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts gab es zwei konkurrierende Theorien über die Organisation des Gehirns.

Auf der einen Seite stand die Theorie der *Phrenologen* aus dem 18. Jahrhundert, die durch die Analyse der Schädelform Rückschlüsse auf die darunter liegenden Hirnfunktionen zogen. Das System, das *Franz Josef Gall* (1758 - 1828) und *Johann Caspar Spurzheim* (1776 - 1832) entwickelten, umfaßte 27 verschiedene funktionelle Regionen. Dies war zugleich die erste umfassende Theorie zur Funktionsweise des Gehirns, die feste Lokalisationen dieser Funktionen annahm (*Lokalisationstheorie*). Im Gegensatz dazu entwickelte der französische Wissenschaftler *Pierre Flourens* (1794 - 1867) die Theorie, dass die Funktionen, die vom Gehirn ausgeführt werden, keine feste Lokalisation besitzen. Er schloß dies aus den guten Rehabilitationserfolgen, die er an Patienten mit einer Hirnschädigung beobachtete.

In der Mitte des 19. Jahrhunderts begannen dann die ersten fundierteren Versuche einer Kartierung des menschlichen Gehirns anhand von einzelnen Patientenstudien. Die zunächst grobe Unterteilung in die vier Hirnlappen *frontal*, *temporal*, *parietal* und *occipital* konnte dadurch wesentlich verfeinert werden (Abb. 1.8). Die noch immer übliche Bezeichnung der Hirnlappen nach dem darüber liegenden Schädelknochen ist ein Überrest aus den Theorien der *Phrenologen*.

Besonders bekannt geworden ist die Patientenstudie des Franzosen *Pierre Paul Broca* (1824-1880), der einen Patienten mit starker Sprachstörung untersuchte. Dieser Patient war nur noch zu automatisierten und unverständlichen Äußerungen wie "tan tan tan..." fähig. Eine spätere Untersuchung ergab, dass bei diesem Patienten ein Teil der dritten Frontalwindung des linken Frontallappens durch einen Schlaganfall zerstört war. Broca untersuchte weitere Patienten, die ähnliche Sprachstörungen aufwiesen und fand, dass stets diese Region geschädigt war. Er formulierte daraufhin eine der ersten fundierten Theorien zur Hemisphärendominanz sowie zur Lokalisation von Sprachfunktionen im menschlichen Gehirn. Diese Region im linken Frontallappen wird zu seinen Ehren als das *Broca Areal* bezeichnet. Kurze Zeit später untersuchte auch der Deutsche Neurologe *Carl Wernicke* (1848 - 1904) einen Patienten mit einer auffälligen Sprachstörung (1876). Er berichtete von einem Patienten, dessen Sprachstörung jedoch völlig anderer Art war als die von Brocas Patienten. Der

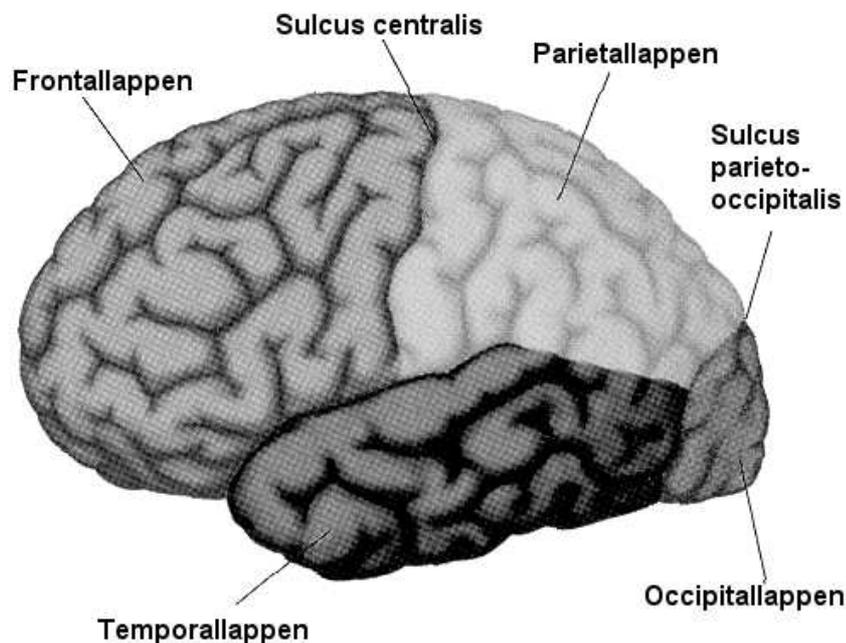


Abbildung 1.8: **Die vier Hirnlappen:** Dargestellt ist die Unterteilung des Gehirns in die vier Hirnlappen **frontal, temporal, parietal** und **occipital**.

Patient von Wernicke konnte flüssig sprechen, jedoch ergaben seine Äußerungen keinen Sinn. Eine Untersuchung des Gehirns dieses Patienten ergab, dass dessen Hirnschädigung an einer anderen Stelle lag als die von Brocas Patienten. Wernickes Patient hatte zwar ebenfalls eine Läsion in der linken Gehirnhälfte, jedoch lag diese im Übergangsbereich von Temporal- zum Parietallappen. Diese sprachrelevante Region heißt seitdem das *Wernicke Areal*. Parallel dazu vermutete *Theodor Meynert* (1833 - 1892) im Temporallappen ein Cortexgebiet, das auditive Signale verarbeiten kann. Endgültig erlangte die *Lokalisationstheorie* ihren Durchbruch, als auch die ersten elektrophysiologischen Studien die bisherigen Befunde untermauern konnten. Eine der genauesten Hirnkartierungen wurde 1909 von Korbinian Brodmann veröffentlicht, der ein Gehirn auf zellulärer Ebene untersucht hatte. Diese *zytoarchitektonische* Untersuchung eines einzelnen Gehirns führte zu 52 getrennten Hirnregionen, die seitdem als *Brodmannareale* ("BA") bezeichnet werden (Abb. 1.9). Diese Unterteilung entstand durch die mikroskopische Analyse der Zellstrukturen im Cortex. Das Cortexband als der Bereich, der die Nervenzellen beinhaltet, setzt sich im allgemeinen aus sechs Schichten zusammen. Diese Schichten unterscheiden sich in Anzahl, Struktur und Dichte der Nervenzellen sowie in der Art der dort zu findenden Zellen. Durch die Analyse dieses Cortexbandes konnte Brodmann letztlich 52 regional unterschiedliche Zusammensetzungen identifizieren.

Heute weiß man, dass auch Brodmanns Unterteilung noch zu grob war und sich in einem Brodmannareal verschiedene Hirnfunktionen finden lassen. Neuere Kartierungen basieren zudem auf der Analyse mehrerer Gehirne und untersuchen gezielt bestimmte funktionale Areale, z.B. den auditorischen Cortex [99, 88]. Ferner zeigt sich auch eine sehr große Variabilität in der Lokalisation der Areale, wie das Beispiel des Broca Areals demonstriert, das im Bereich von BA 44/45 liegt [2].

Dennoch dienen die Bezeichnungen von Brodmann immer noch der Orientierung und der Beschreibung funktioneller Ergebnisse. Gerade durch die heutigen Möglichkeiten, die digitalen Aufnahmen der individuellen Gehirnanatomie durch spezielle Transformationsalgorithmen [6] auf die Form eines Standardgehirns zu bringen, sind die Bezeichnungen von Brodmann in den

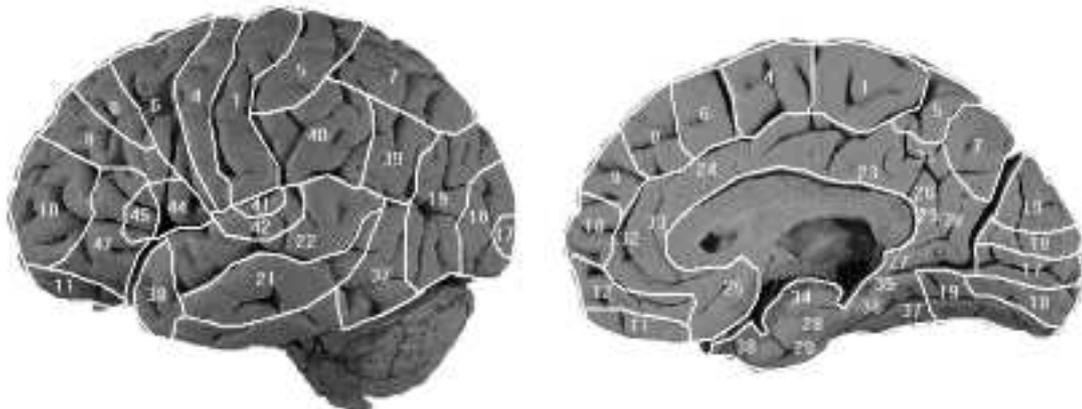


Abbildung 1.9: **Die Brodmannareale:** Dargestellt ist die Unterteilung des Gehirns nach Brodmann in 52 cytoarchitektonisch getrennte Areale.

Neurowissenschaften sehr verbreitet. Eines der "Standardgehirne" ist das von Talairach und Tournoux [123] kartographierte Gehirn einer französischen Frau. Der Atlas von Talairach und Tournoux beinhaltet sowohl eine auf den Millimeter genaue Kartierung der Gyri und Sulci als auch deren Zugehörigkeit zu den entsprechenden Brodmann Arealen. Durch die Wahl einer Verbindungslinie zwischen der anterioren und der posterioren Commissur (zwei Faserbündel, die zusätzlich zum Balken die Gehirnhälften funktionell verbinden) als Referenzlinie, werden heute die Gehirne der untersuchten Personen in vielen funktionellen Studien parallel zu dieser Linie aufgenommen. In jüngster Zeit wurde zusätzlich auch das *MNI*-Gehirn [84, 31, 32, 33, 87] (Montreal Neurological Institute) sehr bekannt, das einen Mittelwert aus den MR-Aufnahmen (nach Talairach-Transformation) von 152 bzw. 305 verschiedenen Probanden darstellt und somit eine Repräsentation der Gehirnform eines relativ großen Bevölkerungsquerschnittes ist. Alle in dieser Arbeit durchgeführten Studien beziehen sich auf Daten, die auf das *MNI*-Gehirn transformiert worden sind.

In dieser Arbeit sind vier kognitive Systeme von Bedeutung: dies sind in erster Linie die Systeme zur auditiven und visuellen Wahrnehmung (die im folgenden noch genauer beschrieben werden), in zweiter Linie die sensorischen und motorischen Systeme (s. Abb. 1.10).

Die Studien, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, waren ausschließlich Studien mit auditorischer und / oder visueller Reizdarbietung. In einigen Studien waren zusätzlich auch motorische Reaktionen verlangt, wenn es galt, auf einen Zielstimulus zu reagieren. Mit Bezug auf die Einteilungen nach Brodmann sind die für diese Arbeit relevanten Areale in der Tabelle 1.1 zusammengefasst.

1.4.2 Das visuelle System

Die Beschreibung des visuellen Systems beginnt in der *Retina*, die bereits als Teil des zentralen Nervensystems betrachtet wird. Sie besteht aus *Stäbchen* und *Zäpfchen*. Während erstere schon bei sehr geringem Lichteinfall ein Aktionspotential erzeugen können (sogar schon bei einem einzelnen Lichtquant), sind die Zäpfchen vor allem für Tageslicht und Farbsehen nötig. Das Aktionspotential gelangt über Bipolarzellen zu, ebenfalls noch in der Retina gelegenen, Ganglienzellen, deren Axone den eigentlichen Sehnerv bilden. Die Sehnerven aus beiden Augen treffen sich im *Chiasma opticum*, in dem die Sehnerven sich so verzweigen und aufteilen, dass jede Gesichtsfeldhälfte in die gegenüberliegende Hemisphäre projiziert wird. Die Sehnerven bilden verschiedene Bahnen aus, deren wichtigste, die "Sehbahn", über das *Corpus geniculatum laterale* (Kerngebiet im Thalamus) verläuft und von dort in die primären

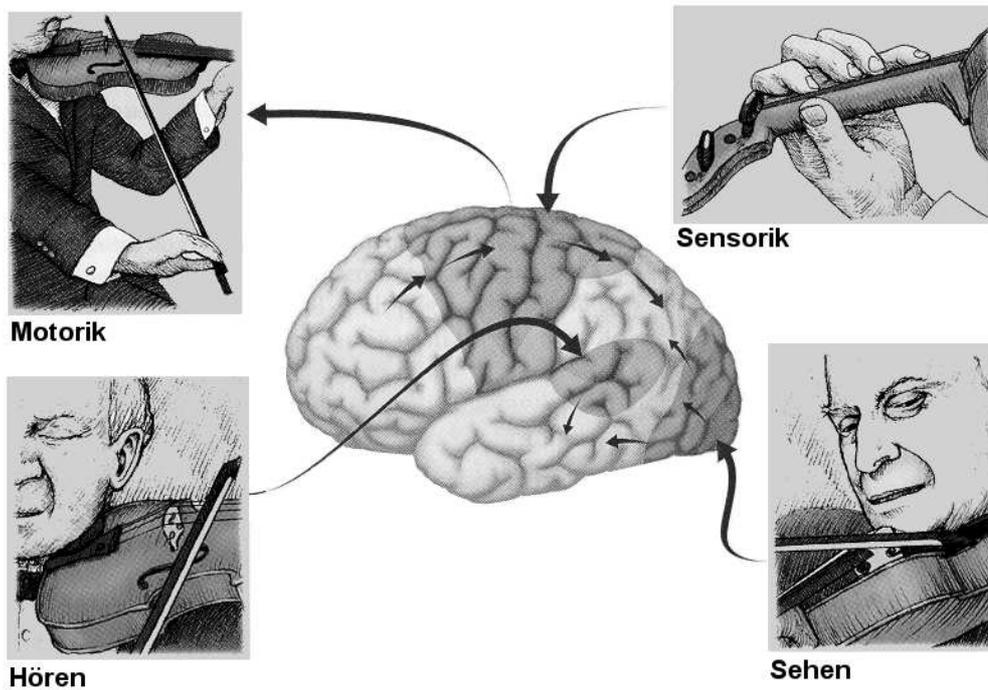


Abbildung 1.10: **Auditive und visuelle Wahrnehmung, Sensorik und Motorik:** Dargestellt sind die entsprechenden primären und sekundären cortikalen Hirnregionen.

visuellen Areale projiziert (s. Abb. 1.11).

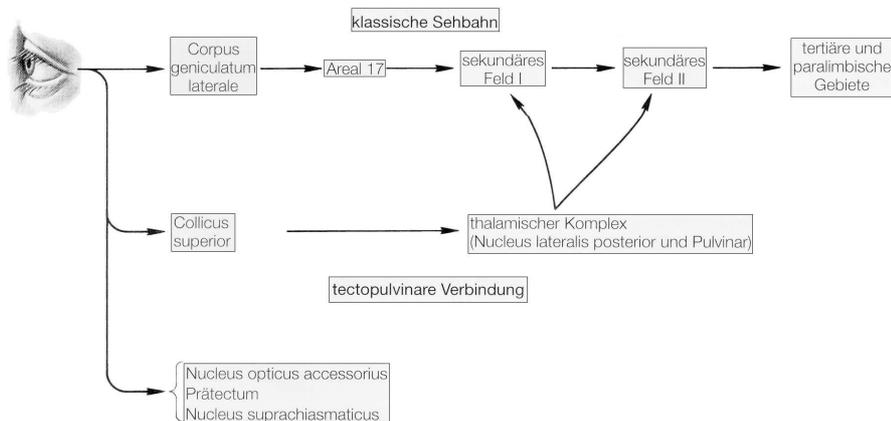


Abbildung 1.11: **Schematischer Aufbau des visuellen Systems.**

Im primären visuellen Cortex sind die Gesichtsfeldhälften auch topographisch aufgeteilt (sog. retinotopische Abbildung) und so gespiegelt, dass die obere Gesichtsfeldhälfte unterhalb des *Sulcus Calcarina* und die Gebiete am Rande des Gesichtsfeldes in den tieferen, im Hemisphärenspalt gelegenen Arealen des visuellen Cortex repräsentiert sind.

Bei der Beschreibung der Weiterverarbeitung von visuellen Eindrücken wird neuroanatomisch zwischen dem 'Where' and 'What'-System unterschieden (s. Abb. 1.12). Auch wenn das visuelle System im wesentlichen bilateral angelegt ist, finden sich je nach Aufgabenstellung verschieden starke Lateralisierungen. So ist das *Where*-System im wesentlichen in der rechten Hemisphäre im parietalen Cortex angesiedelt und in erster Linie für die Orientie-

Tabelle 1.1: Aufstellung verschiedener Funktionen und der zugehörigen Brodmann Areale [73].

| Funktion | Brodman Areal |
|----------------------|--------------------|
| Visuell | |
| <i>primär</i> | 17 |
| <i>sekundär</i> | 18, 19, 20, 21, 37 |
| Auditorisch | |
| <i>primär</i> | 41 |
| <i>sekundär</i> | 22, 42 |
| Somatosensorisch | |
| <i>primär</i> | 1, 2, 3 |
| <i>sekundär</i> | 5, 7 |
| Sensorisch, tertiär | 7, 22, 37, 39, 40 |
| Motorisch | |
| <i>primär</i> | 4 |
| <i>sekundär</i> | 6 |
| <i>Augenbewegung</i> | 8 |
| <i>Sprache</i> | 44 |

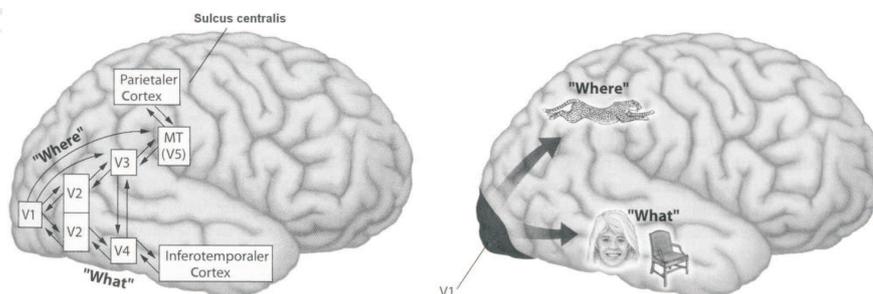


Abbildung 1.12: **Schematische Darstellung der visuellen Wahrnehmung:** Dargestellt ist die unterschiedliche Weiterverarbeitung der visuellen Informationen: räumliche Informationen werden hauptsächlich im parietalen Cortex, inhaltliche Aspekte mehr im Temporallappen verarbeitet.

ung im Raum notwendig, ebenso für die Raumwahrnehmung. Studien, die beispielsweise die räumlichen Vorstellung untersuchen, zeigen andererseits auch homologe Areale in der linken Hemisphäre [72, 81, 127]. Das *What*-System ist für die Wahrnehmung von Objekte und Farben zuständig und im inferioren occipitalen und temporalen Cortex angesiedelt. Hier spielen vor allem der Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis und Gyrus occipitalis inferior (GOi) eine Rolle, die bilateral beim Betrachten von Bildern, Gesichtern und Objekten aktiviert werden und stärker linksseitig beim Lesen von Wörtern.

1.4.3 Das auditorische System

Analog zur Beschreibung des visuellen Systems beginnt die Betrachtung des auditorischen Systems mit der *Cochlea*, der "Schnecke". Die Cochlea ist so aufgebaut, dass sie sich in ihrem Verlauf stetig verjüngt. Dadurch können Schallereignisse spektral aufgespalten werden, da sich nun an bestimmten Stellen der Basiliarmembran innerhalb der Cochlea Intensitätsmaxima ausbilden. Jede Schallfrequenz führt hier zu einem Maximum an einer bestimmten

Stelle. Je tiefer die Schallfrequenz ist, desto weiter ist das entstandene Wellenmaximum innerhalb der Cochlea vom Eintrittsfenster, an dem der *Steigbügel* des Mittelohres sitzt, entfernt. Die Haarzellen, die sich innerhalb der Basiliarmembran befinden, nehmen die entstandenen Schwingungen auf und wandeln sie in Serien von Aktionspotentialen um. Die zugehörigen Axone bilden den Hörnerv, der im unteren Teil des Hirnstamms weiterverschaltetet wird, in den *Olivenkernen* sowie in den *Lemniscuskernen*. Hier kreuzen bereits viele Bahnen auch auf die kontralaterale Seite. Eine weitere Aufspaltung der Informationen erfolgt im Colliculus inferior. Dieser ist im Thalamus über das *Corpus geniculatum mediale (ventraler Teil)* mit dem primären (BA 41), und über das *Corpus geniculatum mediale (dorsaler Teil)* mit dem sekundären auditorischen Cortex (BA 22, 42) verbunden (Abb. 1.13).

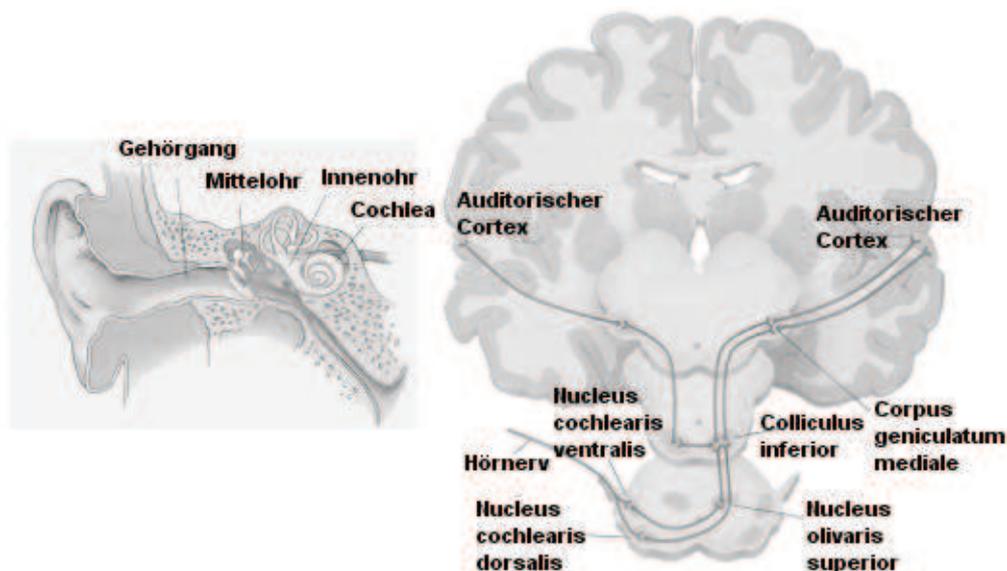


Abbildung 1.13: Schematischer Aufbau des auditorischen Systems.

Ähnlich wie sich im visuellen System die Sehbahnen überkreuzen oder im motorischen/sensorischen System die Repräsentation der Körperhälften in der jeweils kontralateralen Hemisphäre überwiegt, so findet sich auch im auditorischen System eine Projektion vom linken Ohr zum rechten auditorischen Cortex und vom rechten Ohr zum linken auditorischen Cortex. Auch wenn viele Bahnen auf die kontralaterale Seite kreuzen, ist das auditorische System im wesentlichen bilateral angelegt. Die kontralateralen Bahnen sind jedoch zahlreicher und effizienter [70]. So ist aus verschiedenen Studien zum *Dichotischen Hören* bekannt, dass sprachliche Aufgaben besser bewältigt werden können, wenn der Zielreiz dem rechten Ohr, und damit dem linken auditorischen Cortex präsentiert wird. Dies ist auch als *”Rechtsohr-Vorteil”* der Sprache bekannt [59]. Nichtsprachliche Aufgaben können dagegen besser über das linke Ohr verarbeitet werden [125]. Zusätzlich zu dieser funktionellen Lateralisierung findet sich auch eine anatomische Asymmetrie zwischen den auditorischen Arealen der beiden Hemisphären. Eine wesentliche Rolle spielt hier das Planum temporale, das sich im hinteren Teil des Gyrus temporalis superior (GTs) befindet und sich hinter dem primären auditorischen Cortexgebiet (Gyrus temporalis transversus oder Heschlscher Gyrus) diesem anschließt [11, 61, 60]. Es wird angenommen, dass hier vor allem die auditorischen, sprachlichen Signale analysiert werden. Dieses Cortexgebiet ist bei 75 % der Bevölkerung auf der linken Seite größer als auf der rechten und bei 90% der Menschen zeigt sich eine linkshirnige Sprachdominanz. Diese linkshemisphärische Sprachdominanz ist durch zahlreiche funktionelle Studien belegt worden [12, 13, 49, 14, 96, 97].

Heute geht man davon aus, dass in erster Linie die Gebiete im linken Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medius sowie dem dazwischenliegenden Sulcus temporalis superior für das Verständnis von Sprache von Bedeutung sind. In verschiedenen Studien mit PET und fMRI [69, 105, 117, 133] konnte gezeigt werden, daß die (passive) Wahrnehmung von Sprache, oder auch nur von einzelnen Silben, diese Strukturen in der linken Hemisphäre signifikant stärker aktivierte als auf der rechten. Nach dem "Dorsal-Ventral"-Modell von Binder [14] dehnt sich die Aktivierung nach ventral aus, also in Richtung des Gyrus temporalis medius, wenn die Verbalität der auditiven Stimuli zunimmt. Gleichzeitig konnte Scott [105] finden, dass sich dabei auch die Aktivierung von posterior nach anterior ausdehnt, sich also vom hinteren Anteil des Temporallappens zum vorderen Anteil erstreckt. Dies steht in Einklang mit einer Studie [114, 117], bei der die passive Wahrnehmung von verbalen und nicht verbalen Stimuli untersucht wurde (die Pilot-Studie dazu ist Teil dieser Arbeit (Kap. 3.8)). Es konnte gezeigt werden, dass bei der Wahrnehmung komplexer, benennbarer Geräusche (Tierstimmen und Musikinstrumente) der posteriore Teil des Sulcus temporalis superior in besonderem Maße reagiert, bei der Wahrnehmung von Sprache zusätzlich auch mittlere Anteile dieses Sulcus aktiviert wurden.

In einer Studie mit rein sprachlichen Stimuli [116], bestehend aus realen Wörtern, Pseudowörtern (das sind phonologisch gut aussprechbare Wörter ohne Bedeutung) und Nichtwörtern (das sind fremdartig klingende sprachliche Laute), konnte demonstriert werden, dass das Hören phonologisch korrekter Pseudowörter gegenüber den Nichtwörtern zu einer signifikanten Links-Lateralisierung im Gyrus temporalis superior (GTs) und Sulcus temporalis superior (STs) führte.

Insgesamt zeigen diese Studien, dass die auditive Wahrnehmung von Sprache, verglichen mit nicht verbalen Stimuli, zu einer Links-Lateralisierung im Temporallappen führt. Bemerkenswert ist, dass diese Lateralisierung bereits bei der passiven Wahrnehmung nachweisbar ist. Einige Studie zeigen darüber hinaus, dass die nicht-verbalen auditiven Stimuli in der Regel zu einer Mehraktivierung in der rechten Hemisphäre führen [117, 125].

1.4.4 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit, so wie man sie im alltäglichen Sprachgebrauch verwendet, ist keine einheitliche Funktion. Vielmehr müssen die Aufmerksamkeitsprozesse in verschiedene Komponenten aufgeteilt werden [94, 122], denen durch die Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung auch, zum Teil sehr unterschiedliche, Netzwerke zugeordnet werden können. An erster Stelle ist die *Alertness* zu nennen, die sich als "allgemeine Wachheit" beschreiben läßt. Darunter ist die für den Alltag notwendige allgemeine Aufmerksamkeit zu verstehen, die einer über den Tagesverlauf schwankenden Intensität unterliegt. Diese Aufmerksamkeitsfunktion läßt sich noch feiner differenzieren in die *tonische Alertness*, welche die allgemeine Wachheit beschreibt und die *phasische Alertness*, die eine, aufgrund eines Ereignisses, kurzfristig gesteigerte Aufmerksamkeitsaktivierung beschreibt.

Unter der *selektiven* oder *fokussierten Aufmerksamkeit* wird eine Modulation der Aufmerksamkeit verstanden, die nur auf eine entsprechende Reizkonstellation hin reagiert und andere Ereignisse nicht beachtet. Ist diese selektive Aufmerksamkeit für einen sehr langen Zeitraum erforderlich, so wird diese als *Daueraufmerksamkeit* oder *Vigilanz* beschrieben. Unter der *Vigilanz* wird dabei die Daueraufmerksamkeit unter sehr monotonen Bedingungen mit wenigen Reizen verstanden. Die *geteilte Aufmerksamkeit* ist letztlich eine erweiterte Form der selektiven Aufmerksamkeit, bei der nicht nur auf eine bestimmte Reizkonstellation geachtet werden muß, sondern simultan auf zwei oder mehrere verschiedene Reizquellen, z.B. bestimmte visu-

elle und auditorische Reizmuster.

Die folgende Tabelle 1.2 [122] gibt einen Überblick über die angesprochenen Aufmerksamkeitsprozesse und ihre funktionellen, neuroanatomischen Netzwerke.

Tabelle 1.2: Aufstellung verschiedener Aufmerksamkeitsprozesse und ihrer anatomischen Lokalisationen [122].

| Dimension | Bereich | Netzwerk |
|--------------|---|---|
| Intensität | Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness) (intrinsisch, tonisch, phasisch) | Hirnstammanteil der Formation Reticularis, insbesondere noradrenerge Kerngebiete, dorsolateraler präfrontaler und inferiorer parietaler Cortex der rechten Hemisphäre, intralaminare und retikuläre Thalamuskern, anteriorer Anteil des Gyrus Cinguli |
| | Daueraufmerksamkeit, Vigilanz | Inferiorer frontaler Cortex insbesondere der linken Hemisphäre, fronto-thalamische Verbindungen zum Nucleus Reticularis des Thalamus, anteriores Cingulum |
| | Selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit | Inferiorer Parietalcortex (disengage), Colliculus Superiores (shift), posterior-lateraler Thalamus, insbesondere Pulvinar (engage) |
| Selektivität | Visuell-räumliche selektive Aufmerksamkeit, Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus | Präfrontaler Cortex (bilateral), vordere Abschnitte des Cingulums |
| | Geteilte Aufmerksamkeit | |

Als ein Beispiel für ein funktionelles, neuroanatomisches Aufmerksamkeitsnetzwerk ist das der (*intrinsischen*) *Alertness* zu nennen, das im Rahmen einer PET-Studie untersucht wurde [121]. Fünfzehn gesunden Probanden wurden unter drei Bedingungen untersucht:

- **Ruhebedingung:** kein visueller Reiz, keine motorische Reaktion
- **Sensomotorische Kontrolle:** Präsentation eines flackernden Kreises und periodisches, aber selbst generiertes Drücken der Reaktionstaste
- **(Intrinsische) Alertness:** Betrachtung des Fixationspunktes mit möglichst schnellem Tastendruck, sobald dort ein Kreis erscheint.

Das Netzwerk, das beim Vergleich der Alertnessbedingung mit der sensomotorischen Kontrollaufgabe aktiviert wurde und in Abb. 1.14 dargestellt ist, zeigte eine fast ausschließliche Lateralisierung nach rechts. Ein erhöhter Blutfluß wurde bei diesem Vergleich im frontalen Cortex, anterioren Cingulum, inferioren parietalen Cortex, dem rechten Thalamus sowie im Hirnstamm gemessen.

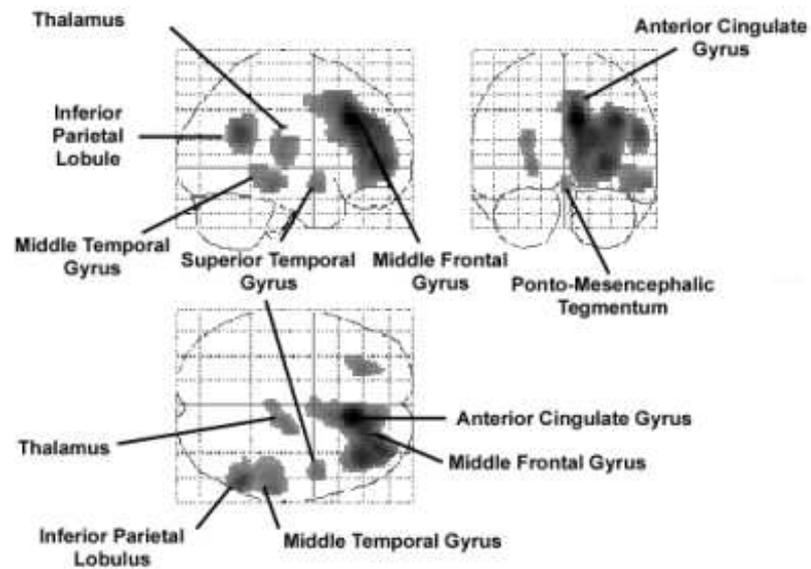


Abbildung 1.14: PET-Studie zur Aufmerksamkeit: Die Projektion zeigt die in der Aufmerksamkeitsaufgabe gegenüber der Kontrollbedingung signifikant stärker aktivierten Hirnregionen [121].

Kapitel 2

Methoden

2.1 Aufbau eines fMRI-Experiments

Dieses Kapitel umreißt kurz die wichtigsten Aspekte, die bei der Planung und Durchführung einer fMRI-Studie von Bedeutung sind.

2.1.1 Präsentation der Aufgaben im MR

Ein methodisches Problem in der Anwendung der Kernspintomographie zur Detektion von neuronaler Aktivität ist die geeignete Darbietung der Stimuli sowie die Aufzeichnung der Probandenreaktionen. Verschiedene Aspekte sind hierbei zu berücksichtigen. Zum einen ist die Darbietung von visuellen Reizen sehr beeinträchtigt, da das Gesichtsfeld durch die Röhre, in der der Proband oder Patient liegt, sehr eingeschränkt ist. Dennoch werden meistens die visuellen Stimuli auf eine Mattscheibe auf oder vor der Kopfspule projiziert. Der Proband sieht den Stimulus über einen auf der Kopfspule montierten Spiegel. Dabei ist im Wesentlichen zu beachten, dass der Projektor, der in der Regel ebenfalls im Scannerraum steht, durch sein eigenes HF-Feld, verursacht durch die Lüfter, Elektronik etc., keine zu großen Beeinträchtigungen des MR-Signals bewirken darf. Eine andere Methode ist die Projektion der Stimuli über Glasfaserbündel direkt auf eine Optik, die über den Augen des Probanden in der Kopfspule montiert ist. Dieses System benötigt jedoch eine zum Teil aufwendige und individuelle Justierung.

In den hier beschriebenen Studien kamen verschiedene visuelle Darbietungsmethoden zum Einsatz, die im einzelnen in den jeweiligen Kapiteln vorgestellt werden. Für die Präsentation von akustischen Stimuli sind ebenfalls einige Punkte zu beachten. Zum einen wird die auditorische Präsentation durch die sehr lauten Scannergeräusche überlagert, zum anderen enthalten handelsübliche Kopfhörer zu viele Metallteile. Diese werden sowohl vom Magnetfeld des Scanners angezogen bzw. beeinflussen das zu messende MR-Signal. Abhilfe verschaffen hier zum einen Kopfhörer mit Luftleitung, bei denen der Schallgeber außerhalb der Scannerröhre steht, andererseits piezoelektrische Kopfhörer, die kein Metall enthalten. Wieder andere Systeme nutzen das Magnetfeld des Scanners, das den sonst üblichen Magneten in normalen Lautsprechern ersetzt. In den hier vorgestellten Studien wurden jedoch nur Luftleiter- oder piezoelektrische Kopfhörer verwendet.

Das Magnetfeld des Scanners sowie das auf elektromagnetische Störeinflüsse sehr sensible MR-Meßsignal verhinderten auch den Einsatz normaler Reaktionstasten. Diese enthalten in der Regel Metallteile, die vom Scanner angezogen würden. Abhilfe schaffen hier Tastensysteme, die mit Lichtleitern betrieben werden, deren Lichtsignale erst außerhalb des Scannerraums in

elektrische Signale umgewandelt werden. Für diese Arbeit konnte ein Lichtleiter-Tastenpaar verwendet werden, das im Forschungszentrum Jülich gebaut worden ist.

Es gibt derzeit eine Vielzahl kommerzieller Lösungsansätze und Produktpakete, die mittlerweile beispielsweise MR-taugliche Blickbewegungsmeßgeräte, EEG-Ableitungssysteme, Reaktionstasten für komplexere Aufgabenstellungen, etc. enthalten.

Des weiteren können in den MR-Bildern Artefakte entstehen, wenn die Zuleitungen zum Projektor oder den Kopfhörern so verlegt sind, dass sie Leiterschleifen bilden. Zuleitungen, die in den Scannerraum führen, können zudem weitere Störfrequenzen von außen in den Scannerraum einstrahlen. Dieses Problem kann durch *Optolinks* reduziert werden. Dabei werden die Signale für Kopfhörer, Projektor etc. über Lichtleiter in den Scannerraum übertragen und erst dort wieder in elektrische Signale umgewandelt. Dieses System stand allerdings in der Zeit, in der die Studien durchgeführt wurden, in Jülich noch nicht zur Verfügung. Deshalb wurden die Kabel so verlegt, dass sie keine Schleifen bildeten und sich nicht mit anderen Leitungen überkreuzten.

Die Steuerung der meisten Experimente erfolgte über **ERTS**-Programme (**E**xperimental **R**un **T**ime **S**ystem) [34]. **ERTS** ist eine Programmiersprache, die es erlaubt, psychologische Experimente zu erstellen, die eine genaue zeitliche Aufzeichnung erfordern. Diese auf *DOS*-Basis ablaufenden Programme lassen neben der Aufzeichnung der Probandenreaktion auch eine einfache Steuerung über *Trigger*-Signale des Scanners zu, der jeweils zu Beginn einer neuen EPI-(Volumen-)Aufnahme einen Impuls sendet. Diese externe Steuerung ermöglichte, dass jedem Probanden das Paradigma in identischer Zeitabfolge präsentiert wurde, hinsichtlich des zeitlichen Verhältnisses zwischen Präsentation des Reizes und der EPI-Aufnahmen. Dies kann nicht gewährleistet werden, wenn zwar Experiment und Scanner zeitgleich gestartet werden, in der Untersuchungsphase aber kein weiterer zeitlicher Abgleich erfolgt. Da die effektive Zeit, die der Scanner für eine Volumenaufnahme benötigt, kleinen Variationen unterworfen sein kann, würde die Präsentation mit der Zeit ungenau werden. Zwei Studien (s.Kap. 3.3, 3.4) wurden mit dem im Forschungszentrum Jülich entstandenen Programm "*DrJancke*" durchgeführt, das ebenfalls vom MR-Scanner gesteuert wurde. Dieses Programm erlaubte die Darbietung eines 1000Hz Tones und konnte zudem eine mit roten LEDs besetzte Brille ansteuern.

2.1.2 Zeitlicher Ablauf der Studien

Das Blockdesign

Das Versuchsdesign, das vor allem in den ersten Jahren der funktionellen Kernspintomographie Verwendung fand, war das Blockdesign. Bei dieser Art von Experimenten wird dem Probanden über eine längere Periode von mehreren Sekunden eine ganze Serie von vergleichbaren Stimuli präsentiert, während ständig EPI-Volumen akquiriert werden (s. Abb. 2.1). Die aufgenommene Zeitreihe (*Session*) wird in der Auswertung im einfachsten Fall mit einer Rechteckfunktion korreliert. Dabei ist zu beachten, dass die detektierte Signaländerung erst mit einem zeitlichen Verzug von 3-6 Sekunden auftritt. Das in dieser Arbeit verwendete Softwarepaket zur Auswertung funktioneller Bilddaten (SPM: **S**tatistical **P**arametric **M**apping) [40, 42, 43, 45, 134, 118] berücksichtigt dies bereits. Neben der zeitlichen Verzögerung des Anstiegs und Abfalls des Signals ist ferner bekannt, daß sich bei gleichbleibender kognitiver Anforderung der Blutfluß bzw. die neuronale Aktivität nicht weiter erhöht, sondern sich ebenfalls auf einem gleichbleibenden Niveau einfindet. Die Analyse einer Blockdesign-Studie kann daher im einfachsten Fall durch eine Rechteckfunktion parametrisiert werden, die gegenüber der Stimulus-Präsentation um 3-6 Sekunden verschoben ist.

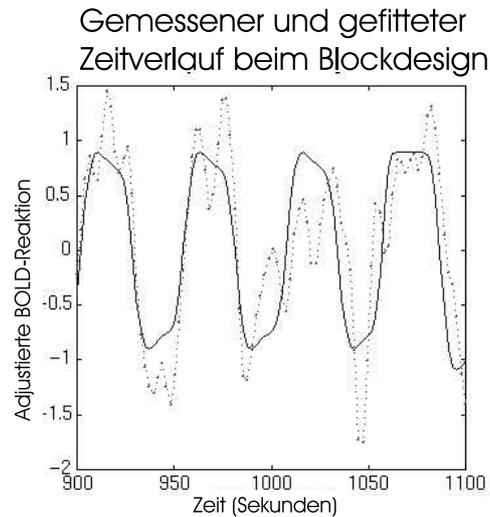


Abbildung 2.1: **Schematische Darstellung eines Blockdesigns und des gemessenen Zeitverlaufs:** Dargestellt ist der zeitliche Verlauf des gemessenen und gefilterten BOLD-Signals (gepunktete Linie) und der von SPM gefittete Zeitverlauf (durchgezogene Linie) aus einem signifikant aktivierten Voxel.

Problematisch ist bei dieser Art der Präsentation der Gewöhnungseffekt, der je nach Aufgabenstellung bei den Probanden eintreten kann. Dadurch kommt es zu einem Signalverlauf, der mit der Zeit abfällt. Dies ist durch den psychologischen Effekt der Gewöhnung, bzw. des Erlernens der Aufgabe und Anwendung spezieller Lösungsstrategien zu erklären. Andererseits findet auch physiologisch eine Habituation statt, d.h. durch einen gesunkenen regionalen Blutfluß verringert sich auch das BOLD-Signal.

Event-Related-Design

Durch die Entwicklung von schnelleren Aufnahmetechniken in der funktionellen Kernspintomographie und dem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Physiologie, die bei dieser Aufnahmetechnik detektiert wird, können nun auch Paradigmen gestaltet werden, die man bereits aus der EEG- und MEG-Technik kennt. Hier wird die Reaktion des Gehirns auf zeitlich weit getrennte einzelne kurze Stimuli gemessen, in der EEG-Technik als **ERP** (Event-Related-Potentiale) bekannt. In der Auswertung solcher ERP-Daten werden die Zeitverläufe mehrerer Stimuli der gleichen Art gemittelt, die dann eine spezifische Antwort auf den Stimulus dieses Typs wiedergeben. In der fMRI-Technik wird genau dieses Vorgehen wieder verwendet, wenngleich mit einer geringeren zeitlichen Auflösung als beim EEG. Um eine genügende Zahl an Datenpunkten auf der Zeitreihe zu erhalten, werden verschiedene Methoden verwendet, die auch kombiniert werden können. Es gibt zwei konkurrierende Ansätze hinsichtlich der zeitlichen Relation zwischen der Datenakquisition und der Stimulierung. Einer der Ansätze ist, den Stimulus in immer festen Zeitabständen ($ISI = \text{Interstimulus-Intervall}$), die ein ganzzahliges Vielfaches der TR-Zeit sind, darzubieten. Dies führt dazu, dass die effektive Zeitauflösung der TR-Zeit entspricht. Die aufgenommene Zeitreihe besitzt somit nicht viele Datenpunkte, hat aber andererseits für diese Datenpunkte viele Meßwiederholungen. Alternativ dazu werden auch Variationen der Interstimulus-Intervalle verwendet. Dabei wird das zeitliche Verhältnis zwischen Meßbeginn eines neuen EPI-Volumens und der Darbietung des nächsten Stimulus variiert. Das BOLD-Signal wird also von einer Darbietung zur nächsten an jeweils verschiedenen Zeitpunkten gemessen, was die effektive Zeitauflösung erhöht. Bei dieser Methode setzt sich der gemessene Zeitverlauf aus vielen Datenpunkten zusammen, die aber bei limitier-

Gemessener und gefitteter Zeitverlauf beim Event-Related-Design

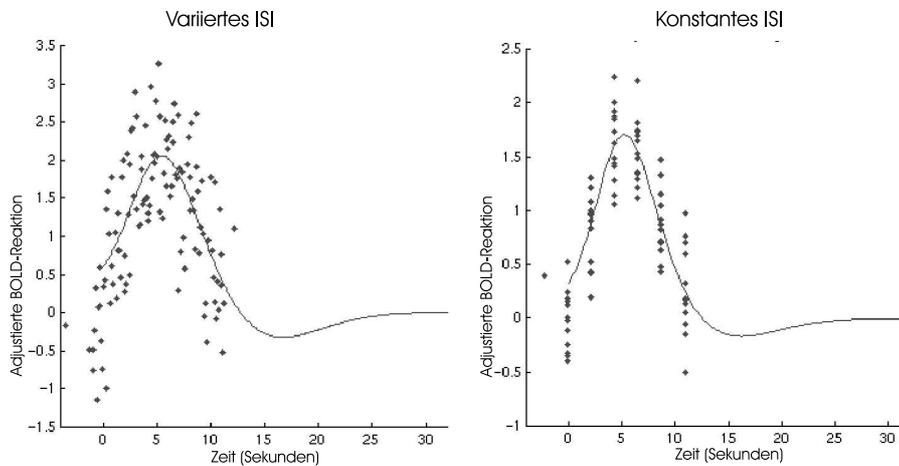


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung eines gemessenen (Punkte) und hypothetischen Zeitverlaufs (Linie):

links: Variiertes ISI mit einer Zeitauflösung von 100ms

rechts: Festes Interstimulus-Intervall von 7 TR-Zeiten.

Es ist zu sehen, dass mit den variierten ISIs (kein Vielfaches der TR-Zeit) eine hohe zeitliche Auflösung erreicht werden kann, aber nur wenige Meßwiederholungen pro Zeitpunkt vorliegen. Das feste Interstimulus-Intervall von mehreren TR-Zeiten führt dagegen zu einer geringeren zeitlichen Auflösung, besitzt dafür aber viele Meßwiederholungen pro Zeitpunkt.

ter Meßzeit nicht viele Meßwiederholungen besitzen. Eine solche Limitierung ist, neben der Berücksichtigung der Probandenbelastung, oft auch durch den MR-Scanner selbst gegeben, da die Steuerungssoftware bei älteren Geräten oder Software-Versionen nur eine begrenzte Anzahl an EPI-Aufnahmen verwalten kann. Die Abbildung 2.2 zeigt einen prinzipiellen Vergleich zwischen den beiden Methoden.

Die Wahl des Interstimulus-Intervalls wird derzeit noch viel diskutiert und hängt auch sehr von der Aufgabenstellung ab. Werden in einer Studie verschiedene Arten von Stimuli verwendet, die unterschiedliche neuropsychologische Aspekte ansprechen sollen, so läßt sich dies mit kurzen ISIs verwirklichen, die zu einer deutlich höheren Wiederholungsrate der einzelnen Bedingungen führen. Es wird hierbei mit ISIs gearbeitet, die im Bereich von 1-2 Sekunden liegen können. In manchen Arbeitsgruppen werden sogar noch kürzere Zeiten verwendet [26]. Dies setzt jedoch eine gute Kenntnis der physiologischen Effekte voraus, da ein lineares Verhalten in diesen Zeitbereichen nicht mehr gewährleistet ist [71]. Eine so konstruierte Studie hat eine hohe Effektivität, wenn auf einen Differenz-Kontrast zwischen verschiedenen Bedingungen hin getestet werden soll [46]. Die Effektivität läßt sich noch durch die zusätzliche Einführung von *Nullevents* steigern, wie sie für solche stochastischen Designs sinnvoll sind. *Nullevents* sind, wie der Name vermuten läßt, eine Auslassung der Stimulation zu diesem Zeitpunkt. Betrachtet man den Zeitverlauf einer aktivierten Region in einer solchen Studie, so führen die kurzen Interstimulus-Intervalle zu einem sehr konstanten Aktivierungsniveau mit leichten Variationen, bedingt durch die gewünschten Unterschiede zwischen den verschiedenen Aufgaben. Werden *Nullevents* mit ins Design aufgenommen, ändert sich der Zeitverlauf, so dass die Varianz, ausgehend von einer konstanten Aktivierung, erhöht wird. Durch eine entsprechende Berücksichtigung in der Designmatrix (sie enthält im SPM alle Informationen des experimentellen Studienablaufs (s.Kap. 2.3)) läßt sich deren "Varianzaufklärung" deutlich verbessern und die Effektivität, d.h. die Signifikanz der Unterschiede zwischen den untersuch-

ten Aufgaben erhöht sich. Anders sieht es aus, wenn auf gemeinsame Aspekte verschiedener Aufgaben getestet werden soll, bzw. nur eine einzige Aufgabe verwendet wird. Hier sind lange Interstimulus-Intervalle sinnvoll, um möglichst viele Datenpunkte der hämodynamischen Antwortfunktion zu erfassen. Das Argument ist auch hier das gleiche. Ausgehend von einer Referenzbedingung ohne Stimulation kann eine Designmatrix die beobachteten Abweichungen besser modulieren, wenn viele Datenpunkte dieser Abweichung erfasst werden, wie dies bei langen ISIs der Fall ist. Hier läßt sich die Effektivität erhöhen, indem die ISIs keine ganzzahligen Vielfachen der TR-Zeit sind, also verschiedene Zeitdatenpunkte der Antwortfunktion pro Event aufgenommen werden.

Vergleich Blockdesign und Event-Related-Design

Einige Studien, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, beinhalten beide Designtypen. Ein statistischer Vergleich innerhalb des SPM mittels Differenz-Kontrasten ist allerdings nicht möglich bzw. sinnvoll. Der Grund liegt in der sehr unterschiedlichen Effektivität der beiden Designtypen [46]. Ein Blockdesign hat eine deutlich höhere Varianzaufklärung als ein Event-Related-Design. Der verbleibende Standardfehler ist damit auf verschiedenen Niveaus, und damit sind auch im allgemeinen die t-Werte unterschiedlich. Eine Modulation beider Designtypen innerhalb einer Designmatrix ist jedoch im SPM99 möglich und auch in den Studien, die beide Designs enthielt, so durchgeführt worden. Eine vergleichende Beschreibung der beiden Designs beschränkt sich damit nur auf die statistischen Ergebnisse wie t-Werte, Clustergröße etc. Ein statistischer Vergleich zwischen diesen beiden fMRI-Designtypen innerhalb des SPMs ist nicht sinnvoll. Würde ein Differenz-Kontrast zwischen den beiden Designtypen berechnet, so würde dieser vom signifikanteren Blockdesign dominiert. Ein inhaltlicher Vergleich der beiden Designtypen ist daher nur deskriptiv möglich.

2.2 Durchführung der Studien

Die Studien, in denen die Reproduzierbarkeit der fMRI-Methode analysiert wurden, waren aufeinander aufbauend gestaltet worden. Dahinter stand die Idee, Aspekte aus der einen Studie in gleicher oder auch veränderter Form in der nächsten Studie erneut aufzunehmen. Dafür sprachen mehrere Gründe. Zum einen konnten die einzelnen Studien dadurch auf eine Stunde Meßzeit begrenzt werden. Dies ist im Rahmen dieser Studie ein nicht zu unterschätzender Gesichtspunkt, denn wie noch gezeigt werden wird, ist der Aufmerksamkeits- und Motivationseffekt in den Daten ein sehr wichtiger Faktor. Studien, die den Probanden zu sehr beanspruchen, letzten Endes auch langweilen können, sind sicher keine Experimente, von denen eine gute Reproduzierbarkeit zu erwarten ist. Daher war das erste Ziel aller Studien, die Paradigmen so zu gestalten, dass dieses gesetzte Limit von einer Stunde nicht überschritten wurde. Bedenkt man eine mögliche spätere Anwendung dieser Methode zur routinemäßigen Patientenuntersuchung, so ist schon von diesem Gesichtspunkt aus eine Begrenzung der gesamten Untersuchungszeit wünschenswert.

Die Studien waren des weiteren so gestaffelt, dass zunächst in "passiven" Studien nur die visuelle und auditorische Wahrnehmung untersucht wurden. "Passiv" bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Proband keine konkrete Aufgabenstellung erhielt. Er wurde instruiert, auf die Darbietung zu achten; weitere Reaktionen waren hingegen nicht gefordert. Von diesen Basis-Studien ausgehend wurden in den weiteren Studien auch höhere kognitive Funktionen angesprochen, hier vor allem Aufmerksamkeits- und Sprachprozesse. Ein Hauptaspekt war dabei, die Veränderung von Aktivierungsstärken und der Reproduzierbarkeit in Abhängigkeit

von unterschiedlichen Aufmerksamkeitszuständen zu untersuchen. Da bei klinischen Untersuchungen prinzipiell auch Patienten untersucht werden sollen, die möglicherweise nur schwer zur aktiven Mitarbeit zu motivieren sind, muß ein klinisch nutzbares Paradigma auch bei schwacher Aufmerksamkeitsleistung bereits zu reliablen Aktivierungen führen. In diesem Zusammenhang ist sowohl die Reliabilitätsuntersuchung der passiven Studien interessant als auch die Abhängigkeit zwischen Aufmerksamkeitsanforderung und Reliabilität.

Die folgende Übersicht stellt die durchgeführten Studien kurz vor; eine eingehendere Behandlung der einzelnen Paradigmen und Untersuchungsergebnisse erfolgt in den nachfolgenden Kapiteln.

1. Eine Studie zur passiven visuellen Wahrnehmung eines Hell-Dunkel-Kontrastes. Zur Anwendung kamen ein Blockdesign und ein Event-Related-Design (s. Kap. 3.2), um neben der visuellen Wahrnehmung auch die beiden Versuchdesigns zu testen.
2. Eine Studie zur passiven auditorischen Wahrnehmung eines 1000Hz Tones. Hier kamen ebenfalls ein Blockdesign und ein Event-Related-Design zur Anwendung (s. Kap. 3.3).
3. Eine audio-visuelle Studie, in der die zeitlichen Relationen zwischen einem auditorischen und einem visuellen Reiz variiert wurden, um die gegenseitige Beeinflussung der beiden Stimuli zu untersuchen (s. Kap. 3.4).
4. Eine auditorische Studie zur Silbenverarbeitung unter verschiedenen Aufmerksamkeitszuständen (s. Kap. 3.5). Der Proband sollte seine Aufmerksamkeit unterschiedlich stark auf die Darbietung der Silben fokussieren. In einer Bedingung sollten die dargebotenen Stimuli nicht beachten werden, in einer anderen Aufgabe sollte der Proband aufmerksam zuhören und in der dritten Aufgabenstellung sollte er auf eine bestimmte Zielsilbe achten. Zur Anwendung kam sowohl das Blockdesign als auch das Event-Related-Design.
5. Eine visuelle Studie zur Silbenverarbeitung unter verschiedenen Aufmerksamkeitszuständen (s. Kap. 3.6). Die Aufgabenstellungen (Blockdesign und Event-Related-Design) waren identisch mit der auditorischen Variante dieses Versuches. In einer vierten Aufgabe, die nur im Event-Related-Design durchgeführt wurde, sollten die Probanden die Silben nach der Darbietung einmal innerlich nachsprechen.
6. Eine weitere visuelle Studie, bei der die aufmerksamkeits-modulierte Wahrnehmung eines extremen visuellen Reizes untersucht werden sollte (s. Kap. 3.7). Die visuelle Präsentation bestand aus einem flackernden Schachbrettmuster, in dessen Zentrum unterschiedliche Buchstaben zu sehen waren. Ebenso wie in den beiden vorherigen Studien sollten auch hier mit unterschiedlicher Aufmerksamkeitsfokussierung die Stimuli bearbeitet werden.
7. Eine auditive Studie zur Wahrnehmung von verbalen und nicht verbalen Stimuli. (s. Kap. 3.8). In dieser Event-Related-Studie hatten die Probanden die Aufgabe, eine visuelle Reaktionsaufgabe durchzuführen, während ihnen verbale und nicht verbale Stimuli über Kopfhörer präsentiert wurden. Es gab drei Arten von Stimuli: reine Sinustöne, benennbare Geräusche von Tieren und Musikinstrumenten und ein- und zweisilbige Wörter.

2.2.1 Die Wahl der Probanden

Abgesehen von der ersten und vorletzten Studie, nahmen an allen Untersuchungen jeweils sechs Probanden teil. Alle untersuchten Probanden waren rechtshändig. Es wurden jeweils zwei Untersuchungen durchgeführt, wobei die Wiederholungsmessungen in Abständen von einem Tag bis zu 4 Wochen erfolgten. Ein Großteil der Probanden waren Mitarbeiter des Institutes für Medizin (Forschungszentrum Jülich) oder Personen, die mit einer fMRI-Untersuchung bereits vertraut waren. Die übrigen Versuchspersonen waren die im psychologischen Sprachgebrauch 'naiv' genannten Probanden, also Personen, die zum erstenmal an einer solchen Studie teilnahmen. Letztere können gerade bei diese Art einer neurowissenschaftlichen Untersuchung ein Problem darstellen, denn Personen, die das Verfahren schon kennen, sind im Scanner wesentlich ruhiger und entspannter als Probanden, die zum erstenmal in einer solchen Röhre liegen. Durch intensiven Sprechkontakt durch die Gegensprechanlage wurde daher versucht, die Untersuchung so angenehm wie möglich zu machen. Damit kein Gefühl von Platzangst aufkommt, wurde der Raum nie komplett abgedunkelt. Gesucht wurden die Probanden über Aushänge in den Hörsaalgebäuden und Instituten der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (RWTH-Aachen). Dies sollte die Probanden auf einen Personenkreis beschränken, der ein Grundinteresse an wissenschaftlichen Studien hat und von dem daher eine gute Kooperativität zu erwarten war. Die Zahl der Probanden, die ausschließlich wegen der Probandenvergütung von 25.-DM pro Stunde plus Fahrtkosten gekommen waren, sollte auf diese Weise möglichst klein gehalten werden. Um einen Überblick über die Interessen- und Motivationslage der Probanden zu erhalten, wurde den Probanden - ab der Studie zur Silbenverarbeitung - ein Fragebogen ausgehändigt, der neben einem Händigkeitstest eine aktuelle Selbsteinschätzung bezüglich Interesse, Müdigkeit etc. verlangte (s. Anhang C).

2.2.2 Ablauf einer Untersuchungseinheit

Der eigentliche Ablauf einer fMRI-Untersuchung ist relativ standardisiert. Nach der Ankunft des Probanden wurde ihm zunächst der Fragebogen, ein Aufklärungsbogen über die fMRI-Methode und der Probandenvertrag ausgehändigt. Nach deren Bearbeitung erfolgte bei den Probanden, die zum erstenmal an einer solchen Studie teilnahmen, eine kurze technische Beschreibung der fMRI-Methode, sowie für alle Probanden eine weitere mündliche Nachfrage nach Metallteilen in und am Körper. Vor dem Beginn der gesamten Untersuchungseinheit wurden die geforderten Aufgabenstellungen kurz erläutert und gegebenenfalls durch Beispielstimuli demonstriert. Bevor die jeweilige Messung startete, wurde durch die Gegensprechanlage des MR-Gerätes die nächste Aufgabe nochmal kurz beschrieben. An einem der beiden Untersuchungstage erfolgte vor den funktionellen Aufnahmen noch eine anatomische hochaufgelöste Aufnahme, die später eine genaue Lokalisierung der gefundenen Aktivitäten ermöglichen sollte und eine Basis für die im SPM durchgeführte räumliche Normalisierung bildete. Soweit es möglich war, wurde die Reihenfolge der einzelnen Aufgaben variiert, wobei aber nie mit der Aufgabenstellung begonnen wurde, bei der der Proband die dargebotenen Stimuli ignorieren sollte (Studien 4,5 und 6). Diese Aufgabenstellung war nur sinnvoll, wenn schon eine prinzipielle Kenntnis des Ablaufes und des Stimulusmaterials vorlag. Der genaue Ablauf und die Schichtführung in Form von 'Screenshots' wurden im Protokollbuch dokumentiert. Die 16 Schichten wurden bei allen Untersuchungen parallel zur AC-PC-Linie gelegt (s. Kap. 1.4.1) und entsprechend verschoben, um die zu untersuchenden Hirnareale im Aufnahmebereich zu haben. Dies waren in der Regel der primäre visuelle und auditive Cortex. Bei einer AC-PC-parallelen Schichtführung konnte dies mit Voxelgrößen von

$3.125 \times 3.125 \times 4.4\text{mm}^3$ erreicht werden, lediglich in der vorletzten Studie wurde eine Schichtdicke von 5.5mm gewählt, um auch mehr frontale und parietale Areale einzuschließen. Um eine möglichst genaue Übereinstimmung in der Schichtführung an den beiden Untersuchungstagen zu erhalten, erfolgte die Positionierung der Schichten in der zweiten Messung anhand der Screenshots von der ersten Untersuchung. Abbildung 2.3 zeigt einen solchen Screenshot. Da in einer SPM-Analyse nur die Regionen analysiert werden, die in allen Datensätzen vorhanden sind, war es sehr wesentlich, eine möglichst große Übereinstimmung der aufgenommenen anatomischen Strukturen sowohl an den beiden Meßtagen als auch zwischen den verschiedenen Probanden zu erzielen.

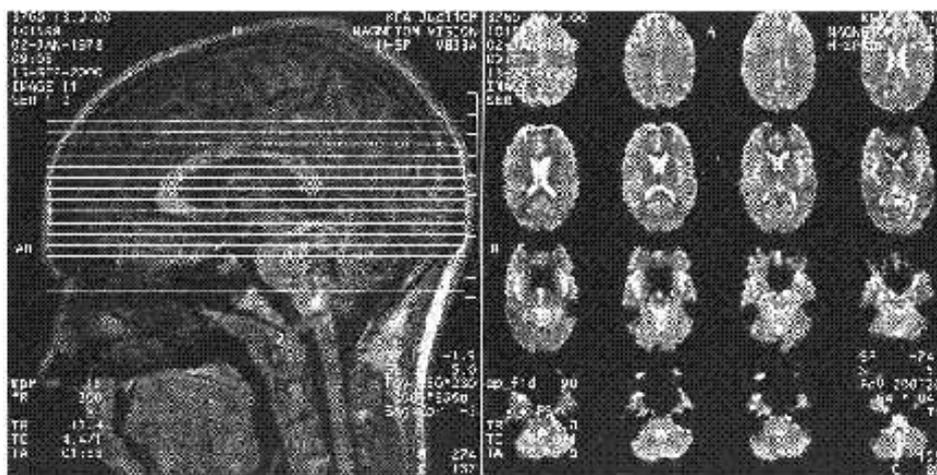


Abbildung 2.3: **Abbildung eines Screenshots von der MR-Konsole:** Anhand dieser Dokumentation vom ersten Meßtag konnte die Schichtführung am zweiten Untersuchungstag gewählt werden, um eine möglichst gut Übereinstimmung in der Schichtführung zu erhalten.

In den ersten sechs Studien war einheitlich eine TR-Zeit von 2.2 Sekunden gewählt worden. Die Anzahl der Bilder pro Durchgang variierte dagegen zwischen den Studien, teilweise auch innerhalb der Studien, wenn diese auch einen Vergleich zwischen Event-Related-Design und Blockdesign beinhalteten. Die letzte Studie wurde, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine neuere und schnellere MR-Sequenz vorlag, mit 24 Schichten und einer TR-Zeit von 2.5 Sekunden aufgenommen.

2.3 Auswertung von funktionellen Bilddaten

In den letzten Kapiteln wurde ein Überblick über die physikalischen und technischen Voraussetzungen für die funktionelle Bildgebung gegeben. In den folgenden Abschnitten wird nun die statistische Auswertung der gewonnenen Bilddaten thematisiert.

Grundlage hierfür bildet das Programmpaket SPM *Statistical Parametric Mapping* [40, 42, 43, 45, 134, 118]. Dabei spielt es zunächst keine Rolle, ob die Daten mittels der Positronen-Emissions-Tomographie oder über die funktionelle Kernspintomographie gewonnen wurden. In beiden Fällen ist die Vorverarbeitung der Daten und die statistische Auswertung identisch. Die Statistik beruht auf der Anwendung des *Allgemeinen Linearen Modells* (Kap. 2.3.2) und wird durch Einführung spezieller Parameter, Filter oder Modulationen entsprechend für PET und fMRI angepaßt.

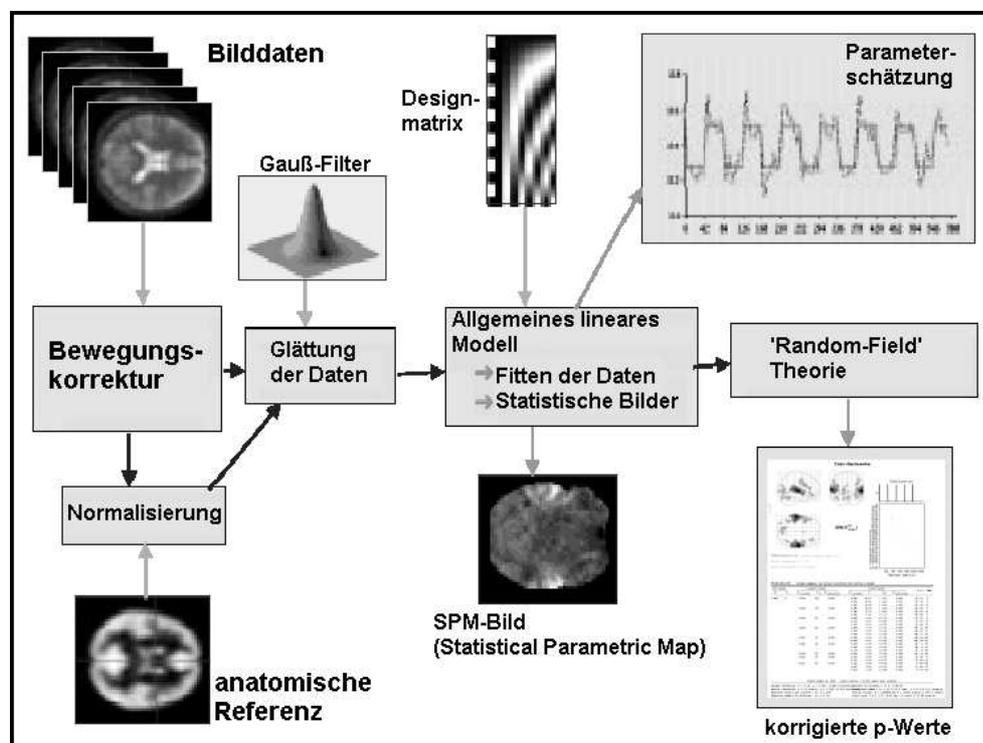


Abbildung 2.4: **Auswertung mit SPM:** Die Abbildung gibt einen Überblick über die einzelnen Arbeitsschritte von der Bildaufnahme bis zur statistischen Auswertung mit SPM.

Die Vorgehensweise, einschließlich der Vorverarbeitung der Daten, ist in Abbildung 2.4 dargestellt. Nach der Datenaufnahme und Konvertierung in das *Analyze - Format* [3] erfolgen zunächst einige Bearbeitungsschritten, die Korrekturen an den Datensätzen vornehmen. So sollte die Kopfbewegung der Probanden während der PET- oder fMRI-Untersuchung korrigiert werden, bei fMRI-Studien mit einem Event-Related-Design ist zusätzlich die Akquisitionszeit der einzelnen EPI-Volumen zu berücksichtigen (Kap. 2.3.1). Eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Probanden wird erreicht, indem die Daten räumlich normalisiert (Kap. 2.3.1) werden. Dabei wird die individuelle Anatomie an die eines bereits kartierten Referenzgehirnes angepaßt. Die statistische Auswertung kann so über mehrere Personen hinweg durchgeführt werden, und die gefundenen Aktivierungen lassen sich anhand eine Hirnatlasses beschreiben und darstellen. Im letzten Schritt vor der statistischen Auswertung werden die

Daten mit einem Gaußfilter geglättet, um das räumliche Rauschen und die - trotz räumlicher Normalisierung - verbliebenen Unterschiede in der Hirnanatomie zu verringern.

Nach diesen Vorverarbeitungsschritten erfolgt die eigentliche statistische Auswertung über das *Allgemeine Lineare Modell* (Kap. 2.3.2). Hier wird eine *Design-Matrix* erstellt, die alle Informationen über die durchgeführte Studie in parametrisierter Form enthält und als Grundlage für die weitere Auswertung dient.

2.3.1 Vorverarbeitung der Daten

Die Bilddatensätze enthalten zunächst noch einige Artefakte, die vor einer weiteren Bearbeitung korrigiert werden müssen. Dies ist für fMRI-Studien zum einen die zeitliche Korrektur der einzelnen Schichten in einem Datensatz, das sogenannte *Slice-Timing*, zum anderen die Bewegungskorrektur der PET- bzw. fMRI-Daten.

Das Slice Timing

Speziell bei fMRI-Studien mit nur kurz präsentierten, einzelnen Stimuli (*Event-Related-Design*), muß berücksichtigt werden, dass auch die Aufnahme eines EPI-Volumens eine gewisse Zeit benötigt. Im Endeffekt wird jede Schicht innerhalb dieses EPI-Volumens zu einem anderen Zeitpunkt aufgenommen. In der Regel beträgt dieser Zeitunterschied 100ms. Bei der Auswertung werden die einzelnen Datensätze jedoch so behandelt, als wäre der gesamte Volumendatensatz zu einem bestimmten Zeitpunkt t aufgenommen worden. Eine spezielle Behandlung der einzelnen Schichten ist hier nicht mehr vorgesehen.

Eine solche zeitliche Homogenisierung der Daten wird erreicht, indem der in den einzelnen Schichten aufgenommene Zeitverlauf, in Abhängigkeit von der Aufnahmesequenz und der zu wählenden Referenzschicht, zeitlich verschoben werden. Dazu wird jede Schicht fouriertransformiert und mit einer zusätzlichen Phase versehen. Die Phase richtet sich danach, zu welchem Zeitpunkt innerhalb der Meßsequenz eines Volumendatensatzes diese Schicht aufgenommen worden ist. Eine zeitliche Korrektur, die die Dauer einer Schichtaufnahme berücksichtigt, in der Regel 100ms oder weniger, wird hier allerdings vernachlässigt. Der auf diese Weise zeitlich verschobene Zeitverlauf wird danach wieder in den Ortsraum zurücktransformiert. Jeder Volumendatensatz repräsentiert so einen einheitlichen Aufnahmezeitpunkt.

Dieser einheitliche Zeitpunkt muß später bei der Erstellung der Designmatrix berücksichtigt werden, da SPM99 die Designmatrix auf einer feineren Zeitskala aufbaut und diese erst später wieder auf die gemessene Zeitaufösung reduziert. Per *Default* wird jede TR-Zeit in 16 *Time-Bins* aufgesplittet, um eine bessere Modulation der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF = **H**emodynamic **R**esponse **F**unction) zu erzielen. In der endgültigen Designmatrix wird dann ein *Time-Bin* als der gemessene verwendet, bezüglich dessen auch die SOA *Stimulus Onset Asynchrony* (Kap. 2.3.2) eingegeben werden müssen. In einem Event-Related-Design ist diese zusammen mit der Referenzschicht des Slice-Timings zu berücksichtigen.

Das Realignment

Die Qualität der Bilddaten hängt stark davon ab, inwieweit die Daten von Bewegungseffekten befreit sind. Eine gute Kopffixierung und eine gute Bewegungskorrektur der Bilder haben einen entscheidenden Einfluß auf die Lokalisation und Größe der Aktivierung. Die falsch positive Klassifizierung von Aktivierungen kann so reduziert werden, da diese oft auf paradigmeng-korrelierte Bewegungen zurückgeführt werden können. In einer Studie von Casey et.al. [22], in der Ergebnisse von vier Instituten verglichen wurden, konnte unter anderem

gezeigt werden, dass diejenigen Institute, die eine Fixierung mittels *Bite-Bar* benutzten, die kleineren Aktivierungscluster hatten. Es wurde daraus geschlossen, dass ein Teil der Aktivierungen, die in den anderen Instituten gefunden wurden, verbliebene Bewegungsartefakte waren, die zu einer scheinbaren Vergrößerung des Aktivierungsclusters geführt haben. Bei der Durchführung der Bewegungskorrektur mittels SPM99 genügt es, nur die Bewegungsparameter bestimmen zu lassen, ohne dabei neue Datensätze zu erzeugen. Dies vermeidet weitere Datenverluste durch die dafür notwendigen Interpolationen. Es reicht aus, die über den Algorithmus gefundenen Bewegungsschätzungen als entsprechende Matrix für jeden Datensatz zu speichern. Diese enthält die Informationen über Rotation und Translation des Datensatzes. In allen weiteren mit SPM durchgeführten Arbeitsschritten wird diese Matrix verwendet und damit eine optimale Bewegungskorrektur gewährleistet.

Räumliche Normalisierung

Die räumliche Normalisierung [41, 44, 6] ist in erster Linie bei Gruppenstudien notwendig, da hier über verschiedene Personen hinweg verglichen und gemittelt wird. Die mathematischen Ansätze, über die eine räumliche Normalisierung (auch Standardisierung genannt) am besten erfolgen kann, sind sehr vielfältig und einer ständigen Weiterentwicklung unterworfen. Das SPM99 benutzt eine Kombination aus affinen und nichtlinearen Transformationen über einen Satz an Basisfunktionen [6]. Bei der Normalisierung wird eine Transformation ermittelt, die das gegebene individuelle Gehirn mit einem, sich bereits in diesem Standardraum befindlichen Gehirn, bestmöglich zur Deckung bringt. Dazu stehen im SPM für die verschiedenen Aufnahmemodalitäten und MR-Sequenzen, entsprechende Vorlagen zur Verfügung. Diese orientieren sich alle an dem *MNI*-Gehirn [87].

Räumliche Glättung

Die Theorie der Gaußschen-Felder, die Teil der methodischen Grundlagen von SPM ist, setzt eine räumliche Glattheit ("smoothness") voraus. Als Konsequenz daraus sollte das räumliche Rauschen, welches die Daten noch beinhalten, durch eine Filterung reduziert werden. Dadurch sind direkt benachbarte Voxel nicht mehr voneinander unabhängig. Des weiteren verringert das *smoothing* die anatomische Variabilität zwischen den untersuchten Personen, die auch noch nach der Normalisierung in der feinen, individuellen Gyrus-Gestaltung vorliegt. Die Filterung geschieht über einen Gaußfilter, dessen Halbwertsbreite (FWHM: *Full width at half maximum*) in der Regel dem 2 - 3-fachen der Bildauflösung entsprechen sollte.

2.3.2 Das Allgemeine Lineare Modell

Die statistische Auswertung erfolgt zunächst durch den Aufbau einer Auswertungshypothese auf der Basis des Allgemeinen Linearen Modells. Dieses Modell geht von der Annahme aus, dass sich der gemessene Wert x (Grauwert in einem Voxel) als Linearkombination mehrerer Parameter g_k , die mit dem Gewicht β_k in den Meßwert x eingehen, sowie mit einem normalverteilten Fehler ϵ [39] zusammensetzen läßt (Gl. 2.1).

$$x = \alpha + g_1\beta_1 + \dots + g_k\beta_k + \epsilon \quad (2.1)$$

Bei mehreren Messungen unter gleichen Bedingungen wird von x zu x_i und g_{i1}, \dots, g_{ik} übergegangen. Die zugehörigen *Einflußgewichte* β_1, \dots, β_k zu den Modellvariablen g_{i1}, \dots, g_{ik} sollen so bestimmt werden, dass der korrelative lineare Zusammenhang der aus der multiplen Regression bestimmten x_{i*} -Werte mit den echten x_i maximal wird.

In der funktionellen Bildgebung wird pro Messung nicht nur ein Datenpunkt x_i aufgenommen sondern ein Volumendatensatz, mit $j = 1 \dots L$ Voxeln (Gl. 2.2) [43].

$$x_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots + g_{ik}\beta_{kj} + \epsilon_{ij} \quad (2.2)$$

Die Variablen g_{ik} können auf zwei Arten in die Modellhypothese aufgenommen werden [15].

- **Kovariate:** Dies sind reale, gemessene Daten, von denen ein korrelativer Einfluß auf den beobachteten Meßwert x_{ij} erwartet wird. Der zu schätzende Parameter β_{ij} ist somit ein Maß für die Korrelation zwischen Beobachtungswert und Kovariate.
- **Dummy-Variable:** Die Dummy-Variablen-Codierung wird benutzt, wenn zu einer Studie mit vielen Meßwiederholungen und verschiedenen Aufgabenstellungen oder Einflußparametern eine Modellhypothese aufgebaut werden soll. Die Dummy-Variable g_{ij} wird immer dann auf einen von Null verschiedenen Wert gesetzt, wenn in der Messung j ein Einfluß der Aufgabenstellung oder des Einflußparameters k erwartet wird, andernfalls ist er "0". Der zugehörige, zu schätzende Parameter β_{kj} mißt die Stärke, mit der der erwartete Einfluß in den gemessenen Werten x_{ij} vorhanden ist.

Die Schreibweise für die Modellannahme wird vereinfacht, wenn zur Matrixnotation übergegangen wird. Dabei ist \mathbf{X} der Vektor (bzw. bei zweidimensionalen Daten die Matrix) mit den gemessenen Werten, \mathbf{G} die Matrix mit der Modellhypothese und β der Vektor bzw. die Matrix mit den zu schätzenden Parametern, ferner ϵ der verbleibende, normalverteilte Fehlerterm. Die Matrix \mathbf{G} wird als die *Designmatrix* bezeichnet, da in ihr die Modellannahmen abgelegt sind. Die Designmatrix spielt in der SPM Auswertung eine zentrale Rolle, da sie speziell in der *Dummy-Codierung* das Versuchsdesign widerspiegelt.

$$\mathbf{X} = \mathbf{G}\beta + \epsilon \quad (2.3)$$

Die beste Abschätzung der Parameter β ist erreicht, wenn die verbleibende Fehlersumme $S = \sum \epsilon^2$ minimiert wird. Die Minimierung des Fehler-Quadrates (*least square*) wird erreicht, wenn die (numerische) Berechnung der Parameter über die sog. Normalen-Gleichung 2.4 erfolgt.

$$\mathbf{b} = (\mathbf{G}^T \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{X} \quad (2.4)$$

Der Exponent $(\dots)^{-1}$ bezeichnet dabei die *Penrose Pseudoinverse*, ein algebraisches Verfahren zur Berechnung der Inversen einer Matrix [130].

Die berechneten Parameter \mathbf{b} sind dann diejenigen mit der größten Wahrscheinlichkeit (*maximum likelihood estimates*) und den kleinsten quadrierten Abweichungen zur gemessenen Datenmatrix \mathbf{X} . Die neue Datenmatrix \mathbf{X}^* enthält so die an das Modell gefitteten Daten (Gl. 2.5).

$$\mathbf{X}^* = \mathbf{G} \cdot \mathbf{b} \quad (2.5)$$

Der so ermittelte Satz an Parameterschätzungen bildet im weiteren die Grundlage für die statistischen Tests, wie den **F-Test** (Gl. 2.7) und den **t-Test** (Gl. 2.8)

Die verbleibende Restvarianz *Residual Sum of Squares* läßt sich über (Gl. 2.6)

$$\text{ResSS} = (\mathbf{X} - \mathbf{G} \cdot \mathbf{b})^T (\mathbf{X} - \mathbf{G} \cdot \mathbf{b}) \quad (2.6)$$

bestimmen.

Kontraste für F- und t-Tests

Die Überprüfung der Ergebnisse auf signifikante Effekte erfolgt über die Spezifikation von *Kontrasten* im *Contrast Manager* des SPM.

Der Begriff *Kontrast* ist im SPM-Sprachgebrauch als *Gegenüberstellung* zu verstehen, bei dem in einem spezifizierten Kontrast einzelne Effekte (Spalten der Designmatrix) einander *gegenübergestellt* werden. Dadurch kann statistisch geprüft werden, ob zwischen den Effekten signifikante Unterschiede bestehen.

Der Kontrast ist im einfachsten Fall ein Vektor, der für jede Spalte, und damit für jeden modellierten und berechneten Effekt, einen Eintrag besitzt. Soll beispielsweise in einem t-Test die Aktivierungsbedingung gegen eine Ruhe- oder Kontrollbedingung getestet werden, so erhält die Spalte, die die Aktivierungsbedingung enthält eine "1", die der Ruhebedingung eine "-1" als Eintrag. Alle anderen Spalteneinträge werden auf "0" gesetzt. Das Ergebnis zeigt diejenigen Voxel, in denen ein signifikanter Signalanstieg von der Ruhe- zur Aktivierungsbedingung gemessen wurde.

Der F-Test Im F-Test, so wie er im SPM verwendet wird, werden die Modellspezifikationen, so wie sie in der Designmatrix modelliert sind, gegen die Nullhypothese H_0 getestet. Die Nullhypothese besagt hier, dass alle beobachtete Varianz, sich aus der Variabilität zwischen den einzelnen Scans, Sessions und den Artefakten aus Pulsschlag, Atmung etc. erklären läßt, und kein Zusammenhang zwischen dem Paradigma und den gemessenen Signalschwankungen besteht. Die Modellhypothese H_1 dagegen besagt, dass diese Signalschwankungen sich aus der Paradigmenabfolge erklären lassen, und die Variabilität zwischen Scans, Sessions etc., nur Nebeneffekte sind, die nicht die gesamte Varianz erklären können.

Im F-Test (Gl. 2.7) wird für beide Hypothesen ein Satz an Parametern berechnet und verglichen, welche Hypothese die Daten besser beschreibt. Die Darstellung der sogenannten *effects of interest* zeigt dann diejenigen Voxel, die signifikant besser durch die H_1 als durch die H_0 beschrieben wurden.

$$F_i = \frac{N_i - ResSS_i}{df_1} \frac{df_2}{ResSS_i} \quad (2.7)$$

Um einzelne Effekte zu untersuchen, ist es möglich, auch "Kontraste" für den F-Test zu verwenden. Es lassen sich auf diese Weise auch nur einzelne in der Designmatrix modulierte Effekte gegen die Nullhypothese testen, wobei zu beachten ist, daß ein F-Test keine gerichtete Hypothese zuläßt. Eine mit dem Paradigma korrelierte Signalzunahme stellt sich dabei genauso dar wie eine ebenso stark korrelierte Abnahme. In dem Zusammenhang trifft die Bezeichnung "F-Kontrast" den eigentlichen mathematischen Zusammenhang nicht, jedoch ist der "F-Kontrast" in der Beschreibung von SPM-Ergebnissen ein üblicher Begriff geworden.

Der t-Test Häufiger ist dagegen die Anwendung des t-Kontrastes, der als eine Linearkombination (c) der einzelnen geschätzten Parameter (b) formuliert wird. Getestet wird, ob diese lineare Kombination in einem t-Test signifikant ist (Gl. 2.8).

$$t = \frac{c.b_j}{\epsilon_j} \quad (2.8)$$

Mit dem t-Test ist es zudem auch möglich, gerichtete Hypothesen zu untersuchen. Hier kann die signifikante Zu- und Abnahme eines Effektes separat getestet werden.

Die Signifikanzschwellen Allgemein gilt, dass zur Darstellung der Ergebnisse im SPM Schwellwerte für die einzelnen Tests angegeben werden müssen. Diese betreffen nicht nur jedes Voxel, sondern auch die Größe eines *Clusters*. Als *Cluster* wird dabei ein Gebiet bezeichnet, in dem mehrere Voxel aneinander grenzen.

Es werden zwei Fälle der Auswertung unterschieden. Im ersten Fall soll eine *vorher* definierte Hypothese überprüft werden. Hier ist es möglich, ein recht liberales Signifikanz-Kriterium zu wählen. Handelt es sich jedoch um eine Studie, bei der keine explizite Erwartung besteht, so sollte ein strengeres Signifikanzmaß verwendet werden.

Im ersten Fall genügt es, einen Grenzwert anzugeben, den jedes Voxel einzeln überschreiten muß, um dargestellt zu werden, zusätzlich wird eine Mindestgröße des Clusters, in dem sich die Voxel befinden, berücksichtigt.

Für den zweiten Fall muß ein *korrigierter p-Werte* verwendet werden, der für die Anzahl der durchgeführten unabhängigen Tests korrigiert. Im Prinzip wird für jedes Voxel ein Test berechnet, allerdings wird im SPM berücksichtigt, daß benachbarte Voxel miteinander korreliert sind. Anhand der Theorie der Gaußschen-Felder läßt sich so die Anzahl der (theoretisch) voneinander unabhängigen Volumenelemente bestimmen (*Resolution Elements (Resel)*) [43, 134]. Die Anzahl der unabhängigen Tests ist daher kleiner als die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Tests. Dadurch werden die statistischen Tests weniger konservativ und haben eine größere *Power*. Ein korrigierter p-Wert ist immer ein strengeres Maß, als der pro Voxel bestimmte Einzeltest. Im SPM wird ein korrigierter p-Wert sowohl für jedes Voxel berechnet als auch für die Größe eines Clusters.

Das *Fixed-Effect-Modell*

In einer Analyse, die auf festen Effekten (*Fixed-Effect-Modell*) beruht, werden alle Sessions als voneinander unabhängig modelliert, seien sie vom selben Probanden oder von unterschiedlichen Personen. Die Designmatrix enthält hier keine zusätzlichen Spezifikationen, die eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Personen vornimmt. Ebenso können zusätzliche Kovariaten nur pro Session modelliert werden und nicht über Personen oder Sessions hinweg, wie es beispielsweise bei der Auswertung von PET-Daten üblich ist. Ein solches Modell hat durch die vielen Freiheitsgrade eine sehr große statistische *Power* und erlaubt auch die Detektion von schwachen Effekten. In einer Gruppenstudie, die mittels eines *Fixed-Effect-Modells* analysiert wird, wählt man in der Regel Kontraste, die den mittleren Effekt der untersuchten Probanden unter der betrachteten Aufgabe darstellen oder man führt eine *Conjunction-Analyse* durch.

Die *Conjunction-Analyse*

In einem *Fixed-Effect-Modell* führt die große Anzahl an Scans und die damit verbundene hohe Anzahl an statistischen Freiheitsgraden zu einer Überschätzung der tatsächlichen Effekte. Eine Möglichkeit, dies zu berücksichtigen, ist neben der *second level* Analyse (Kap. 2.3.2) eine *Conjunction-Analyse* [47], die nicht nur über verschiedene Probanden, sondern auch über unterschiedliche Kontraste hinweg berechnet werden kann. Dazu werden zunächst die zu untersuchenden Effekte als Einzelkontraste berechnet, z.B. pro Proband und pro Aufgabe jeweils ein eigener Kontrast. Die Berechnung einer Conjunction erfolgt dann durch Auswahl aller zu berücksichtigenden Kontraste, z.B. aller Kontraste zur gleichen Aufgabe. Dargestellt werden hier nur diejenigen Voxel, die auch in den Einzelkontrasten unter den eingegebenen Kriterien signifikant sind. Der neu berechnete Signifikanzwert gibt an, dass alle Voxel in den n Einzelkontrasten unter dem p^n Niveau signifikant waren.

Die *Second-Level-Analyse*

Durch die große Anzahl an Freiheitsgraden ist in einer *Fixed-Effect*-Analyse nur begrenzt eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die untersuchte Population möglich. In diesem Modell ergeben sich die Freiheitsgrade aus der Anzahl der eingehenden Scans und nicht, wie es im allgemeinen bei Gruppenstudie der Fall ist, aus der Anzahl der untersuchten Personen. Ferner kann das Ergebnis einer solchen Analyse durch einen einzelnen Probanden dominiert werden, da nur der mittlere Effekt der Probanden kontrastiert werden kann, bzw. in der Conjunction-Analyse die Aktivierungen oberhalb einer Schwelle gezeigt werden.

Sieht man die untersuchten Probanden als eine *Zufallsstichprobe* aus einer bestimmten, zu untersuchenden Population an, so besteht im SPM die Möglichkeit einer weiteren Auswertungsmethode, der *Second-Order-Analyse*, die den dargestellten Problemen der Fixed-Effect-Gruppenanalyse Rechnung trägt. Die Ergebnisse dieser *Second-Order-Analyse* lassen sich dann auf die Population, aus der die Versuchspersonen stammten, verallgemeinern. Im statistischen Sprachgebrauch ist dabei eine Population eine Gruppe von Personen, die ein gemeinsames, spezifisches Merkmal haben (z.B. Geschlecht, Alter, Bildung etc.).

Diese *Second-Order-Analyse*, die im SPM auch als "*Basic-Models*" und in der Statistik als "*Random-Effects*" bezeichnet wird, baut auf den vorherigen Einzelfallanalysen auf. Die dort berechneten Kontraste, die als *con *** .img* abgelegt werden, dienen hier einer weiteren Statistik mit reduzierter Designmatrix und Freiheitsgraden als Grundlage. Dabei wird die Eigenschaft der *con*-Bilder genutzt, dass ihr Mittelwert Null ist und die Voxelwerte daher einer Abweichung vom globalen Mittelwert entsprechen. Eine Division durch die Standardabweichung der Kontrastwerte würde dann dem t-Wert entsprechen. In den "*Basic Models*" muß daher keine Skalierung oder proportionale Anpassung der *con*-Bilder verschiedener Personen zum gleichen Kontrast vorgenommen werden. Da für jeden der n Probanden nur ein 'con-image' in das *Random-Effects*-Modell eingeht, lassen die resultierenden $n - 1$ Freiheitsgrade eine Aussagen über den Populationseffekt zu, im Gegensatz zu den *Fixed-Effect*-Modellen, bei denen jeder Scan mit einem zusätzlichen Freiheitsgrad eingeht.

Die Testoptionen Der "*One sample t-test*" entspricht dem einfachsten Test unter den "*Basic-Models*". Er testet, wie signifikant die über alle Personen gemittelte Abweichung von *Null* ist.

Der "*Two sample t-test*" dagegen testet, ob die Mittelwerte aus zwei Stichproben signifikant voneinander abweichen, zum Beispiel der gleiche Kontrast für zwei verschiedene Personengruppen.

Der "*paired t-test*" testet innerhalb der gewählten Population, ob die Differenz zwischen zwei Kontrasten für jede Person gleich groß ist.

Die *Regressionen* ermöglichen die Korrelation der Kontrastbilder mit zusätzlichen, externen Meßwerten, z.B. mittlere Reaktionszeiten, psychophysiologische Parameter etc. Im Gegensatz zu den Kovariaten der Einzelfallanalysen, bei der für jeden Scan ein Wert vorliegen muß, ist hier die Korrelation mit globaleren Werten möglich, die einen Wert pro Kontrastbild besitzen. Dies ist sowohl in einer einfachen als auch in einer multiplen Korrelationsanalyse möglich.

2.4 Die Überprüfung der Reliabilität

Dieses Kapitel beschreibt die Methoden, die bei der Untersuchung der Reproduzierbarkeit angewendet worden sind. Ausgangspunkt war jeweils eine SPM-Einzelfallanalyse. In der SPM-Analyse wurde für jede Bedingung und jeden Probanden ein Bild ("*spmT - *** .img*") erstellt, das für jedes Voxel im Gehirn die statistische Signifikanz (t-Wert) repräsentierte.

Diese *t-Wert-Bilder* wurden dann in eigenen Programmen (s. Anhang D) weiter verwendet. Diese Programme dienten zur Berechnung von Intraklassen Korrelationskoeffizienten (Kap. 2.4.2), Korrelationsanalysen mit Hilfe von Scatter-Plots (Kap. 2.4.3), Bestimmung von sich überlappenden Aktivierungsgebieten (Kap. 2.4.4), in "Region of Interest" (ROI) - Analysen (Kap. 2.4.5) und Analysen des gemessenen Signalverlaufs (Kap. 2.4.6).

Für eine möglichst objektive Aussage über die Reproduzierbarkeit funktioneller kernspintomographischer Untersuchungen wurden die verschiedenen Auswertungsstrategien in allen Studien in einem einheitlichen Auswertungsprotokoll angewendet. Dessen Beschreibung schließt das Kapitel ab (Kap. 2.4.7).

Wie noch in den Unterkapiteln genauer erläutert werden wird, waren die meisten Reliabilitätsuntersuchungen eine Art "*second level*" Analyse, da sie auf einer vorherigen Einzelfallstatistik aufbauten. Grundlage für die meisten Reliabilitätsauswertungen waren somit nicht die originalen Meßwerte, sondern die aus ihnen, pro Person ermittelten t-Werte.

Dies hatte mehrere Vorteile. Zum einen handelt es sich bei fMRI-Daten um keine quantifizierten Daten, wodurch ein direkter Vergleich zwischen zwei Messungen nicht möglich ist. Es hätten daher nur relative Vergleiche angestellt werden können. Ferner hatte das gewählte Vorgehen den Vorteil, dass jeder Proband nur mit jeweils zwei Datensätzen einging, dem "t-Wert-Bild" der ersten und der zweiten Untersuchung. Neben der großen Datenreduktion lag hier auch eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Probanden vor, da die t-Werte einer gaußähnlichen Verteilung folgen, deren Mittelwert "0" ist. Positive t-Werte repräsentierten daher eine Aktivierung, negative t-Werte eine Deaktivierung. Die Höhe des t-Wertes spiegelte die Signifikanz des gefundenen Effektes wider.

Ferner ist die Verteilung der t-Werte bei hohen Freiheitsgraden, wie es bei der SPM-Einzelfallanalyse der Fall war, einer Normalverteilung sehr ähnlich. Die Annahme von normalverteilten Eingangswerten, die für einige der Reliabilitätsmaße zu treffen ist (s. Kap. 2.4.2, 2.4.3), ist somit ebenfalls erfüllt. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass sehr einfach ein statistischer Schwellwert verwendet werden kann, indem nur Voxel oberhalb eines definierten Wertes berücksichtigt werden. Dies ermöglicht es, dass nur diejenigen Voxel untersucht werden, die vom statistischen Standpunkt aus relevant sind.

Im Prinzip jedoch sind alle vorgestellten Methoden, sowohl von der Theorie als auch von der programmiertechnischen Umsetzung her, auch für andere Eingangswerte verwendbar.

2.4.1 Die SPM-Auswertung

Wie schon erwähnt, war die Basis der meisten Auswertungen zur Reliabilität eine SPM-Einzelfallanalyse. Dabei ist zu beachten, dass als wesentliche Voraussetzung dieser Arbeit die jeweiligen Messungen als zunächst voneinander unabhängig betrachtet wurden. Das bedeutete, dass in die Auswertungen nicht die Information einging, ob es sich um die *erste* oder die *zweite* Messung handelte. Diese Information ging erst später in der Reliabilitätsauswertung ein. Die Auswertung mit SPM99 erlaubte es zudem, die dabei erzeugten Bilddatensätze der geschätzten Parameter ("*beta - *** .img*"), die daraus resultierenden Kontrastbilder ("*con - *** .img*") und t-Wert-Bilder ("*spmT - *** .img*") für die weiteren Analysen zu benut-

zen. Dies waren nicht nur die "Basic Models" im SPM99, sondern auch Analysen mit eigenen *MATLAB*-Programmen (s. Anhang D), die folgend noch näher beschrieben werden.

Die Auswertung als Gruppe erfolgte in der Regel als ein *Fixed-Effect*-Modell, da für eine *Second-Order*-Analyse die Anzahl der Freiheitsgrade zu gering war. Die Kontrastierung erfolgte sowohl über Gruppenkontraste als auch über Conjunction-Analysen. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich, soweit dies nicht extra erwähnt ist, auf eine Conjunction-Analyse der Gruppenkontraste über die beiden Meßzeitpunkte. Im Gruppenkontrast sind dabei alle Probanden in einem Kontrast zusammengefaßt.

Im Blockdesign wurde stets das "box-car"-Modell verwendet, mit Berücksichtigung der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF = **H**emodynamic **R**esponse **F**unction) und der "temporal derivative". Für das Event-Related-Design wurde die SPM-Option "hrf (with time derivative)" benutzt. Die Einbeziehung der *time derivative* erlaubte es, Signaländerungen zu erfassen, die vor oder nach der durch die *HRF* modulierten, wichtigsten Signaländerung lagen.

2.4.2 Der Intraklassen Korrelationskoeffizient

Der Intraklassen Korrelationskoeffizient (*Intraclass Correlation Coefficient, ICC*) [8] ist ein varianzanalytisches Verfahren, für die Berechnung der Reproduzierbarkeit von Messungen innerhalb einer Stichprobe von mehreren Personen. Dazu wird die Varianz der Beobachtungswerte in mehrere Komponenten gesplittet. Dieses Prinzip der Aufteilung von Varianzen ist Teil der Theorie der Generalisierbarkeit von Testergebnissen [17], bei der ein gemessener Wert x als lineare Kombination aus verschiedenen (hypothetischen) Parametern moduliert wird.

Anhand der Meßwerte läßt sich für jede der angenommenen Einflußgrößen eine Varianz berechnen. Der Intraklassen Korrelationskoeffizient ist in diesem Zusammenhang eine Größe, die die verschiedenen Varianzen ins Verhältnis setzt.

Die Messungen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, lassen sich nach zwei linearen Modellen parametrisieren [106], in denen die einzelnen Variablen verschiedene Varianzkomponenten darstellen:

$$x_{ij} = \mu + b_j + w_{ij} \quad (2.9)$$

$$x_{ij} = \mu + a_i + b_j + (ab)_{ij} + e_{ij} \quad (2.10)$$

$$\text{mit } i = 1 \cdots R, j = 1 \cdots N$$

Die Gleichung (Gl. 2.9) parametrisiert eine Untersuchung von N Personen (allgemein: *Objekten*) durch R Beobachter, wobei keine Varianz innerhalb der Beobachter angenommen wird. Dieses Modell wird im folgenden als *Fall 1* bezeichnet. Die Variable μ beschreibt hier den Mittelwert über alle gemessenen x_{ij} , b_j die individuelle Abweichung des Probanden j vom Mittelwert μ und w_{ij} ist die verbleibende Variation innerhalb des Probanden j bei der Messung i . Die Variable b_j wird als unabhängig und um den Mittelwert Null normalverteilt angenommen. Dieses Modell ist nur dann begründbar, wenn keine Variationen innerhalb des Beobachters angenommen werden. Die beobachtete Varianz in den Meßwerten x_{ij} läßt sich dann als Summe der Varianzen innerhalb des Probanden (MSW: *mean square within*, Gl. 2.11) und zwischen den Probanden (MSB: *mean square between*, Gl. 2.12) beschreiben.

$$MSB = \frac{R \sum_{j=1}^N (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{..})^2}{N - 1} \quad (2.11)$$

$$MSW = \frac{\sum_i \sum_j (x_{ij} - \bar{x}_{.j})^2}{N(R - 1)} \quad (2.12)$$

Basierend auf diesen Modellannahmen ist der Intraklassen Korrelationskoeffizient ICC_1 ein Schätzer dafür, ob die gemessene Gesamtvarianz hauptsächlich aus der Variation zwischen den Personen stammt, die Untersuchungswerte innerhalb der Probanden somit konstant waren. In diesem Fall liegt eine gute Reproduzierbarkeit innerhalb der Probanden vor.

$$ICC_1 = \frac{MSB - MSW}{MSB + (R - 1)MSW} \quad (2.13)$$

In der zweiten Gleichung (Gl. 2.10) ist der Term w_{ij} weiter aufgeteilt in einen beobachter-spezifischen Term und einen Objekt-Beobachter Interaktionsterm. Während beim Parameter b_j , in beiden Gleichungen angenommen wird, dass er unabhängig und normalverteilt um den Mittelwert Null ist, gibt es zwei verschiedene Annahmen für a_i und $(ab)_{ij}$. Zum einen kann der beobachter-spezifische Term ebenfalls als unabhängige Zufallsvariable angenommen werden. Dann gelten die gleichen Annahmen wie für b_j , im folgenden *Fall 2* genannt. In *Fall 3* wird eine feste Beziehung zwischen Beobachter und Objekt angenommen, so dass a_i keine unabhängige Zufallsvariable mehr ist.

Zur Bestimmung der Intraklassen Korrelationskoeffizienten für die Fälle 2 und 3 werden die Varianzen der zusätzlich modellierten Komponenten ebenfalls abgeschätzt. Dies ist die Varianz zwischen den Beurteilern (MSR: *mean square rater*) und der verbleibende Fehlerterm MSE.

$$MSR = \frac{n \sum_{i=1}^R (\bar{x}_{i.} - \bar{x}_{..})^2}{R - 1} \quad (2.14)$$

$$MSE = \frac{\sum_i \sum_j (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j} + \bar{x}_{..})^2}{(N - 1)(R - 1)} \quad (2.15)$$

Die unterschiedlichen Voraussetzungen für die Modellgleichung 2.10 führen zu unterschiedlichen ICC s. Da in Fall 3 die Beobachtervariabilität nicht als unabhängig angenommen wird, geht diese im zugehörigen Intraklassen Korrelationskoeffizienten nicht mit ein (Gl. 2.17).

$$ICC_2 = \frac{MSB - MSE}{MSB + (R - 1)MSE + \frac{R}{N}(MSR - MSE)} \quad (2.16)$$

$$ICC_3 = \frac{MSB - MSE}{MSB + (R - 1)MSE} \quad (2.17)$$

Die Interpretation der Intraklassen Korrelationskoeffizienten ICC_2 und ICC_3 ist in ihrer Schärfe der Aussage unterschiedlich. ICC_2 ist ein Maß für die Übereinstimmung (Reproduzierbarkeit) der verschiedenen Beobachter bei der Beurteilung eines Objektes. ICC_3 hingegen ist ein Maß für die Konsistenz der Beobachterurteile, welches ein schwächeres Kriterium für

Reproduzierbarkeit ist. Daher konvergiert ICC_3 von den drei genannten Koeffizienten auch als erstes gegen 1. Derzeit ist keine Methode verfügbar, die es erlaubt, auch für den ICC korrigierte Signifikanzwerte anzugeben. Daher wurde auf die standardisierte Klassifizierung von Korrelationswerten aus der psychometrischen Literatur zurückgegriffen. Für die Beurteilung der Ergebnisse sowohl für den Intraklassen Korrelationskoeffizienten als auch den Koeffizienten, die aus den Korrelationen von Zeitreihen und t-Werten ermittelt wurden (s. Kap. 2.4.3 und Kap. 2.4.6) wurde die Klassifizierungen von Cohen [15, 25] verwendet (s. Tab.2.1). Eine Beurteilung der negativen Werte des Koeffizienten wird im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen.

Tabelle 2.1: Klassifizierungen der (ICC-) Korrelationswerte.

| ICC | Bezeichnung |
|-----------|--------------------------|
| < 0.3 | keine Reproduzierbarkeit |
| 0.3 - 0.5 | geringe -"- |
| 0.5 - 0.8 | mittlere/gute -"- |
| 0.8 - 1.0 | sehr gute -"- |

Anwendung des Intraklassen Korrelationskoeffizienten

Übertragen auf diese Arbeit bedeutet dies, dass der erste Koeffizient (ICC_1) nur dann benutzt werden kann, wenn alle Untersuchungen mit dem identischen MR-Scanner durchgeführt werden und dieser selbst keine Variation zwischen verschiedenen Meßtagen aufweist. Ist dies doch der Fall, so muß der Koeffizient ICC_2 verwendet werden, da dieser die vom Scanner ausgehende Varianz mit einbezieht. Die Stabilität des Scanners sollte daher vorab getestet werden.

Da die Überprüfung der Signalstabilität des MR-Scanners sehr gut ausfiel, wurde in dieser Arbeit ausschließlich der ICC_1 verwendet. Der Schwerpunkt lag dabei auf der voxelweisen Berechnung des ICC. Ausgehend von einer individuellen statistischen Analyse über das SPM, das für jedes Voxel einen t-Wert ermittelt, konnte so ein ICC berechnet werden, der die Reproduzierbarkeit der statistischen Ergebnisse darstellte. Dazu wurde jedes Voxel berücksichtigt, das in mindestens einer der Untersuchungen bei mindestens einem Probanden über einer Signifikanzschwelle von $t = 2.33$ lag. Übertragen auf das Model aus Gleichung 2.9 mit dem zugehörigen ICC_1 aus Gleichung 2.13 bedeutet dies, dass in dieser Arbeit das MR-Gerät als der unabhängige Beobachter angesehen wurde, der die individuellen statistischen Werte lieferte. Diese individuellen und für jedes Voxel einzeln ermittelten Werte, stellten in der ICC-Berechnung die probandenspezifischen Meßwerte dar, die als Basis für die Berechnung der Varianzkomponenten MSB (Gl. 2.11) und MSW (Gl. 2.12) dienen. Dabei wurde angenommen, daß diese Werte unabhängig und normalverteilt waren.

Die Verwendung der Signifikanzschwelle von $t = 2.33$ erlaubte es, auch jene Voxel in die Analyse mit einzubeziehen, die nur ein schwaches Signifikanzniveau erreichten, bzw. zwischen den Probanden große Unterschiede zeigten. Die Voxel, die in die ICC-Analyse gingen, repräsentierten somit all jene Voxel, die bei einer Einzelfallanalyse (bezogen auf die untersuchte Gruppe) betrachtet werden müssen.

Der Berechnung eines ICC_1 -Wertes wurde in dieser Arbeit an mehreren Stellen durchgeführt:

- Pro Voxel Bestimmung des ICC, ausgehend von den t-Werten pro Voxel (*spmT*-Bilder).

Das Ergebnis wurde dann mittels einer Farbskala für die einzelnen Klassifizierungen auf ein anatomisches Bild projiziert. Das Ergebnis gab einen Eindruck davon wieder, wo sich Regionen mit großen ICC-Werten befanden. Ferner wurden die pro Voxel berechneten ICCs über eine *Region of interest* (ROI) Analyse zusammengefaßt (s. Abschnitt 2.4.5). Für eine homogenere Werte-Verteilung wurden die ICC-Bilder mit einem Gaußfilter geglättet, dessen FWHM mit der Voxelgröße identisch war und so lokale Inhomogenitäten ausglich. Diese Methode ließ sich sowohl auf Haupt- als auch auf Differenzeffekte(/-kontraste) anwenden.

- Berechnung des ICC für Werte, die aus einer ROI-Analyse der t-Statistik ermittelt wurden. Als individuelle Meßwerte wurden hier der mittlere und maximale t-Wert und die Anzahl der über einem spezifizierten t-Wert liegenden Voxel in der entsprechenden Region verwendet. Diese Ergebnisse ließen sich in Tabellenform darstellen.
- In der Analyse der gefitteten Antwortfunktion (HRF) wurde der ICC für die lokalen prozentualen Signaländerungen des BOLD-Signals bestimmt, die ebenfalls über eine ROI-Analyse ermittelt wurden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte auch hier in Tabellen.

2.4.3 Statistische Analyse von Scatter-Plots

Im Gegensatz zum Intraklassen Korrelationskoeffizienten, der hier bei Verwendung der *spmT*-Bilder nur innerhalb einer Gruppe angewendet werden kann, ist die Analyse von Scatter-Plots ein Weg, um die Reproduzierbarkeit auch im Einzelfall zu untersuchen. Der Scatter-Plot wird erzeugt, indem die t-Werte pro Voxel der ersten Messung gegen die der zweiten Messung aufgetragen werden. Dies kann für das ganzen Volumen oder für eine ROI geschehen. Bei guter Reproduzierbarkeit ergibt sich eine Punktwolke entlang der 45° Linie durch den Ursprung; im schlechtesten Fall ergibt sich eine kreisförmige Punktwolke um den Ursprung (s. Fig 2.5).

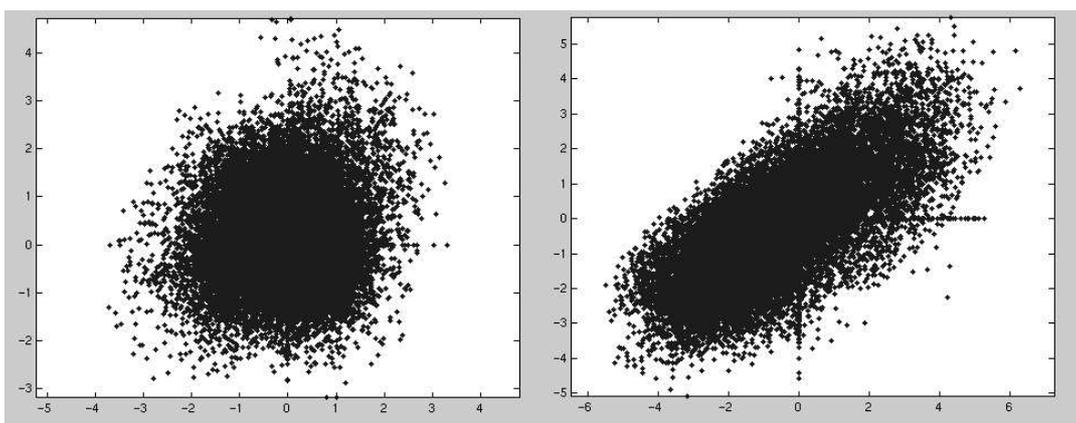


Abbildung 2.5: **Scatter-Plot-Analyse:** Dargestellt ist die Scatter-Plot-Analyse von einer intraindividuell schlecht (links) und einer gut reproduzierbaren Messung (rechts). Aufgetragen sind die t-Werte der ersten Messung gegen die der zweiten.

Um die Scatter-Plots statistisch auswerten zu können, wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet. Es handelt sich hierbei um die Bestimmung einer linearen Regressionsgleichung der Form:

$$\hat{T}_{m2}(T_{m1}) = T_{m1}r + b \quad (2.18)$$

Der Korrelationswert r ist damit ein Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs zweier Funktionen. Die Korrelation kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Je näher die Korrelation bei 1 ist, desto enger ist auch der Zusammenhang. Zur Einteilung der Korrelationen wurden hier die gleichen Klassifizierungen wie beim ICC verwendet (s. Kap. 2.4.2).

Sind beide zu korrelierenden Funktionen aus Meßwerten abgeleitet, so gilt der quadrierte Korrelationskoeffizient r^2 als Vorhersage dafür, wieviel Prozent der gemessenen Varianz der zweiten Messung aus der ersten vorhersagbar ist, d.h. wieviel Varianz in beiden Messungen gemeinsam ist.

$$\text{cov}(T_{m1}, T_{m2}) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{\text{voxel}} (T_{m1}(j) - \bar{T}_{m1}) \sum_{j=1}^{\text{voxel}} (T_{m2}(j) - \bar{T}_{m2}) \quad (2.19)$$

$$s_{mi} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^{\text{voxel}} (T_{mi}(j) - \bar{T}_{mi})^2} \quad (2.20)$$

$$r = \frac{\text{cov}(T_{m1}, T_{m2})}{s_{m1}s_{m2}} \quad (2.21)$$

Da die Verteilungsfunktion der r keine Normalverteilung sondern eine asymmetrische Verteilung ist, muß für eine Mittelung der Korrelationswerte eine Transformation angewendet werden, welche die Korrelationskoeffizienten r in normalverteilte Werte umrechnet. Dies wird durch *Fisher's Z-Transformation* (Gl. 2.22) erreicht.

$$Z = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) \quad (2.22)$$

$$r(Z) = \frac{e^{2Z} - 1}{e^{2Z} + 1} \quad (2.23)$$

Nach der Mittelung kann über die inverse Transformation (Gl. 2.23) auf einen gemittelten Korrelationskoeffizienten zurückgerechnet werden. In den folgenden Kapiteln wird, sofern nicht anders angegeben, der gemittelte Wert $r(Z)$ verwendet. Der Korrelationswert $r(Z)$ wird hier als ein Maß für die Reproduzierbarkeit der t-Werte im aufgenommenen Volumen angesehen, da alle Voxel, die wenigstens in einer der beiden Messungen über dem Schwellenkriterium ($t = 2.33$) lagen, in die Berechnung der Korrelation eingehen. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls über die Klassifizierung von Cohen (s. Tab. 2.1).

2.4.4 Überlappungsbereiche der Aktivierungen

Die Bestimmung der Überlappungsbereiche der aktivierten Volumen V_i und V_j aus den zwei Einzelmessungen i und j erfolgte über die von Rombouts [103] verwendete Methode. Hierbei wird das Überlappungsvolumen $V_{overlap}^{ij}$ in Relation gesetzt zu allen aktivierten Volumen der Einzelmessungen (Gl. 2.24).

$$R_{overlap}^{ij} = \frac{2V_{overlap}^{ij}}{V_i + V_j} \quad (2.24)$$

Die Berechnung basierte ebenfalls auf den *spmT*-Bildern, bei der alle diejenigen Voxel berücksichtigt wurden, die einen t-Wert von mindestens 2.33 hatten. Der Wertebereich dieses Reliabilitätsmaßes liegt im Bereich 0 bis 1 (bzw. 0% bis 100%). In der Literatur gibt es keine Empfehlung über eine Klassifizierung der Zwischenstufen. Um eine ähnliche Klassifizierung wie bei den Korrelationskoeffizienten zu erhalten, erfolgte ebenfalls eine vierstufige Einteilung der Skale in 25%-Schritten (s. Tab. 2.2).

Tabelle 2.2: Klassifizierungen der $R_{overlap}^{ij}$ -Werte.

| Overlap | Bezeichnung |
|------------|--------------------------|
| < 25 % | keine Reproduzierbarkeit |
| 25% - 50% | geringe -"- |
| 50% - 75% | mittlere/gute -"- |
| 75% - 100% | sehr gute -"- |

Neben der Bestimmung von $R_{overlap}^{ij}$, das ein Reliabilitätsmaß für das ganze Gehirn darstellt, wurde zusätzlich auch ein neuer Volumendatensatz $i_{overlap}$ erstellt. Die Berechnung erfolgte über ein Matlab-Skript, das die beiden Bilder über die algebraische Beziehung der Gleichung 2.25 addierte, wobei $i1$ und $i2$ die statistischen Bilder der beiden Meßtage sind.

$$i_{overlap} = (i1 > 2.33) * 0.4 + (i2 > 2.33) * 0.6 \quad (2.25)$$

Das resultierende *Overlap-Bild* $i_{overlap}$ läßt sich ebenfalls farbcodiert auf Schichtaufnahmen darstellen. Da die beiden statistischen Bilder mit unterschiedlichem Gewicht in die Darstellung eingehen, läßt sich an der Farbskala ablesen, ob das dargestellte Voxel in der ersten, zweiten oder in beiden Messungen zur angegebenen Schwelle aktiviert wurde.

Diese Analyse-Methode hat zudem den Vorteil, dass die Höhe der Signifikanz nicht mit in die Klassifizierung der Reliabilität eingeht. Vielmehr erfolgt die Selektion der Voxel über ein einfaches, binäres "Ja/Nein"-Kriterium bezüglich der gewählten Signifikanzschwelle. Dieses Maß ist darüber hinaus auch von der Größe der gefundenen Aktivierungen unabhängig und erlaubt daher einen Vergleich zwischen Studien. Durch eine Schichtdarstellung der Überlappungsbereiche läßt sich zusätzlich erkennen, welche Regionen konsistent oberhalb der Signifikanzschwelle aktiviert wurden. Dies ist besonders bei Vergleichen zwischen Probanden sinnvoll, aber auch zwischen verschiedenen Studien oder MR-Scannern.

2.4.5 Die Regionen der ROI-Analyse

In der "Region of interest" (ROI)-Analyse, im mathematischen Sinne und im SPM Sprachgebrauch eine "Volume of interest" (VOI)-Analyse, wurden aus einem Satz von standardisierten ROIs statistische Werte und Signalverläufe erhoben. Zur Anwendung kam hier ein eigenes Programm, das sowohl auf der Basis der t-Werte als auch mit Bilddaten arbeitete. Definiert wurden die Regionen anhand von zwei Eckpunkten eines Kubus. Innerhalb dieses Kubus wurden die maximale, minimale und mittlere Intensität, sowie bei den statistischen Bildern, die Anzahl der Voxel über einer definierten Schwelle sowie der mittlere und maximale t-Wert ermittelt. Abgelegt wurden die Daten als Matlab- und Textdatei. Weitere Programme konnten dann auf diese Daten zugreifen und weiterverarbeiten. Für die aus den statistischen Analysen gewonnenen Werte wie mittlerer und maximaler t-Wert sowie Anzahl der Voxel, wurde zusätzlich der jeweilige Intraklassen Korrelationskoeffizient bestimmt.

Für die Extraktion der gefilterten Zeitverläufe wurde die SPM-Routine *spm_regions* modifiziert. Die Routine konnte nun nicht nur mit den Kugel-Volumen als *VOIs* arbeiten, sondern auch mit den gleichen kubischen ROIs, die auch in den anderen Analysen Verwendung fanden. Für die Extraktion führte das Programm eine Eigenwertanalyse über den Zeitverlauf durch. Über den erste Eigenwert wurde dann der gefilterten Zeitverlauf ermittelt.

Folgende Regionen wurden verwendet, jeweils symmetrisch für die linke und rechte Hemisphäre:

- **V1 + V2** Visueller Cortex
- **GOi** Gyrus occipitalis inferior
- **LPi** Lobulus parietalis inferior
- **H1** Heschl'sche Gyrus
- **PTa** Planum temporale (anterior)
- **PTp** Planum temporale (posterior)
- **Auditorischer Cortex** (mit H1, PTa, PTp)
- **Broca** Broca Areal
- **GFi** Gyrus frontalis inferior
- **visuell** ROI, die den visuellen Cortex **beider** Hemisphären abdeckte

Diese ROIs deckten alle primären und sekundären Areale ab, die bei der Durchführung der visuellen oder auditorischen Studien aktiviert wurden. Sowohl für den auditorischen als auch für den visuellen Cortex wurden ROIs verwendet, die zum einen ein sehr großes Areal abdeckten als auch eine Differenzierung zwischen primären und sekundären Arealen ermöglichten. Zusätzlich dazu wurden noch Regionen untersucht, die in sehr spezifischen Arealen lagen, wie **Broca** für Sprachstudien oder **LPi** und **GOi** für höhere visuelle Prozesse.

2.4.6 Analyse des Zeitverlaufes

Die individuellen Zeitverläufe sowohl aus den Originaldaten als auch die über die *spm_regions*-Funktion ermittelten Daten bildeten die Grundlage für verschiedene statistische Auswertungen.

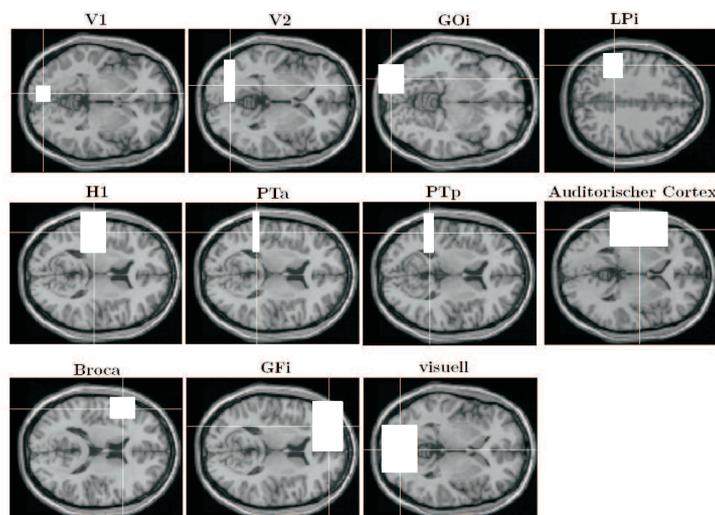


Abbildung 2.6: **Region of Interest-Analysen:** Dargestellt sind die verwendeten ROIs für die linke Hemisphäre. Die ROIs der rechten Hemisphäre waren dazu symmetrisch.

Korrelation der Meßzeitpunkte

Die einfachste Überprüfung auf Reliabilität ist die Korrelationsberechnung der Zeitreihen aus derselben Region zu verschiedenen Meßtagen. Zur Zusammenfassung der Korrelationen wurde für jede Studie pro Bedingung ein Mittelwert gebildet, entsprechend der bereits beschriebenen Fisher Z-Transformation (Gl. 2.22).

Signaländerung

Die prozentuale Signaländerung innerhalb einer ROI kann ebenfalls eine Aussage über die Stärke der Aktivierung liefern. In dieser Arbeit wurde jedoch nicht die gemessene, sondern die von SPM gefittete Signaländerung verwendet. Diese Werte bildeten die Basis für die bereits erwähnte Berechnung des Intraklassen Korrelationskoeffizienten. Berechnet wurde der ICC für die Regionen, die mindestens bei einem Probanden in einer der Messungen eine Signaländerung von 0,3 % hatten.

Konnektivitäts-Analysen

Eine Konnektivitätsanalyse [20] untersucht den korrelativen Zusammenhang der Zeitverläufe aus verschiedenen Hirnregionen. In einer Analyse mit Strukturgleichungs-Modellen läßt sich zusätzlich ein Maß der Zusammenhänge und deren Wirkungsrichtung bestimmen.

In dieser Arbeit wurde die Konnektivität über eine einfache Korrelationsanalyse zwischen verschiedenen Regionen bestimmt. Dabei handelte es sich um die bereits vorgestellten standardisierten Regionen. Zur Visualisierung wurde die resultierende Korrelationsmatrix verwendet, bei der das Element $corr(i, j)$ dem Korrelationswert des Zeitverlaufes aus Region i mit dem der Region j entspricht. Die Matrix ist somit symmetrisch bezüglich der Hauptdiagonalen.

2.4.7 Das verwendete Auswertungsprotokoll

In jeder Studie wurden dieselben Arten der Analyse durchgeführt. Den Anfang bildete immer die übliche Vorverarbeitung der Daten (Bewegungskorrektur, Normalisierung, räumliche Glättung) zusammen mit der darauf folgenden SPM-Einzelfallauswertung (Kap. 2.4.1). Die

resultierenden Kontrast- und *spmT*-Bilder bildeten dann die Grundlage für die Analyse über den *Intraklassen Korrelationskoeffizienten (ICC)* (Kap. 2.4.2) und die korrelative Auswertung der *Scatter-Plots* (Kap. 2.4.3). Die statistischen SPM-Bilder wurden ebenfalls verwendet, um die Überlappungsbereiche der Aktivierungen zu ermitteln (Kap.2.4.4). Jede dieser drei Analysen lieferte für sich ein eigenes Reliabilitätsmaß dar, in dem es unterschiedliche Aspekte der SPM-Ergebnisse hervorhob. Diese drei Reliabilitätsmaße zusammen erlaubten somit eine sehr umfassende und mehrschichtige Interpretation der Daten.

Der pro Voxel berechnete ICC erlaubte eine Aussage über die räumliche Verteilung gut reproduzierbarer Voxel. Der ICC war somit ein Maß für die Reproduzierbarkeit der statistischen Ergebnisse einzelner Regionen innerhalb der gemessenen Probandengruppe.

Die Scatter-Plot-Analyse, die für jeden Probanden einzeln berechnet wurde und nur einen Wert für das gesamte gemessene Volumen ergab, ließ dagegen eine Aussage über die Reliabilität der im SPM berechneten t-Werte insgesamt zu. Hier wurde ein einzelner Korrelationswert über alle t-Werte berechnet, die über einer vorgegebenen Schwelle lagen, unabhängig von deren Lokalisation.

Im Gegensatz zum ICC und der Scatter-Plot-Analyse ging der t-Wert nur indirekt in die Bestimmung des Überlappungsbereiches ein. Hier wurde pro Voxel ein Kriterium verwendet, das aussagte, ob das Voxel in einer der beiden Messungen oberhalb einer vorher festgelegten Signifikanzschwelle aktiviert wurde oder nicht. Lag der t-Wert des Voxels über diesem Wert, so spielte der tatsächliche t-Wert danach keine weitere Rolle mehr. In der Bestimmung des Überlappungsverhältnisses, das ebenfalls für den Einzelfall bestimmt wurde, gingen somit weder der t-Wert, noch die Anzahl der aktivierten Voxel ein. Hier war von Bedeutung, ob das Voxel in beiden Messungen über der Schwelle aktiviert wurde. Das Ergebnis wurde zum einen räumlich dargestellt, zum anderen wurde das Überlappungsverhältnis ($R_{overlap}^{ij}$) für das gemessene Volumen berechnet.

Neben diesen Methoden, die auf den räumlichen Verteilungen der t-Werte aufbauten, wurden weitere Analyse-Methoden verwendet, die auf dem gemessenen Zeitverlauf basierten.

Dabei wurde die im SPM gebotene Möglichkeit, die gefilterten Zeitverläufe für weitere Bearbeitungen zu verwenden, in einer "Region of Interest"-Analyse (Kap. 2.4.5) genutzt. Die Zeitverläufe gingen sowohl in eine Analyse ein, bei der für jede Region die Zeitverläufe aus den beiden Messungen korreliert wurden (Kap. 2.4.6) als auch in eine einfache Form der Konnektivitätsanalyse, bei der pro Meßtag die Zeitverläufe aus verschiedenen Regionen miteinander korreliert wurden (Kap.2.4.6).

Kapitel 3

Die Studien und ihre Ergebnisse

3.1 Phantomstudien

Um die Signalstabilität der EPI-Scans innerhalb einer Zeitserie zu testen, wurden zu verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen von Phantommessungen die gleichen Meßsequenzen verwendet wie in den funktionellen Studien.

Die Notwendigkeit dieser Studien lag darin begründet, dass generell die Untersuchung von Probanden noch von einem weiteren, nicht beeinflussbaren *physiologischen Rauschen* unterlegt ist, verursacht durch Atmung, Herzschlag und weitere physiologische Abläufe. Nieder- und hochfrequente Anteile werden gut durch den im SPM verwendeten Bandpaß-Filter herausgenommen. Frequenzen, die jedoch ein Frequenzspektrum besitzen, wie es auch das Versuchsparadigma besitzt, verbleiben in den Daten und verursachen dadurch eine Minderung der Reliabilität. Um diesen Einfluß abschätzen zu können, muß andererseits gewährleistet sein, dass der MR-Scanner seinerseits kein weiteres Rauschen in den Daten verursacht. Die Stabilität des Scanners hat somit auch einen Einfluß auf die Analysen mittels des Intraklassen Korrelationskoeffizienten. Zeigt sich eine nicht zu vernachlässigende Varianz bereits innerhalb der Phantommessungen, so ist die Annahme eines varianzfreien Scanners, wie sie für den ICC_1 (Gl. 2.13) gilt, nicht erfüllt. In diesem Fall sollte ICC_2 (Gl. 2.16) benutzt werden, da in dem verwendeten Modell eine zusätzliche Komponente eingeführt wird, die neben der Varianz innerhalb eines Probanden auch die Varianz innerhalb des Scanners berücksichtigt. Anhand der Phantomuntersuchungen sollte ermittelt werden, ob es Signalunterschiede zwischen einer rein axialen und einer leicht gekippten Schichtführung gibt. Da für letztere mehrere Gradienten zusammengeschaltet werden, kann dies theoretisch die Qualität des EPI-Bildes beeinflussen. Dazu wurden unter beiden Bedingungen Messungen durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Zeitverläufe aus verschiedenen Regionen ermittelt. Diese unterschieden sich in ihrer Größe und in ihren Positionen. So wurden Regionen im Zentrum und am Rand des Phantoms analysiert. Zur Kontrolle wurde auch eine Region berücksichtigt, die außerhalb des Phantoms lag.

Insgesamt zeigten sich für die verschiedenen Regionen unterschiedliche Zeitverläufe. So war ein Signalanstieg zu sehen, wenn die Region im unteren Teil des Phantoms positioniert war (Abb. 3.1 a), umgekehrt ein Signalabfall, wenn die Region an den oberen Rand gelegt wurde (Abb. 3.1 d). Dieses Signalverhalten ist unter der Bezeichnung B_0 -Drift bekannt und läßt sich durch die Erwärmung des Gradientensystems während der Messung begründen. Dies führt dazu, dass sich der Bildausschnitt leicht verschiebt, wie in Abbildung 3.2 zu sehen ist.

Darüber hinaus finden sich in den Daten niederfrequente Signaländerungen (Abb. 3.1 b und c). In einer SPM-Analyse werden die B_0 -Drifts sowie die niederfrequenten Signaländerungen

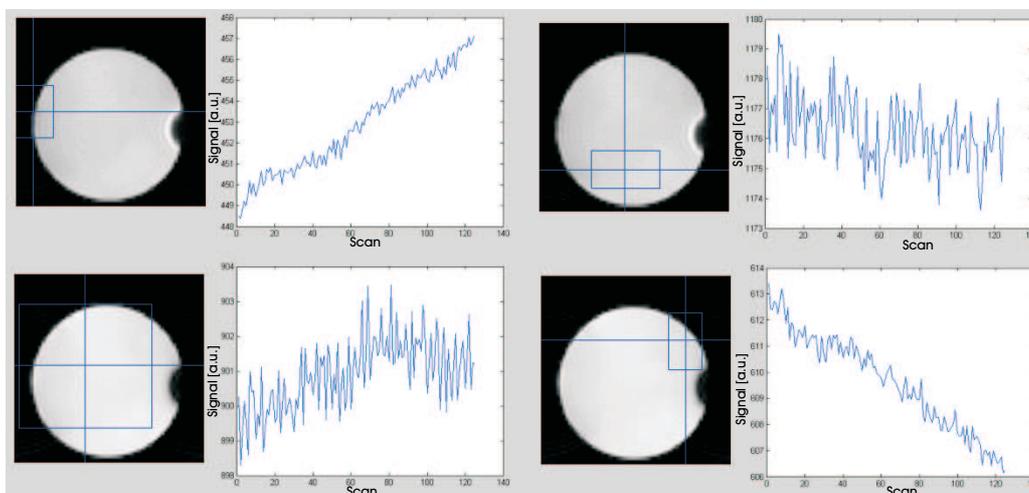


Abbildung 3.1: **ROI-Analyse der Phantome:** Gezeigt sind die Zeitverläufe von vier verschiedenen Positionen:

a: Von der Unterseite des Phantoms; **b** und **c:** Vom Rand bzw. Zentrum des Phantoms
d: Von der Oberseite des Phantoms.

über den Bandpaß-Filter größtenteils herausgefiltert.

In den ROIs, die in den mittleren Bereichen des FoV lagen und damit von der B_0 -Drift am wenigsten betroffen waren, wurden mittlere Signalschwankungen von 0,13 % ermittelt. Damit war eine sehr gute Signalstabilität gewährleistet. Im Vergleich dazu war jedoch das Rauschen in einer ROI außerhalb des Objektes mit Signaländerungen von 7,7 % relativ hoch. Ferner fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Kippwinkel und der Signalstabilität.

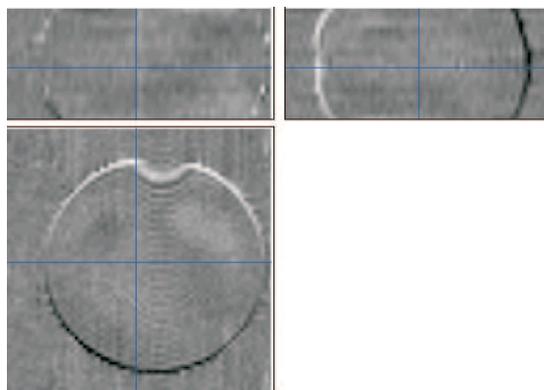


Abbildung 3.2: **Verschiebung des FoV innerhalb einer Bildserie:** Dargestellt ist die Signaldifferenz zwischen dem ersten und letzten Bild einer insgesamt 125 EPI-Volumen umfassenden Serie.

Um weitere störende Signalschwankungen zu vermeiden, wurden in allen Studien (auch in den Phantommessungen) mindestens die ersten drei Bilder einer Session nicht mit ausgewertet, da hier noch keine Signalsättigung vorhanden ist, besonders in den Bereichen mit einem hohen Wasseranteil, wie in den Ventrikeln oder auch in den Sulci.

3.2 Passive Wahrnehmung eines Hell-Dunkel-Kontrastes

3.2.1 Fragestellung und Zielsetzung

Die erste Probanden-Studie verfolgte mehrere Ziele. Zum einen griff sie erstmalig das Thema der Reproduzierbarkeit von Probandenuntersuchungen auf, zum anderen sollte das *Event-Related-Design* und das Blockdesign innerhalb derselben Studie benutzt (s. Kap. 2.1.2) und verglichen werden.

Es handelte sich bei dieser Studie um eine rein visuelle und auch rein "passive" Studie. Der Proband wurde lediglich aufgefordert, auf die visuelle Darbietung zu achten. Eine weitere spezifische oder besser kontrollierbare Aufgabe wurde nicht gestellt. Hintergrund dessen war, dass zunächst nur diejenigen Hirnareale auf ihre reliable Aktivierbarkeit getestet werden sollten, die bei der Wahrnehmung von unspezifischen visuellen Stimuli aktiviert werden. Hier ist besonders interessant, wie reproduzierbar diese Aktivierungen sind, wenn keine konkrete Aufmerksamkeitsfokussierung vorliegt. Unspezifische visuelle Stimuli heißt in diesem Zusammenhang, daß der visuelle Reiz keine Form besaß, sondern ein mehrmals wechselnder Hell-dunkel-Kontrast war, der das gesamte nutzbare Gesichtsfeld ausfüllte. Diese Art der visuellen Stimulierung führt in der Regel nur zu einer Aktivierung des primären visuellen Systems (s. Kap. 1.4.2).

Die Verwendung der zwei verschiedenen Versuchsdesigns sollte zudem einen methodischen Vergleich ermöglichen, um später auch eine Aussage darüber machen zu können, welches Versuchsdesign bei möglichen Patientenuntersuchungen am sinnvollsten erscheint.

3.2.2 Durchführung

Für das Event-Related-Design wurde hier der Ansatz der variierten ISI's verfolgt. Dies führte zu einer effektiven zeitlichen Auflösung der gemessenen Signaländerung von 100ms. Durch die Limitierungen der damaligen MR-Scanner-Software, die nur eine begrenzte Anzahl von Aufnahmen zuließ, mußten die Wiederholungen pro Datenpunkt auf drei beschränkt werden. Ferner enthielt diese Studie zwei Durchgänge im Blockdesign. Als Stimulus diente ein visueller Hell-dunkel-Reiz, bei dem das gesamte im Scanner sichtbare Gesichtsfeld ausgefüllt wurde. Auf die Kopfspule des MR-Gerätes wurde dazu ein Spiegel gesetzt, durch den am Ende der Liege eine Mattscheibe zu sehen war. Außerhalb des Scannerraumes war ein über PC angesteuerter Video-Projektor aufgebaut, der den Stimulus durch ein Sichtfenster hindurch auf die Mattscheibe projizierte. Zur Steuerung der Präsentation wurde ERTS [34] verwendet, das wiederum ein Trigger-Signal vom Scanner erhielt, um die gewünschte Genauigkeit von 100ms zu erreichen.

Für die praktische Durchführung des Event-Related-Designs waren einige Einschränkungen zu beachten. Die damalige Softwareversion des MR-Scanners ließ nur maximal 128 EPI-Volumen innerhalb einer zusammenhängenden Meßreihe zu. Diese Sequenz konnte maximal 16 Schichten aufnehmen, bei einer TR-Zeit von mindestens 2.2 Sekunden. Dies reichte aus, um innerhalb eines Durchganges (Session) die hämodynamische Signaländerung mit einer zeitlichen Auflösung von 100ms aufzunehmen. Um die Anzahl der Meßwiederholungen pro Datenpunkt auf 3 zu erhöhen, wurden drei identische Durchgänge durchgeführt. Ein Durchgang setzte sich aus 22 Präsentationen zusammen, die in einem Zeitraum von 1600 ms aus vier Hell-dunkel-Wechseln bestanden. Das Interstimulus Intervall war so gewählt, dass zwischen zwei Präsentationen mindestens 5-6 Scans lagen. Das Intervall zwischen dem Beginn des Scans und der Präsentation wurde jedesmal um 100ms verlängert (s. Abb. 3.3). Auf diese Weise konnte das zeitliche Verhältnis zwischen dem Start der EPI-Aufnahme und der Präsentation des

Stimulus ständig variiert werden. Dadurch wurde das BOLD-Signal jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und mit einer effektive Zeitauflösung von 100ms erfaßt. Die zwei identischen Blockdesign-Durchgänge bestanden aus 6 Epochen, mit je 60 Hell-Dunkel-Wechseln. Die Abbildung 3.3 gibt einen Überblick über die verwendeten Versuchsprotokolle.

Blockdesign:



Event-Related-Design:

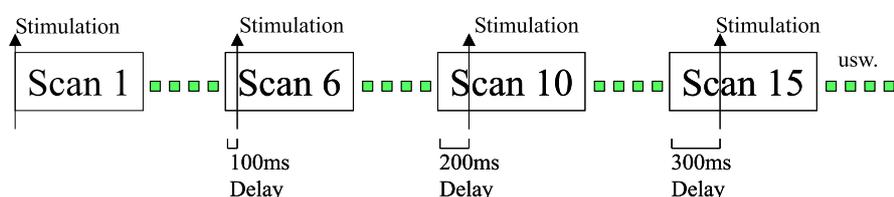


Abbildung 3.3: Übersicht über das verwendete Versuchsdesign und die zeitliche Abfolge der Stimulus-Präsentationen:

oben: Blockdesign

unten: Event-Related-Design.

In dieser Studie wurden drei männliche, rechtshändige Probanden (27 - 29 Jahre) jeweils an zwei verschiedenen Meßtagen untersucht. Die Studie erwies sich aber als nicht sehr gut geeignet, da sie für eine rein passive Studie zu lang war. Alle Probanden bestätigten, dass sie Schwierigkeiten hatten, die Stimuli gegen Ende der Messung noch aufmerksam wahrzunehmen. Daher wurde die Studie nach drei Probanden nicht weiter fortgeführt.

3.2.3 Auswertung

Die Auswertung erfolgte für jeden Probanden in einem kombinierten Modell für beide Designtypen, mit den Modellfunktionen *box-car* für das geblockte Design und *hrf & time derivative* für das Event-Related-Design. Im Event-Related-Design wurden die drei Durchgänge als unabhängige Messungen angesehen, so daß pro Durchgang jeder Datenpunkt nur als einmal gemessen modelliert wurde. Die Mittelung erfolgte erst im gemeinsamen Kontrast, der den mittleren Effekt darstellte.

SPM

Die Auswertung erfolgte sowohl über eine Gruppenanalyse als auch über Einzelfallanalysen. In Abbildung 3.4 wird ein Überblick über die einzelnen Messungen der 3 Probanden gegeben. Es zeigte sich eine sehr große Variabilität in den Aktivierungsmustern.

In beiden Designtypen wurden Aktivierungen in den primären visuellen Arealen gefunden, die in den Event-Related-Bedingungen zumeist ein größeres Gebiet umfaßten als im Blockdesign. Insgesamt zeigte sich aber eine sehr große Variabilität in der Aktivierungsstärke und -ausdehnung. Einheitlich ist unter allen Bedingungen und bei allen Probanden eine Aktivierung vornehmlich des linken, medialen Anteils des primären visuellen Cortex (V1) zu sehen. Zusätzlich zeigte sich, dass im Event-Related-Design auch der rechte occipito-parietale Übergang in vier von sechs Messungen aktiviert wurde.

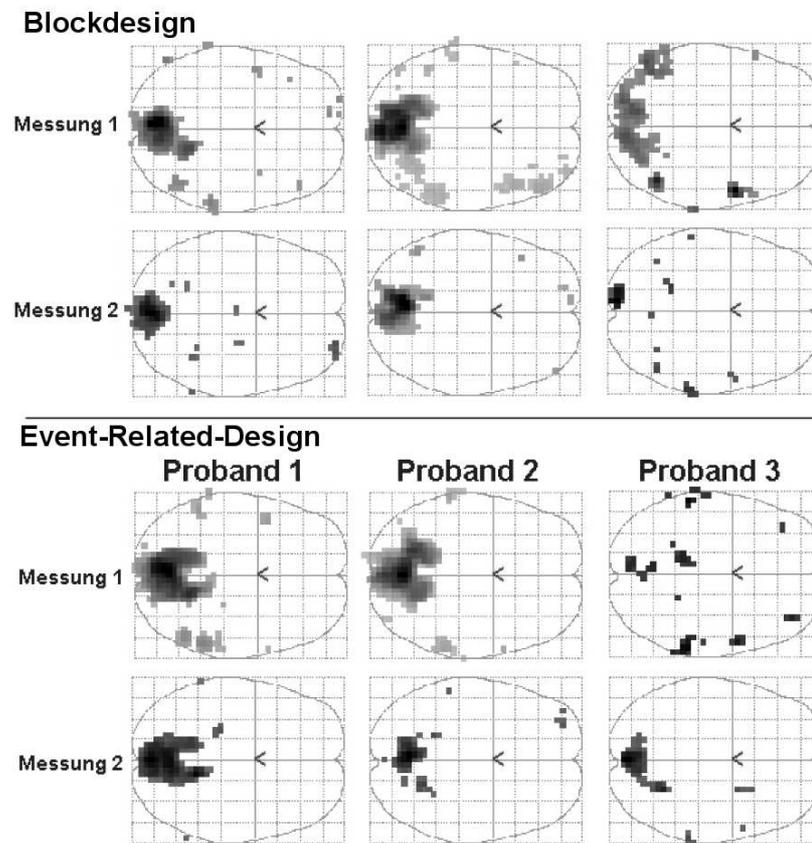


Abbildung 3.4: Übersicht über die spmT-Ergebnisse für jeden Probanden und jeden Meßtag ($p < 0.001$):

oben: Blockdesign

unten: Event-Related-Design.

Der zweite Aspekt dieser ersten Studie bestand in dem Versuch, einen gefitteten Zeitverlauf mit einer zeitlichen Auflösung von 100ms aufzunehmen. Abbildung 3.5 zeigt einen solchen Zeitverlauf bei einem Probanden, gemittelt über die drei Meßwiederholungen innerhalb einer Untersuchungseinheit.

Der gefittete Zeitverlauf repräsentiert sehr gut den gemessenen Zeitverlauf. Mit den inzwischen vorhandenen Verbesserungen in der Paradigmen-Steuerung und der Möglichkeit, mehr als 128 Bilder innerhalb einer Meßsequenz aufzunehmen, ist es gut möglich, den Zeitverlauf mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung zu erfassen.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

Die Auswertung über den Intraklassen Korrelationskoeffizienten (ICC_1) (Abb. 3.6) ergab für beide Designs nur wenige Voxel mit einer gut reproduzierbaren Aktivierung. Diese begrenzten sich bei beiden Versuchdesigns auf den primären visuellen Cortex. Im Vergleich der beiden experimentellen Designs wies das geblockte Design ein größeres Cortexgebiet mit gut reproduzierbaren Voxeln auf. Bei der Interpretation der ICC-Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass dieser sich immer auf die untersuchte Gruppe bezieht. Da hier nur 3 Personen untersucht wurden, ist die Basis dieser Berechnung sehr klein.

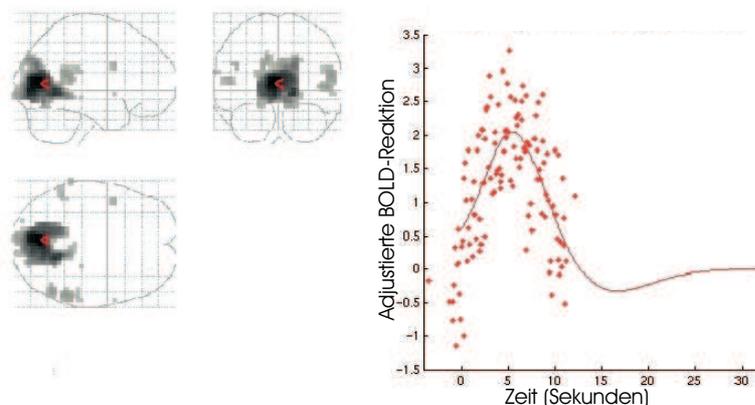


Abbildung 3.5: **Gefitteter Zeitverlauf aus dem primären visuellen Cortex eines Probanden:** Dieser exemplarische Zeitverlauf aus einem einzelnen Voxel zeigt die gute Zeitauflösung des hier verwendeten Event-Related-Designs.

Scatter-Plot

Die Analyse der Scatter-Plots bestätigte die geringe Reliabilität der gefundenen Aktivierungen (s. Tab. 3.1). Im Unterschied zur ICC-Analyse erhielt auch das Blockdesign einen schlechten Wert.

Tabelle 3.1: Analyse der Scatter-Plots: In einer Scatter-Plot-Analyse wurden pro Proband alle t-Werte aus der ersten Messung mit denen aus der zweiten korreliert, sobald der t-Wert die Schwelle von $|t| > 2.33$ überschritt. Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(Z)$ |
|----------------------|--------|
| Blockdesign | 0,329 |
| Event-Related-Design | 0,327 |

Des weiteren zeigte diese Auswertung keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Designs. Nach den in Kap. 2.4.2 eingeführten Klassifizierungen von ICC-Werten und Korrelationswerten läßt sich dieses Ergebnis als nur schwach reproduzierbar klassifizieren.

Zeitverlauf

Zur Analyse des Zeitverlaufes wurden vier ROIs gewählt, welche die primären Anteile des Sehentrums abdeckten. Dies waren die Regionen *visuell links / rechts*, die hauptsächlich die medialen Anteile des Occipitallappens abdeckten (V1 & V2), während die Regionen *GOi links / rechts* den Gyrus occipitalis inferior abdeckten, der auch mit höheren Funktionen der visuellen Wahrnehmung in Verbindung gebracht wird.

Alle vier Regionen zeigten ein einheitliches Verhalten, sowohl zwischen den Regionen als auch zwischen den zwei experimentellen Bedingungen. Das robustere Blockdesign führte auch zu höheren Korrelationen der gefitteten Zeitverläufe (0.59 - 0.66 = mittlere Reproduzierbarkeit). Für das Event-Related-Design wurden dagegen nur sehr geringe Werte in dieser Analyse berechnet (0.16 - 0.33 = keine / schwache Reproduzierbarkeit).

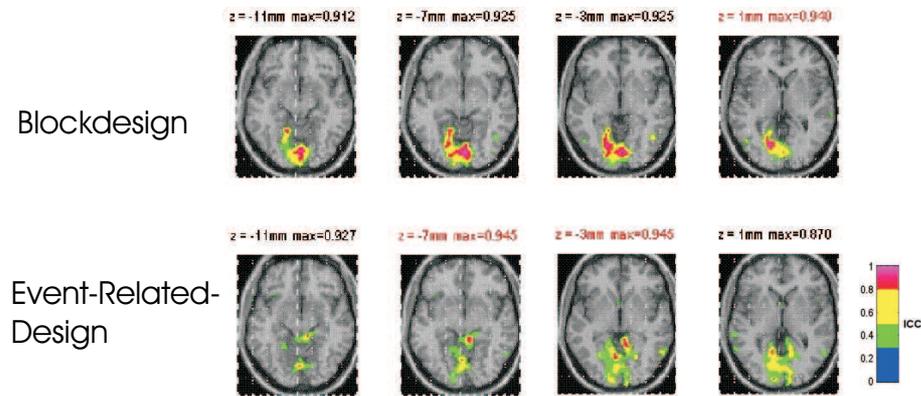


Abbildung 3.6: Intraklassen Korrelationsanalyse:

Obere Reihe: Blockdesign

Untere Reihe: Event-Related-Design.

Tabelle 3.2: Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen: Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem visuellen Cortex und dem Gyrus occipitalis inferior.

| Aufgabe | visuell links | visuell rechts | GOi links | GOi rechts |
|----------------------|---------------|----------------|-----------|------------|
| | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ |
| Blockdesign | 0,663 | 0,654 | 0,622 | 0,585 |
| Event-Related-Design | 0,326 | 0,293 | 0,160 | 0,216 |

Die ICC-Analyse über die Signaländerungen ergab folgendes Ergebnis: Für das Blockdesign wurde in der ROI, die das linke primäre visuelle Areal umfaßte, der größte ICC berechnet. Aber auch dieser zeigte mit $ICC = 0.662$ nur eine mittlere Reproduzierbarkeit der dortigen Aktivierung. Die Regionen, die den Gyrus occipitalis inferior umfaßten, hatten dagegen sehr hohe negative ICC-Werte, die auf eine große Varianz zwischen den beiden Messungen schließen ließ. Der Vergleich mit Abbildung 3.4 zeigt dies ebenfalls. Die Aktivierungen unter der geblockten Bedingung waren am zweiten Meßtag bei allen Probanden kleiner als bei der ersten Messung. Für das Event-Related-Design wurde dagegen der größte ICC im rechten GOi gefunden. Hier wurde eine gute Reproduzierbarkeit der gefitteten Signaländerung ermittelt.

Tabelle 3.3: ICC-Analyse der gefitteten Signaländerungen

| Aufgabe | visuell links | visuell rechts | GOi links | GOi rechts |
|----------------------|---------------|----------------|-----------|------------|
| | [ICC] | [ICC] | [ICC] | [ICC] |
| Blockdesign | 0,622 | 0,279 | -0,992 | -0,914 |
| Event-Related-Design | 0,392 | 0,361 | -0,093 | 0,863 |

Overlap

Der Vergleich zwischen den beiden experimentellen Designs ergab in der Analyse der überlappenden Volumen ($R_{overlap}^{ij}$) eine etwas bessere Reproduzierbarkeit der aktivierten Voxel im Event-Related-Design (s. Tab. 3.4). Werden alle Voxel berücksichtigt, die in mindestens einer Messung als signifikant klassifiziert wurden, so überlappten sich 40% der gefundenen Aktivierungen aus beiden Messungen. Es ist zu beachten, dass in die Berechnung dieses Reliabilitätsmaßes der numerische t-Wert nicht eingeht, sobald er über der Schwelle von $t = 2.33$ ($p < 0.01$) lag.

Tabelle 3.4: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen ($t > 2.33$) aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|----------------------|-------------------------------------|
| Blockdesign | $28,98 \pm 18,83 \%$ |
| Event-Related-Design | $40,32 \pm 18,73 \%$ |

Die Lage der überlappenden Volumen kann mit einer Schichtdarstellung illustriert werden (s. Abb. 3.7).

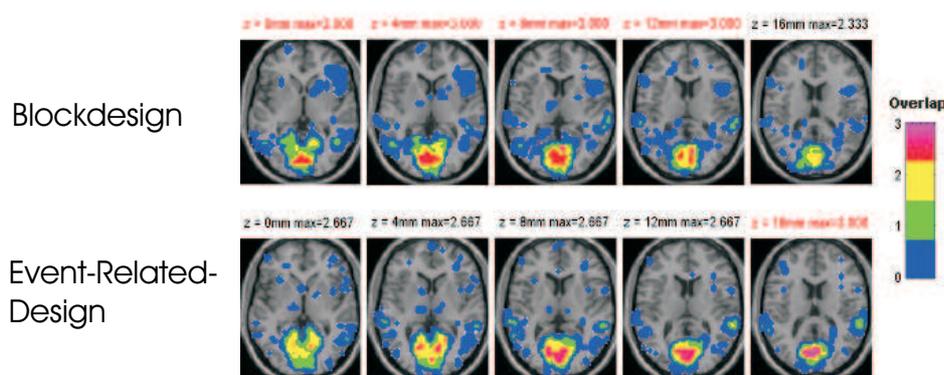


Abbildung 3.7: **Übersicht über die Overlap-Ergebnisse:** In rot sind diejenigen Voxel dargestellt, die in allen Probanden in beiden Messungen als aktiviert gefunden wurden ($t > 2.33$).

Obere Reihe: geblocktes Design

Untere Reihe: Event-Related-Design.

Mehrere Dinge lassen sich an dieser Abbildung ablesen. Zum einen liegen alle Voxel (rot dargestellt), die in mehreren Untersuchungen aktiviert wurden (Messwiederholung bzw. verschiedene Probanden), im primären visuellen Cortex. Darüber hinaus zeigte sich, dass es im Blockdesign wesentlich größere Voxelcluster gab, die insgesamt nur in einer Messung aktiviert wurden (blaue Voxel).

3.2.4 Zusammenfassung der Studie

Die erste Studie zur Reproduzierbarkeit zeigte bereits erste Faktoren auf, die Einfluß auf die Reproduzierbarkeit einer Untersuchung nehmen. An erster Stelle ist die Aufmerksamkeit der Probanden zu nennen. Das hier verwendete Paradigma war zu einfach und zu passiv, so dass die Probanden nach eigenen Aussagen nicht in der Lage waren, ihre Aufmerksamkeit auf die

visuelle Präsentation fokussiert zu lassen. Dies resultierte nicht nur in sehr variablen Ergebnissen der SPM-Einzelfallanalysen. Auch die Darstellungen der ICC- und Overlap-Analysen wiesen nur kleine Regionen mit reliabler Aktivierung auf. Insgesamt zeigten die Ergebnisse aller verwendeten Analyseverfahren eine geringe oder mittlere Reproduzierbarkeit. Hervorzuheben ist, dass dennoch in allen Messungen in den primären visuellen Arealen eine Aktivierung gefunden wurde. Alle Reliabilitätsmaße zeigten zudem ein ausgewogenes Bild zwischen den beiden Designtypen. Das Blockdesign, das auf der einen Seite zu höheren t-Werten führte, hatte andererseits keine bessere Reliabilität. Dies ist ein wichtiges Ergebnis. Die Wahl des Designs nahm bei dieser Studie keinen direkten Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der gefundenen Aktivierungen.

Ferner ist diese Studie ein gutes Beispiel dafür, um zu zeigen, dass es gut möglich ist, mittels des Event-Related-Designs auch in einer fMRI-Studie eine hohe zeitliche Auflösung zu erhalten. Dies eröffnet besonders die Möglichkeit, über ein regionales Mapping der hämodynamischen Antwortfunktionen (HRF) nachzudenken. Dies könnte in der Zukunft für klinische Fragestellungen von großer Bedeutung sein.

3.3 Passive auditive Wahrnehmung eines reinen Sinustones

3.3.1 Fragestellung und Zielsetzung

Die Zielsetzung der zweiten Studie ist vergleichbar mit der der ersten Studie. Hier wurde die Reliabilität der Aktivierungen getestet, die durch die Wahrnehmung von nicht verbalen auditorischen Reizen verursacht wurden. Die Probanden erhielten wiederum nur die Instruktion, auf die Stimuli zu achten, bekamen aber keine weitere spezifische Aufgabenstellung. Wie schon in der ersten Studie, wurden auch diesmal das geblockte und das Event-Related-Design verwendet. Da nur ein reiner Sinuston von 1000 Hz verwendet wurde, war zu erwarten, dass sich die hervorgerufenen Aktivierungen nur auf das auditive System beschränken. Ausgehend von der Literatur (s. Kap. 1.4.3) ist mit einer möglichen Rechts-Lateralisierung zu rechnen, da es sich hier um nicht verbale Stimuli handelte.

3.3.2 Durchführung

In dieser Studie konnte nicht auf eine ERTS-Steuerung zurückgegriffen werden, so dass keine Variation des Interstimulus-Intervalls möglich war. Stattdessen war das Intervall konstant 7 TR's lang (=15.4 Sekunden). Es wurde ein einfacher, unspezifischer Stimulus präsentiert, vergleichbar zum Hell-dunkel-Kontrast bei der vorherigen visuellen Studie. Er bestand aus einer Folge von 1000 Hz Tönen, die eine Dauer von 50ms hatten und mit einer Wiederholungsrate von 10 Hz präsentiert wurden. Die Präsentationsdauer im Event-Related-Design entsprach genau einer TR-Zeit von 2.2 Sekunden, im Blockdesign von 6 TR-Zeiten. Abbildung 3.8 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie. Zur Anwendung kam das im Forschungszentrum Jülich entwickelte Präsentationsprogramm "DrJancke". Insgesamt nahmen 6 rechtshändige, männliche Probanden im Alter von 28-32 Jahren an dieser Studie teil.

Blockdesign:



Event-Related-Design:

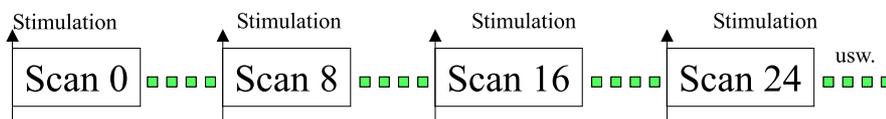


Abbildung 3.8: Übersicht über das verwendete Versuchsdesign und die zeitliche Abfolge der Stimulus-Präsentation:

oben: Blockdesign

unten: Event-Related-Design.

3.3.3 Auswertung

Die Auswertungen der Einzelfall- und die Gruppenstatistik erfolgte jeweils in einer kombinierten Designmatrix, die sowohl das Blockdesign als auch das Event-Related-Design enthielt.

SPM

Die beschriebenen SPM-Ergebnisse wurden aus einer Conjunction-Analyse ermittelt, bei der die Gruppenergebnisse vom jeweils ersten und zweiten Messungen zusammengefaßt wurden. Dazu wurde je ein Gruppenkontrast für den ersten und zweiten Meßtag bestimmt und danach eine Conjunction-Analyse über die beiden Kontraste berechnet.

Entgegen den Einzelfallanalysen wurde diese Analyse mit Rücksicht auf die Datenmenge für das geblockte Design und das Event-Related-Design in getrennten Designmatrizen durchgeführt. In Abbildung 3.9 sind die Ergebnisse der Conjunction-Analyse bei einem korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.05$ pro Voxel dargestellt.

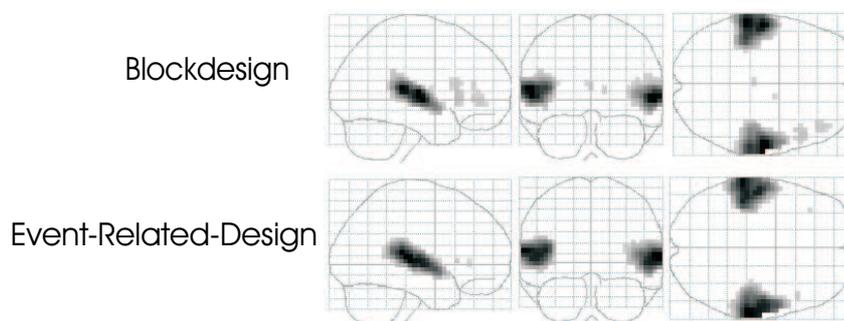


Abbildung 3.9: Ergebnis der SPM-Gruppenanalyse (Conjunction-Analyse über die Meßtage, $p_{corr}=0.05$):

obere Reihe: Blockdesign

untere Reihe: Event-Related-Design.

Die gefundenen Aktivierungsmaxima aus dem geblockten sowie dem Event-Related-Design lagen im primären auditorischen Cortex, dem Gyrus temporalis transversus (GTT, BA 41), und dem angrenzenden sekundären auditorischen Cortex im Gyrus temporalis superior (GTs, BA 42). Die Conjunction-Analyse über die Gruppenergebnisse des ersten und zweiten Meßtages zeigten das globale Aktivierungsmaximum jeweils im rechten primären auditorischen Cortex. Im geblockten Design sind zusätzlich zwei Aktivierungscluster zu erwähnen, die im rechten Gyrus frontalis inferior (GFi, BA 45 & BA 47) lagen. Der qualitative Vergleich zwischen den beiden Designs zeigte in der Conjunction-Analyse keine großen Unterschiede in den Aktivierungen. Eine Betrachtung der Einzelfallergebnisse ergab hingegen, dass das Blockdesign in der Regel zu größeren und signifikanteren Arealen führte als das Event-Related-Design.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

In Abbildung 3.10 sind die pro Voxel berechneten ICC-Werte mit einem anatomischen Bild unterlegt. Es wurde in beiden Versuchsdessigns gut reproduzierbare Aktivierungen im posterioren Anteil des Gyrus temporalis superior gefunden (GTs; BA 41/42), im Bereich des Planum temporale. Im Blockdesign war dies in beiden Hemisphären, im Event-Related-Design nur in der linken Gehirnhälfte der Fall. Hier kam zusätzlich noch eine reliable Aktivierung im linken primären auditorischen Cortex hinzu. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Blockdesign noch eine Region im rechten Gyrus frontalis inferior mit zwei getrennten Maxima (GFi; BA 45 & BA 47). Der Vergleich zwischen den Designs ergab, dass die Areale mit gut reproduzierbaren Aktivierungen beim Event-Related-Design fokaler waren als im geblockten Design.

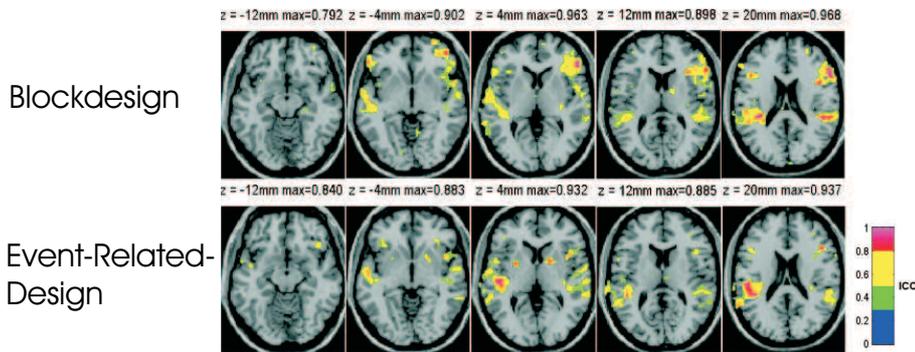


Abbildung 3.10: Intraklassen Korrelationsanalyse:

obere Reihe: Blockdesign

untere Reihe: Event-Related-Design.

Scatter-Plot

Tabelle 3.5: Analyse der Scatter-Plots: Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(Z)$ |
|----------------------|--------|
| Blockdesign | 0,547 |
| Event-Related-Design | 0,699 |

In der Scatter-Plot-Analyse wurde wieder die Korrelation der t-Werte aus der ersten Messung mit denen aus der zweiten Messung bestimmt und über die Probanden gemittelt. Die Analyse ergab im Mittel eine etwas bessere Reliabilität für das Event-Related-Design (s. Tab. 3.5). Nach der Klassifizierung aus Tab. 2.1 fallen beide Korrelationswerte in die Kategorie der "mittleren Reproduzierbarkeit" ($r(Z) > 0.5$).

Zeitverlauf

Die mittleren Korrelationen der Zeitverläufe aus dem primären auditorischen Cortex (Heschl'scher Gyrus, H1) wurde jeweils für die linke und rechte Hemisphäre sowie für die beiden experimentellen Designtypen getrennt berechnet. Die Ergebnisse zeigten nur leichte Unterschiede zwischen den beiden Designtypen sowie zwischen den Hemisphären (s. Tab. 3.6). Während die gefundenen Aktivierungen aus dem Blockdesign für dieses Reliabilitätsmaß eine mittlere Reproduzierbarkeit aufwiesen, schwankten die Reproduzierbarkeitsmaße für das Event-Related-Design zwischen "gering" (H1 rechts) und "mittel" (H1 links). Bei beiden Versuchsdessigns war die Korrelation für den auditorischen Cortex der linken Hemisphäre besser als für den rechten.

Overlap

Aus der Analyse der Überlappungsverhältnisse $R_{overlap}^{ij}$ ergab sich, dass das Event-Related-Design in dieser Studie eine bessere Reproduzierbarkeit der Voxelpositionen besaß als das geblockte Design (Tab. 3.7). Im Mittel überlappten sich pro Proband über 50% der signifikant

Tabelle 3.6: **Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen:** Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem primären auditorischen Cortex.

| Aufgabe | H1 links [$r(Z)$] | H1 rechts [$r(Z)$] |
|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Blockdesign | 0,666 | 0,525 |
| Event-Related-Design | 0,512 | 0,478 |

aktivierten Areale ($t > 2.33$). Dagegen zeigte das Blockdesign bei diesem Reliabilitätsmaß nur eine geringe Reproduzierbarkeit (vergl. Tab. 2.2).

Tabelle 3.7: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen ($t > 2.33$) aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|----------------------|-------------------------------------|
| Blockdesign | $35,73 \pm 12,61\%$ |
| Event-Related-Design | $51,50 \pm 8,57\%$ |

Die Schichtdarstellung der Überlappungsverhältnisse zeigte deutlich (s. Abb. 3.11) die unterschiedlichen Verhältnisse zwischen den beiden Designtypen. Anhand der blauen Voxel ist zu erkennen, dass besonders im Blockdesign viele Voxel nur in einigen Messungen als aktiviert ($t > 2.33$) gefunden wurden. Im Event-Related-Design waren diese Areale umschriebener. Zusätzlich dazu waren die Gebiete mit hohen Überlappungsmaßen (bei mind. 5 Probanden aktiviert) bei dieser Designform größer als im Blockdesign. Gemeinsam ist, daß die reproduzierbar aktivierten Areale ausschließlich im auditorischen Cortexgebiet lagen (Heschl'scher Gyrus).

3.3.4 Zusammenfassung der Studie

Diese auditive Studie zeigte für beide gewählten experimentellen Versuchsdesigns gute Aktivierungen im Bereich des auditorischen Cortex. Die Conjunction-Analyse über die beiden Meßtage wies zudem keine Unterschiede zwischen den beiden Versuchdesigns auf. Bei Betrachtung der Einzelfälle ließen sich dagegen Unterschiede finden, die auf die unterschiedliche Effizienz der beiden Designs zurückzuführen sind [7]. Diese führte beim Blockdesign zu größeren Arealen mit höheren t-Werten. Die unterschiedliche Effektivität der Designformen war auch in der Analyse der Überlappungsverhältnisse zu sehen. Hier zeigte sich in der Schicht-Darstellung, dass die aktivierten Volumen des Blockdesigns wesentlich größer waren. In ihrer Lage variierten sie jedoch stärker. Dies führte letztlich zu einem schlechteren Überlappungsverhältnis als im Event-Related-Design. Hier wurden zwar nur kleinere Volumen aktiviert, diese jedoch konstanter. Für die Intraklassen Korrelationsanalyse wurden nur im Event-Related-Design reliable Aktivierungen im primären auditorischen Cortex gefunden. Interessanterweise konnten sekundäre Areale wie das Planum temporale im Blockdesign bilateral, im Event-Related-Design linkshemisphärisch reliabel aktiviert werden. Insgesamt waren aber alle Regionen mit einem hohen ICC-Wert relativ klein im Vergleich zu den Aktivierungen. Die anderen Reliabilitätsmaße ergaben zusätzlich ein ausgewogenes Bild zwischen den

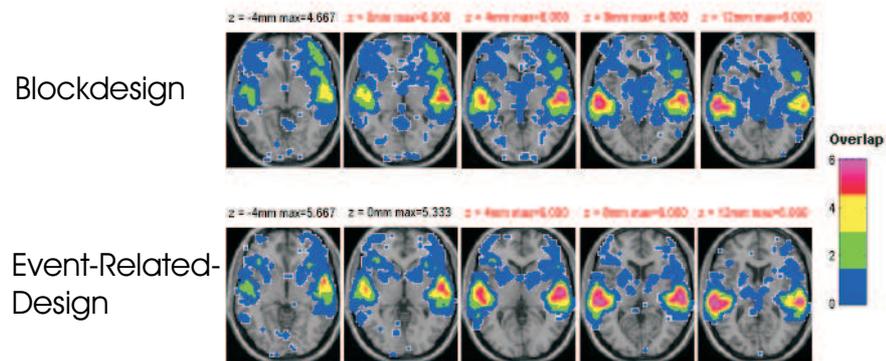


Abbildung 3.11: Übersicht über die Overlap-Ergebnisse:

Obere Reihe: Blockdesign

Untere Reihe: Event-Related-Design.

beiden Versuchsdesigns und zeigten eine mittlere Reproduzierbarkeit für die in dieser Studie gefundenen Aktivierungen.

3.4 Audio-visuelle Studie zur aufmerksamkeitsbedingten Interaktion visueller und auditorischer Stimuli

3.4.1 Fragestellung und Zielsetzung

In den beiden vorangegangenen Studien wurde jeweils entweder das auditorische oder das visuelle System stimuliert. Die folgende *audio-visuelle* Studie kombiniert nun beides. Da die Aktivierbarkeit des visuellen und auditorischen Systems bereits auf ihre Reproduzierbarkeit untersucht wurde, wird in dieser Studie die Frage untersucht, ob eine Interaktion der beiden Systeme zu beobachten ist. Es soll dabei getestet werden, ob sich die beiden Wahrnehmungssysteme beeinflussen, wenn ihnen gleichzeitig oder mit unterschiedlichen zeitlichen Relationen Reize dargeboten werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob oder wie sich gegebenenfalls diese Interaktionen auf die Reliabilität der gefundenen Aktivierungen auswirken. Dabei könnten vor allem Aufmerksamkeitsprozesse (s. Kap. 1.4.4) eine Rolle spielen. Werden beide Systeme gleichzeitig stimuliert, so ist die gleichzeitige aufmerksame Wahrnehmung dieser Stimuli eine Aufgabe, die eine geteilte Aufmerksamkeitsanforderung darstellt (s. auch Oray et al. 2002 [93]). Eine einzelne Stimulierung, die nur visuell oder nur auditorisch ist, kann dagegen als eine selektive Aufmerksamkeitsanforderung angesehen werden, insbesondere dann, wenn explizit auf eine Modalität geachtet werden soll. Diese Studie versuchte, einige dieser Aspekte aufzugreifen, indem der visuelle und der auditorische Reiz sowohl gleichzeitig, abwechselnd und auch unabhängig voneinander präsentiert wurden. Als Aufgabe zur selektiven Aufmerksamkeit wurde zusätzlich eine Bedingung verwendet, bei der der Proband ausschließlich auf den Ton achten und entsprechend reagieren sollte.

3.4.2 Durchführung

Diese Studie ist ausschließlich als eine Event-Related-Studie angelegt worden, bei der die zeitlichen Relationen zwischen dem auditorischen Reiz und dem visuellen Stimulus variiert wurden. Der auditorische Reiz bestand aus einer Serie von 1000 Hz Tönen, die mit einer Wiederholungsrate von 10Hz über eine Zeit von 2,2 Sekunden präsentiert wurden. Übertragen wurde der Ton über die zum MR-Gerät gehörenden Luftleiter-Mono-Kopfhörer, die mit einem Lautsprecher am Ende der Liege verbunden waren. Der visuelle Reiz wurde über eine mit roten LED's besetzte und gegen den Scanner abgeschirmte Brille präsentiert, ebenfalls über einen Zeitraum von 2,2 Sekunden pro Event mit einer Flackerrate von 10 Hz. Die Brille war an der Kopfspule befestigt und wurde über abgeschirmte Kabel betrieben. Zur Anwendung kam das im Forschungszentrum Jülich entwickelte Präsentationsprogramm "*DrJancke*". Insgesamt wurden sechs Sessions durchgeführt. Sie beinhalteten jeweils eine der folgenden Bedingungen:

1. Nur der visuelle Reiz
2. Nur der auditorische Stimulus
3. Parallele Darbietung des visuellen und auditorischen Reizes
4. Abwechselnd der visuelle und auditorische Reiz
5. Präsentation des visuellen und auditorischen Stimulus mit jeweils unterschiedlicher Periodizität
6. Präsentation des visuellen und auditorischen Stimulus mit jeweils unterschiedlicher Periodizität; zusätzlich mit der Aufgabe, den Reaktionsknopf so schnell wie möglich zu drücken, sobald der Ton zu hören war

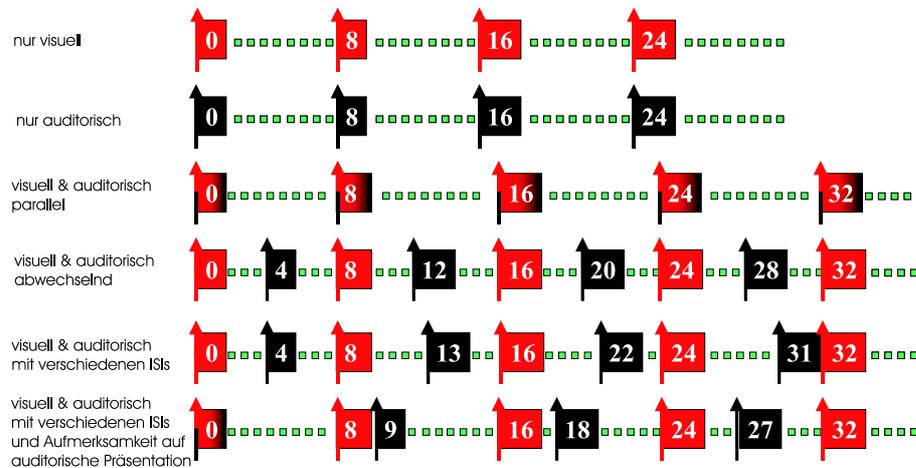


Abbildung 3.12: Übersicht über das verwendete Versuchsdesign und die zeitliche Abfolge der Stimulus-Präsentation.

Diese sechs Bedingungen erlaubten es, die Interaktion des visuellen und auditorischen Stimulus zu untersuchen. Dabei stellten die Bedingungen 1 und 2 die jeweils von der anderen Modalität unbeeinflusste Situation dar. Bedingung 3 untersuchte die direkte Interaktion durch die parallele Darbietung, während bei Bed. 4 sich der auditorische und visuelle Stimulus abwechselten. Daher konnte der Proband leicht vorhersagen, welcher Stimulus der nächste sein würde. Bei Bedingung 5 war das dagegen wegen nicht möglich, da der visuelle und der auditorische Reiz unterschiedliche Präsentationsintervalle hatten. Die Abfolge der Stimuli in Bedingung 6 war ähnlich zur 5., jedoch wurde hier eine Aufmerksamkeitskomponente eingeführt, die vorgab, dass der Proband explizit auf den auditorischen Stimulus achten und sofort eine Taste drücken sollte, sobald er den Ton hörte. Aus anderen Studien [65] weiß man, dass die Aktivität des auditorischen Cortex durch die Aufmerksamkeit moduliert werden kann. Die letzte Aufgabe läßt daher gegenüber den anderen passiven Bedingungen eine verstärkte Aktivierung des auditorischen Systems erwarten. Ferner läßt sich aus den verschiedenen zeitlichen Verhältnissen zwischen dem visuellen und dem auditorischen Reiz ermitteln, ob und wie sich die beiden Modalitäten gegenseitig beeinflussen können.

Das Interstimulus-Intervall von 8 Scans war für den visuellen Reiz unter den Bedingungen 1, 3, 4, 5 und 6 immer identisch und entsprach auch demjenigen der auditorischen Präsentation in den Bedingungen 2, 3 und 4. In den beiden letzten Sessions war das Intervall der auditorischen Stimuli 9 Scans lang. Abbildung 3.12 gibt Auskunft über den zeitlichen Ablauf der Studie. Die anderen Aufnahmeparameter waren ähnlich zu denen der vorherigen Studien ($TR=2.2$ Sekunden, 16 axiale EPI-Schichten, $3.125 \times 3.125 \times 4.4mm^3$ Voxelgröße, 111 Scans).

Die Schichtführung wurde parallel zur AC-PC-Linie gewählt, und entsprechend verschoben, damit sowohl der auditorische als auch der visuelle Cortex im Aufnahmebereich lagen.

3.4.3 Auswertung

Für die Auswertung dieser Studie wurden nur die neun wichtigsten Effekte untersucht. Dabei wurde für die Bedingungen 4, 5 und 6 jeweils ein Kontrast für die visuelle und einer für die auditorische Präsentation berechnet. Folgende Kontrastbezeichnungen wurden gewählt:

| | |
|---------------------|---|
| Bedingung 1 | nur visuell |
| Bedingung 2 | nur auditorisch |
| Bedingung 3 | parallel |
| Bedingung 4a | abwechselnd (visueller Kontrast) |
| Bedingung 4b | abwechselnd (auditorischer Kontrast) |
| Bedingung 5a | verschiedene ISI (visueller Kontrast) |
| Bedingung 5b | verschiedene ISI (auditorischer Kontrast) |
| Bedingung 6a | Knopfdruck bei Tonpräsentation (visueller Kontrast) |
| Bedingung 6b | Knopfdruck bei Tonpräsentation (auditorischer Kontrast) |

SPM

Die Auswertung erfolgte für jeden der sechs, rechtshändigen Probanden (fünf Männer, eine Frau, mittleres Alter: 31 Jahre) einzeln, sowie getrennt für die beiden Meßtage. Der Datenumfang dieser Studie war zu groß für eine Gruppenauswertung über ein *Fixed-Effect*-Modell, die beide Meßtage enthalten hätte. Eine Conjunction-Analyse über die beiden Meßtage konnte daher nicht berechnet werden. Stattdessen wurde hier eine "Second-Order-Analyse" verwendet, bei der, ähnlich zur Conjunction-Analyse, eine neue Statistik über alle Probanden und beide Meßtage berechnet wurde (s. Kap. 2.3.2). Die durch die Einzelauswertung gewonnenen *Kontrast-Bilder* dienen als Grundlage für die Second-Order-Analysen. Der Begriff " *Second-Order-Analyse*" trifft bei dieser Statistik auch den "statistischen" Kern. In Kap. 2.3.2 wurde bereits erwähnt, dass diese Auswertungsmethode auch "Random-Effects-Analyse" genannt wird. Von "Random-Effects" wird in der Statistik meistens im Zusammenhang von Populationseffekten gesprochen. Dies gilt beispielsweise, wenn aus der Untersuchung der gemessenen Probandenstichprobe ein verallgemeinerter Schluß gezogen werden soll. Eine "Random-Effects-Analyse" gilt also nur, wenn vollständig unabhängige Messungen vorliegen. Im vorliegenden Fall gehen jedoch jeweils zwei Messungen desselben Probanden ein, so dass die Annahme der Unabhängigkeit nicht gegeben ist. Es handelt sich daher in der Tat um eine "Statistik zweiter Ordnung", die auf eine vorherige Statistik aufbaut. Die Ergebnisse folgten jedoch vollständig den Einzelauswertungen sowie den Gruppenauswertungen und Conjunction-Analysen, die für jeden Meßtag einzeln erfolgten. Abbildung 3.13 zeigt die neun Kontraste.

Es wurde ein Zusammenhang zwischen der zeitlichen Relation der Stimulus-Darbietung und der Aktivierungsgröße im auditorischen Cortex deutlich. Die Aktivierungen im auditorischen System waren bei der parallelen Präsentation mit dem visuellen Reiz am geringsten, zusätzlich im linken auditorischen Cortex geringer als im rechten. Am stärksten waren die Aktivierungen unter der Bedingung 6b, bei der explizit auf den akustische Reiz geachtet werden sollte. Abbildung 3.14 zeigt die mittleren Clustergrößen aus den 6 Einzelergebnissen der ersten Untersuchung unter den verschiedenen Bedingungen für den rechten und linken auditorischen Cortex.

An dieser Stelle ergab sich ebenfalls eine Abhängigkeit der Clustergröße von der durchgeführten Bedingung. Die größten Aktivierungskuster ließen sich unter der aktiven Bedingung (Bed. 6) finden. Im Vergleich zu der Bedingung mit der gleichzeitigen Präsentation (Bed. 3) war dieser Unterschied in beiden Hemisphären im t-Test signifikant (t-Test für verbundene Stichproben; $p < 0.01$). Ebenso war der Vergleich zwischen Bedingung 3 und Bedingung 4 in der rechten Hemisphäre signifikant ($p < 0.025$).

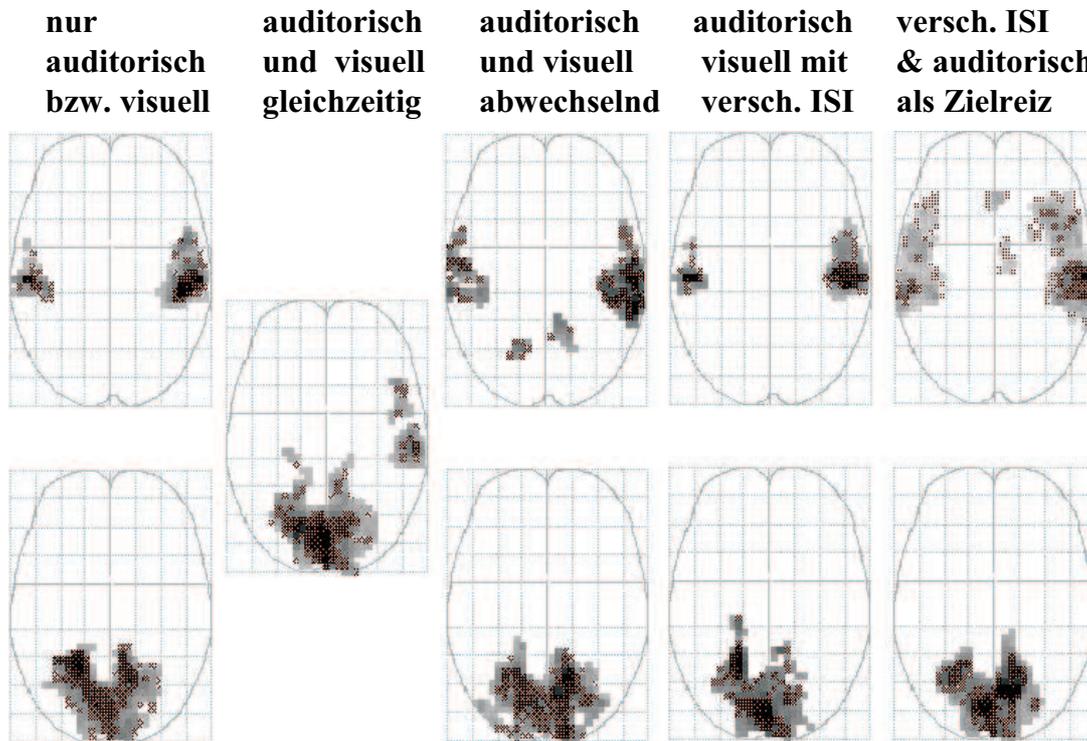


Abbildung 3.13: **Gruppenauswertung der audio-visuellen Studie:** Dargestellt sind die neun verwendeten t-Kontraste einer Second-Order-Analyse, in die beide Meßtage eingingen.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

ICC-Maps Die Ergebnisse aus der ICC-Analyse ergaben einen sehr abweichenden Befund. Während die auditorische Aktivierung große Modulationen zeigte, war die Aktivierungsstärke in den visuellen Arealen nahezu konstant. Betrachtet man dagegen die Koeffizienten aus der Korrelationsanalyse (Abb. 3.15) so erkennt man, daß bei einem Schwellwert von $icc > 0.8$ nur wenige Voxel eine hohe Intraklassen Korrelation zeigten, und damit eine gute Reproduzierbarkeit der Aktivierung aufwiesen.

Zwei bemerkenswerte Punkte sollten erwähnt werden. Zum einen wurde eine extrem geringe Reproduzierbarkeit der Aktivierungen im auditorischen Cortex gefunden. Es fanden sich kaum Voxel, die unter einer der verschiedenen Bedingungen die Schwelle überschritten. An der Stelle ist besonders zu erwähnen, dass im Gegensatz zum Verhalten der t-Werte der linke auditorische Cortex eine reliablere Aktivierung zeigte als der rechte, obwohl der rechte auditorische Cortex in fast jeder Bedingung höhere t-Werte aufwies. Zum anderen ist unter der auditorischen Bedingung 6b kein Voxel in einem der beiden auditorischen Areale reproduzierbar aktiviert worden, während bei der SPM-Analyse dies die Bedingung mit den höchsten t-Werten war.

Betrachtet man die Ergebnisse aus den visuellen Arealen, so ergab sich, dass immer Voxel oberhalb dieser Schwelle zu finden waren. Jedoch variierte die Verteilung der ICC-Werte unter den verschiedenen Bedingungen sehr stark, was in den Aktivierungsmustern in diesem Ausmaß nicht auftrat.

ROI-Analyse Die ICC-Analyse über die mittleren t-Werte innerhalb der ROIs im visuellen und auditorischen Cortex zeigte einen weiteren interessanten Befund.

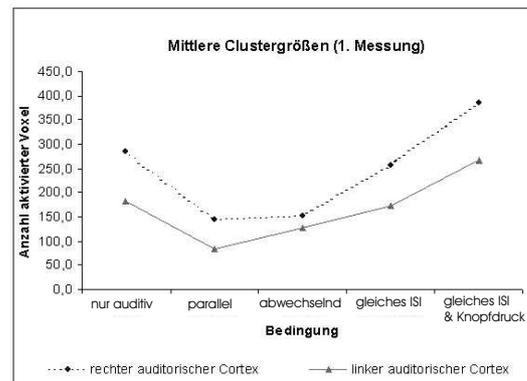


Abbildung 3.14: Darstellung der mittleren Größen der aktivierten Areale im auditorischen Cortex unter den verschiedenen Bedingungen.

Als Grundlage wurden hier drei ROIs verwendet, die alle großen Cortexgebiete abdeckten, aus denen der mittlere t-Wert bestimmt wurde. Sowohl der mittlere t-Wert als auch der ICC über die mittleren t-Werte sind in Tabelle 3.8 aufgeführt worden. Die Bezeichnungen "visueller Kontrast" bzw. "auditorischer Kontrast" umschreiben dabei jeweils den Kontrast, der die hämodynamische Reaktion in den visuellen bzw. auditorischen Bedingungen beschreibt.

Tabelle 3.8: ICC-Analyse über die mittleren t-Werte aus 3 ROIs.

| | Visuell | | auditorisch links | | auditorisch rechts | |
|---|---------|--------|-------------------|--------|--------------------|--------|
| | t-Wert | ICC | t-Wert | ICC | t-Wert | ICC |
| 1. nur visuell | 5,673 | 0,499 | 0,983 | 0,280 | 1,432 | 0,419 |
| 2. nur auditorisch | 0,982 | 0,451 | 3,696 | 0,293 | 3,685 | -0,011 |
| 3. parallel | 5,586 | 0,627 | 3,515 | 0,731 | 3,141 | 0,351 |
| 4a. abwechselnd (vis. Kont.) | 4,571 | 0,554 | 1,462 | 0,375 | 1,269 | 0,051 |
| 4b. abwechselnd (aud. Kont.) | 2,389 | -0,219 | 3,383 | 0,539 | 3,132 | -0,109 |
| 5a. verschiedene ISI (vis. Kont.) | 5,096 | 0,520 | 1,240 | 0,038 | 1,413 | 0,353 |
| 5b. verschiedene ISI (aud. Kont.) | 1,193 | 0,226 | 2,902 | 0,927 | 3,442 | 0,005 |
| 6a. Knopfdruck bei Tonprä. (vis. Kont.) | 5,634 | 0,425 | 0,738 | -0,246 | 1,676 | 0,124 |
| 6b. Knopfdruck bei Tonprä. (aud. Kont.) | 1,707 | 0,655 | 3,738 | 0,331 | 3,675 | -0,100 |

Die mittleren t-Werte zeigten eine recht gute Übereinstimmung mit dem Verlauf des Paradigmas. So wurden hohe Werte im visuellen Cortex bei den visuellen Bedingungen und hohe Werte im auditorischen Cortex unter den auditorischen Aufgabenstellungen gefunden. Auffallend war gerade bei den auditorischen Bedingungen, dass die in der "SPM-Second-Order"-Analyse gefundene Mehraktivierung des rechten auditorischen Cortex sich in den mittleren t-Werten nur in Bedingung 5b wiederfinden ließ.

Die ICC-Werte über die mittleren t-Werte zeigten keine deutliche Abhängigkeit von der Aufgabenstellung. Wird zunächst nur der visuelle Cortex betrachtet, so fehlt ein Zusammenhang zwischen Aufgabe und Reproduzierbarkeit des mittleren t-Wertes völlig. Dies bedeutet aber, dass nicht nur die signifikanten Aktivierungen der visuellen Bedingungen, sondern auch die sehr geringen mittleren t-Werte unter den auditorischen Bedingungen, die gleiche mittlere Reproduzierbarkeit mit ICC-Werten um $ICC=0.5$ besaßen.

Ein ganz anderes Bild wurde im auditorischen System gefunden. Der linke auditorische Cortex zeigte eine leichte Abhängigkeit des ICC-Wertes von der Aufgabenstellung. Hervorzuheben ist an der Stelle vor allem die Bedingung 5b, bei der ein ICC von $ICC=0.927$ erreicht wurde.

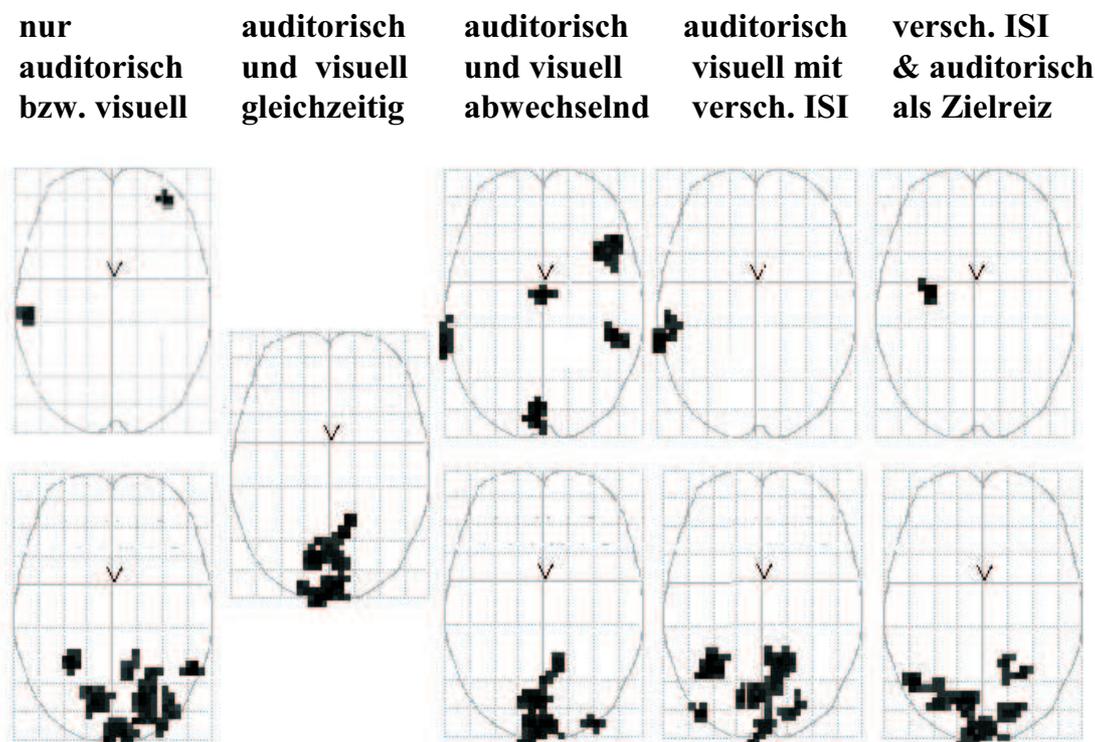


Abbildung 3.15: **Intraklassen Korrelationsanalyse:** Projektion der Voxel einer Intraklassen Korrelationsanalyse mit $ICC > 0.8$ auf das SPM-Glasgehirn. Die Anordnung der Bilder ist identisch mit Abb. 3.13.

Bemerkenswert ist auch das Ergebnis für die Bedingung 3. Hier wurde ebenfalls ein hoher ICC-Wert von $ICC=0.731$ berechnet, wobei aber in der "SPM-Second-Order"-Analyse keine signifikante Aktivierung gefunden wurde.

Für den rechten auditorischen Cortex, der in allen auditiven Bedingungen eine gute Aktivierung zeigte, ließen sich dagegen keine gut reproduzierbaren mittleren t-Werte finden. Die ICC-Werte der auditorischen Bedingungen waren sogar geringer, als unter den visuellen Bedingungen.

Scatter-Plot

Für jeden der einzelnen Kontraste wurde eine Scatter-Plot-Analyse der *spmT-Bilder* berechnet, deren Ergebnisse in Tabelle 3.9 dargestellt sind.

In dieser Analyse war meistens eine geringe Reproduzierbarkeit der t-Werte bei den auditorischen Kontrasten zu sehen. Diese Kontraste zeigten einen mittleren Korrelationswert $r(Z)$, der in drei Bedingungen kleiner als 0.5 war. Eine Ausnahme war dabei das Ergebnis für die Bedingung 6b. Hier war der mittlere Korrelationskoeffizient mit $r(Z)=0.606$ im Vergleich zu den anderen auditorischen Kontrasten relativ hoch. Dies stellte den Hauptunterschied zur Reliabilitätsanalyse mittels des Intraklassen Korrelationskoeffizienten dar, der auch unter dieser Bedingung keine höhere Reproduzierbarkeit zeigte. Der Unterschied zwischen Bedingung 6b und Bedingung 5b war zudem auch signifikant (t-Test für verbundene Stichproben; $p=0.008$). Da die hohe Korrelation in der Bedingung der parallelen Darbietung der beiden Stimuli im

Tabelle 3.9: **Analyse der Scatter-Plots:** Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(Z)$ |
|---|--------|
| 1. nur visuell | 0,704 |
| 2. nur auditorisch | 0,489 |
| 3. parallel | 0,729 |
| 4a. abwechselnd (visueller Kontrast) | 0,714 |
| 4b. abwechselnd (auditorischer Kontrast) | 0,455 |
| 5a. verschiedene ISI (visueller Kontrast) | 0,682 |
| 5b. verschiedene ISI (auditorischer Kontrast) | 0,424 |
| 6a. Knopfdruck bei Tonpräsentation (visueller Kontrast) | 0,731 |
| 6b. Knopfdruck bei Tonpräsentation (auditorischer Kontrast) | 0,606 |

wesentlichen durch die visuelle Aktivierung bedingt war, machte ein statistischer Vergleich mit den Kontrasten zur auditorischen Bedingung keinen Sinn.

Die Korrelationswerte für die visuellen Kontraste waren dagegen recht stabil und schwankten um $r(Z)=0.7$. Bemerkenswert ist, dass sowohl für die visuellen als auch die auditorischen Kontraste der kleinste mittlere Korrelationswert in der Bedingung 5 vorlag, und die größten Werte in Bedingung 6 gefunden wurden.

Zeitverlauf

Bei der Analyse der Zeitverläufe aus verschiedenen Regionen soll hier kurz auf die Korrelationsanalyse der gefilterten Daten eingegangen werden. In der Tabelle 3.10 sind die über die *Fisher Z-Transformation* gemittelten Korrelationswerte für 8 Regionen aufgeführt, pro Hemisphäre eine aus dem visuellen und zwei aus dem auditorischen System.

Tabelle 3.10: **Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen:** Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem visuellen Cortex und dem auditorischen Cortex.

| Aufgabe | linke Hemisphäre | | | rechte Hemisphäre | | |
|--------------------------|-------------------|--------------|---------------|-------------------|--------------|---------------|
| | V1 + V2 [r(Z)] | H1 [r(Z)] | PTa [r(Z)] | V1 + V2 [r(Z)] | H1 [r(Z)] | PTa [r(Z)] |
| 1. nur visuell | 0,682 | 0,290 | 0,452 | 0,676 | 0,259 | 0,220 |
| 2. nur auditorisch | 0,071 | 0,465 | 0,237 | 0,064 | 0,395 | 0,265 |
| 3. parallel | 0,682 | 0,241 | 0,148 | 0,662 | 0,274 | 0,056 |
| 4. abwechselnd | 0,624 | 0,480 | 0,373 | 0,653 | 0,442 | 0,219 |
| 5. verschiedene ISI | 0,517 | 0,316 | 0,369 | 0,485 | 0,385 | 0,290 |
| 6. Reaktion bei Tonpräs. | 0,663 | 0,556 | 0,396 | 0,700 | 0,470 | 0,374 |

Für das visuellen System wurden meistens relativ hohe Korrelationen berechnet, und diese lagen, abgesehen von der rein auditorischen Bedingung 2, in einem Wertebereich von $r(Z)=0.485-0.700$. Die kleinsten Werte traten unter der Bedingung 5 auf, die höchsten Werte in der Bedingung 6.

Die Analyse der ROIs aus dem auditorischen Cortex ergab, dass in den meisten Fällen die Korrelation aus dem primären Areal **H1** höher war als im Planum temporale **PTa**. Für H1 lag der Wertebereich bei $r(Z)=0.24-0.56$, für PTa bei $r(Z)=0.06-0.40$. Wie schon aus den Ergebnissen der SPM-Analyse zu erwarten war, waren die niedrigsten Korrelationswerte hier unter der Bedingung 3 zu finden, die höchsten Werte unter der Bedingung 6. Dieser Unterschied war auch in der links-hemisphärischen "H1"-ROI signifikant (t-Test für verbundene Stichproben; $p=0.006$).

Overlap

Die bisher dargestellten Ergebnisse fanden sich ebenso in der Analyse der Überlappungsbereiche. Wie aus Tabelle 3.11 ersichtlich ist, lag das Verhältnis $R_{overlap}^{ij}$ bei den visuellen Stimulationen bei 50 % - 60 %. Bei den auditorischen Bedingungen ist hervorzuheben, dass nur in Bedingung 6 $R_{overlap}^{ij}$ mit 43,4% deutlich höher war (bei geringerer Standardabweichung) als bei den anderen auditiven Bedingungen. Deren Werte lagen im Bereich von 25-37 %. Dieser Unterschied wurde mit t-Tests für verbundene Stichproben untersucht. Dieser ergab, dass das Überlappungsverhältnis in der Bedingung 6 signifikant besser war als in Bedingung 5 ($p=0.034$).

Tabelle 3.11: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen ($t>2.33$) aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|---|-------------------------------------|
| 1. nur visuell | 52,31 \pm 26,04 % |
| 2. nur auditorisch | 37,37 \pm 18,17 % |
| 3. parallel | 54,45 \pm 15,34 % |
| 4a. abwechselnd (visueller Kontrast) | 54,94 \pm 11,19 % |
| 4b. abwechselnd (auditorischer Kontrast) | 25,26 \pm 16,06 % |
| 5a. verschiedene ISI (visueller Kontrast) | 41,90 \pm 27,49 % |
| 5b. verschiedene ISI (auditorischer Kontrast) | 28,31 \pm 18,89 % |
| 6a. Knopfdruck bei Tonpräsentation (visueller Kontrast) | 55,33 \pm 27,43 % |
| 6b. Knopfdruck bei Tonpräsentation (auditorischer Kontrast) | 43,39 \pm 13,23 % |

Die Darstellung der Überlappungsbereiche zeigte ein ähnliches Bild wie die SPM-Ergebnisse. Werden zunächst nur die auditiven Bedingungen betrachtet, so war auch hier eine klare Lateralisierung zum rechten auditorischen Cortex hin zu sehen. Analog zu den SPM-Ergebnissen zeigte sich auch, dass das Überlappungsverhältnis mit den unterschiedlichen Bedingungen variierte. Erneut ergab sich, dass das stabilste Ergebnis unter der Bedingung 6 zu finden war, während die gleichzeitige Präsentation des auditiven und visuellen Stimulus in Bedingung 3 keine stabile Aktivierung des auditorischen Cortex erzeugen konnte. In allen Bedingungen fanden sich zusätzlich zu den Voxeln im primären auditorischen Cortex auch zahlreiche weitere Voxel, die nur selten als aktiviert gefunden wurden (blaue Voxel). Diese führten ihrerseits jedoch zu den kleinen Überlappungsverhältnissen der auditiven Bedingungen (s. Tab. 3.11). Anders sah es im primären visuellen Cortexgebiet aus. In allen Bedingungen war hier die Lage der Aktivierungen nahezu konstant und damit das Überlappungsverhältnis sehr groß. Ferner ist die Anzahl der Voxel, die nur selten als aktiviert gefunden wurden, wesentlich geringer. Eine kleine Ausnahme bildete jedoch die Bedingung 5. Hier war, wie auch schon aus

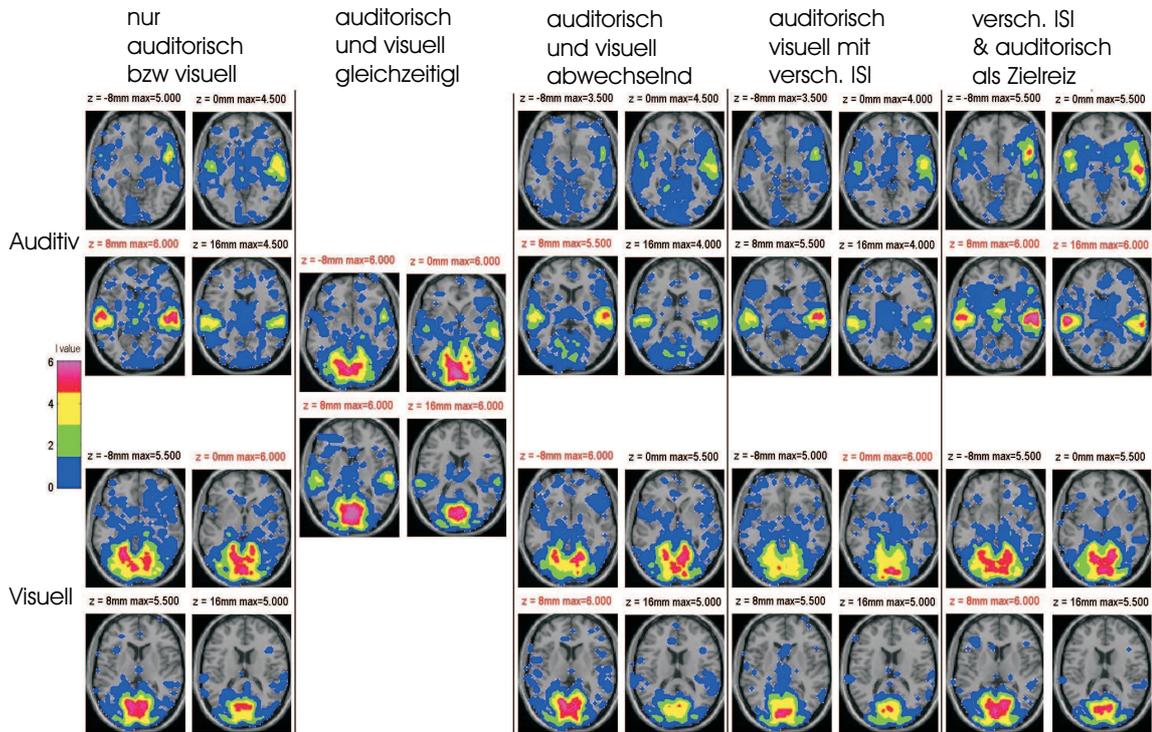


Abbildung 3.16: Übersicht der Overlap-Ergebnisse aus der audio-visuellen Studie.

der Tabelle 3.11 zu ersehen war, das Überlappungsverhältnis etwas geringer.

3.4.4 Zusammenfassung der Studie

Im Gegensatz zu den beiden vorherigen Studien wurde in dieser Studie ein komplexerer Aufbau mit verschiedenen Bedingungen verwendet. Dabei war diesmal in einer Bedingung auch eine Reaktion vom Probanden gefordert. Mit der Studie sollten nicht nur die Aktivierungen untersucht werden, die durch die Wahrnehmung der visuellen und akustischen Reize verursacht wurden, sondern auch deren Interaktion. Diese Interaktion zeigte sich sehr deutlich in den SPM-Ergebnissen. Insgesamt wurde eine Asymmetrie der Aktivierungen zwischen dem linken und rechten auditorischen Cortex beobachtet. Dies lag im wesentlichen darin begründet, dass es sich um keine sprachlichen Stimuli handelte, sondern um reine Sinustöne. Während die Wahrnehmung von Sprache zu größeren Aktivierungen im linken auditorischen Cortex führt, finden sich bei der Stimulierung mit Tönen und Geräuschen größere Aktivierungen im rechten auditorischen Cortex [125].

Die größten Variationen des BOLD-Signales fanden sich ebenfalls im auditorischen Cortex. Während die visuelle Aktivierung über alle Bedingungen nahezu konstant blieb, veränderte sich die Aktivierung des auditorischen Cortex in Abhängigkeit von der Bedingung. Die stärkste Aktivierung konnte in der Bedingung 6 gefunden werden, bei der explizit auf den auditorische Reiz geachtet werden sollte. Die geringste Aktivierung wurde in der Bedingung beobachtet, in der parallel der visuelle und auditorische Reiz dargeboten wurden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse für den auditorischen Cortex lassen sich über eine Veränderung in der Aufmerksamkeit gegenüber dem auditorischen Stimulus interpretieren. Dabei ist zu beachten, dass der Scannerraum abgedunkelt war und somit der visuelle Stimulus wesentlich intensiver wahrgenommen werden konnte als der Ton, der zusätzlich noch vom Scannergeräusch

überdeckt war. Dies kann zum einen erklären, warum zwischen den verschiedenen Aufgaben keine großen Unterschiede im visuellen Cortex zu sehen waren. Zum anderen zeigte sich in der Bedingung der parallelen Darbietung, dass hier offensichtlich die ganze Aufmerksamkeit auf den starken visuellen Reiz gezogen wurde. Dadurch kam es zur nur sehr geringen Aktivierung des auditorischen Cortex. Das SPM-Ergebnis der "Second-Order"-Analyse zeigte hier auch nur im rechten auditorischen Cortex eine Aktivierung. Diese Lateralisierung hängt jedoch wiederum mit dem nicht-sprachlichen Charakter des Stimulus zusammen. Die Ergebnisse stehen auch im völligen Einklang mit den Befunden aus der ERP-Studie von Oray et al. [93]. Hier wurden die Bedingungen *nur visuell*, *nur auditiv* und *parallel* verwendet. Die Ergebnisse ließen auch hier vermuten, dass die Aufmerksamkeit bei der parallelen Darbietung unwillkürlich auf den visuellen Reiz gezogen wurde.

Die Verlagerung der Aufmerksamkeit auf den auditorischen Stimulus in Bedingung 6 ergab zwar eine Steigerung der Aktivierung, führte jedoch zu keiner verbesserten Reproduzierbarkeit.

Insgesamt zeigten die Berechnungen des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten, daß nur im visuellen Cortex reproduzierbare Aktivierungen gefunden wurden. Im auditorischen Cortex wurde dagegen nur wenige Voxel gefunden, und dies auch nur ausschließlich in der linken Hemisphäre. Selbst in der Bedingung 6, bei der explizit auf den auditorischen Stimulus geachtet werden sollte, ließ sich keine gut reproduzierbare Aktivierung im auditorischen System finden. Eine mögliche Erklärung dazu ist, dass durch das Scannergeräusch der auditorische Cortex schon zu einem solchen Maße aktiviert wird, dass diese experimentellen Stimuli nicht mehr zu einer stabilen Aktivierung führten. Bedenkt man ferner, dass auch das Scannergeräusch vermutlich den rechten auditorischen Cortex mehr aktiviert als den linken [9, 125], so verwundert es nicht, dass letztlich nur der linke auditorische Cortex noch reliable Aktivierungen zeigte. Diese Erklärung kann auch auf die ICC-Ergebnisse aus der ROI-Analyse über die mittleren t-Werte aus den Regionen des visuellen und auditorischen Cortex übertragen werden. Auch hier zeigte sich, daß nur der visuelle Cortex reproduzierbare Werte aufwies, dies sogar auch im wenig aktivierten Zustand während der auditiven Bedingungen. Ferner zeigt auch in dieser Analyse der linke auditorische Cortex reproduzierbarere Aktivierungen. In beiden ICC-Analysen, sowohl in der Berechnung pro Voxel als auch in jener über die mittleren t-Werte, zeigten sich für den rechten auditorischen Cortex keine reproduzierbaren Ergebnisse, obwohl dieser stärker aktiviert war als der linke. Der Grad einer Aktivierung und dessen Reproduzierbarkeit scheinen in dieser Studie offensichtlich voneinander unabhängig zu sein.

Es ist zu ergänzen, dass in der ROI-Analyse eine mittlere, aber stabile Reproduzierbarkeit der Aktivierungen im visuellen Cortex auch unter den auditiven Bedingungen gefunden wurde, auch wenn hier die t-Werte sehr gering waren. Dies ist auch der Grund, weshalb der visuelle Cortex, abgesehen von der Bedingung mit der abwechselnden Stimulation, bei den ICC-Maps über die auditiven Kontraste nicht zu sehen war. Hier lagen die t-Werte unterhalb der Schwelle.

Die Ergebnisse der ICC-Analysen wurden bestätigt durch die bildliche Overlap-Analyse. Es konnte dort ebenfalls gesehen werden, dass die Aktivierungen im auditorischen Cortex sehr variabel waren. Hingegen zeigte der visuelle Cortex auch hier sehr stabile Aktivierungen.

Werden die Ergebnisse der anderen Reliabilitätsmaße hinzugezogen, so bestätigen sie das bisherige Ergebnis. Das visuelle System hatte durchweg eine mittlere oder gute Reproduzierbarkeit, hingegen war die Stabilität der Aktivierungen im auditorischen Cortex recht gering. Eine Ausnahme bildete die Bedingung 6. Hier stieg, abgesehen von der ICC-Analyse, die Reproduzierbarkeit der aktivierten Areale deutlich an. Einheitlich war auch das schlechte-

ste Reliabilitätsergebnis für die Bedingung 3, bei der der visuelle und der auditorische Reiz parallel dargeboten wurden.

Einige der Werte aus der Overlap-Analyse lassen sich mit denen aus Rombouts et al. [103] vergleichen, der ein ähnliches visuelles Paradigma benutzt hatte. Er untersuchte 10 Probanden, denen ebenfalls über eine LED-Brille rotes Flickerlicht dargeboten wurde, jedoch mit 8Hz und als Blockdesign mit 3 Blöcken zu je 40 Sekunden. In dieser Studie wurde unter anderem $R_{overlap}^{ij}$ berechnet, sowohl zwischen Sessions die hintereinander stattfanden, ohne den Probanden aus dem Scanner zu nehmen, als auch zwischen Sessions, die einige Stunden bis Tage auseinander lagen. Für die Messungen innerhalb einer Untersuchung wurde für $R_{overlap}^{ij}$ ein gemittelter Wert von $88\% \pm 16\%$ gefunden. Lagen die Sessions einige Stunden bis Tage auseinander, wie es mit der *audio-visuellen*-Studie vergleichbar ist, so reduzierte sich $R_{overlap}^{ij}$ auf $64\% \pm 9\%$. Dieser Wert ist um etwa 10% höher als in der *audio-visuellen*-Studie, bei der der gemittelte Wert der visuellen Bedingungen bei $51,12\% \pm 23,10\%$ lag. Auch die Streuung war hier deutlich größer. Bei diesem Vergleich ist jedoch zu beachten, dass Rombouts et al. ein Blockdesign verwendeten, das die Unterschiede gegenüber dem hier verwendeten Event-Related-Design erklären könnte. Wie noch in Kapitel 3.7.3 gezeigt werden wird, könnte aber auch eine uneinheitliche Fokussierung der Aufmerksamkeit Ursache des Unterschieds sein.

Insgesamt zeigte diese Studie deutlich, wie groß der Einfluß der Aufmerksamkeit auf die Stärke und die Reproduzierbarkeit einer Aktivierung war. Bei einer parallelen Darbietung von visuellen und auditorischen Reizen konnte nur noch eine sehr geringe Aktivierung im auditorischen Cortex festgestellt werden. Hingegen vergrößerte sich das aktivierte Areal deutlich, wenn der Proband aufgefordert war, explizit auf den auditorischen Stimulus zu achten. Bemerkenswert dabei war jedoch, daß diese unterschiedlichen Wahrnehmung des auditorischen Stimulus in keinem Fall zu gut reproduzierbaren Aktivierungen im auditorischen Cortex führte. Nur einige der Reliabilitätsmaße zeigten einen Anstieg der Reproduzierbarkeit mit der gesteigerten Fokussierung der Aufmerksamkeit. Da sich die unterschiedlichen Aufmerksamkeitsanforderungen nur auf den auditorischen Stimulus bezogen, ist auch verständlich, dass die beobachtete Variation der Aktivierungs- und Reliabilitätsmaße hauptsächlich auch nur dort gefunden wurde. Das visuelle System zeigte dagegen unter allen Bedingungen eine recht konstante und reliable Aktivierung. Ferner konnte gezeigt werden, dass im wesentlichen der linke auditorische Cortex eine bessere Reliabilität der Aktivierungen aufwies als der rechte. Als Erklärung liegt hier die starke Belastung des auditorischen Systems durch das Scannergeräusch nahe, das vermutlich den rechten auditorischen Cortex auch stärker belastete als den linken.

3.5 Aufmerksamkeitsmodulationen am Beispiel einer auditorischen Sprachstudie

3.5.1 Fragestellung und Zielsetzung

In den bisherigen Studien wurde zunächst nur die Wahrnehmung von einfachen visuellen und auditiven Reizen untersucht. In der letzten Studie konnte zusätzlich gezeigt werden, daß bei auditiver Stimulation eine Abhängigkeit zwischen den gemessenen Aktivierungen und der Aufmerksamkeit besteht, mit der man den Stimulus verarbeitet. Diese vierte Studie entwickelt nun die bisherigen Konzepte weiter. Zum einen werden nun verbale Stimuli verwendet, zum anderen erhalten die Probanden jetzt explizite Anweisungen, wie sie zu reagieren haben. In diesem Zusammenhang konnte auf frühere Studien [65, 59] zurückgegriffen werden. Von diesen Studien wurden die sechs Silben übernommen, mit denen dort gearbeitet wurde. Die Silben bestanden aus den sechs Konsonant-Vokal-Paaren 'ba', 'pa', 'ga', 'ka', 'da' und 'ta'. Diese waren nicht willkürlich gewählt, sondern jeweils zwei Silben hingen über ihren Anlaut, dem Konsonanten, zusammen. Bei der einen Silbe war er weich ('da'), bei der anderen hart ('ta'). Aufgrund dieser Eigenschaft werden diese Silbenpaare auch in der Linguistik und Logopädie verwendet, wenn Patienten beispielsweise Schwierigkeiten mit einer Differenzierung dieser Anlaute haben. Neben den Silben wurden auch die Aufgabenstellungen aus der Studie Jäncke et al. [65] übernommen. Hier wurden die Probanden aufgefordert, entweder die Stimuli zu ignorieren, sie aufmerksam wahrzunehmen oder auf einen Zielstimulus zu achten. In den erwähnten Studien wurde zum einen eine Abhängigkeit der Aktivierungsstärke von der geforderten Aufmerksamkeitsleistung nachgewiesen, zum anderen zeigte sich eine stärkere Aktivierung im linken auditorischen System, verglichen mit der der anderen Hemisphäre. Mit der hier durchgeführten Studie wurden verschiedene Ziele verfolgt. Zum einen sollten die Befunde der früheren Studie repliziert werden. Zum anderen sollte untersucht werden, ob sich die variierende Aufmerksamkeitsanforderung auch in den Reliabilitätsuntersuchungen wiederfinden läßt. Letztlich wurden auch hier wieder die zwei verschiedenen experimentellen Designs verglichen.

3.5.2 Durchführung

Merkmal dieser Studie war es, dass nicht die Stimuli variiert wurden, sondern die Probanden variierten ihre Aufmerksamkeitsleistung. Die sechs verschiedenen Silben, die in einer randomisierten Reihenfolge dargeboten wurden, sollten unter verschiedenen Aufmerksamkeitsanforderungen verarbeitet werden. In der folgenden Tabelle werden die drei Aufgaben kurz beschrieben. In Klammern ist jeweils die verwendete englische Bezeichnung der Aufgaben angegeben. Diese Benennungen decken sich mit denen, die auch auf den Postern [109, 110, 111, 113] verwendet wurden.

Die Probanden sollten:

1. Die Präsentationen ignorieren, d.h. nach Möglichkeit nicht hinhören (**Ignore**)
2. Aufmerksam den Silben zuhören (**Attention**)
3. Immer dann auf die Taste drücken (die am rechten Oberschenkel des Probanden angebracht war), wenn die Zielsilbe 'ta' zu hören war. (**Discriminate**)

Während durch die erste Bedingung die Aufmerksamkeit des Probanden von der auditorischen Stimulation weggelenkt werden sollte, waren die beiden anderen Aufgaben dazu gedacht,

die Aufmerksamkeit unterschiedlich stark auf die auditive Darbietung zu richten. In der *Attention*-Aufgabe sollte der Proband zunächst nur aufmerksam zuhören, während bei der *Discriminate*-Bedingung auf einen bestimmten Zielstimulus geachtet werden sollte, was einer Aufgabe zur selektiven Aufmerksamkeit entspricht (s. Kap. 1.4.4).

Alle drei Aufgaben wurden unter beiden Paradigmenformen dargeboten: Im Blockdesign wurden 4 Epochen mit jeweils 48 Stimuli verwendet. Während der Zeit wurden 12 EPI-Volumen aufgenommen. Im Event-Related-Design wurden 14 Events benutzt, die jeweils 3 Silben enthielten. Das Interstimulus-Intervall betrug 15400 ms, was 7 Scans entsprach. Für beide Designs galt, dass der Abstand zwischen den einzelnen Silbenpräsentationen 550ms betrug. Das Design ist zusätzlich in Abbildung 3.17 veranschaulicht.

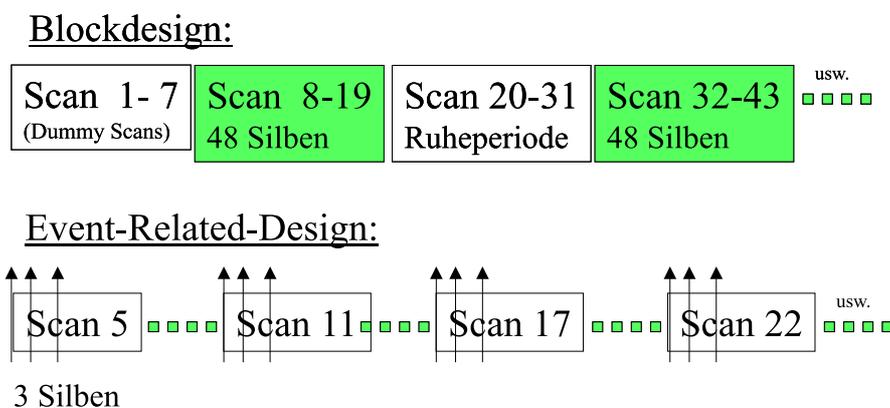


Abbildung 3.17: Übersicht über das verwendete Versuchsdesign und die zeitliche Abfolge der Stimulus-Präsentation.

Die Aufnahmeparameter der Studie waren den vorherigen ähnlich: 16 EPI-Schichten, 2.2 Sekunden TR-Zeit, Schichtdicke 4.4mm, AC-PC-parallel mit dem auditorischen Cortex in der Mitte des FOV. Die Darbietung der Silben erfolgte über piezoelektrische Stereo-Kopfhörer, die über abgeschirmte Koaxialkabel angesteuert wurden. Die Klangqualität war dadurch deutlich besser als das früher verwendete System mit Luftleiterkopfhörern.

Die Präsentationen in dieser Studie, an der sechs männliche, rechtshändige Probanden (24-32 Jahre) teilnahmen, wurden mit ERTS-Programmen durchgeführt, die über das Trigger-Signal des Scanners gesteuert wurden. Die Abfolge der einzelnen Bedingungen war pseudo-randomisiert, wobei allerdings nie mit einer "Ignore"-Bedingung gestartet wurde, da diese als erste Aufgabe in einer Untersuchungseinheit ungeeignet erschien.

3.5.3 Auswertung

SPM

Die SPM-Auswertung erfolgte im Einzelfall wiederum mittels eines kombinierten Designs aus geblocktem und Event-Related-Design, für jeden der beiden Meßtage einzeln. Als Modellfunktionen wurden die im Kapitel 2.4 angegebenen Optionen verwendet. Die Gruppenauswertung, auf die hier näher eingegangen werden soll, erfolgte dagegen für die beiden Designtypen getrennt, jedoch mit beiden Meßtagen. In der *Fixed-Effect*-Analyse (s. Kap. 2.3.2) wurden sowohl Gruppenkontraste als auch Conjunction-Analysen für die einzelnen Bedingungen berechnet. In Abbildung 3.18 sind pro Designtyp jeweils die drei Hauptkontraste dargestellt. Es handelte sich dabei um eine Conjunction-Analyse der Gruppenkontraste über die beiden

Meßtage.

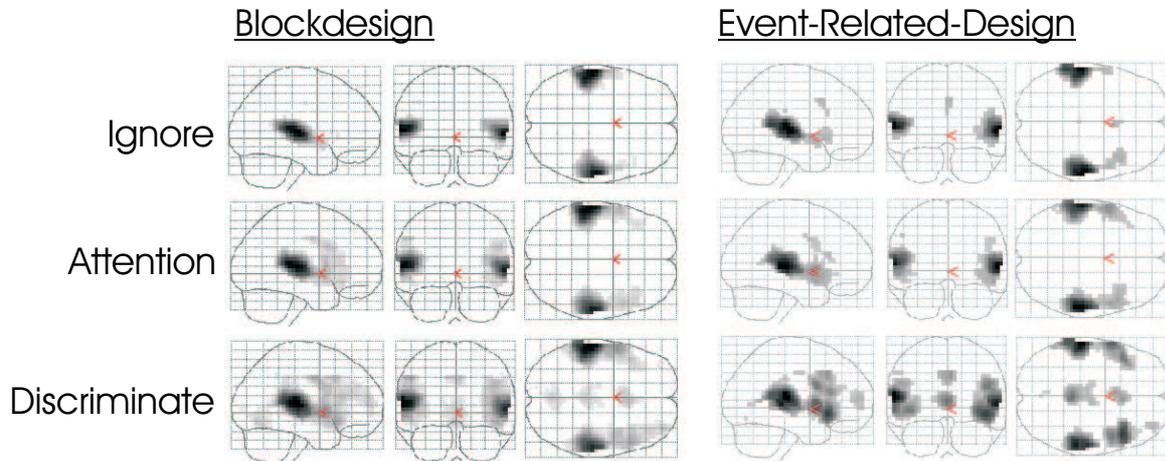


Abbildung 3.18: Ergebnis der SPM-Gruppenanalyse (Conjunction-Analyse über die Meßtage, $p_{corr}=0.05$):
links: Blockdesign
rechts: Event-Related-Design.

Es ist zu sehen, dass sich die Aktivierungsstärke mit der Aufmerksamkeitsanforderung veränderte. Die größten und "signifikantesten" Aktivierungsklustern waren unter der Aufgabe zu finden, bei der auf die Zielsilbe geachtet werden sollte (*Discriminate*). Die kleinsten Aktivierungen waren dagegen unter der Bedingung zu sehen, bei der die Präsentation nicht beachtet werden sollte (*Ignore*). Es zeigte sich hier ebenso, dass die Stimulierung mit einem Blockdesign zu größeren Aktivierungsklustern führte als beim Event-Related-Design. Eine Lateralisierung zur linken Hemisphäre war im Bereich des auditorischen Cortex nur selten ausgeprägt. Insbesondere fällt auf, dass unter der Bedingung mit der stärksten Aufmerksamkeitsanforderung die Cluster, die in der Regel den auditorischen Cortex und den Gyrus frontalis inferior umfaßten, in der rechten Hemisphäre größer waren.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

In Abbildung 3.19 ist ein Überblick über die Reproduzierbarkeit der Aktivierungen aus den sechs verschiedenen Hauptkontrasten gegeben. Dargestellt sind die Ergebnisse auf jeweils sechs Schichten eines standardisierten anatomischen Datensatzes.

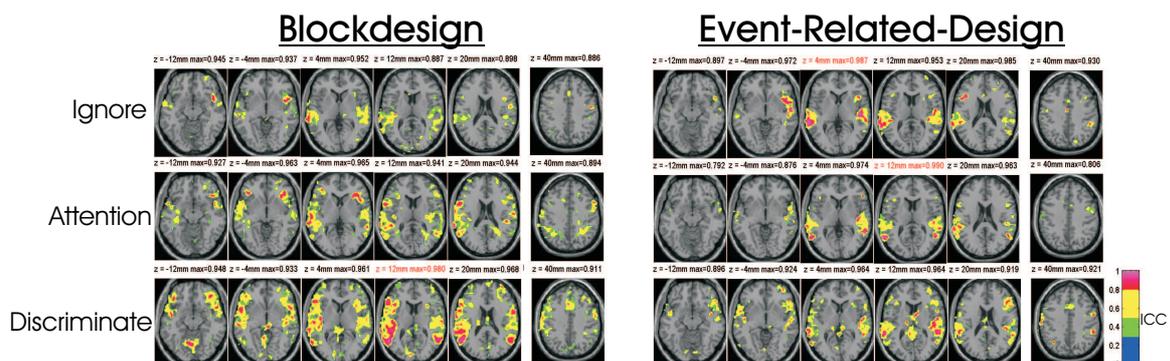


Abbildung 3.19: Intraklassen Korrelationsanalyse:**links:** Blockdesign**rechts:** Event-Related-Design.

Es zeigte sich auch im Intraklassen Korrelationskoeffizienten eine Abhängigkeit von der geforderten Aufmerksamkeitsleistung. Die größten ICC-Werte wurden für den linken auditorischen Cortex berechnet, und hier vor allem in den Arealen um das Planum temporale, aber nicht im Bereich des primären auditorischen Cortex. Des weiteren waren hohe ICC-Werte beim geblockten Design im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45/47) unter der Aufmerksamkeits- und Reaktionsaufgabe zu finden, unter der letztgenannten Aufgabe jedoch nur sehr fokal. Hohe ICC-Werte ließen sich in dieser Aufgabe vor allem im Gyrus frontalis inferior (BA 45/47) der linken Hemisphäre finden, das dem klassischen Broca-Areal entspricht. Des weiteren waren hohe ICC-Werte im Übergang zwischen Gyrus temporalis superior und Gyrus angularis (BA 22/39) der rechten Hemisphäre zu sehen. Die Aufgabe, die Präsentationen zu ignorieren, führte im geblockten Design nur zu sehr umgrenzten Regionen mit guter Reliabilität. Diese lagen im linken auditorischen Cortex und in BA38 der rechten Hemisphäre. Die mit einem Event-Related-Design durchgeführten Aufgaben zeigten insgesamt nur in kleineren Gebieten Aktivierungen mit einer guten Reliabilität. Hier ist zu erwähnen, dass die *Ignore*-Aufgabe hohe ICC-Werte im mittleren Bereich des linken Gyrus temporalis superior (GTs) aufwies, während bei der *Attention*- und *Discriminate*-Aufgabe hohe ICC-Werte bilateral im Übergang vom Gyrus temporalis superior zum Gyrus angularis (BA22/39) zu finden waren. Die mittleren Bereiche von BA 22 hatten dagegen in diesen Aufgaben eine mittlere Reliabilität mit ICC-Werten im Bereich von 0.5-0.8. Ferner ist zu sehen, dass im linken Broca Areal keine gut reproduzierbare Aktivität gefunden wurde. Wurden die ICC-Darstellungen für die geblockten Designs mit denen des Event-Related-Designs verglichen, so zeigte sich ein auffälliger Unterschied. Im geblockten Design waren deutlich mehr Voxel mit nur schwach reproduzierbaren Aktivierungen zu finden (grüne und gelbe Voxel). Diese Unterschiede lassen sich auch quantifizieren, wie die folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 3.12: **Verteilung der ICC-Werte:** Die Tabelle gibt die Anzahl der untersuchten Voxel an, sowie den Anteil der Voxel, für die ein $ICC \geq 0.8$ bestimmt wurde.

| Aufgabe | analysierte Voxel | ICC \geq 0.8 [%] |
|----------------------|-------------------|--------------------|
| Ignore (Block) | 1364 | 9,90 |
| Attention (Block) | 3246 | 11,59 |
| Discriminate (Block) | 5843 | 18,21 |
| Ignore (Event) | 1204 | 31,48 |
| Attention (Event) | 997 | 23,17 |
| Discriminate (Event) | 2364 | 19,71 |

Werden die relativen Anteile der gut reproduzierbaren Voxel betrachtet, so fällt auf, dass die Anteile im Event-Related-Design durchweg höher waren als im geblockten Design. In der Aufgabe, in der auf den Zielreiz reagiert werden sollte, zeigte sich in der Anzahl der untersuchten Voxel jedoch der Vorteil der höheren Effizienz eines geblockten Designs gegenüber dem Event-Related-Design. Jedoch war der relative Anteil an reproduzierbaren Voxel unter beiden Designs vergleichbar groß.

Differenz-Kontraste Obwohl die Gruppenanalyse über die Unterschiede zwischen den Bedingungen keine signifikanten Ergebnisse zeigte, wurde eine ICC-Analyse dieser Kontraste durchgeführt (s. Abb. 3.20).

Im Vergleich zwischen der *Discriminate*- und *Ignore*-Aufgabe fanden sich in beiden Design-

typen reproduzierbare Unterschiede. Diese Voxel befanden sich beim geblockten Design hauptsächlich bilateral in primären und sekundären auditorischen Arealen sowie in kleinen Arealen im rechten Temporal-Pol und rechten Gyrus frontalis inferior (GFi). Im Event-Related-Design zeigte sich das gleiche Areal mit reproduzierbaren Unterschieden im unteren GFi/Temporal Pol sowie ein Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior. Im auditorischen Cortex ließen sich dagegen keine Unterschiede finden.

Es zeigten sich im Vergleich zwischen der *Discriminate*- und *Attention*-Bedingung nur wenige und nur schwach reliable Voxel im Event-Related-Design. Diese lagen ausschließlich in der rechten Hemisphäre und werden nicht näher beschrieben. Im geblockten Design waren auch nur einige wenige Areale in der *Discriminate*-Aufgabe reproduzierbar stärker aktiviert als in der *Attention*-Bedingung. Hier waren es die gleichen Regionen wie schon im vorherigen Differenz-Kontrast, jedoch schwächer ausgeprägt. Hinzugekommen ist jedoch ein kleiner Cluster im linken primären auditorischen Cortex.

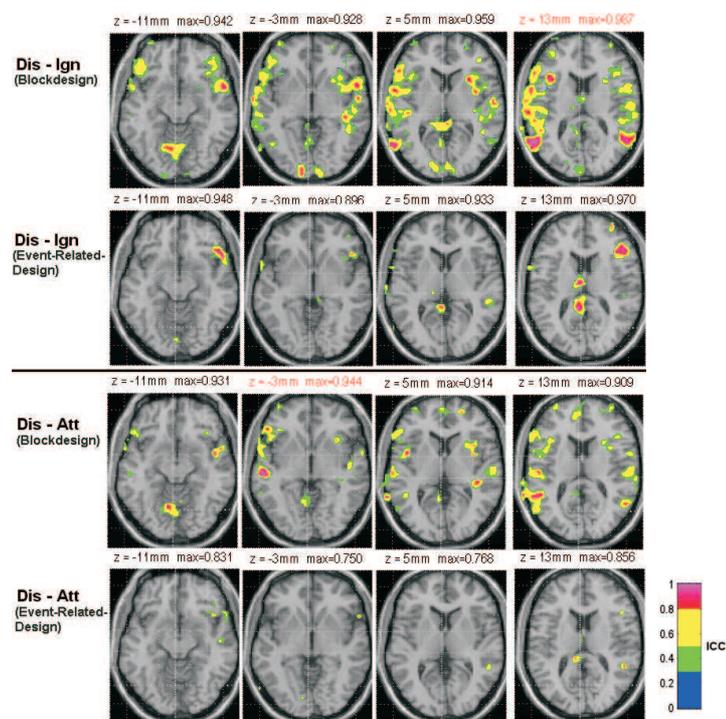


Abbildung 3.20: ICC-Analyse der Differenz-Kontraste:
oberen zwei Reihen: *Discriminate* - *Ignore*
unteren zwei Reihen: *Discriminate* - *Attention*.

Scatter-Plot

Die Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der geforderten Aufmerksamkeitsleistung war auch bei der Analyse der Scatter-Plots wiederzufinden, die in Tabelle 3.13 aufgeführt ist. Während unter beiden Designtypen der mittlere Korrelationskoeffizient im Bereich $r(Z)=0.49-0.54$ lag, war die mittlere Korrelation für die Reaktionsaufgaben (*Discriminate*) mit einem $r(Z)>0.7$ relativ hoch. Eine Analyse der Z-Werte mittels eines t-Tests für verbundene Stichproben zeigte zudem, dass die Unterschiede zwischen der geblockten *Attention*- zur *Discriminate*-Bedingung signifikant waren ($p=0.045$). Im Event-Related-Design waren die Unterschiede der *Discriminate*-Bedingung zu den beiden anderen Bedingungen ebenfalls signifikant (t-Test für verbundene Stichproben: *Discriminate* - *Attention* $p=0.010$, *Discriminate*

- Ignore $p=0.046$).

Tabelle 3.13: **Analyse der Scatter-Plots:** Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(Z)$ |
|----------------------|--------|
| Ignore (Block) | 0,525 |
| Attention (Block) | 0,488 |
| Discriminate (Block) | 0,735 |
| Ignore (Event) | 0,500 |
| Attention (Event) | 0,539 |
| Discriminate (Event) | 0,717 |

Zeitverlauf

Für die Analyse der regionalen Zeitverläufe wurden ROIs gewählt, welche die unterschiedlichen Cortexbereiche für die auditive Wahrnehmung abdeckten. Dies waren der Heschl'sche Gyrus (H1), das Planum temporale (PTa) sowie das Broca-Areal. Die Korrelationsanalyse der gefilterten Daten bestätigte recht eindeutig die bisherigen Befunde (s. Tab. 3.14). Die Modulation der Aufmerksamkeit spiegelte sich auch hier in den mittleren Korrelationswerten $r(Z)$ wider.

Tabelle 3.14: **Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen:** Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem auditorischen Cortex und dem Broca Areal.

| Aufgabe | L-H1 | L-PTa | L-Broca | R-H1 | R-PTa | R-Broca |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ | $[r(Z)]$ |
| Ignore (Block) | 0,704 | 0,497 | 0,006 | 0,623 | 0,378 | 0,059 |
| Attention (Block) | 0,756 | 0,625 | 0,457 | 0,687 | 0,511 | 0,299 |
| Discriminate (Block) | 0,872 | 0,848 | 0,737 | 0,814 | 0,769 | 0,641 |
| Ignore (Event) | 0,597 | 0,471 | 0,212 | 0,586 | 0,351 | 0,144 |
| Attention (Event) | 0,490 | 0,421 | 0,344 | 0,483 | 0,401 | 0,260 |
| Discriminate (Event) | 0,603 | 0,536 | 0,382 | 0,478 | 0,418 | 0,384 |

Am auffallendsten waren hier die Werte für das Broca Areal im geblockten Design. Hier verschwand die Korrelation fast vollständig unter der *Ignore*-Aufgabe und stieg in *beiden* Hemisphären auf ein Maximum unter der *Discriminate*-Bedingung. In allen anderen Regionen wurde ein leichter Anstieg in der Korrelation mit der Zunahme der Aufmerksamkeitsanforderung gefunden. Insgesamt gehörten die meisten Korrelationen in die Klasse der guten bis sehr guten Korrelationen (s. Tab. 2.1). Werden die Korrelationswerte in Z-Werte umgerechnet, so ließ sich darüber ein t-Test für verbundene Stichproben berechnen. Der beobachtete Anstieg ist danach in allen ROIs für das Blockdesign signifikant ($p < 0.05$).

Im Event-Related-Design wurden insgesamt niedrigere mittlere Korrelationswerte gefunden. Jedoch zeigte sich auch hier der Anstieg der Korrelationen mit der Aufmerksamkeit im Broca-Areal beider Hemisphären, sowie in der rechten "PTa"-Region. Die Regionen "L-H1" und "L-

PTa” zeigten die höchsten Korrelationswerte ebenfalls unter der *Discriminate*-Bedingung. Jedoch lagen die geringsten Werte hier unter der *Attention*-Bedingung vor, in der rechten ”H1”-Region nahm die mittlere Korrelation mit steigender Aufmerksamkeit ab. Auch wenn die Korrelationswerte für die Regionen der linken Hemisphäre meistens größer waren, so war dieser Hemisphärenunterschied, bis auf die geblockte *Attention*-Bedingung ($p=0.005$), nicht signifikant ($p>0.05$).

Ähnliche Effekte ergab auch die ICC-Analyse über die gefittete Signaländerung innerhalb einer Region, wie dies in Tabelle 3.15 gezeigt ist. Hier ergab sich, genauso wie in Tabelle 3.14, die große Abhängigkeit des Broca Areals vom Aufmerksamkeitszustand. In beiden *Ignore*-Aufgaben war bei keinem der Probanden in einer der beiden Messungen die gefittete Signaländerung über 0,3%.

Tabelle 3.15: ICC-Analyse über die gefitteten Signaländerungen aus verschiedenen ROIs.

| Aufgabe | L-H1 [ICC] | L-PTa [ICC] | L-Broca [ICC] | R-H1 [ICC] | R-PTa [ICC] | R-Broca [ICC] |
|----------------------|---------------|----------------|------------------|---------------|----------------|------------------|
| Ignore (Block) | 0,547 | 0,688 | 0 | 0,499 | 0,475 | 0 |
| Attention (Block) | 0,563 | 0,668 | 0,538 | 0,574 | 0 | 0 |
| Discriminate (Block) | 0,938 | 0,929 | 0,362 | 0,828 | 0 | 0 |
| Ignore (Event) | 0,726 | 0,909 | 0 | 0,641 | 0,738 | 0,507 |
| Attention (Event) | 0,494 | 0,729 | 0,514 | 0,666 | 0,713 | 0,461 |
| Discriminate (Event) | 0,666 | 0,779 | 0,657 | 0,811 | 0,739 | 0,898 |

Ferner konnte wiederum die sehr gute Reliabilität der Aktivierungen im primären auditorischen Cortex gefunden werden, wenn ein Blockdesign verwendet wurde. Für das Event-Related-Design wurde nur für einige Regionen eine sehr gute Reliabilität berechnet, wengleich auch die anderen ICC-Werte relativ hoch waren. Interessanterweise zeigte sich auch hier wieder eine gute bis sehr gute Reproduzierbarkeit der Aktivierungen unter der *Ignore*-Bedingung im linken auditorischen Cortex. Dieses Ergebnis steht in direkter Korrespondenz mit der ICC-Darstellung aus Abbildung 3.19.

Konnektivität

In einer weiteren Analyse wurden die Korrelationen der Zeitreihen aus verschiedenen Regionen bestimmt. Diese stellten in diesem Zusammenhang ein Maß für die funktionelle Verbundenheit der Regionen dar. In Abbildung 3.21 ist eine Übersicht über die Konnektivitäten der ersten Messung gegeben. Dabei sind in der oberen Reihe die geblockten Bedingungen, in der unteren Reihe die Bedingungen aus dem Event-Related-Design aufgeführt. Korrelationsmatrizen sind immer symmetrisch bezüglich der Hauptdiagonalen und sind hier so angeordnet, dass im oberen, linken Quadranten die Korrelationen innerhalb der linken Hemisphäre, im Quadranten rechts unten die der rechten Hemisphäre aufgeführt sind. Die beiden anderen Quadranten, die identisch, aber an der Hauptdiagonalen gespiegelt sind, zeigen die Korrelationen zwischen den Hemisphären. Die Reihenfolge der ROIs entspricht pro Hemisphäre der Auflistung aus Kapitel 2.4.5. Für diese Darstellung ist eine mittlere Korrelation von mindestens $r(Z)>0.5$ als Schwellwert verwendet worden.

Es lassen sich zwei wichtige Ergebnisse aus dieser Analyse ableiten. Zum einen war auch in der Konnektivitätsanalyse ein Zusammenhang zwischen der geforderten Aufmerksamkeitslei-

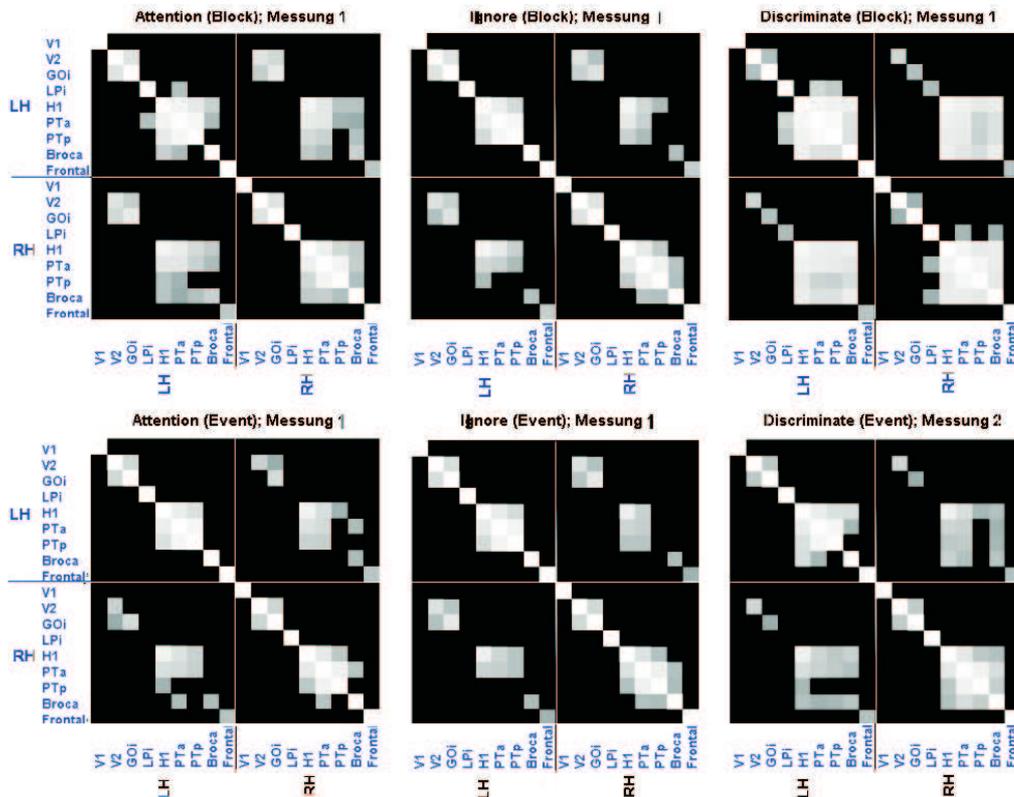


Abbildung 3.21: **Konnektivitätsanalyse der auditorischen Sprachstudie:** Anhand von Korrelationsmatrizen über die jeweils erste Messung wurde die Konnektivität zwischen den Regionen der linken (LH) und rechten Hemisphäre (RH) ermittelt. Dargestellt sind nur die Korrelationen, die ein Niveau von $r(Z) > 0.5$ überschritten. Die Reihenfolge der ROIs sind pro Hemisphäre: **V1, V2, GOi, LPi, H1, PTa, PTP, Broca, Frontal.**

obere Reihe: Blockdesign

untere Reihe: Event-Related-Design.

stung und der Anzahl der gleichzeitig aktivierten Regionen, bzw. der Stärke der Korrelationen zu sehen. Bemerkenswert ist, dass unter der *Ignore*-Bedingung die Korrelationen mit dem Broca-Areal verschwanden ($r(Z) < 0.5$). Das größte aktivierte Netzwerk fand sich jeweils in der *Discriminate*-Bedingung, bei der vor allem die großen Korrelationen zwischen den auditorischen Arealen, H1, PTa, PTP und auch Broca auffielen. Des weiteren zeigten sich unter allen Bedingungen Korrelationen zwischen den mit *V2* und *GOi* bezeichneten Regionen. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass die ROI-Analyse auf der Wahl von kubischen Regionen beruhte, die nur sehr grobe Approximationen der bezeichneten anatomischen Areale darstellten.

Zum anderen zeigte sich eine deutliche Gemeinsamkeit zwischen dem Blockdesign und dem Event-Related-Design. Obwohl die Zeitverläufe beider Designtypen vollständig unterschiedlich waren, ergaben sich sehr ähnliche Muster in den Korrelationsmatrizen. Ebenso war der Wertebereich vergleichbar, wie aus Tabelle 3.16 entnommen werden kann, in der exemplarisch die Korrelationen der Region **L-H1** mit anderen Regionen der linken und rechten Hemisphäre aufgelistet sind.

In der Tabelle lassen sich die beiden oben aufgeführten Ergebnisse wiederfinden. Nach der Klassifizierung von Cohen [25] (s. auch Tab. 2.1) wies der linke primäre auditorische Cortex zahlreiche sehr gute Korrelationen $r(Z) > 0.8$ mit anderen Regionen auf. Insbesondere bei Stimulation mit dem Blockdesign zeigte dieses Cortexgebiet oft sehr gute Korrelationen mit

Tabelle 3.16: **Konnektivitätsanalyse von L-H1 mit anderen Regionen der linken und rechten Hemisphäre.**

| Aufgabe(Design) | L-PTa [r(Z)] | L-PTp [r(Z)] | L-Broca [r(Z)] | R-H1 [r(Z)] | R-PTa [r(Z)] | R-PTp [r(Z)] | Broca [r(Z)] |
|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ignore (Block) | 0,85 | 0,69 | - | 0,92 | 0,67 | 0,55 | - |
| Attention (Block) | 0,91 | 0,80 | 0,65 | 0,92 | 0,76 | 0,58 | 0,57 |
| Discriminate (Block) | 0,94 | 0,89 | 0,88 | 0,96 | 0,89 | 0,81 | 0,84 |
| Ignore (Event) | 0,82 | 0,69 | - | 0,85 | 0,64 | - | - |
| Attention (Event) | 0,83 | 0,72 | - | 0,90 | 0,71 | 0,51 | - |
| Discriminate (Event) | 0,84 | 0,73 | 0,71 | 0,89 | 0,71 | 0,54 | 0,57 |

dem linken Planum temporale und dem rechten auditorischen Cortex (H1 & Planum temporale). Ferner konnte unter der *Discriminate*-Bedingung auch eine sehr gute Korrelation mit dem Broca-Areal beobachtet werden. Der gleiche Trend ist auch in den Ergebnissen für das Event-Related-Design zu finden. Hier lagen die Werte jedoch häufiger im Wertebereich, der als mittlere oder gute Korrelation bezeichnet wird ($0.5 < r(Z) < 0.8$).

Overlap

Für diese Studie ist auch eine Analyse der überlappenden, aktivierten Areale berechnet worden, deren, über die Probanden gemittelten, Ergebnisse in Tabelle 3.17 zusammengefasst sind.

Tabelle 3.17: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen ($t > 2.33$) aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|----------------------|-------------------------------------|
| Ignore (Block) | $34,38 \pm 5,33 \%$ |
| Attention (Block) | $38,74 \pm 17,20 \%$ |
| Discriminate (Block) | $58,69 \pm 11,95 \%$ |
| Ignore (Event) | $28,20 \pm 20,26 \%$ |
| Attention (Event) | $31,16 \pm 18,63 \%$ |
| Discriminate (Event) | $45,61 \pm 14,21 \%$ |

Es zeigte sich auch hier die große Abhängigkeit zwischen der geforderten Aufmerksamkeitsleistung und dem Ausmaß der gemeinsam aktivierten Voxeln. Unter beiden *Discriminate*-Bedingungen war jeweils der Wert von $R_{overlap}^{ij}$ am größten.

Hervorzuheben ist besonders der Unterschied der individuellen Overlapmaße. Die Berechnung eines t-Tests für verbundene Stichproben ergab signifikante Differenzen zwischen der *Discriminate*- und *Ignore*-Bedingung im Blockdesign ($p=0,014$) und der *Discriminate*- und *Attention*-Bedingung im Event-Related-Design ($p=0,018$). Diese Unterschiede zeigten an, dass jeweils unter der *Discriminate*-Bedingung eine effektivere Aktivierung stattgefunden hatte, denn es wurden häufiger die gleichen Areale aktiviert als in den anderen Aufgaben. Dieses Ergebnis ließ sich auch in der Darstellung der Überlappungsverhältnisse wiederfinden (s. Abb. 3.22). Hier zeigte sich, dass unter beiden Designformen in der *Ignore*- und

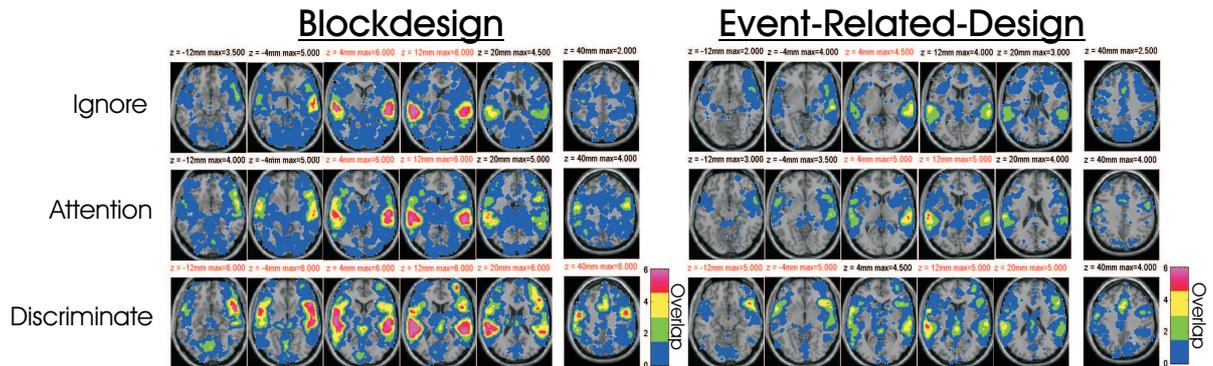


Abbildung 3.22: Übersicht der Overlap-Ergebnisse:
Obere drei Reihen: Blockdesign
Untere vier Reihen: Event-Related-Design.

Attention-Aufgabe viele Voxel nur selten aktiviert wurden (in Abb. 3.22 blau dargestellt). Diese Regionen waren nur bei einem der sechs Probanden und auch nur in einer der beiden Messungen aktiviert. Das hatte zur Folge, dass das prozentuale Überlappungsverhältnis sehr gering war. Die besten Überlappungsverhältnisse wurden bei diesen Bedingungen für die beiden auditorischen Cortices bestimmt. Unter der Aufgabenstellung, bei Präsentation der Zielsilbe so schnell wie möglich die Taste zu drücken, kamen zusätzlich noch bilaterale Aktivierungen in den motorischen Arealen sowie die SMA hinzu.

Die beiden Designformen unterschieden sich jedoch deutlich in der Detektierbarkeit der Aktivierungen. Im geblockten Design wurde die auditorische Aktivierung bei allen Probanden in allen Messungen gefunden, die motorische immerhin bei 5 Probanden und beim sechsten nur in einer der beiden Messungen. Im Event-Related-Design konnte die auditorische Aktivierung lediglich bei fünf Probanden zuverlässig gefunden werden, die motorische nur bei vier Probanden.

3.5.4 Zusammenfassung der Studie

Diese auditive Sprachstudie hat einige Aspekte der vorherigen Studien aufgegriffen. Zum einen wurde die in der vorherigen Studie gefundene Abhängigkeit zwischen Aufmerksamkeitsleistung und Aktivierungsstärke im auditorischen Cortex explizit getestet. Die Probanden erhielten diesmal die Aufforderung, die Stimuli zu ignorieren, ihnen aufmerksam zuzuhören oder auf einen bestimmten Stimulus zu reagieren. Zum anderen wurde auch wieder ein Vergleich zwischen den beiden experimentellen Designs durchgeführt.

Insgesamt zeigte sich in der Studie wieder, dass bei unterschiedlichen Aufmerksamkeitsanforderungen auch die gefundenen Aktivierungsstärken variierten. Das Ergebnis ist zudem identisch mit dem früherer Studien [65, 59] und demonstriert somit bereits eine gute Reproduzierbarkeit dieses Versuchdesigns. Unter der *Discriminate*-Bedingung, bei der der Proband auf einen bestimmten Stimulus achten sollte, wurden dabei die stärksten Aktivierungen gemessen. Neben bilateralen Aktivierungen der auditorischen Cortices wurden auch erhöhte hämodynamische Reaktionen im Frontallappen gefunden. Hier sind besonders das Broca-Areal und rechts-hemisphärische Aktivierungen zu nennen. Letztere können auf die gesteigerte Aufmerksamkeitsanforderung zurückgeführt werden (s. Tab. 1.2). Bemerkenswert ist dabei, dass auch reliable Aktivierungsunterschiede zwischen den Bedingungen zu finden waren.

Daneben konnte auch eine Aufmerksamkeitsabhängigkeit der Reproduzierbarkeit festgestellt

werden, die jedoch für verschiedene Hirnareale und die beiden Versuchdesigns unterschiedlich ausfiel. Während die Signifikanz der Aktivierungen von der *Ignore*-Bedingung zur *Discriminate*-Bedingung zunahm, war bei der Stimulation mit dem Event-Related-Design eine verringerte Reproduzierbarkeit im linken auditorischen Cortex festzustellen. Dies konnte auch durch die ICC-Analyse der Signaländerungen bestätigt werden. Bei Stimulation mit einem Blockdesign nahm hingegen die Reproduzierbarkeit der Aktivierungen im linken auditorischen Cortex zu. Der unterschiedliche Effekt zwischen den beiden Designs hängt möglicherweise mit der Scannergeräusch-Problematik zusammen, die am Ende dieser Arbeit noch näher erörtert werden wird. Es ist denkbar, dass sich beim Event-Related-Design eine reproduzierbare Aktivierung schlechter erzeugen läßt als bei den lang andauernden Stimulationen des Blockdesigns. Es ist davon auszugehen, dass durch das Scannergeräusch bereits eine starke Belastung des auditorischen Cortex vorlag. Um so schwerer war es daher, zusätzlich eine reproduzierbare Aktivierung zu erzeugen, die durch die kurzen experimentellen Stimuli erzeugt wurde. Dabei ist zu beachten, dass "reproduzierbare Aktivierung" in diesem Zusammenhang heißt, daß die t-Werte eine vergleichbare Größenordnung haben. Die Ergebnisse der anderen Reliabilitätsmaße zeigten dagegen den gleichen Trend wie die SPM-Ergebnisse. Bei diesen Maßen verbesserte sich mit gesteigerter Aufmerksamkeit auch die Reproduzierbarkeit der detektierten Aktivierungen. Im Blockdesign war dieser Anstieg in der Scatter-Plot-Analyse und der Korrelationsanalyse der Zeitreihen auch signifikant.

Der Vergleich zwischen dem Blockdesign und dem Event-Related-Design ergab in den SPM-Ergebnissen die erwarteten Unterschiede hinsichtlich der Stärke und Größe der gefundenen Aktivierungen. Insgesamt waren die Aktivierungen, die durch Stimulierung mit einem Blockdesign erzielt wurden, stärker ausgeprägt. Dies ist durch die höhere Effizienz des Blockdesigns begründet. Bemerkenswert war jedoch, dass sich dieser deutliche Vorteil des geblockten Designs in den Reproduzierbarkeitsanalysen nicht so klar wiederfand. Beide experimentellen Designtypen zeigten in den verschiedenen Analysen ein sehr ähnliches Verhalten. Die großen Unterschiede in der SPM-Analyse und die sehr ähnliche Reproduzierbarkeit der beiden verschiedenen experimentellen Versuchdesigns lassen sich hauptsächlich dadurch erklären, dass bei der Auswertung eines geblockten Designs auch sehr schwach signifikante Voxel in die weiteren Analysen aufgenommen wurden. Diese lagen aber nicht in beiden Messungen über der Signifikanzschwelle ($t \geq 2.33$), so dass dadurch eine größere Varianz in der t-Wert-Verteilung erzeugt wurde als bei den Event-Related-Studien. Letztere zeigten oft nur sehr eng umgrenzte Regionen. Dabei handelte es sich in der Regel um die wesentlichen Areale, die für die Ausführung der untersuchten Funktion relevant waren.

Die Analyse der Scatter-Plots zeigte zudem ein weiteres methodisches Problem, das auch in der Literatur diskutiert wird [12]. Dies ist der Einfluß der Aufmerksamkeit auf die Reliabilität. Die Scatter-Plot-Ergebnisse für die Bedingungen mit verminderter Aufmerksamkeitsleistung lassen sich dahingehend deuten, dass die Probanden in diesen Bedingungen an den beiden Meßtagen auch unter verschiedenen (kognitiven) Aktivierungszuständen untersucht wurden. Das ruft die Frage wieder auf den Plan [12], ob in einem "klassischen" Blockdesign eine "Ruhe-Bedingung" oder eine besser kontrollierbare Referenzbedingung verwendet werden sollte, damit die zu untersuchenden Aktivierungen gegen eine einheitliche Referenz getestet werden können. Die "Ruhe-Bedingung" ist im Prinzip eine Aufgabe, bei der dem Probanden keine klare Aufgabe gegeben wird, und er während dieser Meßperiode unterschiedlichste kognitive Funktionen aufrufen kann. Die ausgeführten kognitiven Funktionen variieren dann nicht nur zwischen den Probanden, sondern können auch von Ruhe-Periode zu Ruhe-Periode unterschiedlich sein. Bei der *Ignore*-Bedingung war dieses Verhalten dagegen auch gefordert, da der Proband seine Konzentration auf andere Funktionen, wie zum Beispiel sein episodi-

sches Gedächtnis, verlagern musste, um die auditiven Stimuli effektiv ignorieren zu können. Die Probanden berichteten zum Teil, dass sie versuchten, sich an etwas zu erinnern oder sich eine fiktive Situation vorstellten ("am Strand liegen" etc.) An der Overlap-Darstellung läßt sich das auch anhand der zahlreichen blauen Voxel ablesen, die darauf hindeuten, dass solche Regionen nur sehr unspezifisch und nur vereinzelt aktiviert wurden. Mit steigender Fokussierung der Aufmerksamkeit nahm die Zahl der nur selten aktivierten Voxel ab, dafür jedoch die Anzahl der zuverlässig zu detektierenden Voxel zu. Die Variabilität zwischen den Probanden und den einzelnen Bedingungen wurde geringer. Dieser Effekt war einheitlich zwischen den beiden experimentellen Designformen.

Insgesamt heben die Ergebnisse der Studie verschiedene wichtige Gesichtspunkte hervor. So demonstrierten die unterschiedlichen Befunde aus den Reliabilitätsanalysen, daß die einzelnen Maße auch jeweils unterschiedliche Aspekte untersuchten, die für die Beurteilung der Reproduzierbarkeit von Bedeutung sind. Die ICC-Analyse zeigte, daß die Reproduzierbarkeit der t-Werte im auditorischen Cortex zwischen den beiden Versuchsdesigns unterschiedlich ausfiel. Die anderen Reliabilitätsmaße, die für die konkrete Reproduzierbarkeit der t-Werte weniger sensitiv waren, zeigten dagegen den einheitlichen Effekt, dass die Reproduzierbarkeit der detektierten Aktivierung mit der Steigerung der Aufmerksamkeitsanforderung ebenfalls anstieg. Darüber hinaus konnten auch reliable Aktivierungsunterschiede detektiert werden.

3.6 Aufmerksamkeitsmodulationen am Beispiel einer visuellen Sprachstudie

3.6.1 Fragestellung und Zielsetzung

In den bisherigen Studien wurden sowohl das auditorische als auch das visuelle System mit vergleichbaren Stimuli untersucht, um so getrennte Aussagen über beide Systeme treffen zu können. Die auditorische Sprachstudie aus dem vorherigen Kapitel (Kap. 3.5) stellte daher den erste Teil dar und wurde durch diese Studie ergänzt, die mit denselben Aufgabenstellungen arbeitete. Da es sich nun um verbale Stimuli handelte, war zu erwarten, dass auch sekundäre, mit dem visuellen System assoziierte Areale beim Lesen der Silben aktiviert werden (s.Kap. 1.4.2). Hier sind im wesentlichen der Gyrus occipitalis inferior (GOi), möglicherweise auch der linke Gyrus fusiformis und Gyrus lingualis zu nennen. Ansonsten war der Aufbau der Studien gleich, d.h. die Probanden waren wieder gefordert, die Präsentation der Silben unter verschiedenen Aufmerksamkeitszuständen zu verfolgen.

3.6.2 Durchführung

Die Präsentation der Silben erfolgte mittels einer Mattscheibe, die auf der Liege des MR-Gerätes befestigt wurde. An der Kopfspule war ein Spiegel befestigt, der den Probanden auf die direkt hinter der Kopfspule montierte Mattscheibe blicken ließ. Die Projektion erfolgte über einen LCD-Projektor, der in einem abgeschirmten Gehäuse im Scanner-Raum montiert war und die Silben in die Mitte der Mattscheibe projizierte. Die Steuerung der Studie erfolgte auch hier über ein vom MR-Scanner gesteuertes ERTS-Programm. Die zeitlichen Parameter in der Abfolge waren ebenfalls identisch mit der auditiven Sprachstudie (s. Kap. 3.5) und sind in Abbildung 3.23 graphisch dargestellt.

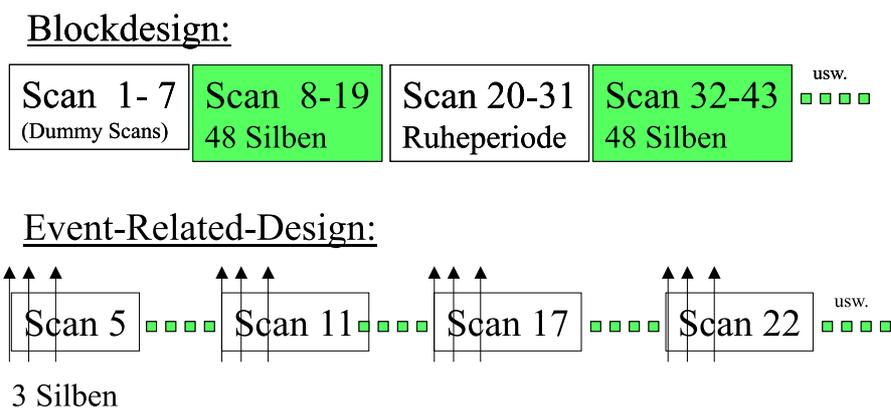


Abbildung 3.23: Übersicht über das verwendete Versuchsdesign und die zeitliche Abfolge der Stimulus-Präsentation.

Es wurden sechs männliche, rechtshändige Probanden (Alter: 23-32 Jahre) untersucht, wobei ein Proband an beiden Studien teilgenommen hatte. Die Aufnahmeparameter waren mit der auditorischen Variante identisch, ebenso gab es wieder Durchgänge mit Blockdesign und Event-Related-Designs. Die Probanden erhielten auch hier die Aufforderung, entweder die Stimuli nicht zu beachten (*Ignore*-Bedingung), sie aufmerksam zu betrachten (*Attention*-Bedingung) oder auf die Zielsilbe "ta" zu reagieren (*Discriminate*-Bedingung). Zusätzlich wurde das Event-Related-Design um die Bedingung ergänzt, bei der die dargebotenen Silben

einmal innerlich nachgesprochen werden sollten. Aus der Literatur ist bekannt, dass nicht nur das auditorische System über die Aufmerksamkeit moduliert werden kann, sondern daß sich auch die Aktivierungsstärke des visuellen Systems durch die Aufmerksamkeitsanforderung beeinflussen läßt [48, 68].

Aus technischen Gründen lagen vom jeweils zweiten Meßtag unter der geblockten *Attention*-Bedingung nur drei Probandendatensätze vor, unter der geblockten *Ignore*-Bedingung nur fünf.

3.6.3 Auswertung

Die Auswertung erfolgte analog zu der auditorischen Studie mit Einzelfallanalysen, die beide Designs enthielten, und Gruppenauswertungen, die für beide Designs getrennt berechnet wurden. Als Modellfunktionen wurden die im Kapitel 2.4 angegebenen Optionen verwendet. Im Blockdesign kam die mit der HRF gefalteten *box-car*-Funktion zur Anwendung, im Event-Related-Design die HRF-Basisfunktion mit ihrer zeitlichen Ableitung (*hrf with time derivative*).

SPM

Blockdesign

Da für das geblockte Design vom zweiten Meßtag nicht alle Daten vorhanden waren, konnten diese Daten für die Reliabilitätsuntersuchung nicht verwendet werden. Daher wird der Vollständigkeit halber das SPM-Ergebnis dieses Studienteils nur kurz beschrieben. Berechnet wurde eine Conjunction-Analyse über die Einzelfall-Ergebnisse des ersten Messtages (s. Abb. 3.24).

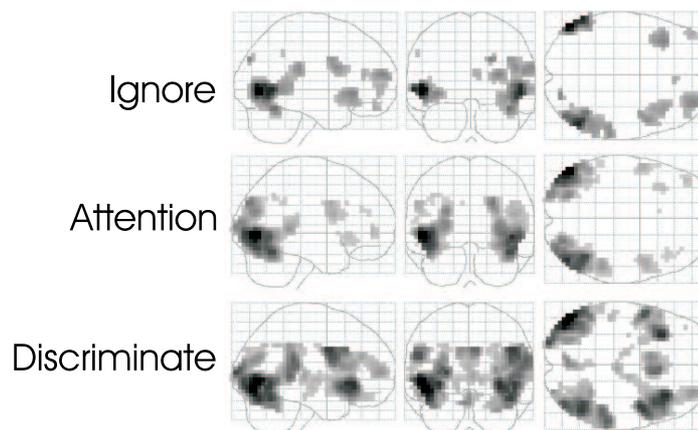


Abbildung 3.24: Ergebnis der SPM-Gruppenanalyse (Blockdesign, Conjunction-Analyse über den ersten Meßtage, $p_{corr}=0.05$).

In den Ergebnissen aus dem geblockten Design waren ausgedehnte Aktivierungen im Gyrus occipitalis inferior (GOi, BA 18/19) zu finden, die ähnlich zur auditorischen Studie mit der Aufmerksamkeitsanforderung variierten. Ferner ist zu bemerken, dass das Lesen der zentral präsentierten Silben keine signifikante Aktivierung im gesamten primären visuellen Cortex hervorriefen, der auch die medialen Anteile umfaßt (BA 17), sondern nur in den lateralen Regionen von BA18/19. Frontale Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis inferior

(GF_i) traten nur bei der Reaktionsaufgabe mit nennenswerter Signifikanz auf. Bei dieser Aufgabe ist besonders die starke Aktivierung im Bereich des Gyrus temporalis superior (GTs) in BA22 zu erwähnen, die in dieser Ausprägung bei den anderen Aufgaben nicht auftrat. Des Weiteren war eine Aktivierung zu sehen, die im Bereich des Gyrus precentralis der linken Hemisphäre lag (BA 6). Eine genauere Lokalisation war allerdings nicht möglich, da die Aktivierung durch das gewählte *Field of View* (FoV) nur angeschnitten wurde und sich vermutlich noch weiter nach oben erstreckte.

Event-Related-Design

Für den anderen Studienteil, in dem das Event-Related-Paradigma verwendet wurde, wurde wieder eine Conjunction-Analyse über die Meßtage berechnet.

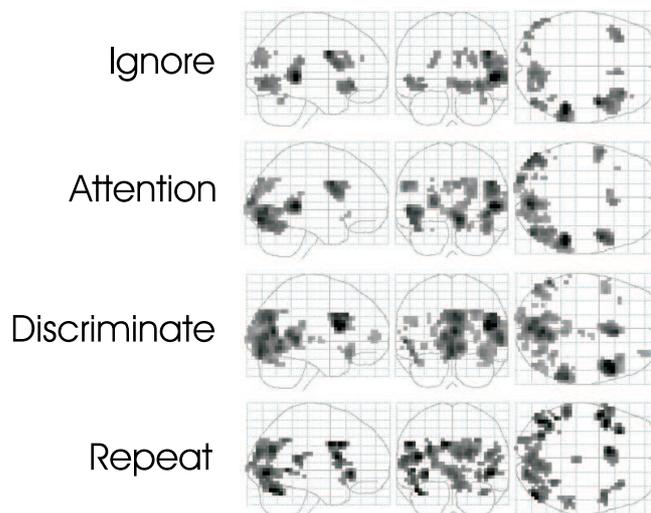


Abbildung 3.25: Ergebnis der SPM-Gruppenanalyse (Event-Related-Design, Conjunction-Analyse über die Meßtage, $p_{corr}=0.05$).

Im Event-Related-Design zeigten sich ausgedehnte Aktivierungen im inferioren und (angeschnitten) im Gyrus occipitalis superior (BA 18/19), im anterioren Cingulum (BA 32), ferner im Gyrus frontalis inferior (BA 45/47) und davon getrennt zusätzlich auch im angrenzenden Gyrus precentralis (BA 6 /44). Die Ausdehnungen und Intensitäten der erwähnten Aktivierungen variierten mit der Stärke der geforderten Aufmerksamkeitsleistung und nahmen von *Ignore* nach *Discriminate* zu. Allerdings zeigte der Differenz-Kontrast zwischen den beiden Bedingungen nur wenige signifikante Voxel (s. Abb. 3.27). Unter allen Bedingungen zeigte sich zudem auch eine Aktivierung im posterioren Ende des Gyrus temporalis superior (BA 22) der rechten Hemisphäre. Unter der *Ignore*- und *Attention*- Bedingung lag hier auch das *globale Maximum* der Conjunction-Analyse. Unter der *Repeat*-Aufgabe wurde dieses Areal zusätzlich auch auf der linken Hemisphäre aktiviert. Alle erwähnten Aktivierungen stimmen gut mit den Ergebnissen anderer Studien überein (s. Review von Fiez et al. 1998 [38]). Ein Vergleich der verschiedenen Aufgaben zeigte zusätzlich, dass der *Repeat*-Bedingung eine besondere Bedeutung zukam. Während unter den drei anderen Bedingungen die meisten Aktivierungsmaxima auf der rechten Gehirnhälfte zu finden waren, fanden sich in der *Repeat*-Aufgabe mehr signifikant aktivierte Areale auf der linken Seite. Besonders die Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior (BA 45/47), precentralis (BA 4/44) und Gyrus temporalis superior (BA 22) sind hier zu erwähnen. Ebenso waren die Aktivierungen im visuellen Cortex unter der *Repeat*-

Bedingung stärker zu den lateralen Gebieten des Gyrus occipitalis inferior und medius (BA 18/19) verlagert, während die medialen Aktivierungen im primären Sehzentrum verringert waren (Cuneus und Gyrus lingualis).

Intraklassen Korrelationskoeffizient

Da im geblockten Design einige Datensätze vom zweiten Meßtag fehlten (s.o.), wird nur auf das Event-Related-Design eingegangen, um die Vergleiche zwischen den Bedingungen nicht zu verzerren (s. Abb.3.26).

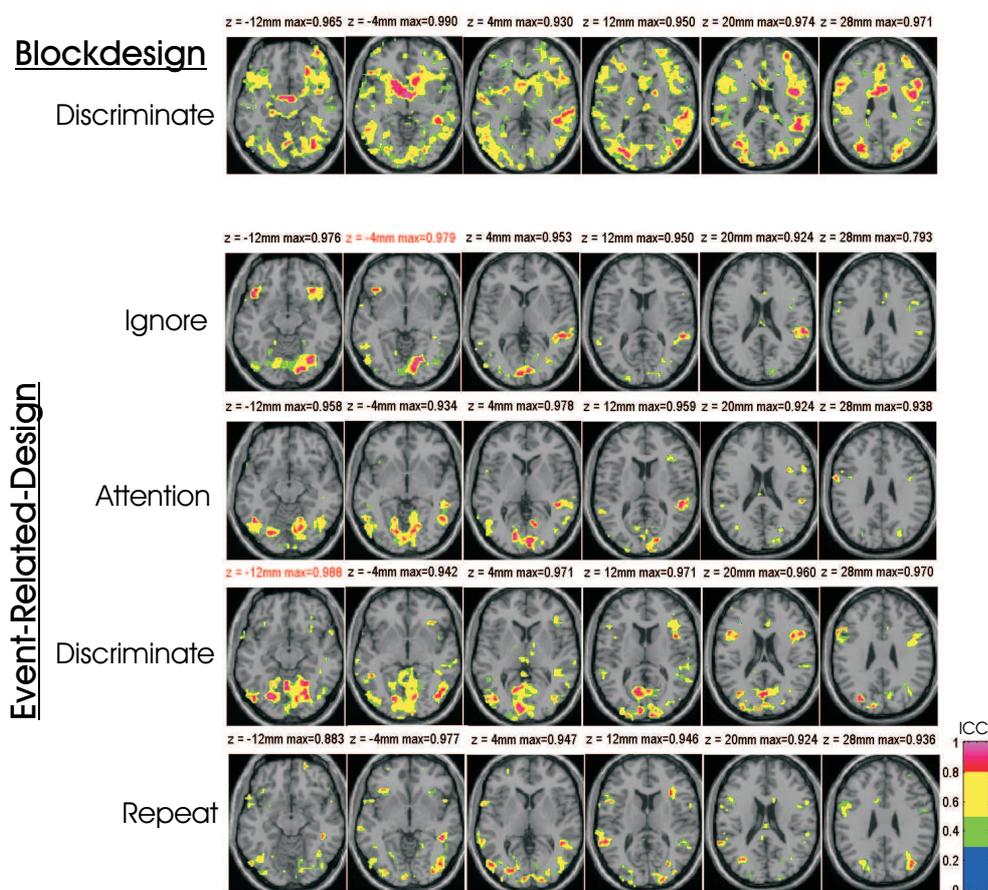


Abbildung 3.26: Intraklassen Korrelationsanalyse:

oberste Reihe: Blockdesign

untere 4 Reihen: Event-Related-Design.

Unter der *Ignore*-Bedingung wurden vor allem reproduzierbare Aktivierungen im linken und rechten dorsalen Gyrus frontalis inferior gefunden sowie im rechten Gyrus lingualis und Gyrus occipitalis inferior (BA 17/18). Die *Attention*-Bedingung zeigte demgegenüber mehr reliable Aktivierungen im Gyrus occipitalis medius und im rechten Gyrus temporalis inferior. Die beiden frontalen Areale waren dagegen in dieser ICC-Analyse nicht zu sehen. Unter der *Discriminate*-Bedingung nahm die Reproduzierbarkeit gegenüber der *Attention*-Bedingung bilateral im Gyrus occipitalis medius zu. Es zeigten sich zusätzlich zahlreiche kleine Bereiche mit sehr gut reproduzierbaren Aktivierungen im gesamten primären und sekundären visuellen Cortex. Unter der *Repeat*-Bedingung stieg analog zum SPM-Ergebnis die Zahl der gut

reproduzierbaren Cluster besonders in den lateralen visuellen Arealen des Gyrus occipitalis medius, des Gyrus temporalis inferior sowie im Gyrus temporalis medius (BA 21/22/37). Es fand sich jedoch kein zusammenhängendes Gebiet im primären oder sekundären visuellen Cortex.

Differenz-Kontraste Die Differenzen zwischen der *Discriminate-* und *Ignore-*Bedingung waren nur in wenigen Voxeln signifikant. Die Reliabilitätsuntersuchung dieses Aktivierungsunterschiedes zeigte nur sehr vereinzelte Voxel mit einer guten Reproduzierbarkeit (s. Abb. 3.27). Diese lagen im wesentlichen im linken primären visuellen Cortex.

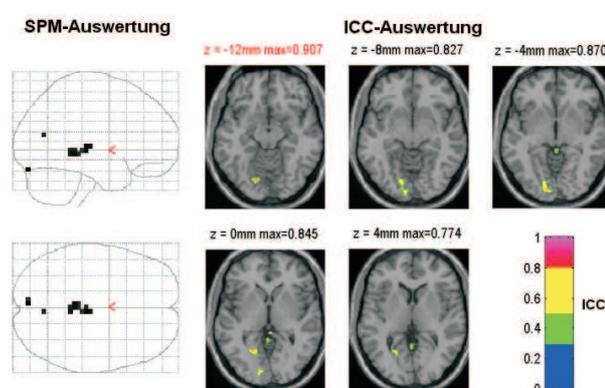


Abbildung 3.27: ICC-Analyse der Differenz-Kontraste: *Discriminate - Ignore*
links: SPM-Ergebnis ($p_{corr}=0.05$)
rechts: ICC-Analyse.

Scatter-Plot

Tabelle 3.18: **Analyse der Scatter-Plots:** Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(\bar{Z})$ |
|----------------------------|--------------|
| Ignore (Block, 5 Prob.) | 0,352 |
| Attention (Block, 3 Prob.) | 0,569 |
| Discriminate (Block) | 0,763 |
| Ignore (Event) | 0,565 |
| Attention (Event) | 0,693 |
| Discriminate (Event) | 0,785 |
| Repeat (Event) | 0,653 |

Obwohl für die Mittelung der Korrelationswerte aus der Scatter-Plot-Analyse über die geblockten Bedingungen einige Probanden fehlten, so folgten die Ergebnisse insgesamt dem gleichen Trend wie bei der auditorischen Variante dieser Studie (s. Tab. 3.18). Wiederum ergab sich eine Abhängigkeit von der Aufmerksamkeitsanforderung und der Reliabilität der t-Wert-Verteilung. Die beste Reproduzierbarkeit wurde erneut bei der *Discriminate-*Aufgabe gefunden. Der Unterschied zwischen der *Ignore-* und der *Discriminate-*Bedingung ist zudem

im Event-Related-Design signifikant (t-Test für verbundene Stichproben, $p=0.003$). Als eindrucksvolles Beispiel für die Diskrepanz zwischen den beiden Aufgaben wurde in Abbildung 2.5 in Kapitel 2.4.3 bereits ein Einzelfall dargestellt. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Reproduzierbarkeit der t-Werte zwischen der *Ignore*- und der *Discriminate*-Bedingung.

Zeitverlauf

In der Analyse der Zeitverläufe wurden die Werte aus der ersten und zweiten Messung, die aus dem primären visuellen Cortex sowie dem Gyrus occipitalis inferior (GOi) erhoben wurden, miteinander korreliert (s. Tab. 3.19).

Tabelle 3.19: Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen: Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem primären visuellen Cortex und dem Gyrus occipitalis inferior .

| Aufgabe | primär vis. links [r(Z)] | primär vis. rechts [r(Z)] | GOi links [r(Z)] | GOi rechts [r(Z)] |
|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| Ignore (Block, 5 Prob.) | 0,400 | 0,363 | 0,199 | -0,016 |
| Attention (Block, 3 Prob.) | 0,497 | 0,545 | 0,278 | 0,644 |
| Discriminate (Block) | 0,693 | 0,856 | 0,608 | 0,580 |
| Ignore (Event) | 0,175 | 0,281 | 0,299 | 0,227 |
| Attention (Event) | 0,320 | 0,428 | 0,291 | 0,294 |
| Discriminate (Event) | 0,494 | 0,477 | 0,496 | 0,494 |
| Repeat (Event) | 0,246 | 0,260 | 0,353 | 0,350 |

Die in der Tabelle analysierten Hirnregionen zeigten eine große Abhängigkeit zwischen den geforderten Aufmerksamkeitsleistungen und der mittleren Korrelation der Zeitreihen. Wie schon bei den anderen Reliabilitätsmaßen gesehen wurde, stieg auch hier die Reproduzierbarkeit der Aktivierungen von *Ignore* nach *Discriminate* an. Eine Ausnahme bildete jedoch der rechte Gyrus occipitalis inferior. Dort wurde im Blockdesign das Maximum der Korrelationen unter der *Attention*-Bedingung gefunden. Für alle analysierten Hirnregionen galt ebenfalls, dass die Korrelationen in der *Repeat*-Aufgabe geringer waren als unter der *Discriminate*-Bedingung. Für das Event-Related-Design wurden zusätzlich auch t-Tests zwischen den einzelnen Bedingungen gerechnet. Hier zeigte sich für die ROIs des primären visuellen Cortex, dass die Unterschiede der *Discriminate*- Aufgabe zur *Repeat*- Aufgabe signifikant waren (t-Test für verbundene Stichproben, links: $p=0.038$, rechts: $p=0.036$). In der linken Hemisphäre ist zudem auch der Unterschied zwischen der *Discriminate*- und der *Attention*-Aufgabe signifikant ($p=0.015$). Zusätzlich dazu fand sich auch ein signifikanter Hemisphärenunterschied in der *Discriminate*-Bedingung des Blockdesigns ($p=0.024$).

Für dieselben Regionen wurden auch die ICC-Werte der gefitteten Signaländerungen bestimmt. Aufgrund der fehlenden Daten im geblockten Design wurde der ICC nur für das Event-Related-Design berechnet (Tab. 3.20).

Die Signaländerungen des visuellen Cortex waren unter den Bedingungen *Discriminate* und *Repeat* am stabilsten. Dagegen fanden sich unter der *Attention*-Aufgabe in keiner der vier Hirnregionen eine stabile Signaländerung. Bemerkenswert war, dass die höchsten ICC-Werte unter der *Ignore*-Bedingung beobachtet wurden. Hier wurde für die beiden rechtshemisphärischen Regionen eine gute bis sehr gute Reliabilität der Signaländerungen bestimmt.

Tabelle 3.20: ICC-Analyse der gefitteten Signaländerungen.

| Aufgabe | primär vis. links | primär vis. rechts | GOi links | GOi rechts |
|----------------------|-------------------|--------------------|-----------|------------|
| | [ICC] | [ICC] | [ICC] | [ICC] |
| Ignore (Event) | 0,000 | 0,766 | 0,341 | 0,934 |
| Attention (Event) | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Discriminate (Event) | 0,687 | 0,575 | 0,000 | 0,000 |
| Repeat (Event) | 0,549 | 0,366 | 0,000 | 0,000 |

Overlap

Die Analyse der Überlappungsverhältnisse zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Aufmerksamkeitsleistung und dem Überlappungsmaß (s. Tab. 3.21).

Tabelle 3.21: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen ($t > 2.33$) aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Ignore (Block, 5 Probanden) | 29,48 \pm 16,65 % |
| Attention (Block, 3 Probanden) | 41,36 \pm 7,76 % |
| Discriminate (Block) | 58,07 \pm 7,00 % |
| Ignore (Event) | 22,72 \pm 18,20 % |
| Attention (Event) | 39,04 \pm 15,30 % |
| Discriminate (Event) | 47,55 \pm 16,20 % |
| Repeat (Event) | 36,19 \pm 17,48 % |

Der Vergleich der Daten mit Tabelle 3.17 aus der auditorischen Sprachstudie ergab, dass die Werte der visuellen Studie in ähnlichen Bereichen lagen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen wurden zusätzlich mit t-Tests verglichen. Es zeigte sich, dass die *Discriminate*-Bedingung zu signifikant konsistenteren Aktivierungsklustern führte als die *Attention*- ($p=0.004$) und *Ignore*-Bedingung ($p=0.005$). Auch der Unterschied zwischen den beiden letztgenannten Bedingungen war signifikant ($p=0.012$). Bemerkenswert ist jedoch auch, dass bei der *Repeat*-Bedingung keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Bedingungen gefunden wurden.

Wird das Überlappungsverhältnis auf Schichten dargestellt (s. Fig. 3.28), so ist zu sehen, daß beim Event-Related-Design ausschließlich im visuellen Cortex Voxel zu finden waren, die zuverlässig in mehreren Untersuchungen aktiviert waren. Jedoch waren diese nur in der *Attention*-Bedingung bei allen sechs Probanden einheitlich. Bei allen anderen Event-Related-Bedingungen fanden sich nur Voxel, die in der Gruppe lediglich bei 3 – 5 Probanden aktiviert wurden. Diese weniger gut reproduzierbaren Voxel lagen hauptsächlich im Gyrus frontalis inferior (*Discriminate*-Bedingung mehr rechts, *Repeat*-Bedingung mehr links) und in der *Discriminate*-Bedingung auch in motorischen Arealen und der SMA.

Im Gegensatz dazu führte die geblockte *Discriminate*-Aufgabe zu stabileren Aktivierungen. In allen genannten Arealen konnten Voxel identifiziert werden, die bei allen Probanden in allen Messungen aktiv waren.

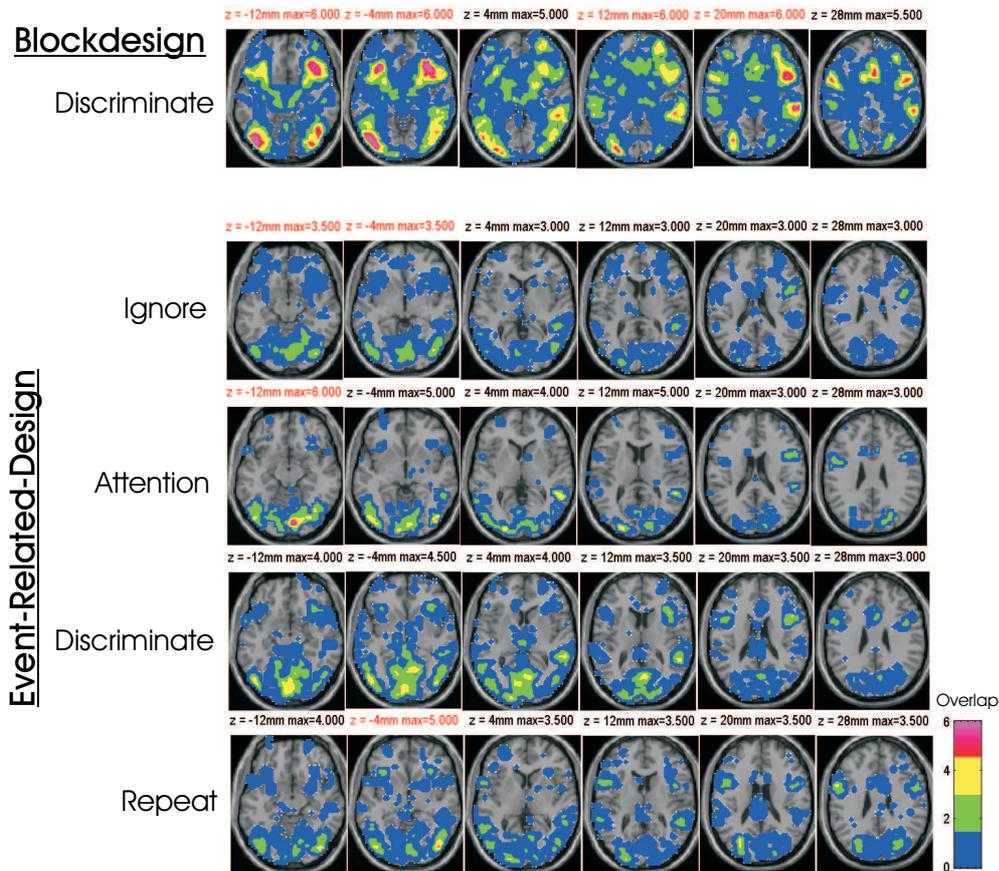


Abbildung 3.28: Übersicht über die Overlap-Ergebnisse:
oberste Reihe: geblockte *Discriminate* Aufgaben
untere 4 Reihen: Event-Related-Design.

3.6.4 Zusammenfassung der Studie

Die Studie bestätigt, dass auch die gemessene Aktivierungsstärke im visuellen Cortex von der Aufmerksamkeit des Probanden abhängt und von diesem willentlich moduliert werden kann. Fokussiert der Proband seine Aufmerksamkeit mehr auf die visuelle Darbietung, insbesondere wenn er auf einen bestimmten Stimulus achten soll, so stieg auch das BOLD-Signal im visuellen Cortex an. Dies steht im Einklang mit der Literatur [48, 68] und ergänzt die Befunde der vorherigen Studien, die dies für den auditorischen Cortex nachgewiesen haben. Des Weiteren zeigte sich in allen verwendeten Reliabilitätsmaßen der Hinweis, dass nicht nur die Aktivierungsstärke durch die Aufmerksamkeit moduliert werden kann, sondern auch deren Reproduzierbarkeit. Die größten Unterschiede konnten zwischen der *Ignore*-Bedingung und der *Discriminate*-Bedingung gefunden werden. Letztere zeigte die stärksten Aktivierungen und die beste Reproduzierbarkeit. Zusätzlich war der Aktivierungsunterschied zwischen den beiden Aufgaben im linken primären visuellen Cortex sehr reliabel.

Die Aufgaben, bei der die Probanden die Silben innerlich nachsprechen sollten, führte zu ähnlich gut reproduzierbaren Aktivierungen, wie die Aufgabe, bei der die Silben nur *aufmerksam wahrgenommen* werden sollten. Da die Probanden zum Teil berichteten, dass sich diese beiden Aufgaben für sie kaum unterschieden, ist die Ähnlichkeit der Ergebnisse verständlich.

Es ist darüber hinaus eine Bestätigung der Auswertungsmethodik, dass ähnliche Aufgabenstellungen auch zu vergleichbaren Ergebnissen in der Reliabilität führen. Ausnahme hierbei bildete jedoch die voxelweise Auswertung des ICC, der in der Schichtdarstellung nur eine sehr begrenzte Reproduzierbarkeit unter der *Repeat*-Aufgabe aufwies. Die statistische Auswertung der weiteren Reliabilitätsmaße zeigte zusätzlich, dass die gesteigerte Aufmerksamkeit unter der *Discriminate*-Bedingung im Vergleich mit den anderen Aufgaben oft zu signifikant besser reproduzierbaren Aktivierungen führte.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der vorherigen Studien gut ergänzt werden konnten. Es bestätigte sich, dass die Aktivierungsstärke im visuellen Cortex ebenfalls durch die Aufmerksamkeit moduliert werden kann. Je stärker der Proband seine Aufmerksamkeit auf die visuelle Präsentation lenken sollte, desto stärker wurde die gemessene Aktivierung und umso besser war diese auch reproduzierbar. Für eine kleine Region im linken visuellen Cortex konnte zudem festgestellt werden, dass der Aktivierungsunterschied auch reproduzierbar gemessen werden kann.

3.7 Aufmerksamkeitsmodulierte Wahrnehmung eines starken visuellen Stimulus

3.7.1 Fragestellung und Zielsetzung

Mit dieser Studie sollte die Frage untersucht werden, ob eine Modulation der Aktivierungen im visuellen Cortex auch dann noch möglich ist, wenn ein sehr starker visueller Reiz dargeboten wird. Als Stimulus wurde ein Schachbrettmuster verwendet, dessen Kontrast sich ständig invertierte, d.h. die weißen Felder schwarz wurden und umgekehrt. Dieser Schachbrettstimulus ist für seine starken visuellen Aktivierungen bekannt [27, 18, 71, 86] und wird daher auch oft in EEG-Untersuchungen zur Untersuchung von VEPs (VEP=*visuell evozierte Potentiale*) eingesetzt. Auch hier sollte wieder die aufmerksamkeitsabhängige Wahrnehmung untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden in der Mitte des Schachbrettes zusätzlich einzelne Buchstaben dargeboten. Dadurch konnten erneut die drei verschiedenen Aufgaben durchgeführt werden, bei denen der Proband den Stimulus ignorieren, aufmerksam betrachten oder auf einen Zielbuchstaben achten sollte (s. Abb. 3.29).

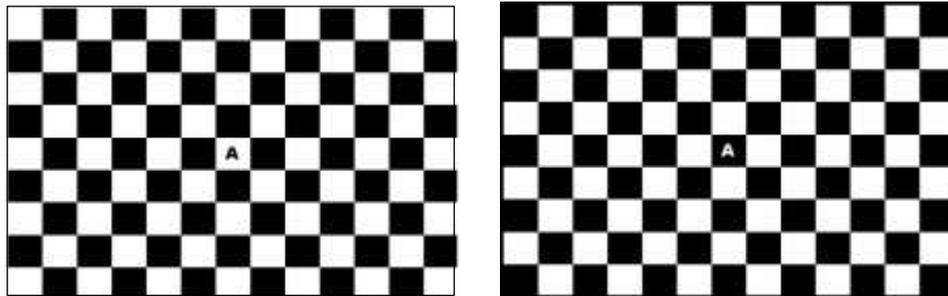


Abbildung 3.29: Schachbrett-Stimulus mit zentral dargebotenen Zielreizen.

Anders als in den beiden vorherigen Studien wurde hier kein direkter Vergleich zwischen Blockdesign und Event-Related-Design angestrebt. Stattdessen sollten beide Designs verbunden werden. Während der Schachbrettstimulus mit einem Event-Related-Design durchgeführt wurde, wurde parallel dazu dem Probanden angezeigt, ob prinzipiell mit einem Stimulus zu rechnen war oder nicht. Diese Phasen, in denen prinzipiell mit einem Stimulus zu rechnen war und die eine erhöhte Aufmerksamkeit vom Probanden erforderten, waren im Prinzip als Blockdesign angeordnet. Damit sollte erreicht werden, dass die gesteigerte Aufmerksamkeit, oder besser: die gesteigerte Erwartung, dass der Stimulus jederzeit präsentiert werden konnte, sich ebenfalls als Aktivierung erfassen läßt. Abbildung 3.30 gibt darüber Auskunft, wie das Design geplant war. Aufgrund anderer Studien zur Aufmerksamkeit oder Alertness (s. Kap. 1.4) wurde damit gerechnet, dass diese gesteigerte Aufmerksamkeit zu einer Mehraktivierung vor allem in rechts frontalen Hirnregionen führt. Letztlich ist dieser Wechsel in der Aufmerksamkeitsanforderung ähnlich zu dem Paradigma der PET-Studie aus Kap. 1.4.

3.7.2 Durchführung

Insgesamt wurden in dieser Studie 5 rechtshändige Probanden (Alter: 21-32 Jahre) untersucht. Vor Beginn der Studie wurde ihnen erklärt, dass nur dann mit dem Schachbrettmuster zu rechnen ist, wenn das Fixationskreuz zu sehen war. Wird dagegen "Pause" oder "Ende" eingeblendet, so sollten sie sich nach Möglichkeit entspannen (s. Abb. 3.30). Vor Erscheinen des Fixationskreuzes wurde zusätzlich ein Hinweis "< ! >" gegeben, dass nun die "On-Phase" beginnt. Innerhalb dieser "On-Phase" wurde mit unterschiedlichen Interstimulus-Intervallen

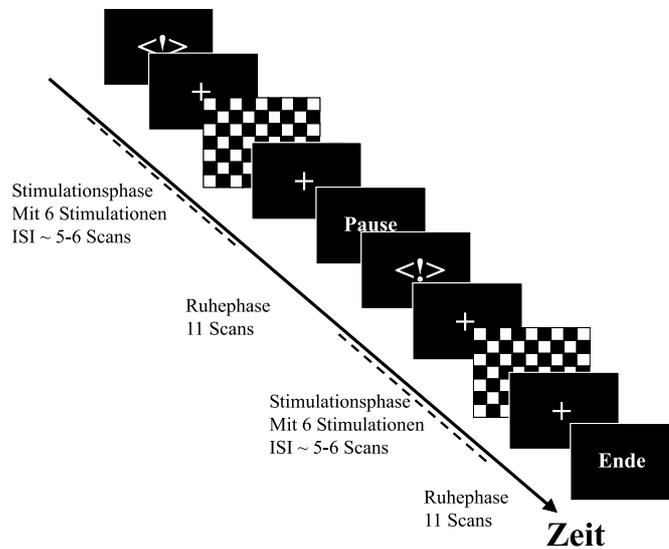


Abbildung 3.30: Übersicht über das verwendete Versuchsdesign und die zeitliche Abfolge der Stimulus-Präsentation.

(11-15.4sec) sechsmal das Schachbrettmuster für ca. 2 Sekunden präsentiert. Ansonsten war in der Bildmitte das Fixationskreuz zu sehen. Der Schachbrettstimulus selbst sah wie folgt aus: Der Kontrast des Musters änderte sich alle 100ms. Dabei wurden die weißen Felder schwarz und umgekehrt. In der Mitte des Schachbretts wurden während der Präsentation dreimal ein Buchstabe für jeweils 100ms eingeblendet. Diese Buchstaben waren nur für die *Discriminate*-Bedingung relevant. Dort sollte der Proband so schnell wie möglich die Taste drücken, wenn er das "A" gesehen hatte. Insgesamt gab es wieder die drei unterschiedlichen Aufgabenstellungen, die auch schon in den vorherigen beiden Studien verwendet wurden. Neben der *Discriminate*-Bedingung sollte der Proband den Stimulus (Schachbrett + Buchstaben) ignorieren (*Ignore*) oder aufmerksam betrachten (*Attention*).

Der experimentelle Aufbau war identisch mit dem aus der visuellen Sprachstudie. Der Projektor stand ebenfalls wieder im Scannerraum und die Mattscheibe wurde direkt bei der Kopfspule montiert. Da nur eine begrenzte Anzahl an Bildern innerhalb einer Session aufgenommen werden konnte, mußte jede Bedingung zweimal durchgeführt werden. Die Sequenzparameter waren allerdings etwas abgewandelt. Es wurden wieder 16 Schichten aufgenommen, jedoch mit 5.5mm Schichtdicke, um so möglichst viele Bereich des Gehirn aufnehmen zu können. Die TR-Zeit betrug 2.2 Sekunden. Insgesamt wurden 128-Bilder aufgenommen.

Die Studie enthielt zwar prinzipiell Block- wie Event-Related-Design, jedoch wurde die Reliabilitätsuntersuchung nur auf die visuelle Stimulation mit dem Event-Related-Design beschränkt, da nur die visuellen Aktivierungen auf ihre Reproduzierbarkeit untersucht werden sollten. Die Aufmerksamkeitsprozesse, die mit dem Blockdesign erfaßt werden sollten, spielten nur eine methodische Nebenrolle.

3.7.3 Auswertung

SPM

Die Auswertung erfolgte hier wieder zunächst für jede Person einzeln, sowie in einer gemeinsamen Gruppenanalyse, die wieder für den ersten und zweiten Meßzeitpunkt gemeinsam durchgeführt wurde. Berechnet wurden für jeden Haupteffekt eine Conjunction-Analyse über die Gruppenergebnisse der beiden Meßtage.

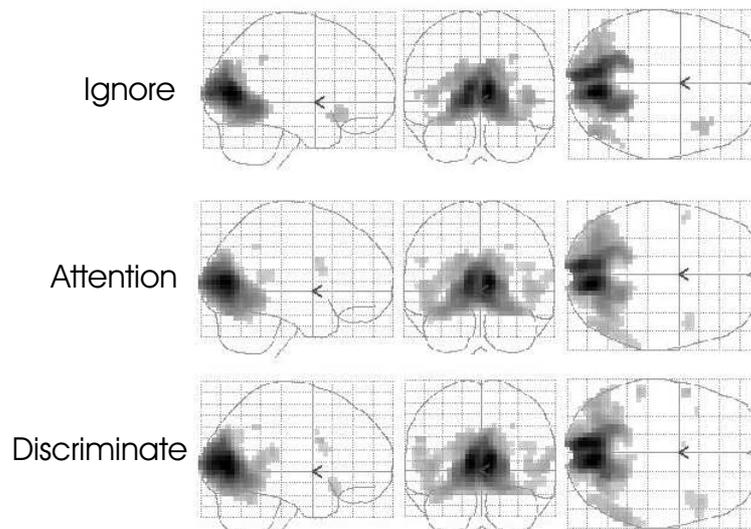


Abbildung 3.31: Ergebnis der SPM-Gruppenanalyse (Conjunction-Analyse über die Meßtage, $p_{corr}=0.05$):

Obere Reihe: Ignorieren des Schachbrettmusters

Mittlere Reihe: Aufmerksames Betrachten der Stimuli

Unterste Reihe: Suchen des Zielstimulus.

Die Gruppenauswertung dieser Studie zeigte diesmal keine starke Abhängigkeit der Aktivierungsstärke von der geforderten Aufmerksamkeitsleistung. Unter allen drei Bedingungen zeigte sich ein einheitliches Aktivierungsmuster, welches das gesamte primäre visuelle Cortexgebiet im Occipitallappen umfaßte (Cuneus (BA 17), Gyrus lingualis (BA 18 & 19)). Diese Aktivierungen dehnten sich besonders in der Gruppenanalyse bei der *Discriminate*-Bedingung bis in den Gyrus temporalis medius (BA 21) aus. Hinzu kamen während der *Ignore*- und *Discriminate*-Aufgabe Aktivierungen des rechten, ventralen Gyrus frontalis inferior (BA 47), sowie in der *Attention*- und *Discriminate*-Bedingung eine bilaterale Aktivierung des dorsalen Gyrus frontalis inferior (BA 9). Bei den Differenz-Kontrasten zeigte nur der Vergleich zwischen der *Discriminate*- und der *Ignore*-Bedingung einen signifikanten Unterschied ($p_{corr}=0.05$, Abb. 3.34).

In der Abbildung 3.31 werden nur die Conjunction-Analysen für die Gruppenkontraste über das Event-Related-Design dargestellt. Die Analyse der F-Kontraste (s. Kap. 2.3.2) für das Blockdesign zeigte einen Effekt im rechten Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior, jedoch war dies kein einheitlicher Effekt bei allen Probanden, so dass er im t-Kontrast nicht signifikant war. Der Vollständigkeit halber sind die F-Kontraste über die geblockten Bedingungen in Abbildung 3.32 dargestellt. Es war jedoch festzustellen, dass die Effektstärke im rechten Frontallappen mit der Aufmerksamkeitsanforderung variierte. Dessen Ausprägung war aber sehr schwach. Eine Reliabilitätsuntersuchung für die Bedingungen des Blockdesigns konnte auf dieser Basis nicht durchgeführt werden.

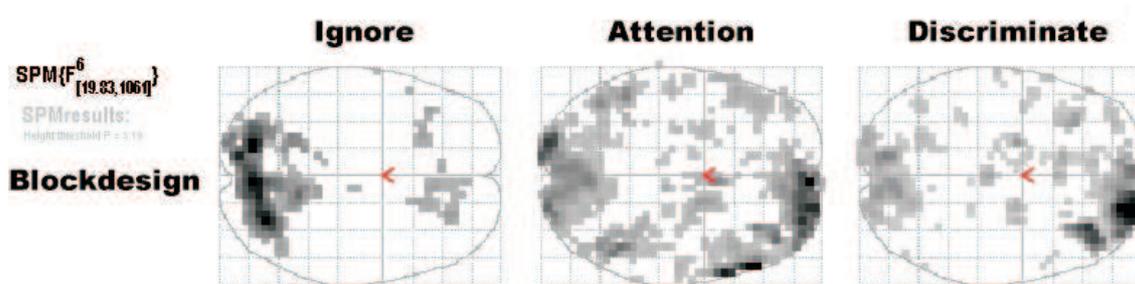


Abbildung 3.32: Gruppenauswertung des geblockten Designs über F-Kontraste.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

Die ICC-Analyse, die nur für die t-Kontraste über die Event-Related-Bedingungen berechnet wurde, ergab eine starke Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der geforderten Aufmerksamkeitsleistung.

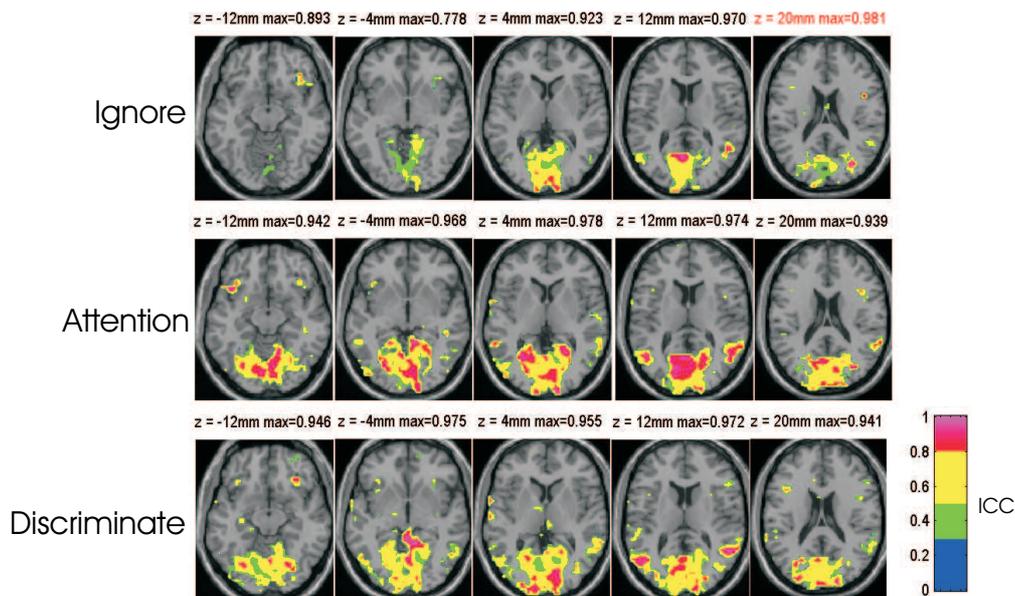


Abbildung 3.33: **Intraklassen Korrelationsanalyse:** Dargestellt sind die Kontraste zu den als Event-Related-Design dargebotenen visuellen Stimuli unter den drei Aufmerksamkeitszuständen.

Hier zeigte sich, dass die Reproduzierbarkeit im visuellen Cortex mit der Stärke der Aufmerksamkeitsleistung zunahm. So fanden sich unter der *Ignore*-Bedingung im primären visuellen Cortex nur wenige Voxel, die hohe ICC-Werte aufwiesen. Die beiden anderen Bedingungen führten dagegen zu guten reproduzierbaren Aktivierungen im visuellen Cortex. Während die Aktivierungen unter der *Attention*-Bedingung eine besonders hohe Reproduzierbarkeit im visuellen Cortex aufwies, fand sich bei der *Discriminate*-Bedingung zusätzlich auch ein gut reproduzierbares BOLD-Signal im Gyrus temporalis medius V5/MT.

Differenz-Kontraste Die signifikanten Differenzen zwischen der *Discriminate*- und *Ignore*-Bedingung zeigten auch in der Reliabilitätsuntersuchung eine gute Reproduzierbarkeit (s. Abb. 3.34). Reproduzierbare Aktivierungsunterschiede fanden sich bei diesem Kon-

trast hauptsächlich im primären visuellen Kortex. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der SPM-Analyse und der Reliabilitätsuntersuchung.

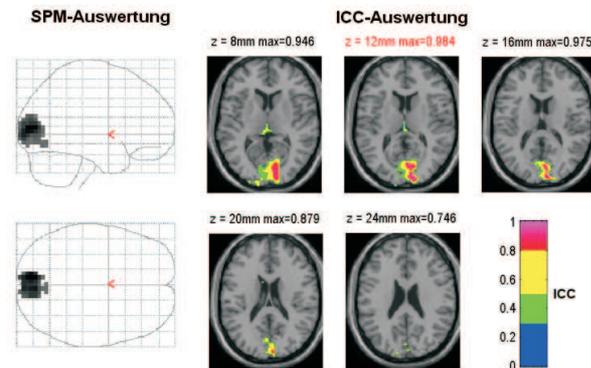


Abbildung 3.34: ICC-Analyse der Differenz-Kontraste: *Discriminate - Ignore*
 links: SPM-Ergebnis ($p_{corr}=0.05$)
 rechts: ICC-Analyse.

Scatter-Plot

Die Scatter-Plot-Analyse, die ebenfalls nur für die Bedingungen aus dem Event-Related-Design durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen der geforderten Aufmerksamkeitsleistung und dem Reliabilitätsmaß (s. Tab. 3.22).

Die Analyse führte zu einem sehr geringen mittleren Korrelationswert für die *Ignore*-Bedingung und zu annähernd gleichen Werten für die *Attention*- und *Discriminate*-Bedingung.

Tabelle 3.22: **Analyse der Scatter-Plots:** Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(Z)$ |
|----------------------|--------|
| Ignore (Event) | 0,712 |
| Attention (Event) | 0,851 |
| Discriminate (Event) | 0,848 |

Werden die Aufgaben *Attention* bzw. *Discriminate* mit der *Ignore*-Aufgabe verglichen, so ist dieser Unterschied in beiden Fällen signifikant (t-Test für verbundene Stichproben; $p=0.005$ bzw. $p=0.032$).

Zeitverlauf

Die Korrelationsanalyse der Zeitreihen aus dem linken und rechten visuellen Cortex zeigte eine Zunahme der Korrelation bei Erhöhung der geforderten Aufmerksamkeitsleistung (s. Tabelle 3.23). So war unter der *Ignore*-Bedingung die Korrelation am geringsten, unter der *Discriminate*-Bedingung am größten. Die Analysen der zugrundeliegenden individuellen Z-Werte mittels eines t-Testes für verbundene Stichproben ergaben ferner keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen und Hemisphären.

Tabelle 3.23: **Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen:** Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem visuellen Cortex.

| Aufgabe | primär vis. Cortex links $r(Z)$ | primär vis. Cortex rechts $r(Z)$ |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Ignore (Event) | 0,353 | 0,314 |
| Attention (Event) | 0,432 | 0,470 |
| Discriminate (Event) | 0,516 | 0,520 |

Overlap

Im Vergleich zu den anderen Studien zeigte die Analyse der Überlappungsverhältnisse $R_{overlap}^{ij}$ hohe Werte. Der höchste Wert lag unter der *Attention*-Bedingung vor (69,23 %). Etwas geringer war der Wert für die *Discriminate*-Bedingung (63,78 %). Hervorzuheben ist, dass die *Ignore*-Bedingung nicht nur den geringsten Wert für das Überdeckungsverhältnis der gefundenen Aktivierungen zeigte. Ebenso fand sich hier die größte Streuung der individuellen Werte. Während unter den Bedingungen mit der größeren Aufmerksamkeitsanforderung das individuelle Überlappungsverhältnis nur um 8-9 % größer oder kleiner war, wurde für die *Ignore*-Bedingung ein Verhältnis von $42,02 \pm 22,58$ % berechnet. Aber nur der Unterschied zwischen der *Attention*- und *Ignore*- Bedingung war bei einem t-Test über die individuellen Überlappungsverhältnisse signifikant (t-Test für verbundene Stichproben; $p=0.019$).

Tabelle 3.24: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|----------------------|-------------------------------------|
| Ignore (Event) | $42,02 \pm 22,58$ % |
| Attention (Event) | $69,23 \pm 8,02$ % |
| Discriminate (Event) | $63,78 \pm 8,62$ % |

Die Darstellung der Overlap-Ergebnisse auf den anatomischen Schnittbildern ergänzte die tabellarische Auswertung. Es ist gut zu sehen, dass die Aktivierungen unter der *Ignore*-Bedingung nur schlecht reproduzierbar waren. Bei dieser Aufgabe konnten nur wenige Voxel des visuellen Systems zuverlässig aktiviert werden ($t > 2.33$). Sowohl unter der *Attention*- wie auch unter der *Discriminate*-Bedingung war das aktivierte Volumen, das bei allen Probanden in allen Messungen als signifikant gefunden wurde, deutlich größer und unterschied sich kaum zwischen diesen beiden Bedingungen. Dieses ähnliche Überlappungsverhältnis ist auch der Tabelle 3.24 zu entnehmen. Insgesamt konnten bei der *Discriminate*-Aufgabe mehr Regionen im Gyrus occipitalis inferior und Gyrus frontalis inferior reproduzierbar in allen Messungen aktiviert werden.

3.7.4 Zusammenfassung der Studie

Diese Studie zeigte, dass die Stärke einer Aktivierung keinen Rückschluß auf dessen Reproduzierbarkeit erlaubt. Es wurde nachgewiesen, dass die Aufmerksamkeitsmodulation kaum

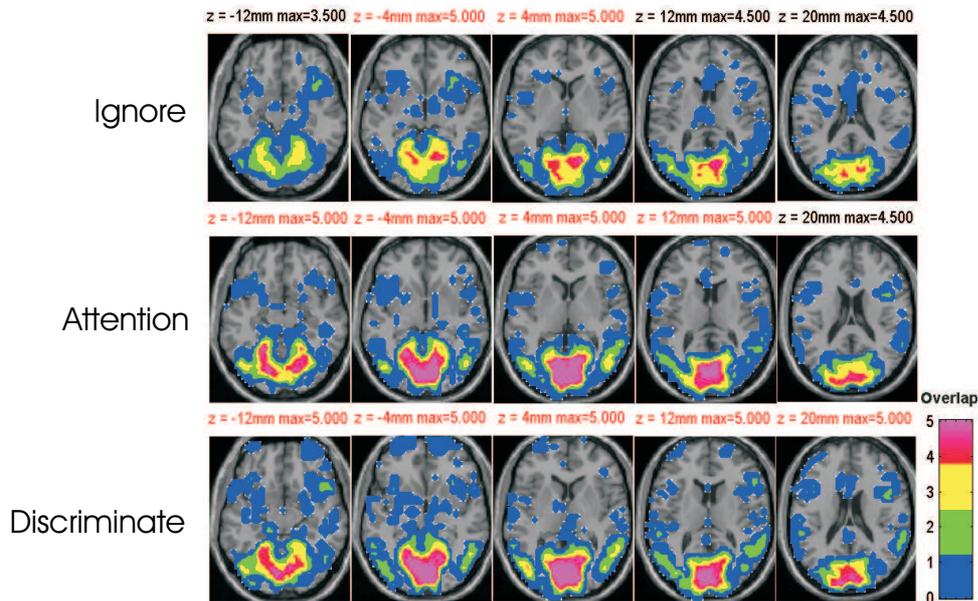


Abbildung 3.35: Übersicht über die Overlap-Ergebnisse.

einen Einfluß auf das SPM-Gruppenergebnis hatte, dagegen sehr wohl einen starken Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der individuellen Aktivierungen.

Bei der Scatter-Plot-Analyse ist hervorzuheben, daß die mittleren Korrelationswerte für die Kontraste aus dem Event-Related-Design im Vergleich zu den anderen Studien höher waren. So waren beispielsweise die Korrelationswerte in der audio-visuellen Studie (Kap. 3.4), deren visueller Reiz ebenfalls eine starke Intensität hatte, nur maximal $r(Z) = 0,731$, in der visuellen Silbenstudie lag $r(Z)$ bei maximal 0,785. Dies unterstreicht ebenfalls, dass die "Schachbrett-Stimulation" ein sehr robustes visuelles Paradigmen darstellt. Bereits unter der *Ignore*-Bedingung wurden große Korrelationswerte erreicht wurden.

Vergleicht man die Werte der Overlap-Analyse wiederum mit der Studie von Rombouts et al. [103], wie auch in Kapitel 3.4.3 vorgenommen, so fällt auf, dass sich speziell für die *Discriminate*- und *Attention*-Aufgabe fast identische Werte ergaben. Auch wenn hier wiederum ein Event-Related-Design mit dem Blockdesign von Rombouts et al. verglichen wurde, so zeigte sich in dieser aufmerksamkeitsmodulierten Aufgabe eine große Übereinstimmung mit den Literaturwerten. Es zeigte sich auch in dieser Bedingung wieder deutlich, dass die Aufmerksamkeit des Probanden eine entscheidende Einflußgröße ist. Anders als in den vorherigen Studien, fand sich kein großer Unterschied zwischen der *Attention*- und *Discriminate*-Bedingung.

Ingesamt wurden diese Ergebnisse durch die Reliabilitätstudie von Duann et al. [27], in der ein vergleichbarer Stimulus verwendet wurde, bestätigt. Er zeigte zudem auf, dass die Form des BOLD-Signals innerhalb einer Person reproduzierbar gemessen werden konnte, sich die Form jedoch zwischen den Probanden unterschied. Es bestätigte sich somit, wie auch aus früheren VEP-Studien bereits bekannt war [18], dass der Schachbrettstimulus mit wechselnden Kontrasten auch im fMRI ein sehr brauchbarer Stimulus ist, um Aktivierungen des visuellen Systems zu untersuchen.

3.8 Nicht fokussierte Wahrnehmung von auditiven Stimuli verschiedener Klassen

3.8.1 Fragestellung und Zielsetzung

Den Abschluß der Experimente bildete eine Studie zur auditiven Wahrnehmung komplexer Stimuli. Das Konzept war angelehnt an eine Studie von Tervaniemi et al. [125], bei der dem Probanden verbale und nicht-verbale auditive Stimuli präsentiert wurden, während er eine visuelle Aufgabe durchführen mußten. In ähnlicher Weise wurden in der hier durchgeführten Studie ebenfalls auditive Stimuli unterschiedlichen Charakters und eine einfache visuelle Reaktionsaufgabe verwendet. Die Studie von Tervaniemi, aber auch die von Scott et al. [105] und Wise et al. [133] ließen erwarten, dass sich besonders bei der Wahrnehmung der sprachlichen Stimuli eine Lateralisierung zur linken Hemisphäre, speziell im linken Temporallappen im Gyrus temporalis superior und Sulcus temporalis superior ausbildet.

Bei dieser Studie wurde die Aufmerksamkeit des Probanden auf den visuellen Reiz gelenkt, während das auditorische System quasi "passiv" stimuliert wurde. Hier ist "passiv" so zu verstehen, dass der Proband seine Aufmerksamkeit nicht auf die auditorische sondern auf die visuelle Präsentation richten sollte. Es sollte damit eine besser kontrollierbare Situation hergestellt werden als beispielsweise in der *audio-visuellen* oder in der *Ignore*-Bedingung der auditiven Sprachstudie. Als auditive Reize dienten sowohl einfache Sinustöne, Geräusche von Tieren und Instrumenten und reale ein- und zweisilbige Wörter. Im Gegensatz zu den reinen Sinustönen war zu erwarten, dass die (benennbaren) Geräusche zusätzliche Areale aktivieren, die bei der Analyse komplexer auditiver Stimuli benötigt werden. Zusätzlich war zu vermuten, dass die Stimuli auch semantisch verarbeitet werden. Bei der Präsentation von realen Wörtern wurde erwartet, dass neben der auditorischen Verarbeitung auch Regionen aktiviert werden, die im Zusammenhang mit Sprachverarbeitungsprozessen stehen.

3.8.2 Durchführung

Die digitalisierten auditiven Stimuli wurden dem Probanden über ein ERTS-Programm präsentiert. Die Steuerung des Programms erfolgte wieder über die Trigger-Signale des Scanners. Um die passive Wahrnehmung zu untersuchen, wurde die Aufmerksamkeit des Probanden auf eine visuelle Reaktionsaufgabe gelenkt. Hier sollte er zunächst auf ein zentrales Fixationskreuz achten um dann schnellstmöglich auf eine Taste zu drücken, sobald dort ein anderer Stimulus (Kreis) erschien. Die Studie wurde mit einem Event-Related-Design durchgeführt, bei dem die Abfolge der drei Stimulusarten (Töne, Geräusche, Wörter) pseudo-randomisiert war, so dass der Proband nicht vorhersagen konnte, welcher Art der folgende Stimulus sein würde. Das mittlere Intervall zwischen zwei Stimuli der gleichen Art betrug im Mittel 14 Sekunden, während das Intervall zwischen den auditiven Reizen (unabhängig vom Stimulustyp) mindestens 3.75 Sekunden war (1,5 fache der TR-Zeit). An dieser Studie nahmen sechs rechtshändige, männliche Probanden im Alter von 21-34 Jahren teil.

3.8.3 Auswertung

Die Auswertung dieser Studie, die nur aus einer Session pro Meßtag bestand, folgte dem gleichen Auswertungsschema wie bei den vorangegangenen Studien. Neben der Einzelfallanalyse wurde wieder eine Gruppenstatistik berechnet. Die abschließende Befragung der Probanden ergab, dass die Abstimmung der verschiedenen Stimulustypen hinsichtlich der empfundenen Lautstärke nicht optimal war. So wurden die Töne und Wörter gegenüber den Geräuschen

als zu leise empfunden, was sich auch aus den Ergebnissen ablesen läßt. Daher unterblieb auch ein Vergleich zwischen den einzelnen Bedingungen. In der Nachfolge-Studie [117], auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird, ist dies entsprechend geändert worden.

SPM

Die Conjunction-Analyse über die beiden Meßtage zeigte in allen Bedingungen signifikante Aktivierungen ($p_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$) in beiden auditorischen Cortices. Die Größe der aktivierten Areale variierte mit dem Stimulusmaterial (s. Abb. 3.36), wobei der wesentliche Effekt durch die unterschiedlichen Lautstärken verursacht wurde.

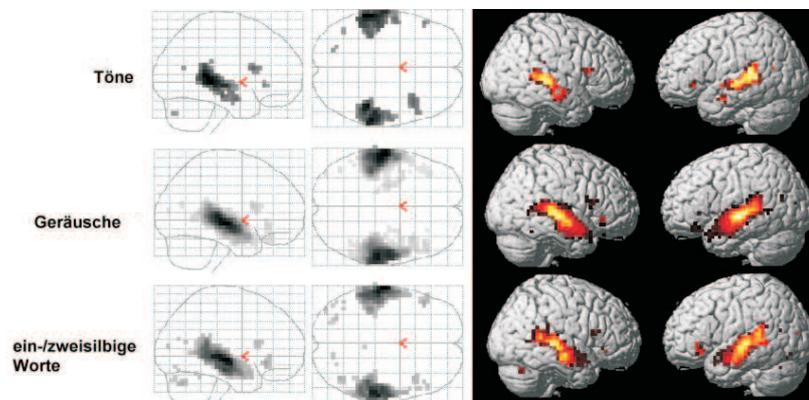


Abbildung 3.36: Ergebnis der SPM-Gruppenanalyse (Conjunction-Analyse über die Meßtage, $p_{\text{unkorr}}=0.001$):

obere Reihe: Hören von Tönen
mittlere Reihe: Hören von Geräuschen
untere Reihe: Hören von Wörtern.

Dennoch ließen sich auch einige davon unabhängige Effekte ausmachen. So nahm die Aktivierung im Broca-Areal (BA 47), verglichen mit den anderen Bedingungen, bei der Wortwahrnehmung zu. Des weiteren ließ sich auf der 3D-Darstellung erkennen, dass die Wahrnehmung der Wort-Stimuli zu größeren Aktivierungen in der linken als in der rechten Hemisphäre führte. Die beiden anderen Stimulustypen zeigten dagegen ein relativ bilaterales Aktivierungsmuster. Unter keiner der drei Bedingungen war jedoch ein signifikanter Hemisphärenunterschied auszumachen, gemessen an den unterschiedlichen Clustergrößen oder Signifikanzwerten. Der Vergleich zwischen den Stimulustypen zeigte ferner, dass sich bei der Wortwahrnehmung die Aktivierung nicht nur entlang der Heschl'schen Querwindung, dem primären auditorischen System, ausdehnte, sondern auch angrenzende Areale im posterioren Teil des Gyrus temporalis superior (GTs) und im Gyrus temporalis medius (GTm) einbezog.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

Die Auswertung des ICCs auf den Schnittbildern zeigte im wesentlichen nur im auditorischen Cortex gut reproduzierbare Aktivierungen. Die Wahrnehmung der Geräusche zeigte die besten Ergebnisse in dieser Auswertung, jedoch sollten die ICC-Level aufgrund der experimentellen Unterschiede zwischen den Bedingungen nicht direkt miteinander verglichen werden.

Die Wahrnehmung der Töne ergab zusätzlich reliable Aktivierungen im rechten Gyrus frontalis inferior, die aber in der SPM-Conjunction-Analyse zum $p < 0.001$ Niveau nicht erschien.

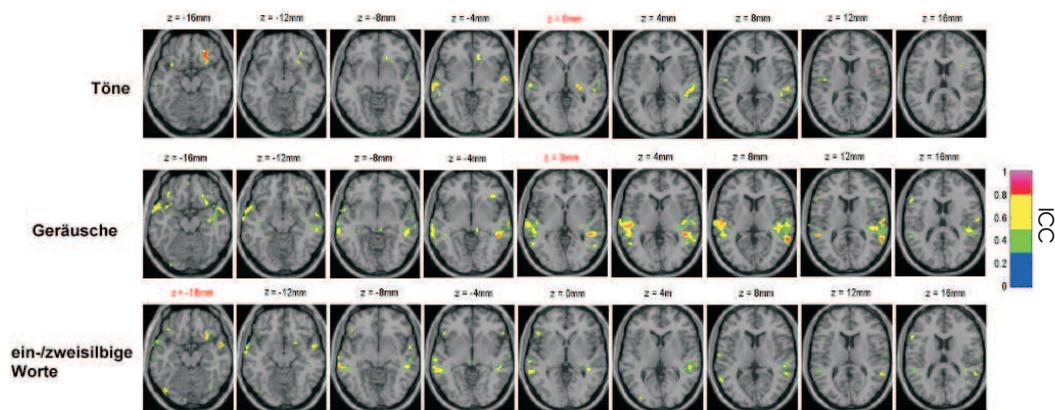


Abbildung 3.37: **Intraklassen Korrelationsanalyse:**

obere Reihe: Hören von Tönen

mittlere Reihe: Hören von Geräuschen

untere Reihe: Hören von Wörtern.

Ansonsten ist die Reliabilität der Aktivierungen im linken und im rechten auditorischen Cortex vergleichbar und auf die Heschl'sche Querwindung beschränkt. Die Wahrnehmung der Geräusche führte hauptsächlich im rechten auditorischen Cortex zu reproduzierbaren Aktivierungen. Hier sind besonders der primäre auditorische Cortex, aber auch posterior gelegene Areale (rechtes Planum temporale) zu nennen. Die Wahrnehmung der Wörter führte ferner zu mehr reliablen Aktivierungen in den ventralen Anteilen des linken Temporallappens, im Sulcus temporalis superior (STs) und Gyrus temporalis medius (GTm), sowie im Broca Areal. Insgesamt waren aber unter allen Bedingungen nur wenige Voxel mit hohem ICC-Wert zu finden.

Scatter-Plot

Die Ergebnisse der Scatter-Plot-Analyse sind in Tabelle 3.25 aufgeführt.

Tabelle 3.25: **Analyse der Scatter-Plots:** Die Werte in der Tabelle geben die über die Probanden gemittelten Korrelationen an.

| Aufgabe | $r(Z)$ |
|-----------|--------|
| Töne | 0,085 |
| Geräusche | 0,528 |
| Wörter | 0,321 |

Die Wahrnehmung der Geräusche führte im Mittel zur größten Korrelation der t-Werte, gefolgt von der Wortwahrnehmung. Die Ursache hierfür lag jedoch im experimentellen Aufbau. Insgesamt zeigte diese Auswertung nur eine geringe oder mittlere Reproduzierbarkeit der Aktivierungen. Ein Vergleich zwischen den Bedingungen ergab nur einen signifikanten Unterschied zwischen der Ton- und der Geräusch-Wahrnehmung (t-Test für verbundene Stichproben; $p < 0.001$).

Zeitverlauf

Im Gegensatz zu den anderen Studien handelte es sich um eine "single-session" Event-Related-Studie, in der alle Bedingungen in einer einzigen Session waren. Der gefilterte Zeitverlauf enthält somit auch die Informationen aus allen Bedingungen. Die über die Probanden gemittelte Korrelation ist in Tabelle 3.26 zusammengefasst. Das Ergebnis zeigte keine nennenswerte Übereinstimmungen zwischen den beiden Meßtagen ($r(Z) < 0.3$).

Tabelle 3.26: **Korrelationsanalyse der gefilterten Zeitreihen:** Die Tabelle zeigt die über die Probanden gemittelten Korrelationswerte $r(Z)$, ermittelt aus der Korrelation der gefilterten Zeitreihen der ersten und zweiten Messung aus dem linken und rechten auditorischen Cortex.

| Aufgabe | auditorischer Cortex links $r(Z)$ | auditorischer Cortex rechts $r(Z)$ |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| auditive Wahrnehmung | 0,2713 | 0,2558 |

Overlap

Das Ergebnis aus der Analyse des mittleren Überlappungsverhältnisses ließ sich im wesentlichen durch die unterschiedliche Lautstärke erklären (s. Tab. 3.27). Nur die Geräuschstimuli führten zu einem mit den anderen Studien vergleichbaren Überlappungsverhältnis. Hier überlappten sich im Mittel 37,75 % der in beiden Messungen als aktiviert detektierten Volumen.

Tabelle 3.27: **Analyse der gemeinsamen Aktivierungen aus beiden Messungen:** Aufgeführt sind die mittleren Überlappungsverhältnisse der aktivierten Volumen aus der ersten und zweiten Messung.

| Aufgabe | $R_{overlap}^{ij} \pm \text{stabw}$ |
|-----------|-------------------------------------|
| Töne | 4,20 \pm 3,49 % |
| Geräusche | 37,35 \pm 16,57 % |
| Wörter | 18,84 \pm 10,74 % |

Die regionale Analyse ergab allerdings auch einige bemerkenswerte Ergebnisse für die beiden anderen Bedingungen, die auf der Übersicht in Abbildung 3.38 dargestellt sind. Es ist zu sehen, dass die Geräusch-Wahrnehmung auch hier die besten Überlappungsverhältnisse lieferte. Ebenso ist zu sehen, dass die höchsten Überlappungsverhältnisse für die Wort-Bedingung nicht nur im auditorischen Cortex sondern in erster Linie auch in den mehr ventral gelegenen Arealen des linken Temporallappens zu finden waren. Hier sind insbesondere der Gyrus temporalis medius und Sulcus temporalis superior zu nennen. Insgesamt waren die Überlappungsverhältnisse für diese Bedingung aber recht gering. Noch geringer waren die Überlappungsverhältnisse für die Ton-Wahrnehmung. Hier zeigten sich nur vereinzelte Voxel, die bei einigen Probanden konstant über der Signifikanzschwelle von $t > 2.33$ lagen.

3.8.4 Zusammenfassung der Studie

In dieser Studie wurde versucht, die Aufmerksamkeit des Probanden über die Messung hinweg konstant aufrecht zu erhalten. Dies wurde erreicht, indem der Proband mit einer Aufgabe

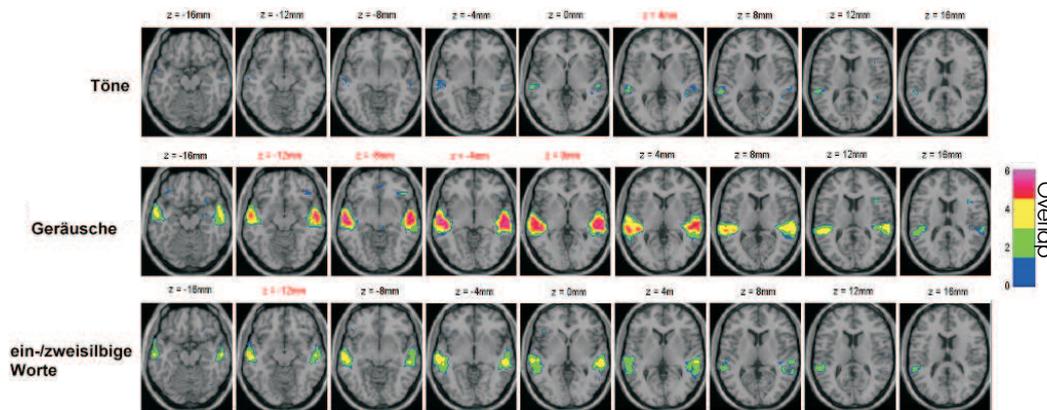


Abbildung 3.38: Übersicht über die Overlap-Ergebnisse:

obere Reihe: Hören von Tönen

mittlere Reihe: Hören von Geräuschen

untere Reihe: Hören von Wörtern.

beschäftigt war, die nicht zum eigentlichen Studienziel gehörte. Die Aktivierungsdaten zeigten zudem die erwarteten Hemisphären-Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen. Diese standen im Einklang mit den derzeitigen Hypothesen und Modellen zur auditiven Wahrnehmung [13, 105, 133]. Hier haben vor allem der linke Sulcus temporalis superior und der Gyrus temporalis medius in der Wahrnehmung von Sprache eine entscheidende Bedeutung. Während das Hören der Töne und Geräusche zu einem bilateralen Aktivierungsmuster führte, aktivierten die Wörter mehr die linke Hemisphäre.

Die Wahrnehmung der Geräusch-Stimuli führte zu gut reproduzierbaren Aktivierungen bilateral in den primären auditorischen Cortices. Dagegen befanden sich die reliablen BOLD-Signale für die Wahrnehmung der Wörter hauptsächlich auf der linken Seite. Die Höhe der berechneten ICC-Werte waren jedoch in der Wort-Bedingung geringer. Dies lag in erster Linie an den unterschiedlichen Lautstärken der beiden Stimulusklassen. Diese Unterschiedlichkeit der Stimulusklassen ist vermutlich auch der Grund für die geringe Korrelation der gefilterten Zeitreihen. Bei diesem Versuchsdesign waren alle Bedingungen innerhalb einer Meßreihe angeordnet. Dadurch war es nicht möglich, für jede Bedingung eine Korrelation zu berechnen. Vielmehr erfolgte die Berechnung über die Bedingungen hinweg und schloß die beiden etwas schlechter zu reproduzierenden Bedingungen (Töne und Wörter) mit ein.

Insgesamt war bei dieser Studie problematisch, dass die Stimuli als unterschiedlich laut empfunden wurden. Die Geräusche waren im Vergleich zu den Tönen und Wörtern zu laut, so dass sich insgesamt starke Aktivierungen mit einer deutlich besseren Reproduzierbarkeit ausbildeten. Auch wenn die Reliabilitätsmaße für die meisten Aktivierungen vergleichsweise geringe Werte lieferten, so ist folgender bemerkenswerter Punkt hervorzuheben. In der bereits erwähnten Nachfolgestudie [117] wurden speziell zwischen der Wahrnehmung der Geräusche und der Wahrnehmung der Wörter signifikante Aktivierungsunterschiede im linken Sulcus temporalis superior gefunden. Ohne weiter auf Details dieser Studie einzugehen, ist jedoch zu bemerken, dass es genau diese Regionen waren, die auch hier bei der Wortwahrnehmung die reproduzierbarsten Aktivierungen zeigten.

3.9 Zusätzliche Ergebnisse

In diesem Kapitel werden einige weitere Aspekte dargestellt, die in dieser Arbeit untersucht wurden. Im ersten Abschnitt wird auf Unterschiede in der Reproduzierbarkeit zwischen dem Blockdesign und dem Event-Related-Design eingegangen. Der zweite Abschnitt beschreibt am Beispiel der auditiven Silbenstudie den Einfluss zusätzlicher Kovariaten auf die Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsanalysen.

3.9.1 Vergleich von Block- und Event-Related-Design

Einige der vorgestellten Studien sind mit beiden Designformen durchgeführt worden. Im folgenden Abschnitt wird daher die Reproduzierbarkeit der jeweiligen Aktivierungen zwischen den beiden Designs verglichen. Dabei können nur die Unterschiede beschrieben werden, da die verschiedene statistische Power [7] der beiden Designformen einen statistischen Vergleich verbietet. Dennoch lassen sich aus den Ergebnissen einige wertvolle Informationen ziehen, die für die spätere Beurteilung hinsichtlich einer klinischen Anwendung der fMRI-Technik von Bedeutung sind.

SPM

Ein statistischer Vergleich zwischen den beiden Designs ist zwar nicht möglich, dennoch sollen in Tabelle 3.28 einmal die Unterschiede in den Größen der Aktivierungen gegenübergestellt werden. Aufgelistet ist jeweils die Gesamtzahl der Voxel, die einen Signifikanzwert von $t > 2.33$ überschritten. Dabei ist zu beachten, dass die SPM-Auswertungen, aus denen diese Werte stammen, unterschiedliche Freiheitsgrade und Varianzschätzungen für die beiden Designs hatten. Dies führt automatisch auch zu Unterschieden in den Ergebnissen. Dennoch lassen sich aus dieser Tabelle wichtige Informationen ziehen.

Tabelle 3.28: Anzahl der aktivierten Voxel bei Studien mit Blockdesign und Event-Related-Design.

| Aufgabe | Blockdesign | Event-Related-Design |
|-------------------------|----------------|----------------------|
| passiv (visuell) | 1382 | 966 |
| passiv (auditiv) | 1771 | 1403 |
| Silben (auditiv) | | |
| Attention | 2445 | 1292 |
| Ignore | 1401 | 1515 |
| Discriminate | 3567 | 2304 |
| Silben (visuell) | | |
| Attention | 2414 (3 Prob.) | 1584 |
| Ignore | 2004 (5 Prob.) | 1756 |
| Discriminate | 3946 | 2252 |

Es läßt sich erkennen, dass die Studien mit einem Blockdesign in der Regel zu mehr aktivierten Voxeln führten. Vergleicht man dazu die SPM-Ergebnisse in den einzelnen Unterkapiteln, so fällt auf, dass vielfach die Aktivierungen, die durch das Blockdesign hervorgerufen wurden, breiter waren als die des Event-Related-Designs. Es wurden nicht unbedingt zusätzliche

Areale aktiviert, sondern die Gebiete um eine Aktivierung herum wurden ebenfalls als signifikant klassifiziert. Das Event-Related-Design zeigte dagegen kleinere, fokaler Aktivierungen, die zumeist auch niedrigere Signifikanzwerte aufwiesen. Der entscheidende Punkt dabei ist jedoch, dass gerade für präoperative Fragestellungen eine Entscheidung darüber zu treffen ist, ob Gewebe noch funktionell aktiv ist oder nicht. Bei dieser Fragestellung ist ganz offensichtlich das Blockdesign sinnvoller, da auch Gebiete am Rande eines Areals mit aktiviert werden.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

Um Unterschiede in der Reliabilität zu finden, wird zunächst die Verteilung der ICC-Werte betrachtet. Dazu ist in Tabelle 3.29 aufgelistet worden, wie groß der jeweilige Anteil an Voxeln mit hohen ICC-Werte ($ICC > 0.8$) war. Die aufgeführten Werte beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der signifikanten Voxel mit $t > 2.33$. Es ist zu sehen, dass im Event-Related-Design der Anteil an reproduzierbar zu aktivierenden Voxel oft höher lag als im Blockdesign.

Tabelle 3.29: Vergleiche der ICC-Verteilungen von Studien mit Blockdesign und Event-Related-Design: Aufgelistet sind die relativen Verhältnisse, die aus der Anzahl der gut reliablen Voxeln ($ICC \geq 0.8$) und der Gesamtzahl der untersuchten Voxeln gebildet wurden.

| Aufgabe | Blockdesign ICC > 0.8 | Event-Related-Design ICC > 0.8 |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| passiv (visuell) | 21,17 | 12,17 |
| passiv (auditiv) | 12,22 | 16,56 |
| Silben (auditiv) | | |
| Ignore | 9,9 | 31,48 |
| Attention | 11,59 | 23,17 |
| Discriminate | 18,21 | 19,71 |
| Silben (visuell) | | |
| Ignore | 10,22 (5 Prob.) | 23,71 |
| Attention | 22,56 (3 Prob.) | 22,36 |
| Discriminate | 15,44 | 29,18 |

Mit Ausnahme der passiven visuellen Studie war in allen anderen Fällen der Anteil der gut reproduzierbaren Voxel im Event-Related-Design ähnlich oder größer als im Blockdesign. Zieht man zu diesem Vergleich die jeweiligen Abbildungen aus den vorherigen Kapiteln heran, so ist dieser Trend leicht zu erklären. Wie bereits dargestellt, hat das Blockdesign eine große statistische Power. Dies führte wiederum dazu, dass viele Voxel in der Umgebung eines aktivierten Areals ebenfalls als schwach signifikant klassifiziert wurden. Da dies aber unter Umständen sehr instabile Effekte waren, war die Reliabilität in den Randbereichen eines aktivierten Areals eher gering (vergl. Abbildungen 3.6, 3.10, 3.19, 3.26). Im Event-Related-Design trat dieser Effekt der "Randaktivierungen" nicht in einem solchen Maße auf. Die Aktivierungen waren wesentlich fokaler und der Anteil der gut reproduzierbaren Voxel stieg an. Die ICC-Maps zeigten daher im wesentlichen die Kerngebiete einer Aktivierung. Insgesamt ist jedoch auch hervorzuheben, dass im Schnitt nur 10-20 % der Voxel eine sehr gute Reproduzierbarkeit aufwiesen ($ICC > 0.8$).

Scatter-Plot

Für die Scatter-Plots gilt im Grunde ähnliches. Der Trend, der sich bei der Auswertung der ICC-Werte ergab, setzte sich auch hier fort. Tabelle 3.30 faßt die Einzelergebnisse der einzelnen Studien kurz zusammen. Insgesamt sind die Werte zwischen den beiden Designformen vergleichbar und veränderten sich in gleicher Weise mit der Aufgabenstellung.

Tabelle 3.30: Vergleiche der Scatter-Plot Analysen von Studien mit Blockdesign und Event-Related-Design.

| Aufgabe | Blockdesign $r(Z)$ | Event-Related-Design $r(Z)$ |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| passiv (visuell) | 0,329 | 0,327 |
| passiv (auditiv) | 0,547 | 0,699 |
| Silben auditiv | | |
| Ignore | 0,525 | 0,500 |
| Attention | 0,488 | 0,539 |
| Discriminate | 0,735 | 0,717 |
| Silben visuell | | |
| Ignore | 0,352 (5 Prob.) | 0,565 |
| Attention | 0,569 (3 Prob.) | 0,693 |
| Discriminate | 0,763 | 0,785 |

Overlap

Der letzte Vergleich zwischen den Designs wird auf der Basis der Overlap-Ergebnisse angestellt. Tabelle 3.31 gibt einen Überblick über die $R_{overlap}^{ij}$ -Ergebnisse der entsprechenden Studien.

Tabelle 3.31: Vergleiche der überlappenden Volumen innerhalb von Studien, die mit Blockdesign und Event-Related-Design durchgeführt wurden.

| Aufgabe | Blockdesign $[R_{overlap}^{ij}]$ | Event-Related-Design $[R_{overlap}^{ij}]$ |
|-------------------------|-------------------------------------|--|
| passiv (visuell) | 28,98 % | 40,32 % |
| passiv (auditiv) | 35,73 % | 51,50 % |
| Silben (auditiv) | | |
| Ignore | 34,38 % | 28,20 % |
| Attention | 38,74 % | 31,16 % |
| Discriminate | 58,69 % | 45,61 % |
| Silben (visuell) | | |
| Ignore | 29,48 % (5 Prob.) | 22,72 % |
| Attention | 41,36 % (3 Prob.) | 39,04 % |
| Discriminate | 58,07 % | 47,55 % |

Die Tabelle zeigt wieder ein ausgewogenes Bild zwischen den beiden Designformen. Es läßt

sich kein klarer Vorteil für ein Design ausmachen. Im Mittel überlappten sich bei beiden Designformen etwa 38-40 % der Aktivierungen.

Zieht man die bildlichen Darstellungen aus den vorangegangenen Kapiteln heran, so erkennt man außerdem, dass sich beim Blockdesign die Aktivierungen am Rande eines Areals weniger gut reproduzieren ließen. Das Kerngebiet einer Aktivierung jedoch wurde bei beiden Designs zuverlässig detektiert.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass nach der Überführung der statistischen Ergebnisse auf andere, vom Design unabhängige Maße, ein deskriptiver Vergleich zwischen den beiden experimentellen Methoden möglich ist. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Designformen insgesamt vergleichbare Ergebnisse in den Reliabilitätsanalysen lieferten. Sowohl die bildlichen ICC- als auch die Overlap-Analysen demonstrierten, daß die Kerngebiete einer Aktivierung unter beiden Designformen zuverlässig abgebildet werden konnten. Unterschiede gab es nur in der Anzahl signifikanter Voxel, die aber durch die unterschiedliche Effizienz der Designs erklärbar waren. Letzteres ist ein entscheidender Punkt für die klinische Anwendung der fMRI-Technik. Da die Reproduzierbarkeit einer Aktivierung nicht durch das Design beeinflusst zu sein scheint, kann die Wahl des Design von der Fragestellung abhängig gemacht werden. So erfordert die präoperative Planung eine Abgrenzung von aktiven und inaktiven Gewebe. Hier hat ganz klar das Blockdesign den Vorzug. Durch seine großen Aktivierungen läßt sich hier eine bessere Abgrenzung vornehmen als mit einem Event-Related-Design. Letzteres ist dagegen sinnvoller, wenn die Hämodynamik, also der zeitliche Verlauf des Signals von Bedeutung ist. Auch diese kann pathologisch gestört sein [55] und zusätzliche Informationen liefern.

3.9.2 Der Einfluß zusätzlicher Faktoren auf ein SPM-Ergebniss

In einer weiteren Analyse wurde der Einfluß zusätzlicher meßtechnischer Kovariaten auf ein SPM-Ergebnis überprüft. Zwei Kovariaten wurden hier betrachtet. Zum einen waren dies die für jedes Bild bestimmten Bewegungsparameter. Zum anderen wurde der Zeitverlauf einer außerhalb des Kopfes gelegenen ROI verwendet. Diese sollte somit das zeitliche Signalrauschen in den EPI-Bilder parametrisieren. Während für die Berücksichtigung der "Rausch"-Kovariaten kein großer Einfluß auf die SPM-Analyse erwartet wurde, da diese durch die Bandpaß-Filterung des SPM schon berücksichtigt sein ist, ist durchaus ein Effekt für die Berücksichtigung der Realignment-Parameter zu erwarten. Sowohl in der Literatur [22] als auch aus eigenen unveröffentlichten Studien ergaben sich Hinweise, dass ein Teil der "Aktivierungen" durch nicht vollständig korrigierte Bewegungen verursacht sein könnte. So haben Casey et al. gefunden, daß in einer Studie, die in verschiedenen Instituten durchgeführt wurde, die kleinsten Aktivierungen in den Instituten auftraten, in denen die Probanden besonders effektiv fixiert wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass gerade die Randbereiche einer detektierten Aktivierung durch verbliebene Bewegungsartefakte verbreitert werden.

Besonders bei der Untersuchung von Patienten kann diese Kovariate effektiv sein, um eine verbliebene, paradigmengestützte Bewegung aus der statistischen Analyse zu eliminieren. Da Bewegungen, die mit dem Paradigma korrelieren, keinen zeitlichen Verzug wie das erwartete BOLD-Signal ($\Delta = 3-6$ Sekunden) aufweisen, kann eine Realignment-Kovariate sehr effektiv falsch-positive Signaländerungen herausfiltern, ohne viel vom eigentlichen Signal zu verlieren. Dennoch besteht die Gefahr, echte BOLD-Signale, besonders deren frühe Komponenten, ebenfalls zu verlieren.

In einer Patientenstudie [108] zeigte sich dies besonders eindrucksvoll. Der Patient, der eine große Läsion in der linken Gehirnhälfte besaß, wurde einmal ohne und einmal mit der zusätzlichen Kovariaten analysiert. Ohne näher auf die spezielle Aufgabenstellung in dieser Studie einzugehen, ist der Unterschied in Abbildung 3.39 sehr deutlich zu erkennen.

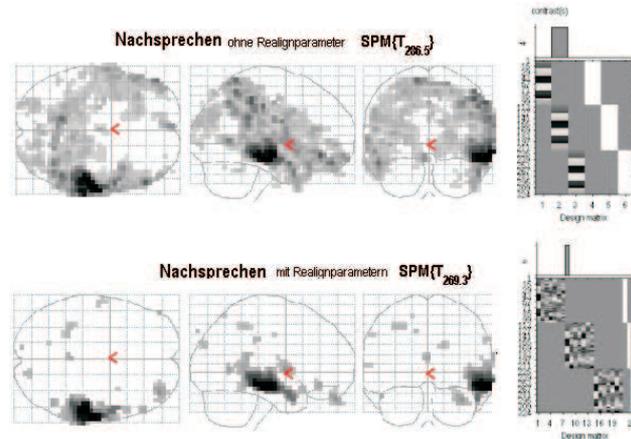


Abbildung 3.39: SPM-Analyse mit zusätzlichen Kovariaten:

oben: Standard SPM-Auswertung **ohne** Realignmentparameter

unten: Standard SPM-Auswertung **mit** Realignmentparameter.

Es zeigte sich, dass alle großen Aktivierungen der linken Hemisphäre verschwanden, sobald die Realignment-Parameter mit ins Modell aufgenommen wurden. Dies scheinbaren Aktivierungen lagen alles ausnahmslos innerhalb der Läsion und können daher kein echtes BOLD-Signal widerspiegeln. Das Zustandekommen solche scheinbaren Aktivierungen ist einfach zu erklären. Die Läsion zeichnete sich durch die Wassereinlagerungen als sehr helle Region in den EPI-Bildern ab, während die angrenzende weiße Substanz eher dunkel war. Liegt eine ganz leichte Bewegung vor, so zeigte sich in einem an die Läsion grenzenden Voxel schon durch den Partialvolumen-Effekt eine große Signaländerung. War diese Bewegung mit dem Paradigma korreliert, so zeigte sich dies als hochsignifikante Aktivierung am Rande der Läsion. Wurden die Realignment-Parameter berücksichtigt, so ließ sich diese direkte, durch die Bewegung verursachte Signaländerung gut von der verzögerten Signaländerung des eigentlichen BOLD-Signals trennen. Übertragen auf die Untersuchung eines gesunden Probanden bedeutet dies, daß hier der Partialvolumen-Effekt beispielsweise am Rand zwischen Gyrus und Sulcus auftreten kann. Bei einem Tumor-Patienten kann dies am Grenzbereich zwischen Tumor und gesundem Hirngewebe passieren, also gerade in jener Region, die bei einer präoperativen Planung von Bedeutung ist.

SPM

Um den Einfluß der zusätzlichen Kovariaten auf das SPM-Ergebnis sowie auf die resultierenden Aussagen zur Reliabilität zu untersuchen, wurde die auditive Studie zur Silbenverarbeitung erneut ausgewertet. Dabei wurden drei neue Analysen des Event-Related-Designs durchgeführt, bei denen jeweils unterschiedliche Kovariaten berücksichtigt wurden. In einer SPM-Auswertung wurde die *Rausch-Kovariate* verwendet, in einer die Realignment-Parameter und in der dritten Analyse beide zusammen. Zusätzliche Interaktion zwischen beiden Kovariaten wurden nicht berücksichtigt, da das Signalrauschen und die Realignment-Parameter als unabhängig angenommen werden konnten. Die Tabelle 3.32 faßt diese zusätzlichen Ergebnisse zusammen. In einer ROI-Analyse wurde jeweils die Anzahl der signifikant aktivierten Voxel ($p < 0.001$) erhoben. Verwendet wurden die ROIs aus dem primären auditorischen Cortex

(Heschl'scher Gyrus)

Tabelle 3.32: SPM-Analyse mit zusätzlichen Kovariaten: Aufgelistet ist die mittlere Anzahl der als signifikant klassifizierten Voxel ($p > 0.001$) innerhalb des linken und rechten primären auditorischen Cortex. Verglichen werden vier verschiedene Auswertung der auditorischen Studie zur Silbenverarbeitung (nur Event-Related-Design):

1. Die Standard SPM-Auswertung; 2. Berücksichtigung des Signal-Rauschens als zusätzliche Kovariate;
3. Berücksichtigung der Realignment-Parameter als zusätzliche Kovariaten; 4. Kombination aus 2. und 3.

| | Heschl'scher Gyrus links | Heschl'scher Gyrus rechts |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|
| Ignore | | |
| Standard SPM | 38,33 | 40,83 |
| Rausch-Kov. | 38,92 | 38,92 |
| Realign.-Param. | 35,08 | 36,67 |
| Rausch & Realign.P. | 35,67 | 34,25 |
| Attention | | |
| Standard SPM | 42,33 | 39,42 |
| Rausch-Kov. | 41,00 | 37,00 |
| Realign.-Param. | 38,67 | 37,92 |
| Rausch & Realign.P. | 36,58 | 34,83 |
| Discriminate | | |
| Standard SPM | 52,92 | 45,25 |
| Rausch-Kov. | 53,50 | 45,08 |
| Realign.-Param. | 48,50 | 38,08 |
| Rausch & Realign.P. | 48,25 | 38,17 |

Während die Berücksichtigung des Signalrauschens nur einen kleinen Effekt ausmachte, führte die Verwendung der Realignment-Parameter zu einer Verringerung der Aktivierungsgrößen. Im Schnitt verkleinerten sich hier die aktivierten Areale um 8-15 %, wobei dieser Effekt nur im rechten auditorischen Cortex auch signifikant wurde. Die Vergleiche zwischen der Standardauswertung und den beiden Auswertungen, die jeweils die Realignment-Parameter beinhalteten, ergaben bei t-Tests für verbundene Stichproben signifikant ($p > 0.05$) kleinere Aktivierungen.

Intraklassen Korrelationskoeffizient

Die zugehörigen ICC-Analysen zeigten dagegen keinen deutlichen Effekt. Dies ist auch verständlich, da die Berücksichtigung der Realignment-Parameter hauptsächlich die Voxel am Rand einer detektierten Aktivierung herausfilterten, während das Maximum einer Aktivierung davon nur in sehr geringem Ausmaß betroffen war. Daher war auch keine Veränderung bei den gute reliablen Voxlen zu erwarten.

Scatter-Plot

Zusätzlich zum ICC wurden auch die Scatter-Plots berechnet, deren Ergebnisse in Abbildung 3.40 zu sehen sind. Ein Vergleich zeigte hier für die geblockten Designs keine signifikanten Effekte. Bei den Event-Related-Designs zeigte sich hingegen, daß die Berücksichtigung der Bewegungsparameter zu einer Verschlechterung der Korrelation der t-Werte führte, die jedoch

nur in der *Discriminate*-Bedingung signifikant wurde (t-Tests für verbundene Stichproben: *Realignment-Parameter* $p < 0.005$, *Rausch- u. Realignment-Parameter* $p < 0.008$).

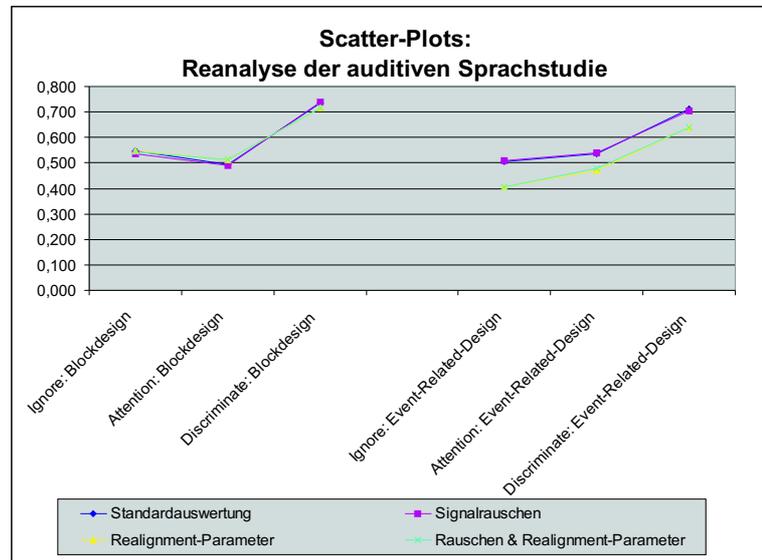


Abbildung 3.40: SPM-Analyse mit zusätzlichen Kovariaten: Scatter-Plot-Analyse.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigte sich ein Ergebnis, wie es auch aus der Literatur berichtet wird [22]. Werden die Realignment-Parameter in der Analyse berücksichtigt, so kann dies die Qualität der Daten verbessern, da unter Umständen auch nach dem regulären Realignmentprozess ein gewisser Anteil an Bewegungsartefakten innerhalb der Daten verblieben sein kann. Ein Teil dieser Artefakte konnte erfolgreich durch die Einbeziehung der Bewegungsparameter reduziert werden. Dies war besonders effektiv, wenn die Bewegungen mit dem eigentlichen Versuchsparadigma korrelierte. Letztlich führt die Berücksichtigung der Bewegungsparameter zu kleineren Aktivierungsklustern. Von der Studie von Casey et al. [22] ausgehend, wird vermutet, dass die Randbereiche einer gefundenen Aktivierung möglicherweise durch Bewegungsartefakte ausgeweitet werden. Eine gute Kopffixierung und/oder Berücksichtigung der Bewegungsparameter können einen Teil dieser Artefakte offensichtlich unterdrücken.

Allerdings zeigte sich auch, dass die Berücksichtigung im Blockdesign keine und beim Event-Related-Design eher negative Auswirkungen auf die Reliabilität der Aktivierungen hatte. Die Scatter-Plot-Analysen, bei denen eine Korrelation der t-Werte für das gesamte Gehirn berechnet wird, haben sich hier zum Teil signifikant verschlechtert, was im wesentlichen darauf zurückzuführen ist, dass schwach signifikante Voxel, die sich außerhalb der eigentlich Aktivierung befanden, durch die Realignment-Parameter herausgefiltert werden, denn der ICC zeigte für das Gebiet der Hauptaktivierungen keine Veränderungen.

Insgesamt ist gezeigt worden, dass die Berücksichtigung von Bewegungsparametern in einer SPM-Analyse helfen kann, falsch positive Befunde bestmöglich zu vermeiden. Wie weit dieses gelingt, lässt sich jedoch nicht quantifizieren. Im ungünstigsten Fall können auch Teile der Aktivierung mit herausgefiltert werden, wenn die Bewegung mit dem Paradigma stark

korreliert. Einige der verwendeten Reliabilitätsmaße zeigten auch eine schlechtere Reproduzierbarkeit der Aktivierungen an. Letztlich ist die Verwendung der Bewegungsparameter in einer SPM-Analyse wohl nur dann sinnvoll, wenn auch Hinweise dafür bestehen, dass noch relativ starke Bewegungen in den Daten vorhanden sind.

Kapitel 4

Gesamtdiskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, wie fMRI-Untersuchungen auf ihre Reproduzierbarkeit untersucht werden können und welche Schlüsse aus deren Ergebnissen gezogen werden können. Dazu wurden zunächst verschiedene statistische Methoden und Computerprogramme entwickelt, die einen Reliabilitätstest von fMRI-Daten erlaubten. Neben dieser reinen Entwicklungsarbeit sind auch verschiedener fMRI-Studien durchgeführt worden. Die daraus gewonnenen Ergebnisse flossen sowohl in die Weiterentwicklung der Auswertungsmethoden und -programme ein, dienten darüber hinaus der Herausarbeitung einiger grundlegenden Aspekte, die für die Planung und Durchführung klinischer fMRI-Studien von Bedeutung sind.

Ausgangspunkt für alle Reliabilitätsmaße war das mit SPM ermittelte Einzelfallergebnis. Im Prinzip lassen sich die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden und Programme auch auf andere Ausgangsdaten anwenden. Als gute Ausgangsbasis erwiesen sich die statistischen t-Wert-Bilder einer SPM-Analyse. Zur Vereinfachung der Bedienung sind alle Programme in das SPM-Paket integriert worden und erlaubten eine flexible Handhabung sowohl in der Auswahl der Daten als auch in der Wahl von Signifikanzschwellen.

Die Reliabilitätsuntersuchungen basierten im Kern auf drei verschiedenen Ansätzen. Im varianzanalytischen Verfahren wurde der Intraklassen Korrelationskoeffizient (ICC) bestimmt. Hier wurde das Verhältnis der Varianz zwischen den einzelnen Messungen zur Gesamtvarianz berechnet. Eine geringe Varianz zwischen den Messungen ergab einen großen ICC-Wert, der als eine gute Reproduzierbarkeit der Aktivierungen gewertet wurde. Da sich dieser Wert für jedes Voxel bestimmen ließ, konnten die ICC-Werte, ähnlich wie die SPM-Ergebnisse, bildlich auf anatomischen Schnitten dargestellt werden. Es handelt sich hierbei um ein vergleichsweise strenges Kriterium, da die Aktivierungsstärke auf ihre Reproduzierbarkeit getestet wird. Wie bei einer SPM-Analyse müßte auch hier ein korrigierter p-Wert eingeführt werden. Derzeit ist aber keine Methode verfügbar, die dies für den ICC erlaubt. Daher wurde zur Beurteilung die Klassifizierung von Cohen [25] verwendet. Im zweiten, korrelativen Ansatz wurden die t-Werte der beiden individuellen Messungen korreliert (Scatter-Plots). In der Berechnung der Korrelation wurden alle Voxel berücksichtigt, die eine t-Wert von $t=2.33$ überschritten. Im dritten, eher deskriptiven Verfahren erfolgte die Bestimmung der Bereiche, in denen sich die Aktivierungen überlappten. Dies ließ sowohl eine bildliche Darstellung als auch die Berechnung eines Überlappungsverhältnisses zu [103]. Zusätzlich wurden auch einige *Region-of-Interest*-Analysen (ROI-Analysen) durchgeführt, über deren Ergebnisse sich ebenfalls ICC-Werte und Korrelationen bestimmen ließen. Insgesamt zeigte sich, dass die bildliche Darstellung der Reliabilitätsmaße die effizienteste Methode war, um die Ergebnisse zu beurteilen. Sowohl die Korrelationen der t-Werte, in die alle t-Werte des untersuchten Volumens eingingen, als auch

die ROI-Analysen ergaben kaum zusätzliche Informationen. Problematisch bei diesen Verfahren ist jeweils, dass entweder über das gesamte Gehirn die Korrelation berechnet wurde oder bei den ROIs zwangsläufig über zytoarchitektonische Grenzen hinweg gemittelt wurde. Beides erlaubte keine genaue Ausdifferenzierung der Ergebnisse auf bestimmte Cortexregionen, wie dies bei den pro Voxel bestimmten Maßen der Fall war. Die bildlichen Darstellungen der ICC-Analysen und der Überlappungsverhältnisse lieferten hingegen wertvolle Informationen über die räumlichen Verteilungen der gut reproduzierbaren Aktivierungen. Beide Reliabilitätsmaße stellten jeweils auch unterschiedliche Aspekte der Reproduzierbarkeit dar. Der ICC bestimmte, wie gut die statistische Signifikanz einer Aktivierung reproduzierbar war. Da die statistischen Ergebnisse Ausgangsbasis dafür waren, spiegelten die Ergebnisse die Reproduzierbarkeit der pro Voxel bestimmten t-Werte wider. Im Prinzip könnte dieses Maß auch ohne einen Schwellwert bestimmt werden. Zur Reduktion der Datenmenge wurden jedoch nur diejenigen Voxel berücksichtigt, die wenigstens in einer Messung den t-Wert von $t=2.33$ überschritten. Das Überlappungsverhältnis gab im Gegensatz dazu diejenigen Regionen an, die grundsätzlich aktiviert waren. Das Eingangskriterium war identisch mit dem des ICCs. Die Farbdarstellung gab hier jedoch an, wie oft dieses Voxel über dieser Schwelle lag. Es wurde also nicht die Reproduzierbarkeit des t-Wertes getestet sondern die Reliabilität dafür, ob dieses Voxel zur Aktivierung gehörte oder nicht. Der eigentliche t-Wert spielte somit, wenn er einmal über der Schwelle lag, keine Rolle mehr. Beide Verfahren zusammen ergaben ein konvergentes Bild bezüglich der Reproduzierbarkeit der gefundenen Aktivierungen.

Diese Verfahren konnten an mehreren Datensätzen getestet werden. Insgesamt sind sieben fMRI-Studien durchgeführt und auf ihre Reproduzierbarkeit getestet worden. Zusätzlich konnte in den Studien von Fernandez et al. [37] und Erberich et al. [30] dieses Verfahren angewendet werden. Diese Arbeiten ergänzten die eigenen auditorischen und visuellen Studien sehr gut, da es sich um Sprach-, Motorik- und Sensorikstudien handelte. Das Hauptergebnis aller Studien war, dass das Zentrum einer starken Aktivierung zuverlässig nachgewiesen werden konnte. Die ICC-Auswertungen ergaben aber auch, daß die Stabilität der Aktivierung (t-Werte) zum Rande des aktivierten Areals stark abnahm. Die Überlappungsverhältnisse zeigten jedoch, dass auch in den Gebieten mit kleinen ICC-Werten die einzelnen Voxel sehr häufig noch über dem Signifikanzkriterium lagen. Dieses Ergebnis läßt sich aber noch weiter ausdifferenzieren. Die sieben Studien beschränkten sich hauptsächlich auf die Untersuchung des visuellen und auditorischen Systems. Sie unterschieden sich jeweils in der Komplexität der Aufgaben und Stimuli. Da die jeweiligen Einzelergebnisse bereits in den entsprechenden Unterkapiteln diskutiert wurden, werden hier nur die zentralen Ergebnisse der Reliabilitätsuntersuchung aufgegriffen. Neben der Untersuchung des visuellen und auditorischen Systems wurde ein Hauptaugenmerk auf die Aufmerksamkeit der Probanden gelegt. Es konnte gezeigt werden, dass die Veränderung der Aufmerksamkeit nicht nur die Stärke der Aktivierungen veränderte sondern gleichzeitig auch deren Reproduzierbarkeit. Im visuellen wie auch im auditorischen Cortex konnten diese Veränderungen nachgewiesen werden, wenn auch teilweise mit unterschiedlichen Ergebnissen. So zeigte sich im visuellen Cortex, dass die Stärke einer Aktivierung wie auch deren Reliabilität jeweils anstieg, je mehr der Proband sich auf die präsentierten Stimuli konzentrieren mußte. Bei den auditorischen Studien wurde ebenfalls diese Zunahme der Aktivierungsstärke beobachtet. Es ergaben sich jedoch klare Hinweise, dass bei Verwendung eines Event-Related-Designs die Reproduzierbarkeit der Aktivierungen im primären auditorischen Cortex zunimmt, wenn sich der Proband nicht auf die auditorische sondern auf eine andere Aufgabe konzentriert. Hier wird also die Aufmerksamkeit von der eigentlichen auditorischen Präsentation weggelenkt. Bedenkt man, dass das auditorische System ohnehin durch die Geräusche, die während der Aufnahme der EPI-Volumen entstehen,

stark belastet ist, so verwundert dies nicht. In einer Studie von Bartsch et al. [9] konnten diese auditorischen Aktivierungen nachgewiesen werden, die durch den Scanvorgang selbst hervorgerufen werden. Es ergaben sich zudem Hinweise, dass dabei der rechte auditorische Cortex mehr belastet wurde als der linke. Das kann erklären, warum die größten ICC-Werte in den auditorischen Studien nur im linken primären auditorischen Cortex gefunden wurden. Dieser wird offenbar durch das Scannergeräusch schwächer aktiviert als der rechte und kann daher stabiler durch die experimentellen Stimuli angesprochen werden. Es handelte sich zwar in den meisten Studien um sprachliche Stimuli, die in der Regel den linken auditorischen Cortex stärker aktivierten als den rechten, jedoch ist nicht zu erwarten, dass dadurch auch die Reliabilität der Aktivierungen lateralisiert sein muß. Es ist ferner zu unterscheiden zwischen der Reproduzierbarkeit im Sinne der ICC-Werte und der Stärke einer Aktivierung. In der Tat zeigten die SPM-Ergebnisse, dass mit zunehmender Aufmerksamkeitsleistung die Aktivität im auditorischen Cortex zunahm. Dies ging einher mit einer höheren Korrelation der t-Werte und einem besseren Überlappungsverhältnis. Die ICC-Werte zeigten aber genauso deutlich, dass bei den Event-Related-Studien diese erhöhte Aktivität instabiler war im Sinne von vergleichbaren t-Werten. Die naheliegenste Erklärung ist ebenfalls das bereits angesprochene Scannergeräusch, welches das auditorische System bereits zu einem solchen Maße aktivierte, dass die gesteigerten Anforderungen durch die experimentellen Stimuli und Aufgabenstellungen zwar nachweisbar waren, aber in ihrer Stärke mehr variierten, als vergleichbare Paradigmen beispielsweise im visuellen Cortex.

Festzuhalten ist, dass in allen Studien gut reproduzierbare Aktivierungen gefunden wurden. In den Studien von Fernandez et al. [37] sowie Erberich et al. [30] konnte zudem gezeigt werden, dass nicht nur die primären visuellen, auditorischen und motorischen Areale eine reliable Aktivierbarkeit aufwiesen, sondern auch das Broca und Wernicke Areal. Hauptaussagekraft hatten bei der Beurteilung der Reliabilität die ICC-Analysen und die bildliche Auswertung der Überlappungsverhältnisse. Interessanterweise konnte bei den Reliabilitätsanalysen kein systematischer Unterschied zwischen den Versuchdesigns gefunden werden. Das Blockdesign führte zwar zu größeren Aktivierungen und damit auch zu größeren Arealen mit reproduzierbaren Aktivierungen, es war aber nicht nachweisbar, dass diese größeren Aktivierungen auch reproduzierbarer gewesen wären. Dadurch kann die Wahl des Designs im wesentlichen von der Zielsetzung einer Studie abhängig gemacht werden. Während das Blockdesign große und hoch signifikante Aktivierungen hervorrufen kann, ist das Event-Related-Design in besonderem Maße zur Untersuchung von hämodynamischen Zeitverläufen und Konnektivitäten geeignet. Geblockte Designs sind daher besonders bei fMRI-Untersuchungen zur präoperativen Planung sinnvoll. Die hohe Signifikanz der Ergebnisse bei Studien mit einem Blockdesign und die vergleichsweise geringe Reproduzierbarkeit dieser hohen Signifikanz zeigen zudem, dass die Stärke eine Aktivierung keine Aussage über deren Reproduzierbarkeit zuläßt.

Letztlich bleibt die Frage, wie valide die Ergebnisse einer fMRI-Studie sind. Das Reliabilitäts-Validitäts-Dilemma [35] besagt, dass ein Test mit einer hohen Reproduzierbarkeit eine geringe Sensitivität für Veränderungen haben kann und umgekehrt. Es ist allerdings die Frage zu stellen, was Validität einer fMRI-Studie bedeutet, denn es handelt sich dabei um keine quantifizierbare Methode. Die Ergebnisse, mit denen gearbeitet wurde, waren statistische Resultate, ermittelt aus Veränderungen in der Hämodynamik einer aktivierten Region in Abhängigkeit von externen Aufgabenstellungen. Letztlich ist auch die Kopplung zwischen der neuronalen Aktivität und dem gemessenen BOLD-Signal immer noch nicht eindeutig geklärt und scheint von einer Vielzahl von Faktoren abzuhängen [79, 95]. Validität kann hier also im Grunde nur darüber definiert werden, ob Veränderungen im BOLD-Signal bei kleinen

Veränderungen der Ausgangsvoraussetzungen detektiert werden können. Dies ist der Fall, wie ein Blick auf die Studien zeigt, die mit der Modulation der Aufmerksamkeit arbeiteten. Hier führte die Veränderung dieses psychologischen Faktors zu teilweise signifikanten Änderungen im gemessenen Signal. In allen Studien, die mit einer Modulation der Aufmerksamkeit arbeiteten, fanden sich reliable Aktivierungsunterschiede zwischen der *Discriminate*- und der *Ignore*-Bedingung. Beschränkt man sich in der Beurteilung auf die beiden visuellen Studien mit Aufmerksamkeitsmodulationen, um das Problem des Scannergeräusches zu umgehen, so zeigte sich ein weiterer Effekt. Es war zu beobachten, dass die Reproduzierbarkeit der Aktivierungen im visuellen Cortex auch zwischen den Aufgaben schwankte. Sie war insbesondere geringer in den Aufgaben, in denen den Probanden keine konkrete Aufgabe gegeben wurde (*Ignore*). Wie ein Beispiel aus der Scatter-Plot-Analyse zeigte (Abb. 2.5), wurden die Probanden hier teilweise unter verschiedenen Bedingungen getestet. Die geringeren Aktivierungen und die verminderte Reliabilität in den *Ignore*-Bedingungen und die großen Aktivierungen mit guter Reliabilität in der konkreten *Discriminate*-Bedingung deuten darauf hin, dass dieses Verfahren in der Tat sowohl eine gute Reproduzierbarkeit bei gleichen Ausgangsbedingungen hat, aber auch eine hohe Sensitivität, um Unterschiede zu detektieren. Bezogen auf die primären Areale sind diese Unterschiede aber ihrerseits wieder gut reproduzierbar nachzuweisen. Ob diese Sensitivität klinisch nutzbar ist, wird die Zukunft zeigen müssen. Um dies abschließend klären zu können, müssten größere Probanden- und Vergleichskollektive untersucht werden. Hier bietet sich möglicherweise an, die Aktivierungsunterschiede zwischen den Bedingungen als Vergleichswerte heranzuziehen, denn der Grad einer Aktivierung eignet sich wegen der fehlenden Möglichkeit einer Quantifizierung nicht als Norm.

In der Literatur finden sich bislang nur wenige Studien, die sich ebenfalls mit dieser Fragestellung befassten. Darunter gibt es viele Studien, die sich speziell mit dem Signalverlauf beschäftigten, der hier nur teilweise eine Berücksichtigung fand. Als ein Reliabilitätsmaß wurden die Korrelationen der Zeitreihen untersucht. Das erfolgte jedoch nur intraindividuell. Die zumeist hohen Korrelationen der Zeitreihen bestätigen aber die Studien, die nachgewiesen haben, dass die Unterschiede im Signalverlauf zwischen Personen größer sind als innerhalb einer Person [1, 27, 24]. Gute Übereinstimmungen konnten mit den Arbeiten von Rombouts und Machielsen [103, 85] gefunden werden, die die Berechnung des Überlappungsverhältnisses als Reliabilitätsmaß eingeführt hatten. Die Einschätzung, daß das Aktivierungsvolumen als klinisches Maß verwendet werden kann, konnte dagegen nicht bestätigt werden. In allen Studien befanden sich gerade in den Randbereichen einer Aktivierung zahlreiche Voxel, die nicht immer zu aktivieren waren. Eine variable Festlegung der Signifikanzschwellen könnte hier das Ergebnis verbessern [89, 90, 104, 131]. Diese Variabilität der intraindividuellen Größe eines aktivierten Areals ist zudem auch von McGonigle [86] beobachtet worden, der einen einzelnen Probanden 33 mal untersucht hatte. Er schließt aus seinen Ergebnissen, dass eine Einzelmessung keine hinreichende Grundlage für eine Aussage bilden kann. Auch Maitra et al. [80] empfehlen mehrere Messungen an verschiedenen Tagen. Eine solch aufwendige Untersuchung ist aber für ein klinisches Untersuchungsprotokoll nicht durchführbar.

Um die in der Einleitung gestellte Frage nach einem klinisch nutzbaren Paradigma wieder aufzugreifen, läßt sich abschließend aus allen Ergebnissen eine Liste relevanter Aspekte erstellen, die bei der Planung einer fMRI-Studie berücksichtigt werden sollten.

Erstens, die Aufmerksamkeit des Probanden oder Patienten muß durch eine konkrete Aufgabenstellung fokussiert werden. Die aktiven Bedingungen zeigten durchweg in allen Studien die bessere Reproduzierbarkeit. Gute Erfahrungen wurden auch mit der Aufmerksamkeits-

modulation gemacht.

Zweitens, da die Reproduzierbarkeit einer Aktivierung nicht vom Design abhängt, kann die Wahl des Designs von der Fragestellung abhängig gemacht werden. So ist bei klinischen Studien zur Operationsplanung ein Blockdesign sinnvoll, während in Studien, bei denen eine hohe zeitliche Auflösung wünschenswert ist, das Event-Related-Design vorzuziehen ist.

Drittens, das primäre auditorische System zeigt im Vergleich zum visuellen System eine schlechtere Reliabilität. Reliable Aktivierungen des auditorischen Systems lassen sich jedoch erreichen, wenn die Aufmerksamkeit auf eine zusätzliche visuelle Aufgabe gerichtet wird. Eine rein passive Stimulation erwies sich dagegen als kaum geeignet.

Viertens, nicht nur die primären Areale, wie Motorcortex, auditorischer oder visueller Cortex lassen sich reproduzierbar aktivieren. Auch Regionen, die beispielsweise komplexe auditive Signale oder Sprache verarbeiten, zeigten stabile Aktivierungen. Insgesamt ergab sich auch, dass die Voxel mit den höchsten Signifikanzwerten in der Regel nicht die Voxel mit der besten Reliabilität waren.

Insgesamt demonstriert diese Arbeit, dass die fMRI-Methode ein großes Potential für klinische Anwendung enthält. Derzeit finden sich auch immer mehr Anwendungsgebiete im klinischen Bereich bei gleichzeitiger Vereinfachung der Durchführbarkeit. Hier wird vor allem der Real-Time Auswertung von fMRI-Studien eine besondere Bedeutung zukommen [16, 50, 126, 102]. Zusätzlich entstehen immer mehr Firmen, die kommerzielle Lösungen für fMRI-Studien anbieten. Auch dies ist ein Zeichen für das große Interesse, diese Methode klinisch nutzbar zu machen. Es ist davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit die funktionelle Kernspintomographie zu einem Routine-Protokoll in klinischen Anwendungen werden wird und sich dessen Durchführung und Auswertung soweit vereinfacht hat, dass das medizinische Personal ohne großen Aufwand eine Untersuchung durchführen kann. Und letztlich hat diese Arbeit gezeigt, dass nicht nur die einfachen motorischen, visuellen und auditorischen Paradigmen eine reproduzierbare Aktivierung hervorrufen. Auch die komplexen Fragestellungen lassen sich mit der fMRI-Methode effizient und reliabel untersuchen.

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|--|----|
| 1.1 | Die Magnetisierung | 17 |
| 1.2 | T1-Relaxation | 19 |
| 1.3 | T2- und T2*-Relaxation | 20 |
| 1.4 | Der k-Raum | 20 |
| 1.5 | Die Spinecho-Sequenz | 21 |
| 1.6 | Die Gradientenecho-Sequenz | 22 |
| 1.7 | Die EPI-Sequenz | 22 |
| 1.8 | Die vier Hirnlappen | 26 |
| 1.9 | Die Brodmannareale | 27 |
| 1.10 | Wahrnehmung, Sensorik und Motorik | 28 |
| 1.11 | Das visuelle System | 28 |
| 1.12 | Die visuelle Wahrnehmung | 29 |
| 1.13 | Das auditorische System | 30 |
| 1.14 | PET-Studie zur Aufmerksamkeit | 33 |
| | | |
| 2.1 | Zeitverlauf beim Blockdesign | 37 |
| 2.2 | Zeitverlauf beim Event-Related-Design | 38 |
| 2.3 | Screenshot der Schichtführung | 42 |
| 2.4 | Auswertung mit SPM | 43 |
| 2.5 | Scatter-Plot | 54 |
| 2.6 | Region of Interest-Analysen | 58 |
| | | |
| 3.1 | ROI-Analyse der Phantome | 62 |
| 3.2 | B0-Drift in den Phantomdaten | 62 |
| 3.3 | Design der passiven visuellen Studie | 64 |
| 3.4 | SPMt-Ergebnisse der passiven visuellen Studie | 65 |
| 3.5 | Gefitteter Zeitverlauf aus der passiven visuellen Studie | 66 |
| 3.6 | ICC-Analyse der passiven visuellen Studie | 67 |
| 3.7 | Overlap-Analyse der passiven visuellen Studie | 68 |
| 3.8 | Design der passiven auditiven Studie | 70 |
| 3.9 | Conjunction-Analyse der passiven auditiven Studie | 71 |
| 3.10 | ICC-Analyse der passiven auditiven Studie | 72 |
| 3.11 | Overlap-Analyse der passiven auditiven Studie | 74 |
| 3.12 | Design der audio-visuellen Studie | 76 |
| 3.13 | Conjunction-Analyse der audio-visuellen Studie | 78 |
| 3.14 | Clustergrößenanalyse der audio-visuellen Studie | 79 |
| 3.15 | ICC-Analyse der audio-visuellen Studie | 80 |
| 3.16 | Overlap-Analyse der audio-visuellen Studie | 83 |
| 3.17 | Design der auditiven Sprachstudie | 87 |

| | | |
|------|---|-----|
| 3.18 | Conjunction-Analyse der auditiven Sprachstudie | 88 |
| 3.19 | ICC-Analyse der auditiven Sprachstudie | 88 |
| 3.20 | ICC-Analyse der auditiven Sprachstudie: Differenz-Kontraste | 90 |
| 3.21 | Konnektivitätsanalyse der auditive Sprachstudie | 93 |
| 3.22 | Overlap-Analyse der auditiven Sprachstudie | 95 |
| 3.23 | Design der visuellen Sprachstudie | 98 |
| 3.24 | Conjunction-Analyse der visuellen Sprachstudie (Blockdesign) | 99 |
| 3.25 | Conjunction-Analyse der visuellen Sprachstudie (Event-Related-Design) . . . | 100 |
| 3.26 | ICC-Analyse der visuellen Sprachstudie | 101 |
| 3.27 | ICC-Analyse der visuellen Sprachstudie: Differenz-Kontraste | 102 |
| 3.28 | Overlap-Analyse der visuellen Sprachstudie | 105 |
| 3.29 | Schachbrett-Stimulus | 107 |
| 3.30 | Design der Schachbrettmuster-Studie | 108 |
| 3.31 | Conjunction-Analyse der Schachbrettmuster-Studie | 109 |
| 3.32 | SPM-Auswertung: F-Kontraste bei der Schachbrettmuster-Studie | 110 |
| 3.33 | ICC-Analyse der Schachbrettmuster-Studie | 110 |
| 3.34 | ICC-Analyse der Schachbrettmuster-Studie: Differenz-Kontraste | 111 |
| 3.35 | Overlap-Analyse der Schachbrettmuster-Studie | 113 |
| 3.36 | Conjunction-Analyse der Studie zur auditive Wahrnehmung | 115 |
| 3.37 | ICC-Analyse der Studie zur auditive Wahrnehmung | 116 |
| 3.38 | Overlap-Analyse der Studie zur auditive Wahrnehmung | 118 |
| 3.39 | SPM-Analyse mit zusätzlichen Kovariaten: Beispiel | 123 |
| 3.40 | SPM-Analyse mit zusätzlichen Kovariaten: Scatterplot-Analyse | 125 |
| C.1 | Fragebogen an die Probanden | 160 |

Literaturverzeichnis

- [1] Aguirre G. K., Zarahn E., and D'Esposito M. 1998.
The variability of human, BOLD hemodynamic responses.
Neuroimage **8**: 360 - 369
- [2] Amunts K., Schleicher A., Burgel U., Mohlberg H., Uylings H. B., and Zilles K. 1999.
Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability.
J Comp Neurol **412**: 319 - 341
- [3] Mayo Foundation for Medical Education and Research
<http://www.mayo.edu/bir/Software/Analyze/Analyze.html>
- [4] Arndt S., Gold S., Cizadlo T., Zheng J., Ehrhardt J. C., and Flaum M. 1997.
A method to determine activation thresholds in fMRI paradigms.
Psychiatry Res **75**: 15 - 22
- [5] Arthurs O. J., Williams E. J., Carpenter T. A., Pickard J. D., and Boniface S. J. 2000.
Linear coupling between functional magnetic resonance imaging and evoked potential amplitude in human somatosensory cortex.
Neuroscience **101**: 803 - 806
- [6] Ashburner J. and Friston K. J. 1999.
Nonlinear spatial normalization using basis functions.
Hum Brain Mapp **7**: 254 - 266
- [7] Bandettini P.A. and Cox R.W. 2000.
Event-related fMRI contrast when using constant intersimulus interval: theory and experiment.
Magn Reson Med **43**: 540 - 548
- [8] Bartko J. J. and Carpenter J. 1976.
On the methods and theory of reliability.
J Nervous and Mental Disease **163**: 307 - 317
- [9] Bartsch A., Specht K. 2002.
Scanning for the scanner by auditory autodetection of echo planar images (EPI).
Symposium Neuroradiologicum 2002 : P-090
- [10] Bilecen D., Radu E.W., and Scheffler K. 1998.
The MR tomograph as a sound generator: fMRI tool for the investigation of the auditory cortex.
Magn Reson Med **40**: 934- 937

- [11] Binder J.R., Frost J.A., Hammeke T.A., Rao S.M., and Cox,R.W. 1996.
Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing.
*Brain***119**: 1239 - 1247
- [12] Binder J.R. 1997.
Neuroanatomy of language processing studied with functional MRI.
*Clin Neurosci***4**: 87 - 94
- [13] Binder J.R., Frost J.A., Hammeke T.A., Cox R.W., Rao S.M., Prieto T. 1997.
Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging.
*J Neurosci***17**: 353 - 362
- [14] Binder J.R. 1999.
Functional MRI of the Language System.
In: Functional MRI.
Moonen C.T.W., Bandettini P.A. (Edit.)
Springer Verlag, Heidelberg
- [15] Bortz J 1999.
Lehrbuch der Statsitik.
Berlin, Springer-Verlag
- [16] <http://www.brainvoyager.de>
- [17] Brennan R.L. 1983.
Elements of Generalizability Theory.
Iowa, ACT Publications
- [18] Buchner H., Gobbele R., Wagner M., Fuchs M., Waberski T.D., and Beckmann,R. 1997.
Fast visual evoked potential input into human area V5.
*Neuroreport***8**: 2419 - 2422
- [19] Buchel C., Holmes A. P., Rees G., and Friston K. J. 1998.
Characterizing stimulus-response functions using nonlinear regressors in parametric fM-
RI experiments.
Neuroimage **8**: 140 - 148
- [20] Buchel C., and Friston K. J. 1998.
Dynamic changes in effective connectivity characterized by variable parameter regression
and Kalman filtering.
Hum Brain Mapp **6**: 403 - 408
- [21] Cappa S.F. 2000.
Recovery from aphasia: why and how?
*Brain Lang***71**: 39 - 41
- [22] Casey B. J., Cohen J. D., O'Craven K., Davidson R. J., Irwin W., Nelson C. A., Noll D.
C., Hu X., Lowe M. J., Rosen B. R., Truwitt C. L., and Turski P. A. 1998.
Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory
task.
Neuroimage **8**: 249 - 261

- [23] Chatfield C., and Collins A.J. 1980.
Introduction to multivariate analysis.
London, Chapman and Hall: 189 - 210
- [24] Christoff K., Whitfield S.L., Shelton A.L., Panitz D.A., Gabrieli J.D.E. 2002.
Comparison of BOLD hemodynamic responses across different brain regions.
NeuroImage : HBM2002
- [25] Cohen J. 1998.
Statistical power analysis for the behavioral sciences.
Hillsdale, New York: Erlbaum
- [26] Dale A.M. 1999.
Optimal experimental design for event-related fMRI.
Human Brain Mapp **8**: 109 - 114
- [27] Duann J.R., Jung T.P., Kuo W.J., Yeh T.C., Makeig S., Hsieh J.C., Sejnowski T.J. 2002.
Single-Trial Variability in Event-Related BOLD Signals.
NeuroImage **15**: 823-835
- [28] Edelman R.R., Siewert B., Adamis M., Gaa J., Laub G., and Wielopolski P. 1994.
Signal targeting with alternating radiofrequency (STAR) sequences: application to MR angiography.
Magn. Reson. Med. **31**: 233-238
- [29] Engelien A., Silbersweig D., Stern E., Huber W., Doring W., Frith C., and Frackowiak R.S. 1995.
The functional anatomy of recovery from auditory agnosia. A PET study of sound categorization in a neurological patient and normal controls.
*Brain***118**: 1395 - 1409
- [30] Erberich S.G., Specht K., Willmes K., Kemeny S., Reith W. 2000.
Reliability of Motor, Sensory and Language Paradigms in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).
Neuroimage **11(5)**: 556
- [31] Evans A. C., Collins D. L., and Milner B. 1992.
An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects.
Journal Soc. Neurosci. **Abstr. 18**: 408
- [32] Evans A. C., Collins D. L., Mills S. R., Brown E. D., Kelly R. L., and Peters T.M. 1993.
3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes.
Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference : 1813 - 1817
- [33] Evans A. C., Kamber M., Collins D. L., and Macdonald D. 1994.
An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy.
Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy (NATO ASI Series A, Life Sciences) Edited by Shorvon S., Fish D., Andermann F., Bydder G. M., and Stefan H. , *Plenum Press* **volume 264**: 263 - 274
- [34] Beringer J.
Experimental Runtime System.
Berisoft Cooperation, Frankfurt/Main **www.erts.de**

- [35] Fatzer G. und Jansen H.H. 1980.
Die Gruppe als Methode.
Weinheim, Beltz
- [36] Fernandez G., de Greiff A., von Oertzen J., Reuber M., Lun S., Klaver P., Ruhlmann J., Reul J., and Elger C.E. 2001.
Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation.
*Neuroimage***14**: 585 - 594
- [37] Fernandez G., Specht K., Weis S., Tendolkar I., Reuber M., Fell J., Klaver P., Ruhlmann J., Reul J., Elger C.E. 2002.
Intrasubject Reproducibility of Presurgical Language Lateralization and Mapping Using fMRI *Neurology*: (submitted)
- [38] Fiez J. A., and Petersen S. E. 1998.
Neuroimaging studies of word reading.
Proc Natl Acad Sci U S A **95**: 914 - 921
- [39] Frackowiak R., Friston K., Frith C., and Dolan R. 1997.
Human Brain Function
Academic Press
- [40] Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.J. 1991.
Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change.
J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism **10**: 690 - 699
- [41] Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.J. 1991.
Plastic transformation of PET images.
J. Comp. Assist. Tomo. **15**: 634 - 639
- [42] Friston K. J., Holmes A. P., Poline J. B., Grasby P. J., Williams S. C., Frackowiak R. S., and Turner R. 1995.
Analysis of fMRI time-series revisited.
Neuroimage **2**: 45 - 53
- [43] Friston K., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frith C.D., Frackowiak R.S.J. 1995.
Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach.
Human Brain Mapp **2**: 189 - 210
- [44] Friston K.J., Ashburner J., Frith C.D., Poline J.B., Heather J.D., Frackowiak R.S.J. 1995.
Spatial registration and normalisation of images.
Human Brain Mapp **2**: 165 - 189
- [45] Friston K. J., Holmes A., Poline J. B., Price C. J., and Frith C. D. 1996.
Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power.
Neuroimage **4**: 223 - 235
- [46] Friston K. J., Zarahn E., Josephs O., Henson R. N., and Dale A. M. 1999.
Stochastic designs in event-related fMRI.
Neuroimage **10**: 607 - 619

- [47] Friston K.J., Holmes A.P., Price C.J., Buchel C., and Worsley K.J. 1999.
Multisubject fMRI studies and conjunction analyses.
Neuroimage **10**: 385 - 396
- [48] Friston K. J., and Buchel C. 2000.
Attentional modulation of effective connectivity from V2 to V5/MT in humans.
Proc Natl Acad Sci U S A **97**: 7591 - 7596
- [49] Frost J.A., Binder J.R., Springer J.A., Hammeke T.A., Bellgowan P.S., Rao S.M., and Cox R.W. 1999.
Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI.
*Brain***122**: 199 - 208
- [50] Gembris D., Taylor J. G., Schor S., Frings W., Suter D., and Posse S. 2000.
Functional magnetic resonance imaging in real time (FIRE): sliding-window correlation analysis and reference-vector optimization.
Magn Reson Med **43**: 259 - 268
- [51] Genovese C. R., Noll D. C., and Eddy W. F. 1997.
Estimating test-retest reliability in functional MR imaging. I: Statistical methodology.
Magn Reson Med **38**: 497 - 507
- [52] Gonzalez-At J.B., Alsop D.C. and Detre J.A. 2000.
Cerebral Perfusion and Arterial Transit Time Changes During task activation determined with continuous arterial spin labeling.
*Magn Reson Med***43**: 739 - 746
- [53] Hagoort P., Indefrey P., Brown C., Herzog H., Steinmetz H., and Seitz R. J. 1999.
The neural circuitry involved in the reading of German words and pseudowords: A PET study.
J Cogn Neurosci **11**: 383 - 398
- [54] Hall D. A., Haggard M. P., Akeroyd M. A., Summerfield A. Q., Palmer A. R., Elliott M. R., and Bowtell R. W. 2000.
Modulation and task effects in auditory processing measured using fMRI.
Hum Brain Mapp **10**: 107 - 119
- [55] Hertz-Pannier L., Lehericy S., Cordoliani Y., Le Bihan D., Marsault C., and Brunelle F. 2000.
Brain functional MRI: physiological, technical, and methodological bases, and clinical applications.
J Radiol **81**: 717 - 730
- [56] Hesselmann V, Zaro Weber O, Wedekind C, Krings T, Schulte O, Kugel H, Krug B, Klug N, Lackner K.J. 2001.
Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans.
Neurosci Lett **308**: 141 - 144

- [57] Holodny A. I., Schulder M., Liu W. C., Maldjian J. A., and Kalnin A. J. 1999.
Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery [see comments].
AJNR Am J Neuroradiol **20**: 609 - 612
- [58] Huber W., Poeck K., Springer L. 1991.
Sprachstörungen: Ursachen und Behandlung von Sprachstörungen (Aphasien) durch Schädigungen des zentralen Nervensystems.
Stuttgart, TRIAS Thieme Hippokrates Enke
- [59] Hugdahl K., Law L., Kyllingsbaek S., Bronnick K., Gade A., and Paulson, O.B. 2000.
Effects of attention on dichotic listening: an 15O-PET study.
Hum Brain Mapp **10**: 87 - 97
- [60] Hugdahl K. 2000.
Lateralization of cognitive processes in the brain.
Acta Psychol (Amst) **105**: 211 - 235
- [61] Jäncke L., and Steinmetz H. 1993.
Auditory lateralization and planum temporale asymmetry.
Neuroreport **5**: 169 - 172
- [62] Jäncke L. 1994.
Hemispheric priming affects right-ear advantage in dichotic listening.
Int J Neurosci **74**: 71 - 77
- [63] Jäncke L., Shah N. J., Posse S., Grosse-Ryuken M., and Muller-Gartner H. W. 1998.
Intensity coding of auditory stimuli: an fMRI study.
Neuropsychologia **36**: 875 - 883
- [64] Jäncke L., Specht K., Mirzazade S., Loose R., Himmelbach M., Lutz K., and Shah N. J. 1998.
A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects.
Neurosci Lett **252**: 37 - 40
- [65] Jäncke L., Mirzazade S., and Shah N. J. 1999.
Attention modulates activity in the primary and the secondary auditory cortex: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects.
Neurosci Lett **266**: 125 - 128
- [66] Jäncke L., Specht K., Mirzazade S., and Peters M. 1999.
The effect of finger-movement speed of the dominant and the subdominant hand on cerebellar activation: A functional magnetic resonance imaging study.
Neuroimage **9**: 497 - 507
- [67] Jäncke L., Buchanan T., Lutz K., Specht K., Mirzazade S., and Shah N. J. 1999.
The time course of the BOLD response in the human auditory cortex to acoustic stimuli of different duration.
Brain Res Cogn Brain Res **8**: 117 - 124

- [68] Jäncke L., Mirzazade S., and Shah N.J. 1999.
Attention modulates the blood oxygen level dependent response in the primary visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging.
Naturwissenschaften **86**: 79 - 81
- [69] Jäncke L., Wüstenberg T., Scheich H., Heinze H.J. 2002.
Phonetic Perception and the Temporal Cortex.
Neuroimage **15**: 733 - 746
- [70] Jäncke, Wüstenberg T., Schulze K., and Heinze H.J. 2002.
Asymmetric hemodynamic responses of the human auditory cortex to monaural and binaural stimulation.
Hear. Res. **170**: 166-178
- [71] Janz C., Speck O., and Hennig J. 1997.
Time-resolved measurements of brain activation after a short visual stimulus: new results on the physiological mechanisms of the cortical response.
NMR Biomed **10**: 222 - 229
- [72] Jordan K., Heinze H.J., Lutz K., Kanowski M., Jancke L. 2001.
Cortical activations during the mental rotation of different visual objects. *Neuroimage* **13**: 143 - 152
- [73] Kolb B., and Whishaw I.Q. 1996 Neuropsychologie
Spektrum Verlag, Heidelberg
- [74] Krings T, Reinges MH, Erberich S, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Korinth M, Willmes K, Gilsbach JM, and Thron A. 2001.
Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. **70**: 749 - 760
- [75] Larisch R., Kotter R., Kehren F., Tosch M., Shah N. J., Kalveram K. T., Jancke L., and Muller-Gartner H. W. 1999.
Motivation effects in a dichotic listening task as evident from functional magnetic resonance imaging in human subjects [In Process Citation].
Neurosci Lett **267**: 29 - 32
- [76] Le T. H., and Hu X. 1997.
Methods for assessing accuracy and reliability in functional MRI.
NMR Biomed **10**: 160 - 164
- [77] Liu H., and Gao J. 2000.
An investigation of the impulse functions for the nonlinear BOLD response in functional MRI.
Magn Reson Imaging **18**: 931 - 938
- [78] Liu H.L., Pu Y., Nickerson L.D., Liu Y., Fox P., and Gao J.H. 2000.
Comparison of the Temporal Response in Perfusion and BOLD-Based Event-Related Functional MRI.
Magn Reson Med **43**: 768 - 772

- [79] Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A. 2001.
Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.
*Nature***412**: 150 - 157
- [80] Maitra R., Roys S. R., Gullapalli R. P. 2002.
Test-retest reliability estimation of functional MRI data.
Magn Reson Med **48**: 62 - 70
- [81] Marshall J.C., and Fink G.R. 2001.
Spatial cognition: where we were and where we are.
Neuroimage **14**: S2-7
- [82] Mathworks 1998
Version 5.3
Natick. Mass
- [83] Mattay V.S., Frank J.A., Santha A.K., Pekar J.J., Duyn J.H., McLaughlin A.C., Weinberger D.R. 1996.
Whole - brain functional mapping with isotropic MR imaging.
*Radiology***201**: 399 - 404
- [84] Mazziotta J. C., Toga A. W., Evans A., Fox P., and Lancaster J. 1995
A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development.
Neuroimage **2**: 89 - 101
- [85] Machielsen W. C., Rombouts S. A., Barkhof F., Scheltens P., and Witter M. P. 2000.
fMRI of visual encoding: reproducibility of activation.
Hum Brain Mapp **9**: 156 - 164
- [86] McGonigle DJ, Howseman AM, Athwal BS, Friston KJ, Frackowiak RS, Holmes AP. 2000.
Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *Neuroimage***11**: 708 - 734.
- [87] <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispac.html>
- [88] Morosan P., Rademacher J., Schleicher A., Amunts K., Schormann T., and Zilles K. 2001.
Human Primary Auditory Cortex: Cytoarchitectonic Subdivisions and Mapping into a Spatial Reference System.
*Neuroimage***13**: 684-701
- [89] Moser E., Teichtmeister C., and Diemling M. 1996.
Reproducibility and postprocessing of gradient-echo functional MRI to improve localization of brain activity in the human visual cortex.
Magn Reson Imaging **14**: 567 - 579
- [90] Noll D. C., Genovese C. R., Nystrom L. E., Vazquez A. L., Forman S. D., Eddy W. F., and Cohen J. D. 1997.
Estimating test-retest reliability in functional MR imaging. II: Application to motor and cognitive activation studies.
Magn Reson Med **38**: 508 - 517

- [91] Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., and Tank D.W., 1990.
Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.
*Proc Natl Acad Sci***87**: 9868 - 72
- [92] Ojemann J. G., Buckner R. L., Akbudak E., Snyder A. Z., Ollinger J. M., McKinstry R. C., Rosen B. R., Petersen S. E., Raichle M. E., and Conturo T. E. 1998.
Functional MRI studies of word-stem completion: reliability across laboratories and comparison to blood flow imaging with PET.
Hum Brain Mapp **6**: 203 - 215
- [93] Oray S., Lu Z.-L., Dawson M.E. 2002.
Modification of sudden onset auditory ERP by involuntary attention to visual stimuli.
*Int J Psychophys***43**: 213 - 224
- [94] Posner M.I., and Boies S.W. 1971.
Components of attention.
Psychological Review **78**: 391 - 408
- [95] Posse S., Kemna L.J., Elghahwagi B., Wiese S., Kiselev V.G. 2001.
Effect of graded hypo- and hypercapnia on fMRI contrast in visual cortex: quantification of T(**)(2) changes by multiecho EPI.
*Magn Reson Med***46**: 264 - 271
- [96] Price C. J., Moore C. J., and Frackowiak R. S. 1996.
The effect of varying stimulus rate and duration on brain activity during reading.
Neuroimage **3**: 40 - 52
- [97] Price C.J., Green D.W., von Studnitz R. 1999.
A functional imaging study of translation and language switching.
*Brain***122**: 2221 - 2235
- [98] Pulvermüller F., and Schönle P.W. 1993.
Behavioral and neuronal changes during treatment of mixed transcortical aphasia: a case study.
*Cognition***48**: 139 - 161
- [99] Rademacher J., Morosan P., Schormann T., Schleicher A., Werner C., Freund H.J., and Zilles K. 2001.
Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex.
*Neuroimage***13**: 669-683
- [100] Ramsey N.F., Kirkby B.S., van Gelderen P., Berman K.F., Duyn J.H., Frank J.A., Mattay V.S., Van Horn J.D., Esposito G., Moonen C.T., Weinberger D.R. 1996.
Functional mapping of human sensorimotor cortex with 3D BOLD fMRI correlates highly with H2(15)O PET rCBF.
*J Cereb Blood Flow Metab***16**: 755 - 764
- [101] Rees G., Howseman A., Josephs O., Frith C. D., Friston K. J., Frackowiak R. S., and Turner R. 1997.
Characterizing the relationship between BOLD contrast and regional cerebral blood flow measurements by varying the stimulus presentation rate.
Neuroimage **6**: 270 - 278

- [102] Reul J., Specht K., Stracke C.P., Scheffler M. 2001.
Clinical use of real-time fMRI in the surgery.
*Neuroimage***13(6)**: 231
- [103] Rombouts S. A., Barkhof F., Hoogenraad F. G., Sprenger M., and Scheltens P. 1998.
Within-subject reproducibility of visual activation patterns with functional magnetic resonance imaging using multislice echo planar imaging.
Magn Reson Imaging **16**: 105 - 113
- [104] Rutten G. J., Ramsey N. F., van Rijen P. C., van Veelen C. W. 2002.
Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects.
*Brain Lang***80**: 421 - 437
- [105] Scott S. K., Blank C. C., Rosen S., and Wise R. J. 2000.
Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe.
Brain **123**: 2400-2406
- [106] Shrout E. G., and Fleiss J.L. 1979
Intraclass Correlation: Uses in assessing rater reliability
Psychological Bulletin **86**: 420 - 428
- [107] Siewert B., Bly B.M., Schlaug G., Darby D.G., Thangaraj V., Warach S., and Edelman R.R. 1996.
Comparison of the BOLD- and EPISTAR-technique for functional brain imaging by using signal detection theory.
*Magn. Reson. Med.***36**: 249-255
- [108] Specht K., Herzog H., Hesselmann V., Jäncke L., Krause B.J., Perk Y., Radermacher I., Schmidt P., DeSimone A., Sliwka U., Tellmann L., Willmes K., Huber W. 1998.
Transkortikale Aphasie als Kompensationssyndrom der rechten Hemisphäre? Untersuchung eines Einzelfalls mittels neurolinguistischen und bildgebenden Methoden und Vergleich mit einer Kontrollgruppe.
In: Beeinträchtigung des Mediums Sprache.
Hielscher, Clarenbach, Elsner, Huber, Simons (Edit.) *Stauffenburg Verlag*
- [109] Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Measurement of Reliability in functional MRI using Intra-class-correlation coefficient and scatter-plots.
Neuroimage **11(5)**: 640
- [110] Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Comparison of the Reliability in Functional MRI Between Active and Passive tasks .
Neuroimage **11(5)**: 524
- [111] Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Bilateral inferior frontal networks are involved in speech perception processes .
Neuroimage **11(5)**: 292
- [112] Specht K., Erberich S.G., Willmes K., Kemeny S., Reith W. 2000.
Reliability of 2D Single-Shot, 2D Multi-Shot, and 3D Echo Planar Imaging Sequences in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).
Neuroimage **11(5)**: 557

- [113] Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Improvement of Reliability in functional MRI.
*Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.***8** : 827
- [114] Specht K., Stracke C.P., Reul J. 2001.
Laterality of auditory perception.
Neuroimage **13(6)**: 942
- [115] Specht K., Willmes K., Shah N.J., Jäncke L. 2003.
Assessment of reliability in functional imaging studies.
J. Magn Reson Imaging **17**: 463 - 471
- [116] Specht K., Holtel C., Zahn R., Herzog H., Krause B.J., Mottaghy F., Radermacher I., Schmidt D., Tellmann L., Weis S., K. Willmes, and Huber W. 2003.
Lexical decisions between nonwords, pseudowords and real words.
*Neurosci Lett***345**: 177 - 181
- [117] Specht K., and Reul J. 2003.
Functional segregation of the temporal lobes into highly differentiated subsystems for auditory perception: An auditory rapid event-related fMRI-task.
Neuroimage (im Druck)
- [118] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
- [119] Springer S.P., and Deutsch G. 1993.
Linkes/Rechtes Gehirn. Funktionelle Asymmetrien.
Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag
- [120] Stippich C., Kapfer D., Hempel E., Borgulya G., Bongers A., Heiland S., and Sartor K. 2000.
Robust localization of the contralateral precentral gyrus in hemiparetic patients using the unimpaired ipsilateral hand: a clinical functional magnetic resonance imaging protocol.
*Neurosci Lett***285**: 155 - 159
- [121] Sturm W., de Simone A., Krause B. J., Specht K., Hesselmann V., Radermacher I., Herzog H., Tellmann L., Muller-Gartner H. W., and Willmes K. 1999.
Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto- parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere.
Neuropsychologia **37**: 797 - 805
- [122] Sturm W., Herrmann M., Wallesch C.W. 1999.
Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie.
Swets & Zeitlinger Publishers, Lisse (NL)
- [123] Talairach J., and Tournoux P. 1988.
Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain.
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York
- [124] Tegeler C., Strother S. C., Anderson J. R., and Kim S. G. 1999.
Reproducibility of BOLD-based functional MRI obtained at 4 T.
Hum Brain Mapp **7**: 267 - 283

- [125] Tervaniemi M., Medvedev S. V., Alho K., Pakhomov S. V., Roudas M. S., Van Zuijen T. L., and Naatanen R. 2000.
Lateralized automatic auditory processing of phonetic versus musical information: a PET study.
Hum Brain Mapp **10**: 74 - 79
- [126] Thesen S., Heid O., Mueller E., and Schad L. R. 2000.
Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI.
Magn Reson Med **44**: 457 - 465
- [127] Thomsen T., Hugdahl K., Ersland L., Barndon R., Lundervold A., Smievoll A.I., Roscher B.E., Sundberg H. 2000.
Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task.
Med Sci Monit **6**: 1186 - 1196
- [128] Thulborn K.R., Carpenter P.A., and Just M.A. 1999.
Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke.
*Stroke***30**: 749 - 754
- [129] C.F.v. Weizsäcker 1963.
Die Verantwortung der Wissenschaft im Atomzeitalter.
Göttingen, Vandenhoeck & Ruprecht
- [130] Werner J. 1997.
Lineare Statistik. Das Allgemeine Lineare Modell.
Weinheim, Psychologie Verlag
- [131] Wexler B. E., Fulbright R. K., Lacadie C. M., Skudlarski P., Kelz M. B., Constable R. T., and Gore J. C. 1997.
An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands.
Magn Reson Imaging **15**: 385 - 396
- [132] Willmes K. 1987.
Beiträge zu Theorie und Anwendung von Permutationstests in der uni- und multivariaten Datenanalyse.
it Unveröffentlichte Dissertation, Universität Trier
- [133] Wise R. J., Scott S. K., Blank S. C., Mummery C. J., Murphy K., and Warburton E. A. 2001.
Separate neural subsystems within "Wernicke's area". *Brain* **124**: 83 - 95
- [134] Worsley K.J. 1994
Local Maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of χ^2 -, F- and t-fields.
*Advances Appl. Prob.***26**: 13 - 42
- [135] Yetkin F.Z., McAuliffe T.L. Cox, R., Houghton V.M. 1996.
Test-retest precision of the functional MR in sensory and motor task activation.
Am. J. Neuroradiol. **17**: 95 - 98

- [136] Zilles K., and Rehkämper G. 1998.
Funktionelle Neuroanatomie.
Springer Verlag, Berlin

Anhang A

Eigene Publikationen

Diese Liste enthält in chronologischer Reihenfolge alle Publikationen und Tagungsbeiträge, die in der Zeit dieser Arbeit entstanden sind. Aus Gründen der Übersichtlichkeit, sind die Beiträge, die für den Inhalt dieser Arbeit relevant waren, auch in der Gesamtliteraturliste enthalten.

1998

Artikel 1998

Jäncke L., **Specht K.**, Mirzazade S., Loose R., Himmelbach M., Lutz K., and Shah N. J. 1998.

A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects.

Neurosci Lett **252**: 37 - 40

Specht K., Herzog H., Hesselmann V., Jäncke L., Krause B.J., Perk Y., Radermacher I., Schmidt P., DeSimone A., Sliwka U., Tellmann L., Willmes K., Huber W. 1998.

Transkortikale Aphasie als Kompensationssyndrom der rechten Hemisphäre? Untersuchung eines Einzelfalls mittels neurolinguistischen und bildgebenden Methoden und Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

In: Beeinträchtigung des Mediums Sprache.

Hielscher, Clarenbach, Elsner, Huber, Simons (Edit.) *Stauffenburg Verlag*

Tagungsbeiträge 1998

Huber W., **Specht K.**, Radermacher I., Posse S., Jäncke L. 1998.

Auditory Perception, Silent Repetition and Naming of Single Words .

Human Brain Mapping Konferenz 1998

1999

Artikel 1999

Jäncke L., **Specht K.**, Mirzazade S., and Peters M. 1999.

The effect of finger-movement speed of the dominant and the subdominant hand on cerebellar activation: A functional magnetic resonance imaging study.

Neuroimage **9**: 497 - 507

Jäncke L., Buchanan T., Lutz K., **Specht K.**, Mirzazade S., and Shah N. J. 1999.

The time course of the BOLD response in the human auditory cortex to acoustic stimuli of different duration.

Brain Res Cogn Brain Res **8**: 117 - 124

Sturm W., de Simone A., Krause B. J., **Specht K.**, Hesselmann V., Radermacher I., Herzog H., Tellmann L., Muller-Gartner H. W., and Willmes K. 1999.
 Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto- parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere.
Neuropsychologia **37**: 797 - 805

Tagungsbeiträge 1999

Buchanan T., Lutz K., Mirzazade S., **Specht K.**, Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 1999.
 Recognition of Emotional Prosody and Verbal Components of Spoken Language: An fMRI Study.
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Jäncke L., Himmelbach M., **Specht K.**, Mirzazade S., Shah N.J., Zilles K. 1999.
 Cortical Networks Involved in the Programming and Execution of Finger Movements: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study .
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Longoni F., Weis S., **Specht K.**, Holtel C., Herzog H., Achten B., Willmes K., Sturm W. 1999.
 Functional reorganisation after training of alertness.
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Lutz K., **Specht K.**, Mirzazade S., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 1999.
 Synchronizing Tapping Movements With Rhythmic and Irregular Visual Pacing Signals.
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Mottaghy F.M., Krause B.J., Shah N.J., Schmidt D., **Specht K.**, Jäncke L., Halsband U., Müller-Gärtner H.W. 1999.
 The Influence of Novelty on Activation Patterns during Episodic Memory Encoding: A Parametric fMRI Study.
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Noesselt T., **Specht K.**, Mirzazade S., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 1999.
 Semantic processing - Its dependence on stimulation rate and response mode .
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Specht K., Holtel C., Weis S., Herzog H., Schmidt D., Mottaghy F.M., Krause B.J., Huber W. 1999.
 The Functional Anatomy of Auditory Lexical Decision and its Plasticity After Left Hemisphere Damage: A PET-study.
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Specht K., Willmes K. 1999.
 SPMd - Another Way to Visualise Activations for Comparisons Across Studies .
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 1999.
 Haemodynamic Responses in the Auditory Cortex to Auditory Stimuli in the Context of Event-Related and Blocked Paradigms.
Human Brain Mapping Konferenz 1999

Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 1999.

Reproducibility of Haemodynamic Responses in the Auditory Cortex in the Context of Event-Related and Blocked-Design Paradigms.

Human Brain Mapping Konferenz 1999

Stöckel C., **Specht K.**, Noesselt T., Jäncke L., Jokeit H. 1999.

Category-specific effects in semantic verbal fluency investigated by fMRI.

Human Brain Mapping Konferenz 1999

Zahn R., Huber W., Erberich S., Kemeny S., **Specht K.**, Krings T., Willmes K., Reith W., Thron A., Schwarz M. 1999.

Recovery of auditory comprehension in a case of acute transcortical-sensory aphasia: an fMRI study.

Human Brain Mapping Konferenz 1999

Zahn R., Huber W., Erberich S., **Specht K.**, Kemeny S., Krings T., Willmes K., Reith W., Thron A., Schwarz M. 1999.

Semantic processing of auditory single words: a fMRI study. *Human Brain Mapping Konferenz 1999*

2000

Artikel 2000

Buchanan T.W., Lutz K., Mirzazade S., **Specht K.**, Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.

Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study.

*Brain Res Cogn Brain Res***9**: 227 - 238

Jäncke L., Loose R., Lutz K., **Specht K.**, Shah N.J. 2000.

Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli.

*Brain Res Cogn Brain Res***10**: 51 - 66

Lutz K., **Specht K.**, Shah N.J., Jäncke L. 2000.

Tapping movements according to regular and irregular visual timing signals investigated with fMRI.

Neuroreport **11**: 1301 - 1306

Tagungsbeiträge 2000

Erberich S.G., **Specht K.**, Willmes K., Kemeny S., Reith W. 2000.

Reliability of Motor, Sensory and Language Paradigms in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).

Neuroimage **11(5)**: 556 *Human Brain Mapping Konferenz 2000*

Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.

Measurement of Reliability in functional MRI using Intra-class-correlation coefficient and scatter-plots.

Neuroimage **11(5)**: 640 *Human Brain Mapping Konferenz 2000*

Specht K., Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.

Comparison of the Reliability in Functional MRI Between Active and Passive tasks .

Neuroimage **11(5)**: 524 *Human Brain Mapping Konferenz 2000*

- Specht K.**, Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Bilateral inferior frontal networks are involved in speech perception processes .
Neuroimage **11(5)**: 292 *Human Brain Mapping Konferenz 2000*
- Specht K.**, Erberich S.G., Willmes K., Kemeny S., Reith W. 2000.
Reliability of 2D Single-Shot, 2D Multi-Shot, and 3D Echo Planar Imaging Sequences
in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).
Neuroimage **11(5)**: 557 *Human Brain Mapping Konferenz 2000*
- Specht K.**, Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Improvement of Reliability in functional MRI.
Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.8 : 827 *ISMRM Konferenz 2000*
- Specht K.**, Shah N.J., Zilles K., Jäncke L. 2000.
Attentional interaction between auditory and visual cortex.
Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.8 : 891 *ISMRM Konferenz 2000*

2001

Tagungsbeiträge 2001

- Reul J., **Specht K.**, Stracke C.P., Scheffler M. 2001.
Clinical use of real-time fMRI in the surgery.
*Neuroimage***13(6)**: 231 *Human Brain Mapping Konferenz 2001*
- Specht K.**, Stracke C.P., Reul J. 2001.
Laterality of auditory perception.
Neuroimage **13(6)**: 942 *Human Brain Mapping Konferenz 2001*
- Specht K.**, Shah N.J., Jäncke L. 2001.
Speech perception and its temporal dynamic.
Neuroimage **13(6)**: 609 *Human Brain Mapping Konferenz 2001*
- Specht K.**, Shah N.J., Jäncke L. 2001.
Attention modulated reproducibility in the visual cortex.
Neuroimage **13(6)**: 363 *Human Brain Mapping Konferenz 2001*

2002

Artikel 2002

- Fernandez G., **Specht K.**, Weis S., Tendolkar I., Reuber M., Fell J., Klaver P., Ruhlmann J., Reul J., Elger C.E. 2002.
Intrasubject Reproducibility of Presurgical Language Lateralization and Mapping Using fMRI *Neurology*: (submitted)
- Specht K.**, Reul J. 2002.
Automatic lateralisation during passive perception of verbal and non-verbal auditory stimuli.
Hum Brain Mapp (submitted)
- Specht K.**, Holtel C., Zahn R., Herzog H., Krause B.J., Mottaghy F., Radermacher I., Schmidt D., Tellmann L., Weis S., K. Willmes, Huber W. Lexical decisions between nonwords, pseudowords and real words.
Neuroreport (submitted)

Specht K., Willmes K., Shah N.J., Jäncke L. 2002.
Assessment of reliability in functional imaging studies.
J. Magn Reson Imaging (submitted)

Specht K., Minnerop M., Abele M., Reul J., Wüllner U., Klockgether T. 2002.
In vivo voxel-based morphometry (VBM) in multiple system atrophy (MSA).
Brain: (submitted)

Tagungsbeiträge 2002

Bartsch A., **Specht K.** 2002.
Scanning for the scanner by auditory autodetection of echo planar images (EPI).
Symposium Neuroradiologicum 2002 : P-090

Ersland L., Andersen E., Thomsen T., **Specht K.**, Roed K., Fauske E., Hagen T., Hugdahl K. 2002.
Automated synchronization of fMRI stimulus presentation and image acquisitions.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Hautzel H., **Specht K.**, Mottaghy F.M., Shah N.J., Müller-Gärtner H.W., Krause B.J. 2002.
Repetition suppression as a result of memory consolidation in episodic memory.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Mottaghy F.M. , Hautzel H., **Specht K.**, Shah N.J., Müller-Gärtner H.W., Krause B.J. 2002.
Stimulus Class Dependency of Brain/Behaviour Relationships in Working Memory.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Neckelmann G.F., **Specht K.**, Smievoll A.I., Lundervold A., Ersland L., Barndon R., Gundersen H., Iversen J., Lund A., Rund B., Hugdahl K. 2002.
Left temporal lobe reduction in grey matter schizophrenia: A MRI voxel-based morphometry study.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Rimol L.M., **Specht K.**, Ersland L., Iversen J., Barndon R., Hugdahl K. 2002.
Quantification of left-right asymmetries in the temporal lobe to speech and non-speech stimuli.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Schnitker R., Grande M., **Specht K.**, Reul J., Sturm W., Huber W., Willmes K. 2002.
Functional networks of auditory selective attention.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Specht K., Reul J. 2002.
Multimodal semantic judgment.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Specht K., Reul J. 2002.
Automatic lateralisation during passive perception of verbal and non-verbal auditory stimuli.
Symposium Neuroradiologicum 2002 : P-091

- Specht K.**, Reul J., Scheffler M. 2001.
Real-time fMRI in the surgery.
Symposium Neuroradiologicum 2002 : P-098
- Specht K.**, Ersland L., Andersen E., Reul J., Thomsen T., Hugdahl K. 2002.
Plug and play fMRI *Symposium Neuroradiologicum 2002* : P-100
- Specht K.**, Minnerop M., Abele M., Reul J., Klockgether T. Multiple system atrophy (MSA) investigated with voxel-based morphometry (VBM) *Symposium Neuroradiologicum 2002* : P-393
- Thomsen T., Ersland L., Barndon R., Iversen J., **Specht K.**, Hugdahl K. 2002.
Differences in Top-down and Bottom-up processing of visual attention.
Human Brain Mapping Konferenz 2002

Anhang B

Gängige Abkürzungen und Fachbegriffe

Allgemeines Lineares Modell: Statistisches Modell, um die Abhängigkeit einer Beobachtungsgröße von mehreren linear verknüpften Einflußgrößen zu beschreiben. Das Modell ist wesentlicher Bestandteil des Auswerteprogramms *SPM*(s.Kap. 2.3).

ANALYZE: Programm zur medizinischen Bildverarbeitung, verwendet ein gleichnamiges Dateiformat, das auch von anderen Programmen vorausgesetzt wird.

Auditorischer Cortex: Cortexgebiet, bestehend aus *H1*, *PTa*, *PT* sowie Teilen des suprioren temporalen Gyrus (STG).

Bild: Bezeichnet beim fMRI einen EPI-Volumendatensatz, bestehend aus mehreren Schichten. Synonyme: *Scan*, *(EPI-)Aufnahmen*, *(EPI-)Volumen*

Broca: Broca Areal, Cortexareal im linken inferioren frontalen Gyrus (BA 44/45)

Brodmann Areal (BA): Bezieht sich auf die von Brodmann durchgeführte Kartierung des Gehirns in 52 verschiedene cortikale Areale (s. Kap. 1.4).

Contrast: Bezeichnet in der Statistik die *Gegenüberstellung* von zwei oder mehr Bedingungen, die auf die Signifikanz ihrer Abweichung von der aufgestellten Hypothese überprüft werden sollen.

Design-Matrix: Begriff aus dem *Allgemeinen Linearen Modell* (s.Kap. 2.3). Sie enthält eine Codierung der durchgeführten Messung. Wird in *SPM* zusätzlich bildlich dargestellt.

EPI: Echo-Planar-Imaging: Schnelle MR-Sequenz, die es erlaubt, innerhalb von 2-3 Sekunden einen Volumendatensatz vom gesamten Gehirn aufzunehmen. Eine fMRI-Studie besteht aus vielen EPI-Aufnahmen (s. auch *Bild*).

F-Test: s. Signifikanztest

FOV: Field of View: Aufnahmebereich des Gerätes

GFi: Gyrus frontalis inferior

GFm: Gyrus frontalis medius

GOi: Gyrus occipitalis inferior

GTm: Gyrus temporalis medius

GTS: Gyrus temporalis superior

GTT: Gyrus temporalis transversus (s. auch *H1*, und auditorischer Cortex)

H1: Heschelscher Gyrus (Gyrus temporalis transversus (GTT))

HRF: **H**emodynamic **R**esponse **F**unction. Sie beschreibt den (erwarteten) Signalverlauf des BOLD-Signales

ICC: Intraclass Correlation Coefficient: Varianzanalytisches Maß zur Bestimmung des Verhältnisses der Variabilität innerhalb und zwischen den untersuchten Personen (s.Kap. 2.4.2).

ISI: Inter-Stimulus-Intervall, Zeitabstand zwischen zwei gleichen oder verschiedenen Stimuli.

LPI: Lobulus parietalis inferior

MR(T): Abkürzung für **M**agnet **R**esonanz **T**omograph. Weitere gängige Bezeichnungen sind "Kernspin (-Tomograph)" oder "(MR-)Scanner.

PT: Planum temporale (PTa: anteriorer Teil, PTP: posteriorer Teil)

p-Wert: Maß für die Signifikanz einer statistischen Analyse. p- und z-Wert enthalten die gleiche Information, je kleiner der p-Wert, desto signifikanter ist ein Ergebnis, desto größer ist der z-Wert. Einem p-Wert von 1% entspricht ein z-Wert von 2.33 (s. Kap. 2.3).

p_{corr}: korrigierter p-Wert, der berücksichtigt, dass bei vielen einzelnen, Signifikanztests die Wahrscheinlichkeit für mindestens eine Fehlentscheidung zunimmt (s. Kap. 2.3).

Paradigma: Aufgabenstellung an den Patienten oder Probanden während einer Aufnahme

Scan: Synonym für eine *EPI*-Aufnahme (s. auch *Bild*)

Scanner: Synonym für den MR-Tomographen, auch MR-Scanner genannt.

Scatterplot: Auftragung von zwei Datenvektoren gegeneinander, Korrelationsanalyse (s. Kap, 2.4.3).

Session: Eine fMRI-Studie setzt sich aus einer oder mehreren *Sessions* zusammen. Eine Session bezeichnet dabei die Einheit, die durch die kontinuierliche, unterbrechungsfreie Aufnahme von EPI-Volumen gebildet wird. Während dieser Zeit wird mit einem festen Zeitintervall (s. TR-Zeit) gemessen und der Proband führt die besprochenen Aufgaben durch.

Signifikanztest: Test, um eine aufgestellte Hypothese anhand der Beobachtungsgrößen zu überprüfen. (s. Kap. 2.3).

SOA: Stimulus Onset Asynchrony: zeitlicher Abstand zwischen den Stimuli gleichen Typs.

SPM: Statistical Parametric Mapping

Softwarepaket zur statistischen Auswertung von PET- und fMR- Gehirnaufnahmen. Setzt das ANALYZE-Format voraus. Benutzt für die Auswertung das *Allgemeine Linear Modell* (s. Kap. 2.3).

STs: Sulcus temporalis superior

t-Test: s. Signifikanztest

TR-Zeit: In der MR-Bildgebung ist dies die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen. In der fMRI-Bildgebung ist dies die Zeit, die für die Aufnahme eines EPI-Volumens benötigt wird plus der Zeit, bis zur Aufnahme des nächsten EPI-Volumens.

V1 / V2: primär visueller Cortex

Voxel: Kleinster Bildpunkt einer tomographischen Aufnahme. Jeder Bildpunkt einer tomographischen Aufnahme enthält Informationen aus einem dreidimensionalen Volumen, im Gegensatz zu einem *Pixel* bei einem 2D-Bild, das nur eine Fläche repräsentiert.

z-Wert: Maß für die Signifikanz einer statistischen Analyse. p- und z-Wert enthalten die gleiche Information, je größer der z-Wert, desto signifikanter ist ein Ergebnis, desto kleiner ist der p-Wert. Im Gegensatz zum t- und F-Wert ist z unabhängig von den Freiheitsgraden (s. Kap. 2.4.3).

Anhang C

Fragebogen

Den auf der folgenden Seite abgebildeten Fragebogen hatte jeder Proband auszufüllen. Mit diesem Fragebogen sollte primär die Händigkeit festgestellt werden. Ferner wurden zusätzlich Motivationsdaten aufgenommen, die (unabhängig von dieser Arbeit) später für eine Analyse zur psycho-physiologischen Interaktion dienen werden. Bei einer solchen Analyse wird die Abhängigkeit der Aktivierungsstärke (physiologisches Signal) von psychologischen Parametern untersucht.

FRAGEBOGEN

Name _____ Vorname _____

Geschlecht _____

Geburtsdatum _____

Untersuchungsdatum _____

Probandennummer _____

Probandencode _____

Geben Sie bitte an, wie Sie sich **im Moment** fühlen

| | trifft mit Sicherheit zu | trifft zu | weis nicht zu | trifft nicht zu | Sicherheit nicht zu |
|---------------------|--------------------------|-----------|---------------|-----------------|---------------------|
| müde | | | | | |
| froh | | | | | |
| interessiert | | | | | |
| verärgert | | | | | |
| benommen | | | | | |
| traurig | | | | | |
| angeekelt | | | | | |
| ängstlich | | | | | |
| aktiviert | | | | | |
| unternehmungslustig | | | | | |

Geben Sie bitte an, wie Sie sich **im allgemeinen** fühlen

| | trifft mit Sicherheit zu | trifft zu | weis nicht zu | trifft nicht zu | Sicherheit nicht zu |
|--------------|--------------------------|-----------|---------------|-----------------|---------------------|
| müde | | | | | |
| froh | | | | | |
| interessiert | | | | | |
| verärgert | | | | | |
| benommen | | | | | |
| traurig | | | | | |
| angeekelt | | | | | |
| ängstlich | | | | | |

Händigkeitstest

Familiäre Links-Händigkeit ja nein

Sind Sie zum Rechtsschreiben erzogen worden? ja nein

Wenn ja warum? _____

Sonstiges: _____

ANNETT

Bitte beantworten Sie, mit welcher Hand Sie ...

| | links | rechts |
|--|-------|--------|
| 1. eine Brief schreiben | | |
| 2. einen Ball aufs Ziel werfen | | |
| 3. einen Tennisschläger halten | | |
| 4. ein Streichholz beim Anzünden halten | | |
| 5. einen Hammer halten | | |
| 6. eine Zahnbürste benutzen | | |
| 7. einen Faden durch ein Nadelohr führen | | |
| 8. einen Besenstiel beim Fegen oben anfassen | | |
| 10. Spielkarten ausstellen | | |
| 11. einen Scharfkegel oben anfassen | | |
| 12. den Deckel einer Dose abschrauben | | |

Klassifikation: _____

BRYDEN

| immer links | meistens links | mit beiden Händen gleich | meistens mit rechts | immer mit rechts |
|--|----------------|--------------------------|---------------------|------------------|
| L | B | B | R | R |
| 1. Mit welcher Hand schreiben Sie Ihren Namen? | | | | |
| 2. Mit welcher Hand machen Sie ein Bild? | | | | |
| 3. Mit welcher Hand benutzen Sie eine Zahnbürste? | | | | |
| 4. Mit welcher Hand werfen Sie einen Ball? | | | | |
| 5. Mit welcher Hand halten Sie eine Schere? | | | | |
| 6. Mit welcher Hand werfen Sie einen Dart-Pfeil? | | | | |
| 7. Mit welcher Hand halten Sie die Nadel beim Nähen? | | | | |
| 8. Mit welcher Hand werfen Sie einen Speer? | | | | |

Score: _____

Musikalität:

Spielen oder spielen Sie ein Instrument? ja nein

Wenn ja, welches und wie lange? _____

Abbildung C.1: Fragebogen an die Probanden. Neben der Händigkeit sollten wurden auch Motivationsdaten erhoben, die für einen spätere Analyse zur Psycho-Physiologischen Interaktion dienen werden.

Anhang D

Matlab-Skripte

| | | | |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| VOI2ascii.m | pic99_effekt.m | pic99_results_ui.m | promo_roi_mat.m |
| aff_mni2tal.m | pic99_effekt_displ.m | pic99_roi_edit.m | promo_zeit.m |
| bild_pc.m | pic99_effekt_displ_alt.m | pic99_roi_tool.m | psycho.m |
| coloreffekt.m | pic99_effekt_ui.m | pic99_scan_aver.m | psycho_silben.m |
| disp_analyze_dos.m | pic99_estimate.m | pic99_scatter.m | rand_schach.m |
| display_slices.m | pic99_extra.m | pic99_scatter_2.m | realign_nc_bch.m |
| epoch_mean.m | pic99_get_cont.m | pic99_scatter_old.m | realign_sem_epi.m |
| ernst.m | pic99_icc.m | pic99_signal_icc.m | render_view.m |
| event_vis_ana.m | pic99_icc_displ.m | pic99_slice_timing.m | reslice.m |
| event_vis_block_ana.m | pic99_icc_result.m | pic99_smooth_ui.m | roi_explorer.m |
| event_vis_block_sig_ana.m | pic99_icc_rois.m | pic99_sun_pc_convert.m | roi_explorer_old.m |
| event_vis_sig_ana.m | pic99_icc_rois2.m | pic99_svd.m | roi_nachana.m |
| fisher_z.m | pic99_icc_split.m | pic99_t_overlap.m | saveti.m |
| fittet_response.m | pic99_input.m | pic99_t_overlap_ui.m | scatter_analyse.m |
| glm_sem_epi.m | pic99_lesion.m | pic99_t_rois.m | scatter_analyse_ascii.m |
| herz_aliased.m | pic99_liste.txt | pic99_time.m | scatter_analyse_extern.m |
| icc.m | pic99_m_slice.m | pic99_time_aver.m | show_image.m |
| icc_ana_ui.m | pic99_matrix_icc.m | pic99_time_ui.m | skalar.m |
| icc_funk.m | pic99_mean_korr_mat.m | pic99_timecourse.m | slice_overlay.m |
| icc_mat.m | pic99_mean_time.m | pic99_xbrain_ui.m | smooth_sem_epi.m |
| icc_test.m | pic99_mean_time_new.m | pic99_zeit_roi_ana.m | split2_display.m |
| icc_verteilung.m | pic99_mean_ui.m | pic99_zeit_snr.m | spm_Deformations.m |
| korr_verteil.m | pic99_mip.m | pic99_zeitanalyse.m | spm_defaults.m |
| linspace.m | pic99_mip_image.m | pic99b.m | spm_flip.m |
| load_ui.m | pic99_mip_roi.m | pic_get_cont.m | spm_graph.m |
| m_slice.m | pic99_mni2tal.m | pic_mip.m | spm_mip.m |
| main_batch.m | pic99_nc_pat.m | pic_mkdir.m | spm_movie.m |
| mcb_bch.m | pic99_nur_list.m | pic_project_effekt.m | spm_regions.m |
| meanF.m | pic99_promo_ui.m | pic_projections.m | spm_regions_old.m |
| mni2tal.m | pic99_rausch_ana.m | pic_slice_timing_ui.m | spm_resize.m |
| norm_sem_epi.m | pic99_realign_ana.m | pic_smooth_ui.m | spm_smooth_ui.m |
| pic99.m | pic99_realign_para.m | picus_rois.m | spm_sn3d.m |
| pic99_adj_time.m | pic99_regions.m | picus_rois.mat | stoch2erts.m |
| pic99_animate.m | pic99_rename.m | picus_rois_original.mat | write_testicc.m |
| pic99_animate_displ_alt.m | pic99_render.m | picus_t_rois.m | zahlen_para.m |
| pic99_change_mip.m | pic99_reorient.m | promo_icc.m | zeitreihe_silben_vis.m |
| pic99_diff_mask.m | pic99_results_rois.m | promo_roi_icc.m | |

Tabelle D.1: Liste der Matlab-Skripte, die zur Auswertung der Daten erstellt bzw. modifiziert wurden. Alle Skripte sind so aufgebaut, dass sie von der modifizierten SPM-Oberfläche aus benutzt werden können.

Lebenslauf

| | |
|---------------------|--|
| Name | Karsten Specht |
| geboren | 20. November 1969 in Remscheid |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Familienstand | ledig |
| <u>Schulbildung</u> | |
| 1976 - 1980 | Grundschule am Stadtpark, Remscheid |
| 1980 - 1989 | Gertrud-Bäumer Gymnasium, Remscheid |
| <u>Wehrdienst</u> | |
| 06/1989 - 08/1990 | Instandsetzungsausbildungskompanie 6/6, Hamburg und Fernmeldebataillon 610, Rendsburg |
| <u>Studium</u> | |
| 1990 - 1997 | Diplomstudiengang Physik an RWTH-Aachen |
| 1995 - 1997 | Diplomarbeit am Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich: "Optimierung der Datenaufnahme bei Positronen-Emissions-Tomographie Untersuchungen", Monte-Carlo Simulationen von PET-Aufnahmen |
| 1999 - 2002 | Promotionsstudium an der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg |
| <u>Tätigkeiten</u> | |
| 10/1995 - 09/1998 | Lehr- und Forschungsgebiet Neurolinguistik, RWTH-Aachen (Prof. Huber, Prof. Willmes, Prof. Sturm), Drittmittelprojekt in Kooperation mit dem Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich: "Aktivierungsuntersuchungen zur funktionellen Rückbildung von Störungen der Aufmerksamkeit und der Sprache"; PET-Untersuchungen von Probanden und Patienten |
| 09/1997 - 06/2000 | Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich, fMRI-Arbeitsgruppe von Prof. Jäncke |
| 10/1999 - 06/2000 | Institut für Allgemeine Psychologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg |
| 07 - 10/2000 | Neuroradiologie, RWTH-Aachen |
| seit 11/2000 | Medizin Center Bonn, Arbeitsgruppe Neurowissenschaft |
| 10/2001 - 12/2001 | Gastwissenschaftler am Institut für biologische und medizinische Psychologie der Universität Bergen, Norwegen |