MAX PLANCK INSTITUTE FOR HUMAN COGNITIVE AND BRAIN SCIENCES LEIPZIG

Karsten Müller: Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale. Leipzig: Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, 2006 (MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences; 67)

Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale

Der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereichte

H A B I L I T A T I O N S S C H R I F T

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor habilitatus

(Dr. habil.)

vorgelegt

von Dr. rer. nat. Karsten Müller,

geboren am 15.01.1969 in Leipzig

Datum des Verleihungsbeschlusses:

21. Februar 2006

Gutachter:

Prof. Dr. Jürgen Meixensberger, Universität Leipzig

Prof. Dr. Stefan Pollmann, Universität Magdeburg

Prof. Dr. Walter Schempp, Universität Siegen

Datum der Eröffnung des Habilitationsverfahrens:

21. Juni 2005

Datum der Verteidigung:

1. Dezember 2005

Datum der öffentlichen Probevorlesung:

9. Februar 2006

Datum des Verleihungsbeschlusses:

21. Februar 2006

Bibliographische Beschreibung

Karsten Müller, *Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale*

106 Seiten, 28 Abbildungen, 92 bibliographische Referenzen

In der vorliegenden Habilitationsschrift wird eine neue Methode zur Untersuchung funktioneller Konnektivitäten im menschlichen Gehirn präsentiert. Hierbei werden Zeitreihen des Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Signals (BOLD) untersucht. Im Gegensatz zu Korrelationsmethoden bietet der in dieser Arbeit dargestellte Ansatz die Möglichkeit, bei der Erforschung funktioneller Konnektivitäten die zeitliche Variabilität des BOLD-Signals verschiedener Hirnregionen zu berücksichtigen. Mittels Spektral- und Waveletanalyse werden bivariate Ähnlichkeitsmaße konstruiert, welche die Beziehungen zwischen Zeitreihen des BOLD-Signals verschiedener Hirnareale charakterisieren. Diese Maße können insbesondere verwendet werden, um spezielle Konnektivitäts-Karten auf der Basis des BOLD-Signals zu erstellen. Überdies gestatten Spektral- und Waveletanalyse auch die Konstruktion von bivariaten Maßen zur Beschreibung der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals. Derartige Latenzmaße werden anhand von Beispielen illustriert, wobei Vor- und Nachteile der Anwendung solcher Maße auf BOLD-Zeitreihen diskutiert werden.

Der beschriebene Ansatz bietet neue Möglichkeiten, grundlegende Eigenschaften des BOLD-Signals zu erforschen. Hierzu wird eine Eigenschaft des BOLD-Signals präsentiert, die durch die Anwendung spezieller Spektralmaße entdeckt wurde – eine enge Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und BOLD-Latenz. Diese Kopplung kann sowohl mit Spektralmaßen als auch mit herkömmlichen Mittelungsmethoden nachgewiesen werden. Um zu zeigen, dass es sich wirklich um eine Eigenschaft des BOLD-Signals handelt, werden verschiedene Parameter bei der Akquisition der BOLD-Daten variiert.

Danksagung

Viele Personen haben auf unterschiedliche Weise durch ihre tatkräftige Unterstützung am Enstehen dieser Arbeit mitgewirkt.

Mein größter Dank gebührt Herrn Professor Dr. D. Yves von Cramon für die kontinuierliche Unterstützung und Förderung. Durch die Vielzahl konstruktiver Anregungen und Diskussionen wurde mir geholfen, eigene Ideen zu entwickeln und diese Arbeit zu erstellen. Ausdrücklich möchte ich auch Frau Dr. Gabriele Lohmann für die interessante und erfolgreiche Zusammenarbeit in den letzten Jahren danken. Ebenso bedanke ich mich bei meiner Kollegin Dr. Jane Neumann für die vielen wertvollen Gespräche, die immer wieder neue Anregungen für meine weitere Arbeit hervorbrachten.

Darüber hinaus danke ich allen Kollegen des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig für ihre vielfältige Unterstützung. Insbesondere bedanke ich mich herzlichst bei Dr. Alfred Anwander, Stefan Bohn, Dr. Christian Fiebach, Tom Fritz, Maren Grigutsch, Dr. Stefan Heim, Dr. Margret Hund-Georgiadis, Dr. Stefan Koelsch, Dr. Toralf Mildner, Dr. Harald Moeller, Prof. Dr. Stefan Pollmann, Dr. Christoph Preul, Dr. Matthias Schroeter, Dr. Ricarda Schubotz und Dr. Stefan Zysset, die mir immer mit fachkundigem Rat zur Seite standen und hierdurch zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ein spezieller Dank gilt Herrn Professor Dr. Bernd Kirstein sowie Herrn Professor Dr. Bernd Fritzsche vom Mathematischen Institut der Universität Leipzig. Sie zeigten mir, wie interessant und spannend die Welt der Mathematik sein kann. Schließlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mich immer bedingungslos auf meinem Weg unterstützt haben.

Vorwort

Dem Gehirn beim Denken zuschauen – eine faszinierende Idee. Die Entdeckung von OGAWA et al. [1987] macht es möglich, beim Menschen die Änderungen des Sauerstoffgehaltes im Blut "live" zu beobachten und hierdurch Rückschlüsse auf neuronale Prozesse im menschlichen Gehirn zu ziehen. Durch die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie wird das so genannte "blood oxygenation level-dependent signal" (oder kurz BOLD-Signal) gemessen, das auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des sauerstoffreichen bzw. sauerstoffarmen Blutes beruht. Eine gesteigerte Aktivität von Nervenzellen führt letztlich zu einem erhöhten BOLD-Signal in den entsprechenden Regionen und kann durch verschiedene statistische Verfahren in parametrischen Karten dargestellt werden. Überdies bietet das BOLD-Signal ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei vielen Studien das BOLD-Signal zur Erforschung der Funktion des menschlichen Gehirns verwendet wird.

Da man davon ausgeht, dass den meisten Hirnfunktionen komplexe Netzwerke zu Grunde liegen, beschäftigen sich viele Studien mit der Entdeckung und Erforschung solcher Netzwerkstrukturen. Hierbei greift man immer wieder auf die Korrelation zurück, um die Ähnlichkeit des BOLD-Signals zwischen verschiedenen Hirnregionen zu bewerten. Ist die Korrelation zwischen zwei Arealen hoch, besteht ein Hinweis darauf, dass beide Areale zu einem Netzwerk gehören könnten. Umgekehrt würde man bei einer geringen Korrelation vermuten, dass die entsprechenden Hirnareale eher weniger miteinander gekoppelt sind. Doch ist die Korrelation von BOLD-Zeitreihen wirklich geeignet, um funktionelle Netzwerke im menschlichen Gehirn zu erforschen? Die Korrelation muss als problematisch angesehen werden, wenn die beobachteten Zeitreihen nicht synchron, d.h. gegeneinander auf der Zeitachse verschoben sind. Bei einer solchen Verschiebung kann

die Korrelation selbst bei ähnlichen Zeitreihen einen sehr geringen Wert liefern. Man stelle sich hierbei zwei identische Sinuskurven vor, die auf der x-Achse um $\pi/2$ gegeneinander verschoben sind. Die Korrelation ist 0. Bei den BOLD-Zeitreihen des menschlichen Gehirns tritt in ähnlicher Weise eine solche zeitliche Verschiebung auf. Die einzelnen Hirnareale besitzen sozusagen ein unterschiedliches "Timing" für die BOLD-Antwort. Die zeitliche Variabilität des BOLD-Signals kann zwischen verschiedenen Hirnarealen mehrere Sekunden betragen. In diesem Fall wäre die Korrelation zwischen den BOLD-Zeitreihen ziemlich klein, selbst wenn diese BOLD-Zeitreihen eine sehr ähnliche Form besitzen. Die Korrelation ist also wegen des unterschiedlichen zeitlichen Verhaltens des BOLD-Signals zur Untersuchung funktioneller Konnektivitäten wenig geeignet.

Für die Untersuchung funktioneller Netzwerke würde man sich ein Maß wünschen, das die Ähnlichkeit zwischen BOLD-Zeitreihen unabhängig von deren zeitlicher Verschiebung bewertet. Ein solches Maß sollte also für zwei sehr ähnliche BOLD-Kurven immer einen hohen Wert liefern, auch wenn diese beiden Kurven eine starke Verschiebung gegeneinander aufweisen. Die vorliegende Arbeit präsentiert ein solches Maß und zeigt, wie man dieses Maß mathematisch am geschicktesten aus den beobachteten BOLD-Daten bestimmen kann. Der in dieser Arbeit präsentierte Ansatz stellt zusätzlich ein weiteres Maß für die zeitliche Verschiebung zwischen BOLD-Zeitreihen bereit. Hierdurch ist es möglich, neben der Untersuchung funktioneller Konnektivitäten auch das zeitlich unterschiedliche Verhalten des BOLD-Signals zu bestimmen und somit die zeitliche Dynamik funktioneller Konnektivitäten zu erforschen. Überdies könnten die in dieser Arbeit präsentierten Maße auch zur Erforschung grundlegender Eigenschaften der BOLD-Antwort verwendet werden, was letztendlich eine Bedeutung für viele funktionelle Studien hätte.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie **11**

2.1 Magnetisierung und Relaxation 12

2.2 Schichtselektion und räumliche Kodierung 15

2.3 Spinecho-Sequenz und resultierender Bildkontrast 17

2.4 Gradientenecho-Sequenz 20

2.5 Hybrid-Sequenzen und Echo-Planar-Verfahren 21

2.6 Der BOLD-Kontrast 22

3 Entstehung und Eigenschaften des BOLD-Signals **25**

3.1 Kopplung zwischen Blutfluss und Metabolismus 26

3.2 Zusammensetzung des BOLD-Signals 28

3.3 Neuronale Aktivität und BOLD-Signal 30

4 Erfassung und Auswertung von BOLD-Zeitreihen **33**

4.1 Durchführung eines fMRT-Experiments 34

4.2 Eigenschaften und Vorverarbeitung der Rohdaten 35

4.3 Statistische Analyse von BOLD-Zeitreihen 38

4.4 Die statistische parametrische Karte 41

4.5 Räumliche Filterung von BOLD-Aufnahmen 43

5 Multivariate Spektralanalyse von BOLD-Zeitreihen **45**

5.1 Spektraltheorie schwach stationärer Prozesse 46

5.2 Schätzung spektraler Parameter 48
5.3 Kohärenz und Phase des BOLD-Signals 52

6 Wavelet-Kohärenz-Phase des BOLD-Signals 59
6.1 Bestimmung bivariater Wavelet-Maße 60
6.2 Anwendung der Wavelet-Kohärenz-Phase 63
6.3 Betrachtungen zur zeitlichen Variabilität 67

7 Kopplung zwischen BOLD-Intensität und Latenz 71
7.1 Diffusionsgewichtetes BOLD-Signal 72
7.2 Einfluss der Stimuluslänge 75
7.3 Phase und Time-to-Peak als Maß für die Latenz 76
7.4 Ursachen der BOLD-Signalstärke-Latenz-Kopplung 79

8 Zusammenfassung 83

Literaturverzeichnis 87

Glossar 97

Erklärung 107

Lebenslauf 108

Thesen der Habilitationsschrift 113

Abbildungsverzeichnis

2.1 Einfluss eines äußeren Magnetfelds auf den Spin von Wasserstoffkernen . 13
2.2 Freier Induktionszerfall des induzierten Resonanzsignals 14
2.3 Rekonstruktion des MR-Bildes aus dem Signal des k-Raums 17
2.4 Unterschiedliche Bildkontraste (Wichtungen) von MR-Aufnahmen 19

3.1 Darstellung der Zusammensetzung des BOLD-Signals 29

4.1 BOLD-Zeitreihe von einer aktivierten bzw. nicht aktivierten Hirnregion . 35
4.2 Korrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeiten verschiedener Schichten 37
4.3 Basislinien-Korrektur durch Anwendung eines Hochpassfilters 38
4.4 Statistische Auswertung von zwei verschiedenen BOLD-Zeitreihen 41
4.5 Statistische parametrische Karte von BOLD-Zeitreihen 42
4.6 Anwendung verschiedener räumlicher Filter auf BOLD-Aktivierungskarten 44

5.1 Kreuz-Kovarianzfolge von schwach stationären Prozessen 49
5.2 Kreuz-Spektraldichten verschiedener BOLD-Zeitreihen 50
5.3 Bestimmung einer Referenz-Zeitreihe durch kohärente Voxel 54
5.4 Spektral-parametrische Kohärenz-Karten des BOLD-Signals 55
5.5 Karten zur Darstellung der mittleren Phasenverschiebung des BOLD-Signals 56

6.1 Erzeugte Waveletfunktionen des Morlet-Mutterwavelets 62
6.2 Wavelet-Spektren des BOLD-Signals für aktivierte Hirnareale 65
6.3 Wavelet-Kohärenz-Phase des BOLD-Signals zwischen Hirnarealen 66
6.4 Mittlere Wavelet-Kohärenz-Phase und spektraler Phasenversatz 68

6.5 Korrelation zwischen Phasen aus Wavelet- und Spektraltheorie 69
6.6 Korrelation zwischen Amplitude und Varianz der Wavelet-Kohärenz-Phase 70

7.1 Einfluss der Diffusionswichtung auf die Phase bei 30 s Stimulation 73
7.2 Einfluss der Diffusionswichtung auf die Phase bei 6 s Stimulation 74
7.3 Einfluss der Diffusionswichtung auf die Signalstärke-Phase-Kopplung . . 75
7.4 Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Phase 77
7.5 Korrelation von BOLD-Signalstärke und Phase bei 15 s Stimulation . . . 78
7.6 Zusammenhang zwischen BOLD-Time-to-Peak und Phase 80

Kapitel 1

Einleitung

Die Wurzeln der Hirnforschung sind in der griechischen Antike im 6. Jahrhundert v. Ch. begründet. Bereits in dieser Zeit vermutete man, dass das Gehirn für Wahrnehmungsverarbeitung, für Gedächtnis, Fantasie und Wissen zuständig ist. Alkmaion von Kroton und Diogenes von Apollonia liefern detaillierte Beschreibungen des Gehirns, die aus Obduktionen stammen müssen (OESER [2002]). Bekannt aus dieser Zeit sind auch die unterschiedlichen Anschauungen von Platon und Aristoteles über den Sitz von Bewusstsein und Seele. Hieraus enstand ein Jahrhunderte lang andauernder Streit, ob Hirn oder Herz den menschlichen Geist beherbergt. Erst mit der Begründung der neuzeitlichen Anatomie im 16. Jahrhundert erkannte man, dass das Herz ein zwar kräftiger, aber sehr einfach strukturierter Muskel ist. Das Gehirn entpuppte sich hingegen als ein kompliziert aufgebautes Organ mit sehr unterschiedlichen Komponenten und mannigfaltigen Strukturen. Allerdings verneinte noch René Descartes die Beteiligung des Gehirns an geistigen Leistungen des Menschen, während sein Zeitgenosse Thomas Willis das Denken bereits dem Gehirn zuordnete. In der Folgezeit - besonders im 19. Jahrhundert - kam es unter der Bezeichung Phrenologie zu zahlreichen Versuchen, die Form von Gehirn, Schädel und Gesicht mit geistigen und charakterlichen Eigenschaften zu verknüpfen. Die Phrenologie wurde vielfach politisch missbraucht, wobei einige Darstellungen ins Pseudowissenschaftliche abglitten. Einen gewaltigen Fortschritt erbrachte die im 19. Jahrhundert ebenfalls aufkommende Methode, das Verhalten von Patienten mit Schlaganfällen, Tumoren oder sonstigen Hirnschädigungen zu studieren, um hierdurch Rückschlüsse auf die

Funktion einzelner Hirnareale ziehen zu können. Zum Beispiel berichtet im Jahre 1861 der französische Neurologe Paul Broca von einem Patienten, der nach einem Schlaganfall zwar noch einfache Sätze verstand, aber selbst nicht mehr als die Silbe “tan-tan” äußern konnte. Nach dem Tode des Patienten fand Broca eine schwere Schädigung in der linken Hirnhälfte in Arealen, die nach heutigem Kenntnisstand an der Sprachproduktion beteiligt sind. Einige Jahre später entdeckte der Neurologe Carl Wernicke auf ähnliche Weise eine Hirnregion, die für das Verstehen von Sprache große Bedeutung hat. Bis zum heutigen Tage liefern Läsionsstudien auf die gleiche Weise wertvolle Erkenntnisse über Aufbau und Funktion des menschlichen Gehirns.

Den Beginn der so genannten bildgebenden Verfahren markiert das Jahr 1896, in dem Wilhelm Conrad Röntgen seine revolutionäre Entdeckung dem deutschen Kaiser Wilhelm II. in Berlin vorstellte. Obwohl zu Beginn nur Knochen dargestellt werden konnten, wurden später durch den Einsatz verschiedener Kontrastmittel Strukturen des Gehirns abgebildet und sogar Tumoren diagnostiziert. Ein epochaler Fortschritt kam jedoch erst mit der Entwicklung der Röntgen-Computertomographie (CT) in den frühen siebziger Jahren durch Godfrey Newbold Hounsfield. Durch die aufkommende Computertechnik war es möglich, aus dem von vielen empfindlichen Strahlendetektoren aufgenommenen Signal sekundenschnell ein Schichtbild zu erstellen. Die CT brachte einen enormen klinischen Fortschritt mit sich, denn Hirntumoren, Atrophien und Infarkte ließen sich in den CT-Aufnahmen gut unterscheiden. Parallel zur Entwicklung der CT-Technik entstand Anfang der siebziger Jahre ein alternatives bildgebendes Verfahren auf dem Prinzip der Magnetresonanz (MR), das im Jahre 1946 Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig voneinander entdeckt hatten. Inspiriert durch die ersten CT-Bilder kam Paul Lauterbur 1973 auf die Idee, zweidimensionale Schnittbilder auf der Basis dieses Magnetresonanzprinzips aufzunehmen. Paul Lauterbur gilt somit als Begründer der (strukturellen) Magnetresonanztomographie (MRT). Die rasante Entwicklung der MR-Technik führte zu immer besseren Bildern bei immer kürzeren Aufnahmezeiten. Eine Entdeckung von OGAWA et al. [1987] verlieh der Erforschung der Funktion des menschlichen Gehirns einen entscheidenden Auftrieb. Fortan sollte es möglich sein, nicht nur den Aufbau, sondern auch die Funktion des menschlichen Gehirns abzubilden. Auf Grund von unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des oxygenierten bzw. deoxygenierten Hämoglobins konnte man das Blut als endogenes Kontrastmittel verwenden und hierdurch MR-Bilder mit unterschiedlicher

Blutoxygenierung gewinnen. Der Effekt dieser unterschiedlichen Blutoxygenierung wurde BOLD-Effekt genannt, wobei BOLD für “blood oxygenation level-dependent” steht. Die Entdeckung des BOLD-Effekts markiert den Beginn der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wobei das BOLD-Signal beim Menschen zuerst im primären visuellen Kortex gemessen werden konnte (KWONG et al. [1992]). In den letzten Jahren wurde die BOLD-Methode nach und nach verfeinert, so dass die verschiedensten Hirnareale mit unterschiedlichen Fragestellungen erforscht werden konnten. Der Zusammenhang zwischen BOLD-Signal und neuronaler Aktivität kann jedoch bis heute nicht genau erklärt werden. Dass ein solcher Zusammenhang existiert, resultiert aus der Tatsache, dass bei gesteigerter neuronaler Aktivität ein erhöhter Metabolismus zur Verarbeitung der freigesetzten Neurotransmitter sowie zur Aufrechterhaltung des ionischen Gefälles der Nervenzellen besteht (MAGISTRETTI und PELLERIN [1996]). Auf Grund dieses erhöhten Metabolismus kommt es zu einer Erhöhung von Blutfluss und Blutvolumen, um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken (MALONEK und GRINVALD [1996]). Die BOLD-Antwort hängt hierbei in komplexer Weise von Blutfluss, Blutvolumen und metabolischem Sauerstoffverbrauch ab. Zur Beschreibung dieses Zusammenhangs lieferten BUXTON et al. [1998] ein kompliziertes mathematisches BOLD-Modell, welches den venösen Teil des Blutversorgungssystems als dehnbaren Ballon betrachtet. Das BOLD-Signal hat sich in den neunziger Jahren bei kognitiven fMRT-Experimenten durchgesetzt, denn BOLD besitzt ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und kann mit schnellen MR-Techniken nahezu in Echtzeit aufgenommen werden. Durch die schnelle Akquisition vieler BOLD-Aufnahmen entsteht für jeden Bildpunkt (auch Voxel genannt) eine BOLD-Zeitreihe.

Schon bei den ersten Untersuchungen zur Funktion des menschlichen Gehirns erkannte man, dass nicht einzelne Hirnareale, sondern komplexe neuronale Netzwerke an der Bewältigung von Aufgabenstellungen mitarbeiten. Ziel von vielen fMRT-Studien ist seither die Erforschung solcher Netzwerke unter Verwendung spezieller Stimulationsparadigmen. Hierbei wird die Stimulation oft derart gewählt, dass spezielle kognitive Prozesse untersucht werden können. Für die Untersuchung von Netzwerkstrukturen und ihrer Dynamik wurde von FRISTON [1995] der Begriff der funktionellen und effektiven Konnektivität geprägt. Während die funktionelle Konnektivität über die Ähnlichkeit, d.h. über die ungerichtete Korrelationsstruktur von BOLD-Zeitreihen definiert wird,

beschreibt die effektive Konnektivität den gerichteten Einfluss zwischen verschiedenen Hirnarealen (FRACKOWIAK et al. [2003]). Für die Erforschung von funktionellen und effektiven Konnektivitäten entstanden in den letzten Jahren eine Vielzahl von Arbeiten mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen. Große Aufmerksamkeit erregte die von BÜCHEL und FRISTON [1997] entwickelte Methode unter Anwendung von Strukturgleichungsmodellen. Bei diesem Zugang werden Parameter durch die gemeinsame Betrachtung der Kovarianzstruktur der Daten und eines vorgegebenen Modells bestimmt. Aber gerade in der Vorgabe eines solchen Modells liegt der Schwachpunkt der Methode, denn um ein spezielles Netzwerk angeben zu können, sind entsprechende Vorkenntnisse nötig. Völlig unbekannte Zusammenhänge zwischen Hirnarealen können mit diesem Ansatz nicht entdeckt werden. Trotzdem wurden Strukturgleichungsmodelle in zahlreichen Studien für die Untersuchung unterschiedlichster Netzwerke benutzt (zum Beispiel in FLETCHER et al. [1999], TONI et al. [2002], SOLODKIN et al. [2004] und ROWE et al. [2005]). Denoch bleibt die Anwendbarkeit von Strukturgleichungsmodellen auf BOLD-Zeitreihen auf Grund der großen Anzahl frei wählbarer Parameter und wegen der Willkürlichkeit bei der Festlegung des betrachteten Modells umstritten.

Alternativ zu Strukturgleichungsmodellen wurde von FRISTON et al. [2003] eine weitere ebenfalls modellbasierte Methode zur Erforschung funktioneller und effektiver Konnektivitäten unter dem Namen “Dynamic Causal Modelling” veröffentlicht. Im Gegensatz zu Strukturgleichungsmodellen liegt bei dieser Methode immer ein neuronales Modell zugrunde, das die Wirkung neuronaler Aktivität einer Hirnregion auf andere Hirnregionen beschreibt (PENNY et al. [2004]). Das Gehirn wird hierbei als deterministisches dynamisches System betrachtet. In diesem Fall ist das neuronale Modell ein dynamisches kausales Modell und kann durch so genannte neurodynamische Parameter beschrieben werden. Unter Verwendung eines BOLD-Modells (BUXTON et al. [1998]) wird aus dem vorgegebenen neuronalen Modell eine erwartete BOLD-Antwort berechnet. Durch Variation neurodynamischer und hämodynamischer Parameter wird dann der Abstand zwischen der erwarteten und der tatsächlich gemessenen BOLD-Antwort minimiert. Die größte Schwierigkeit bei diesem Ansatz ist jedoch die Konstruktion eines zugrunde liegenden neuronalen Modells, da oft nicht genügend Vorinformationen über anatomische Konnektivitäten vorliegen. Wie bei allen anderen modellbasierten Methoden erscheint die Konstruktion eines solchen neuronalen Modells auf Grund der vielen Freiheitsgrade recht willkürlich.

Für die Untersuchung von Netzwerken im menschlichen Gehirn gibt es aber auch Methoden, die ausschließlich auf dem gemessenen BOLD-Signal basieren und deshalb ohne ein vorgegebenes Modell auskommen. Derartige explorative Verfahren beruhen letztlich auf der Bewertung der Ähnlichkeit von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale unter Benutzung verschiedener Ähnlichkeitsmaße. In den meisten Studien wird hierzu die Korrelation von BOLD-Zeitreihen im Zeitbereich berechnet. Hierbei lassen sich funktionelle Netzwerke durch die Korrelationsmatrix aller vorhandenen BOLD-Zeitreihen beschreiben. Exemplarisch seien hier die Arbeiten von KLEINSCHMIDT et al. [1994], BISWAL et al. [1995], STEPHAN et al. [2001] und HOMAE et al. [2003] genannt. LOHMANN und BOHN [2002] fanden einen interessanten Zugang zur Detektion funktioneller Netzwerke aus Korrelationsmatrizen unter Verwendung der so genannten Replikatordynamik, die in der theoretischen Biologie eine große Rolle spielt. Das Konzept der Replikatordynamik wurde sogar mit multivariater Korrelation kombiniert (NEUMANN et al. [2006]) und überdies auf Meta-Analysen angewendet (NEUMANN et al. [2005]).

Das Problem korrelationsbasierter Methoden besteht jedoch darin, dass das zeitlich unterschiedliche Verhalten der BOLD-Antwort in verschiedenen Hirnarealen nicht berücksichtigt wird. Die zeitliche Variabilität des BOLD-Signals wurde insbesondere von NEUMANN et al. [2003] untersucht, wobei charakteristische Eigenschaften der BOLD-Antwort zwischen verschiedenen Hirnarealen desselben Probanden verglichen wurden. Hierbei trat stellenweise ein erheblicher zeitlicher Versatz zwischen den BOLD-Kurven auf. Selbst innerhalb eines funktionellen Netzwerks wurde ein asynchrones zeitliches Verhalten der BOLD-Zeitreihen beobachtet. Dies kann dazu führen, dass Korrelationsmethoden bestimmte Netzwerke nur sehr schwach oder überhaupt nicht zeigen. Diese Erkenntnis führte zu neuen Ansätzen, die das zeitliche Verhalten der BOLD-Antwort bei der Untersuchung funktioneller Konnektivitäten einbeziehen. LAHAYE et al. [2003] definierten hierzu eine neue Konnektivitäts-Metrik unter Beachtung der zeitlichen Dynamik von Netzwerken. Hierdurch kann man auch die Kopplung zwischen zeitlich asynchron auftretenden BOLD-Zeitreihen untersuchen. LAIRD et al. [2002] liefern einen interessanten Ansatz zur Phasensynchronisation unter Verwendung der so genannten Hilbert-Transformation. Ein solches Vorgehen erscheint günstig, wenn man davon ausgeht, dass Hirnareale auch bei starker zeitlicher Verschiebung der zugehörigen BOLD-Zeitreihen zu einem Netzwerk gehören können. Besser als die Durchführung einer solchen Phasen-

synchronisation wäre jedoch die Verwendung eines Maßes, welches direkt den Grad des Zusammenhangs zwischen BOLD-Zeitreihen unter Beachtung von zeitlichen Verschiebungen beschreibt. Zusätzlich würde man sich ein explizites Maß zur Beschreibung der zeitlichen Dynamik zwischen BOLD-Zeitreihen wünschen. In der vorliegenden Arbeit wird hierzu ein Lösungsansatz präsentiert, der auf der Theorie schwach stationärer Prozesse basiert.

Die Theorie schwach stationärer Prozesse wurde von KOLMOGOROV [1941] und WIENER [1949] durch Fragestellungen der Vorhersagetheorie nahezu zeitgleich entwickelt. Hierbei können Phänomene beschrieben werden, deren charakteristische Eigenschaften über die Zeit erhalten bleiben, denn schwach stationär bedeutet gerade, dass sich diese charakteristischen Eigenschaften über die Zeit nur unwesentlich oder gar nicht ändern. Dies ermöglicht die Untersuchung von Phänomenen des Prozesses durch Mittelung über die Zeit, was einen enormen Vorteil darstellt, denn bei vielen stochastischen Methoden betrachtet man normalerweise eine Reihe von Stichproben und untersucht dann entsprechende Eigenschaften durch Mittelung über die Stichproben. Bei fMRT-Messungen verfügt man meistens nur über eine einzige Stichprobe, d.h. man besitzt eine einzige Messung pro Proband. Die Theorie schwach stationärer Prozesse bietet die Möglichkeit, charakteristische Eigenschaften des BOLD-Signals durch Betrachtung der BOLD-Zeitreihe zu bestimmen, denn unter gewissen Voraussetzungen können BOLD-Zeitreihen als schwach stationär angesehen werden (FRISTON et al. [1999]). Das Konzept schwach stationärer Prozesse kann benutzt werden, um so genannte bivariate Spektralmaße zu berechnen. Mit solchen Maßen ist es möglich, die Beziehung zwischen verschiedenen Zeitreihen zu charakterisieren (KOOPMANS [1974]). Für die Untersuchung funktioneller Konnektivitäten im menschlichen Gehirn sowie der zeitlichen Dynamik zwischen verschiedenen Hirnarealen können spezielle bivariate Spektralmaße verwendet werden. In dieser Arbeit sollen die Spektralmaße Kohärenz und Phase auf BOLD-Zeitreihen angewendet werden. Es ist zu erwarten, dass die Anwendung dieser Spektralmaße deutliche Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden zur Erforschung funktioneller Konnektivitäten besitzt. Im Gegensatz zur gewöhnlichen Korrelation beschreibt die Kohärenz den Grad des Zusammenhangs von Zeitreihen im Frequenzbereich und nicht im Zeitbereich. Dies hat den grundlegenden Vorteil, dass die Kohärenz für zwei sehr ähnliche Zeitreihen auch bei starker zeitlicher Verschiebung einen hohen Wert liefert. Die Korrelation hin-

gegen berücksichtigt den zeitlichen Versatz nicht und kann sogar bei zwei identischen Zeitreihen einen verfälschten niedrigen Wert liefern, wenn diese Zeitreihen entsprechend gegeneinander verschoben sind. Man könnte sich verschiedene Hirnareale vorstellen, die sehr ähnliche BOLD-Kurven aufweisen, aber untereinander verschoben, d.h. nicht synchron sind. Wenn man davon ausgeht, dass solche Hirnareale zu einem Netzwerk gehören, könnte anstelle der Korrelation die Kohärenz besser geeignet sein, durch die Betrachtung von BOLD-Zeitreihen Netzwerkstrukturen im menschlichen Gehirn zu detektieren. Hierzu sind in den letzten Jahren Beiträge erschienen, welche in dieser Arbeit vorgestellt und diskutiert werden (MÜLLER et al. [2001] und MÜLLER et al. [2003b]). Gegenüber der Korrelationsanalyse besteht ein entscheidender Vorteil der Kohärenz darin, ein weiteres Spektralmaß zur Verfügung zu haben, welches den zeitlichen Versatz zwischen zwei Zeitreihen explizit beschreibt. Dieses Maß wird Phase genannt und ermöglicht die Betrachtung der zeitlichen Dynamik zwischen BOLD-Zeitreihen. Man kann sozusagen eine "Reihenfolge" der BOLD-Zeitreihen entsprechender Hirnareale angeben. Hierbei besitzt die Phase Vorteile gegenüber bisherigen Methoden, in denen meistens nur ein einziger Punkt, wie zum Beispiel den Zeitpunkt der höchsten Signalamplitude, für die Betrachtung der zeitlichen Dynamik verwendet wurde. Die Phase berücksichtigt hingegen die gesamte Kurve für die Berechnung des zeitlichen Versatzes, wodurch man neben einer höheren numerischen Stabilität auch eine zuverlässigere Aussage bei der Verwendung langer Stimuli erhält. In diesem Fall besitzt die BOLD-Kurve nämlich ein längeres Plateau, und ein Maximum dieser Kurve lässt sich dann oft nicht mehr genau bestimmen. Bei der Berechnung der Phase gehen hingehen alle Punkte der BOLD-Kurve ein, und somit werden auch wichtige Teile des BOLD-Signals wie zum Beispiel der so genannte "post-stimulus undershoot" berücksichtigt. Die Phase bietet also ein Maß dafür, wie synchron sich das BOLD-Signal in aktivierten Hirnarealen verhält.

Ein Nachteil der Anwendung von Spektralparametern wie Kohärenz und Phase ist die Einschränkung der Methode auf schwach stationäre Prozesse. Kohärenz und Phase werden letztlich durch Mittelung über die Zeit berechnet. Dies setzt aber voraus, dass sich Kohärenz und Phase nicht wesentlich über die Zeit hinweg ändern. In einigen Fällen ist diese Voraussetzung jedoch nicht erfüllt. Man könnte sich zum Beispiel die Situation vorstellen, in welcher ein Proband nach der Hälfte der Zeit im Experiment nicht mehr mitarbeitet oder die gestellte Aufgabe nicht mehr bewältigt. Hirnkranke Patienten sind

beispielsweise oft nicht in der Lage, sich während des gesamten Experiments auf die Aufgabenstellung zu konzentrieren. Zudem können bei diesen Patienten Änderungen in der Durchblutung des Gehirns auftreten, wodurch sich das Verhalten des BOLD-Signals von einem bestimmten Zeitpunkt an abrupt ändern kann. Folglich sehen die BOLD-Zeitreihen von diesem Zeitpunkt an völlig anders aus. Ein Mitteln des BOLD-Signals über die gesamte Zeit des Experiments ist dann nicht sinnvoll. In dieser Situation benötigt man ein Maß, welches die Dynamik von Kohärenz und Phase über die Zeit hinweg beschreibt. Ein solches Maß kann durch Anwendung der Wavelet-Theorie konstruiert werden. Vereinfacht dargestellt wird bei Wavelets die Zeitachse in viele kleine Intervalle eingeteilt, und Kohärenz und Phase werden dann separat für jedes solche Intervall berechnet. Man erhält also im Gegensatz zur Theorie schwach stationärer Prozesse nicht nur einen einzigen Wert für Kohärenz und Phase, sondern jeweils Zeitreihen, die Veränderungen dieser Maße über die Zeit zeigen. Hierdurch ist es möglich, den zeitlichen Verlauf von Kohärenz und Phase während des Experiments zu untersuchen. Dieser Vorteil ist aber zugleich auch ein Nachteil, denn man erhält für jede BOLD-Zeitreihe eine ganze Schar von Werten, was zu einer gewaltigen Zunahme der Daten führt. Die Daten kann man nur darstellen, indem man für jede BOLD-Zeitreihe ein so genanntes Skalogramm anfertigt. Bei 100.000 solchen Zeitreihen erhält man 100.000 Skalogramme, die ein ganzes Buch füllen dürften. Bei stationären Prozessen kann man hingegen Kohärenz und Phase in einer spektralparametrischen Karte darstellen und erhält hierdurch auf einen Blick einen Eindruck von der Struktur kohärenter BOLD-Zeitreihen sowie ihrer zeitliche Dynamik. Es ist also eine wichtige Frage, ob BOLD-Zeitreihen als schwach stationäre Prozesse angesehen werden können. Hierzu wird in der vorliegenden Arbeit ein Vergleich zwischen Spektralparametern und Resultaten einer Wavelet-Analyse präsentiert. Bei Verwendung einer periodischen Stimulation würde man erwarten, dass sich die BOLD-Zeitreihen in aktivierten Hirnarealen schwach stationär verhalten. Dies würde man insbesondere daran erkennen, dass die Resultate der Wavelet-Analyse mit den Ergebnissen aus der Spektralanalyse nahezu übereinstimmen. Bei schwach stationären Prozessen sollte die Wavelet-Analyse keine zusätzliche Information über den Zusammenhang zwischen BOLD-Zeitreihen erbringen. Deshalb ist die Frage interessant, in wie weit sich BOLD-Zeitreihen außerhalb aktivierter Areale schwach stationär verhalten. Dies wird in der vorliegenden Arbeit durch die Berechnung der Variabilität gewisser Wavelet-Koeffizienten untersucht. Diese Varia-

bilität sollte überdies ein Maß für die zeitliche Variabilität des BOLD-Signals liefern. Somit bietet die in dieser Arbeit präsentierte Anwendung von Spektral- und Waveletmaßen eine neue Möglichkeit, funktionelle Konnektivitäten sowie die zeitliche Dynamik des BOLD-Signals zu untersuchen. Vielleicht helfen diese Maße ja auch, neue Eigenschaften der BOLD-Antwort zu entdecken.

Kapitel 2

Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie oder auch Kernspintomographie werden die magnetischen Eigenschaften rotierender Wasserstoffkerne zur medizinischen Bildgebung ausgenutzt. Der durch eine Vielzahl von Wasserstoffkernen erzeugte Magnetismus wird durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des sauerstoffreichen bzw. sauerstoffarmen Hämoglobins beeinflusst. Dadurch ist es indirekt möglich, die Änderung des Oxygenierungsgrads zu messen, denn das veränderte Oxyhämoglobin/Deoxyhämoglobin-Verhältnis führt letzlich zu einer Änderung des gemessenen Magnetresonanz-Signals – dem so genannten BOLD-Kontrast. Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie untersucht man indirekt über den Sauerstoffverbrauch die Funktion des menschlichen Gehirns in verschiedenen Hirnorten, denn man geht davon aus, dass eine Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und BOLD-Signal besteht. Da diese Kopplung noch nicht hinreichend erklärt werden kann, beschäftigen sich viele Untersuchungen mit Eigenschaften des BOLD-Signals. Für solche Untersuchungen ist es notwendig, insbesondere die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie bis hin zur Entstehung des BOLD-Signals zu kennen. Das folgende Kapitel bietet hierzu eine kurze Einführung. Da hierbei nicht auf alle Aspekte eingegangen werden kann, sei für eine detaillierte Darstellung auf BUXTON [2002] und MOONEN und BANDETTINI [2000] verwiesen. Insbeson-

dere präsentieren JEZZARD et al. [2001] einen großen Überblick über die Entstehung, Auswertung, Interpretation und Anwendung des BOLD-Signals. SCHEMPP [1998] bietet eine fundierte mathematische Darstellung der Magnetresonanztomographie und präsentiert hierdurch eine schöne Anwendung der nichtkommutativen Fourieranalyse. Eine Darstellung in deutscher Sprache ist in HOSTEN et al. [1999] und KRAUSE und MÜLLER-GÄRTNER [2003] zu finden.

2.1 Magnetisierung und Relaxation

Die Grundlage der Magnetresonanz sind Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl, welche einen Eigendrehimpuls, den so genannten Spin, besitzen. Hierbei sind insbesondere die Wasserstoffkerne interessant, da sie ein großes magnetisches Moment besitzen und am häufigsten im menschlichen Organismus vertreten sind.

Normalerweise besitzen die Spins der einzelnen Wasserstoffkerne keine bevorzugte Richtung im Raum, d.h., die Richtung der Spins im Raum ist rein zufällig. Hierdurch ist die Summe der magnetischen Momente aller Wasserstoffkerne gleich Null. Wenn man hingegen von außen ein homogenes Magnetfeld B_0 anlegt, so richten sich alle Spins parallel oder antiparallel zur Richtung des äußeren Magnetfelds aus. Dabei bewegen sich die Spins wie Brummkreisel in einer Drehbewegung um die Feldlinien von B_0 (Abb. 2.1). Die Resonanzkreisfrequenz (Lamorfrequenz) ω_0 dieser Drehbewegung ist hierbei zur Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 proportional

$$\omega_0 = -\gamma \cdot B_0 \ , \tag{2.1}$$

wobei das so genannte gyromagnetische Verhältnis γ nur von der Kernart abhängig ist. Im Gegensatz zur magnetischen Wirkung eines einzelnen Spins ergibt sich die makroskopische Magnetisierung M_0 durch die Betrachtung eines Volumens mit einer großen Zahl von Wasserstoffkernen. Die makroskopische Magnetisierung ist hierbei die Summe der magnetischen Momente der einzelnen Spins. Sie liegt im Gleichgewichtszustand parallel zum äußeren B_0-Feld.

Durch sinusförmige Hochfrequenzimpulse (HF-Impulse) mit genau der Resonanzfrequenz ω_0 wird die Magnetisierung M_0 mehr oder weniger aus ihrer Ruhelage ausgelenkt, wobei die Auslenkung wesentlich davon abhängt, wie lange der HF-Impuls andauert.

Häufig ist der HF-Impuls so bemessen, dass M_0 um 90° oder 180° aus der Vorzugsrichtung herausgekippt wird. Durch den HF-Impuls findet also durch die Auslenkung eine Anregung der Spins statt. Um eine bestmögliche Anregung der Spins zu erhalten, wirkt das durch den HF-Impuls erzeugte anregende Magnetfeld B_1 senkrecht zum äußeren Magnetfeld B_0. Nach Beendigung des HF-Impulses wird auf Grund der Präzessionsbewegung der Kerne um das statische magnetische Feld B_0 eine Spannung in der HF-Spule induziert. Diese Spannung heißt Resonanzsignal. Die exponentielle Abnahme des Resonanzsignals nach Anregung wird als freier Induktionszerfall (FID) bezeichnet (s. Abb. 2.2).

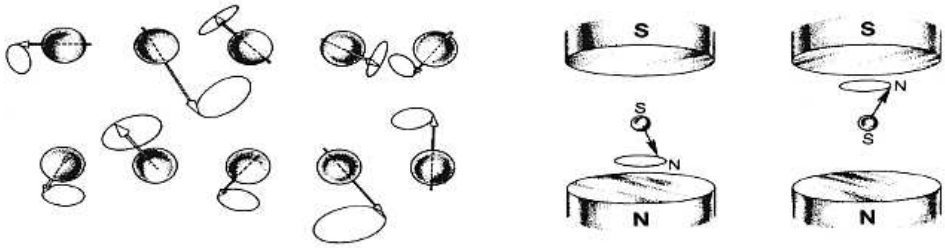


Abbildung 2.1: Einfluss eines äußeren Magnetfelds auf den Spin von Wasserstoffkernen

Ohne äußeres Magnetfeld besitzen die Spins der einzelnen Wasserstoffkerne keine bevorzugte Richtung im Raum. Durch Anlegen eines homogenen Magnetfelds richten sich die Spins parallel oder antiparallel zum magnetischen Feld aus (Quelle: POHLE [2004]).

Nach Ende des HF-Impulses kehrt die Magnetisierung M_0 nach und nach wieder in ihren Ausgangszustand parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 zurück. Hierbei nimmt die ursprüngliche, B_0-parallele z-Komponente M_z der Magnetisierung M_0 allmählich wieder zu. Das Gleichgewicht stellt sich durch die Kopplung der Kerne an die Umgebung ein, indem die Energie der hochfrequenten Anregung an die benachbarten Kerne abgegeben wird. Deshalb wird diese Relaxation auch Spin-Gitter-Relaxation oder longitudinale Relaxation genannt. Die Geschwindigkeit des Relaxationsprozesses, d.h. die Geschwindigkeit der Zunahme der Längsmagnetisierung M_z, ist durch die Spin-Gitter-Relaxationzeit T_1 bestimmt. Die Relaxationszeit T_1 ist von der Art des Gewebes abhängig und liegt bei einem magnetischen Feld von $B_0 = 1,5$ T etwa in der Größenordung zwischen 10 ms und 3 s. Diese Eigenschaft der T_1-Zeit kann man ausnutzen, um verschiedene Gewebearten zu unterscheiden und darzustellen.

Nach Einstrahlen des HF-Impulses tritt neben der Längsmagnetisierung M_z noch zusätzliche eine Quermagnetisierung M_{xy} auf, da die Kerne durch den HF-Impuls dazu angeregt wurden, im “Gleichtakt”, d.h. in gleicher Phase zu präzedieren. Nach Ende des HF-Impulses stellt sich das thermische Gleichgewicht durch eine allmähliche Dephasierung der Spins wieder ein. Die Abnahme der Quermagnetisierung M_{xy} ist also durch die gegenseitige Wechselwirkung der Kerne bestimmt und heißt deshalb auch Spin-Spin-Relaxation oder transversale Relaxation. Die Geschwindigkeit dieses Relaxationsprozesses wird durch eine Zeitkonstante T_2 bestimmt und beträgt etwa 10 μs bis 2 s. Neben der Wechselwirkung zwischen den Spins haben zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel Inhomogenitäten des Magnetfeldes oder die Suszeptibilität des Gewebes, einen Einfluss auf die Dephasierung der Spins und führen zu einer verstärkten Relaxation der Quermagnetisierung mit einer Zeitkonstante T_2^*.

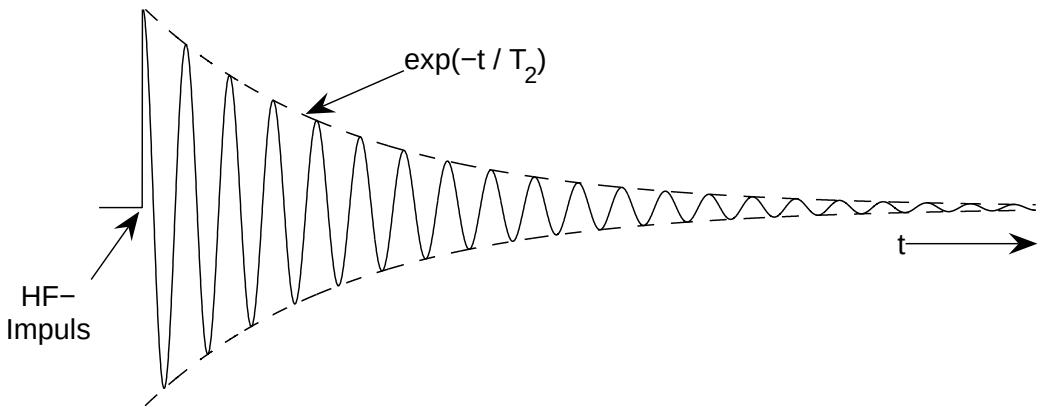


Abbildung 2.2: Freier Induktionszerfall des induzierten Resonanzsignals

Die exponentielle Abnahme des Resonanzsignals nach Anregung wird auch als freier Induktionszerfall (FID) bezeichnet.

Nach Einstrahlung des HF-Impulses kommt es auf Grund der Dephasierung der Spins zum Zerfall der Quermagnetisierung und somit zur Abnahme des Signals. Über einen Trick kann man die einzelnen Spins aber wieder dazu bringen, im “Gleichtakt”, d.h. in gleicher Phase zu präzedieren. Dies kann erreicht werden, indem man nach einer bestimmten Laufzeit τ einen weiteren doppelt dosierten HF-Impuls einstrahlt, wodurch die Magnetisierung der Spins um 180° umgekippt wird. Nach diesem Umklappen ist

die Reihenfolge der Spins in der xy-Ebene umgedreht. Durch die Beibehaltung der jeweiligen Präzessionsfrequenz holen die schnelleren Spins die langsameren Spins nach und nach ein. Zum Zeitpunkt 2τ präzedieren die Spins wieder in gleicher Phase. Durch diese Rephasierung der Spins erhält man erneut eine Quermagnetisierung – das Spinecho. Man kann auch mehrere solche 180°-Impulse, auch Rephasierungspulse genannt, hintereinander schalten, um eine Kette von Spinechos zu erzeugen. Allerdings nimmt das Signal von Echo zu Echo ab, da durch die Spin-Spin-Wechselwirkung nicht alle Spins rephasiert werden können. Die Zeit zwischen Anregung und Spinecho 2τ wird auch Echozeit TE genannt.

2.2 Schichtselektion und räumliche Kodierung

Um die Wasserstoffkerne in einem Gewebe anzuregen, nutzt man das Resonanzgesetz (s. Gl. 2.1) aus. Durch Einstrahlen eines HF-Impulses mit der Lamorfrequenz ω_0 kommt es in einem homogenen Magnetfeld zur Anregung aller Wasserstoffkerne. Hierdurch ist keine Information über den Ort des gemessenen Signals vorhanden, d.h. das resultierende "Bild" würde nur aus einem einzigen Pixel bestehen. Man kann jedoch diesem Problem begegnen, indem man nur eine Schicht des im MR-Scanner befindlichen Objekts anregt. Hierzu überlagert man zum Zeitpunkt des HF-Impulses parallel zur Feldrichtung des homogenen Magnetfeld B_0 ein ortsabhängiges Gradientenfeld G_z, wodurch sich das Magnetfeld entlang der z-Achse ändert. Damit ist die Resonanzfrequenz ω an den Punkten der z-Achse unterschiedlich

$$\omega(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_z \cdot z) \; . \tag{2.2}$$

Bei Einstrahlen eines HF-Impulses werden dann nur noch Wasserstoffkerne in genau der Schicht angeregt, in der die Resonanzfrequenz ω mit der Frequenz ω_0 des HF-Impulses übereinstimmt. Bei diesem Vorgehen würde man allerdings eine unendlich dünne Schicht anregen, da $\omega = \omega_0$ nur für einen einzigen Punkt der z-Achse gilt. Deshalb besitzt der HF-Impuls eine bestimmte Bandbreite um ω_0, um Wasserstoffkerne in einer gewünschten Schichtdicke anzuregen. Bei einer Messung werden durch Verschiebung des Gradienten meist mehrere parallele Schichten nacheinander aufgenommen.

Nach Schichtanregung würde man ohne weitere Maßnahmen die Summe des Signals aller präzedierenden Spins einer gesamten Schicht messen. Deswegen ist die Schaltung weiterer Gadienten notwendig, um eine Schicht in Spalten und Zeilen aufzuteilen. Die Ortskodierung in der x-Achse erfolgt durch einen Frequenzkodiergradienten: Während das Signal in der HF-Spule ausgelesen wird, schaltet man einen Gradienten G_x in x-Richtung. Hierdurch ändert sich entlang der x-Achse Spalte für Spalte das Magnetfeld und somit auch die Resonanzkreisfrequenz $\omega(x)$ der Spins. In der HF-Spule misst man dann eine Schar von Frequenzen, wobei eine einzelne Frequenz von den Spins einer bestimmten Spalte erzeugt wird. Aus dem in der HF-Spule gemessenen Gesamtsignal könnte man direkt mittels der Fouriertransformation der Amplitude einer speziellen Frequenz einen bestimmten Grauwert auf der x-Achse zuweisen. Dann hätte man aber nur eine Einteilung des Bildes in Spalten.

Die Unterscheidung der Elemente entlang der y-Achse erreicht man durch eine so genannte Phasenkodierung. Hierfür wird zwischen HF-Impuls und Auslesephase für eine kurze Zeit ein zusätzlicher Gradient G_y in y-Richtung einschaltet und vor Signalauslesung wieder ausgeschaltet. Während der Wirkung des Gradienten auf das Magnetfeld rotieren die einzelnen Spins unterschiedlich schnell und verlassen somit ihre anfänglich gemeinsame Phase. Wie stark die einzelnen Spins hierbei aus der gemeinsamen Phase verschoben werden, hängt von der Stärke und von der Zeitdauer des wirkenden Gradienten G_y ab

$$\Phi(y) = \gamma \cdot G_y \cdot y \cdot \Delta t \,. \tag{2.3}$$

Nach Abschalten des Gradienten besitzen, bedingt durch das homogene Magnetfeld B_0, alle Spins wieder die gleiche Resonanzkreizfrequenz ω. Entlang der y-Achse zeigen die Spins aber immer noch einen Phasenversatz $\Phi(y)$. Da das in der HF-Spule gemessene Signal ein Summensignal vieler Frequenzen mit je unterschiedlicher Phase ist, müssen Anregung und Messung mit unterschiedlich starken Phasenkodiergradienten G_y mehrmals wiederholt werden, um die nötige Auflösung in y-Richtung zu erhalten (so genannte Phasenkodierschritte). Für eine Auflösung von 256 Zeilen muss die Messung also 256 mal wiederholt werden. Dies führt zu einer langen Aufnahmezeit, denn vor jeder erneuten Anregung müssen die Spins wieder parallel zum Grundfeld B_0 relaxiert sein, um ein vernünftiges Signal zu erhalten. Inzwischen hat man Techniken entwickelt, um durch zusätzliche Pulse und Gradienten die Aufnahmezeit zu verkürzen.

Die Signale aller gemessenen Phasenkodierschritte kann man als Zeilen einer Matrix übersichtlich in der Ebene darstellen (s. Abb. 2.3). Die Gesamtheit dieser räumlichen Frequenzen heißt k-Raum. Durch eine 2D-Fouriertransformation kann man aus diesem k-Raum ein Bild berechnen, welches mit Grauwerten die Verteilung der Spindichte im gemessenen Objekt darstellt. Man nennt diesen Prozess auch Rekonstruktion des MR-Bildes. Geeignete Implementationen der Fouriertransformation gestatten eine sekundenschnelle Rekonstruktion des Bildes.

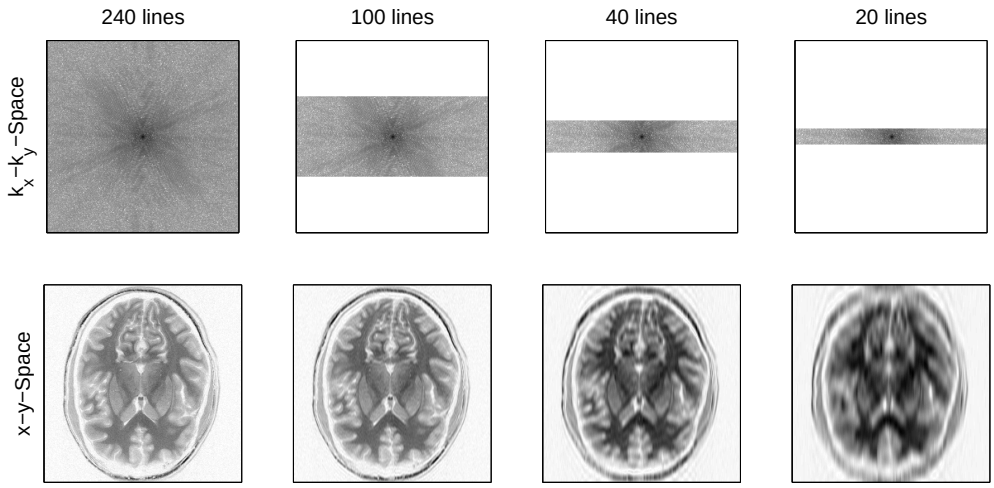


Abbildung 2.3: Rekonstruktion des MR-Bildes aus dem Signal des k-Raums.
Jeder einzelne Phasenkodierschritt führt zum Auslesen einer Zeile der so genannten k-Matrix. Aus dieser k-Matrix kann mittels der 2D-Fouriertransformation das MR-Bild rekonstruiert werden. Hierbei liefern die unterschiedlichen Frequenzen des Signals die Auflösung in y-Richtung, während dessen die Phasenkodierschritte die Auflösung in x-Richtung erbringen. Einde Reduzierung der Zahl der Phasenkodierschritte zieht zwangsläufig einen Verlust der vertikalen Auflösung des Bildes nach sich.

2.3 Spinecho-Sequenz und resultierender Bildkontrast

Das gewonnene MR-Signal hängt von verschiedenen Parametern wie der Dichte der Wasserstoffkerne (Protonendichte) sowie von den gewebespezifischen Relaxationszeiten T_1 und T_2 ab. Die Amplitude des gemessenen Signals bestimmt letztlich die Grauwerte im

rekonstruierten MR-Bild. Man kann zum Beispiel die Messparameter so wählen, dass ein möglichst großer Signalunterschied (Kontrast) zwischen Gewebetypen mit unterschiedlichen T_1-Zeiten entsteht. Das Ergebnis ist ein so genanntes T_1-gewichtetes Bild.

Für die Erzeugung von T_1-, T_2- und Protonendichte-gewichteten Bildern (Abb. 2.4) kann die klassische Spinecho-Sequenz verwendet werden, bei der einem 90°-Anregungspuls nach einer Zeitspanne ein 180°-Rephasierungspuls folgt. Hierdurch entsteht nach der Echozeit TE ein Spinecho (siehe Abschnitt 2.1). Wenn man das Spinecho für das Auslesen des Signals verwendet, hat man genügend Zeit, zwischen Anregungs- und Rephasierungspuls den Phasenkodiergradienten zu schalten. Da bei solch einer Anregung nur eine einzige Zeile des Bildes aufgenommen wird, muss die Folge von Anregungs- und Rephasierungspulsen mehrmals wiederholt werden, und zwar so oft, bis alle Zeilen des k-Raums abgetastet sind. Der Abstand zwischen zwei Anregungspulsen wird hierbei Repetitionszeit TR genannt. Der Vorteil der Spinecho-Sequenz besteht darin, dass man durch Variation von Repetitions- und Echozeit den Einfluss von T_1, T_2 und Protonendichte auf das MR-Signal kontrollieren kann, denn das MR-Signal setzt sich wie folgt zusammen:

$$S = \rho \cdot e^{-TE/T_2} \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \tag{2.4}$$

Bei kurzer Repetitions- und kurzer Echozeit ergibt sich ein T_1-gewichtetes Bild. Idealerweise würde man eine Echozeit nahe Null wählen, was messtechnisch nicht möglich ist, da der 180°-Rephasierungspuls und die Ortskodierung einige Millisekunden benötigen. Die Repetitionszeit sollte für einen maximalen T_1-Kontrast abhängig von der T_1-Zeit des Gewebes optimiert werden. Wählt man hingegen die Repetitionszeit groß (2 bis 3 s), so ist durch die fast vollständige Längsrelaxation der Einfluss gewebespezifisch unterschiedlicher T_1-Zeiten vernachlässigbar klein. Der verbleibende Signalunterschied ist bei kurzer Echozeit nur noch auf die Dichte der Protonen im Gewebe zurückzuführen. Hierdurch liefert das MR-Signal bei großer Repetitionszeit und kurzer Echozeit ein Protonendichte-gewichtetes Bild. Bei Verwendung einer großen Echozeit (80-150 ms) kommt es hingegen durch die unterschiedlich schnelle Querrelaxation verschiedener Gewebearten zu Unterschieden im gemessenen MR-Signal. Man erhält ein T_2-gewichtetes Bild. Prinzipiell sind große Echozeiten geeignet, um eine unterschiedliche Querrelaxation der Gewebearten zu erreichen. Allerdings verschlechtert sich bei anwachsenden T_2-Zeiten das Signal-zu-

Rausch-Verhältnis auf Grund des Zerfalls der Quermagnetisierung. Die entsprechenden Gewebearten gehen dann im Rauschen unter und können im Signal nicht mehr unterschieden werden. Deshalb sollte die Echozeit so eingestellt werden, dass die noch vorhandene Quermagnetisierung ein akzeptables MR-Signal liefert.

Die Spinecho-Sequenz hat den Vorteil der Robustheit gegenüber lokalen Inhomogenitäten im Magnetfeld. Da diese Inhomogenitäten zeitlich konstant sind, rephasieren nämlich die Spins nach einem 180°-Puls gleichermaßen. Der Nachteil der Spinecho-Sequenz besteht in einer sehr langen Aufnahmezeit, da bei der Abtastung im k-Raum für jede Zeile des Bildes ein Anregungs- und Rephasierungspuls verwendet werden muss. Bei einer TR-Zeit von 2 s würde man für die Aufnahme einer einzigen Schicht mit 256 Zeilen mehr als 8 Minuten benötigen. Diese Messzeit lässt sich erheblich reduzieren, indem man nach dem Anregungspuls eine Folge von Rephasierunspulsen einstrahlt und somit eine Folge von Spinechos erzeugt. Jedes Echo kann dann unterschiedlich phasenkodiert werden, um die verschiedenen Zeilen des k-Raums auszulesen. Bei der so genannten RARE-Sequenz (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) kann der gesamte k-Raum durch einen einzigen Anregungspuls ausgelesen werden (HENNIG und FRIEDBURG [1988]).

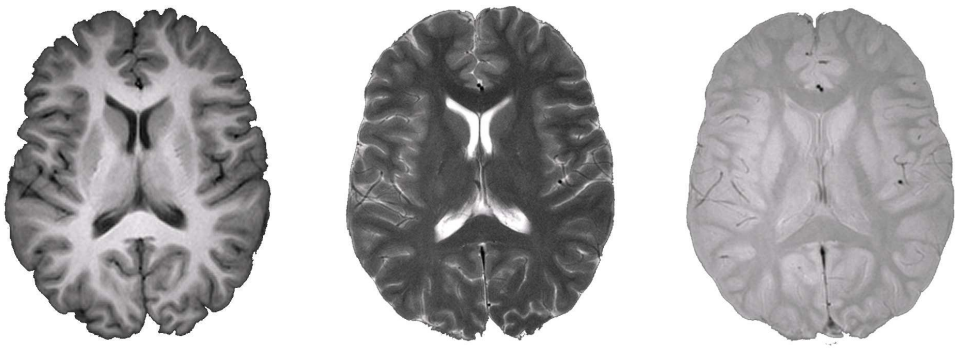


Abbildung 2.4: Unterschiedliche Bildkontraste (Wichtungen) von MR-Aufnahmen.
MR-Aufnahme einer axialen Schicht des menschlichen Gehirns unter Verwendung einer T_1-, T_2- bzw. einer Protonendichte-Wichtung (v.l.n.r.).

2.4 Gradientenecho-Sequenz

Während man bei der schnellen Spinecho-Sequenz die Messzeit durch eine Reduzierung von Anregungspulsen und somit durch eine Reduzierung der nötigen Wiederholungen des Pulsschemas verringert, besteht die Idee beim Gradientenecho darin, die zeitraubende TR-Zeit zu verkürzen. Hierbei dosiert man den Anregungspuls nur so stark, dass die Längsmagnetisierung der Spins um einen Winkel $\alpha < 90°$ aus der Vorzugsrichtung des Magnetfeldes herausgekippt wird. Man spricht hierbei vom Kippwinkel α des Anregungspulses. Bei kleineren Kippwinkeln ist die Längsmagnetisierung schneller wieder aufgebaut, was kürzere TR-Zeiten erlaubt. Solche Verfahren werden “Fast Low Angle Shot” oder FLASH genannt.

Ein Gradientenecho erzeugt man nicht durch einen 180°-Puls, sondern durch Schalten eines Paares von dephasierenden und rephasierenden Gradienten. Kurz nach dem α-Puls erfolgt zeitgleich zur Schaltung des Phasenkodiergradienten G_y die Schaltung eines dephasierenden Gradienten in x-Richtung. Hierdurch dephasieren die Spins durch die unterschiedliche Resonanzkreisfrequenz entlang der x-Achse. Durch anschließende Schaltung eines umgekehrten Gradienten kommt es zur Rephasierung der Spins und somit zu einem Anstieg der Quermagnetisierung – dem Gradientenecho. Der rephasierende Gradient dient gleichzeitig als Auslesegradient zur Frequenzkodierung des Signals entlang der x-Achse. Die Länge der Gradientenecho-Sequenz ist deutlich kürzer als die Länge der Spinecho-Sequenz, denn durch den Wegfall des 180°-Rephasierungspulses ergibt sich eine kürzere Echozeit TE. Die Repetitionszeit, d.h. die Zeit zwischen zwei α-Anregungspulsen, lässt sich noch kürzer wählen, wenn man nach Auslesen des Gradientenechos und vor erneuter Anregung die restliche Quermagnetisierung durch so genannte Spoiler-Gradientenpulse zerstört. Dieser Spoilerimpuls sorgt vor der nächsten Anregung für eine fast vollständige Dephasierung der Spins.

Da bei der Gradientenecho-Sequenz die De- und Rephasierung der Spins durch einen Gradienten, d.h. durch eine lokale Änderung des Magnetfeldes erreicht wird, haben Feldinhomogenitäten einen großen Einfluss auf De- und Rephasierung der Spins und somit auf das Gradientenecho, was zu Artefakten im resultierenden MR-Bild führt. Feldinhomogenitäten setzen sich aus Inhomogenitäten des Grundfeldes B_0 sowie aus unterschiedlichen Magnetisierungseigenschaften des Gewebes zusammen. Diese zusätzlichen

Faktoren führen zu einer schnelleren Dephasierung der Spins mit kürzeren Relaxationszeiten. Man spricht deshalb auch von der T_2^*-Relaxation (vgl. Abschnitt 2.1). Ein T_2^*-gewichtetes Bild stellt somit die unterschiedlichen Magnetisierungseigenschaften der Gewebe dar. Da die funktionelle Magnetresonanztomographie auf einem Effekt basiert, der lokale Veränderungen des Magnetfeldes verursacht, sind Gradientenecho-Sequenzen für funktionelle Messungen besonders interessant.

2.5 Hybrid-Sequenzen und Echo-Planar-Verfahren

Zur Verbesserung von MR-Aufnahmetechniken werden seit Anfang der neunziger Jahre schnelle Spinecho- und Gradientenecho-Sequenzen kombiniert (FEINBERG und OSHIO [1992]). Diese GRASE- oder auch Turbo-Gradienten-Spinecho-Sequenzen gestatten eine viel schnellere Abtastung des k-Raums als schnelle Spinecho-Verfahren. Hierbei nutzt man aus, dass der Bildkontrast durch die mittleren Zeilen im k-Raum bestimmt wird (s. Abb. 2.3). Zur Abtastung dieses mittleren Teils des k-Raums werden Spinechos verwendet, während dessen die äußeren Bereiche, die zur räumlichen Auflösung des Bildes beitragen, durch Gradientenechos ausgelesen werden. Dadurch erreicht man eine Verkürzung der Messzeit, denn im Vergleich zur herkömmlichen Spinecho-Sequenz werden weniger 180°-Pulse verwendet.

Die derzeit schnellsten MR-Sequenzen sind die Echo-Planar-Verfahren (EPI), bei denen der gesamte k-Raum nach einem einzigen Anregungspuls ausgelesen wird. Hierbei erzeugt man nach Anregung durch verschiedene Gradienten eine Kette von Gradientenechos, die durch entsprechende Variation der Gradienten den unterschiedlichen Zeilen des k-Raums zugeordnet werden können. Da diese Gradienten extrem kurz sind, spricht man hierbei auch von so genannten Gradientenpulsen oder “Blips”. Diese Gradientenpulse haben aber nichts mit HF-Pulsen zu tun. Mit reinem Gradientenecho-EPI kann man ein T_2^*-gewichtetes Bild mit einer 64×64-Bildmatrix in weniger als 100 ms aufnehmen. Um auch andere Bildkontraste wie zum Beispiel einen T_2-Wichtung darzustellen, kann zwischen Anregungspuls und Blips zusätzlich ein 180°-Puls zur Erzeugung eines Spinechos verwendet werden. Man spricht dann auch vom Spinecho-EPI oder kurz SE-EPI. Gegenüber konventionellem Gradientenecho-EPI (GE-EPI) hat das SE-EPI den Vorteil,

dass lokale Inhomogenitäten weniger zur Dephasierung der Spins beitragen und hierdurch weniger Signalverluste entstehen (NORRIS et al. [2002]).

2.6 Der BOLD-Kontrast

Die magnetischen Eigenschaften des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins machen es möglich, das Blut als endogenes Kontrastmittel bei fMRT-Messungen zu benutzen. Oxygeniertes Hämoglobin besitzt ähnliche magnetische Eigenschaften wie das Gewebe des Gehirns, während dessen das deoxygenierte Hämoglobin paramagnetisch ist. Diese paramagnetische Eigenschaft führt zu einer schnelleren Dephasierung der Spins und somit zu einem geringeren MR-Signal. Sobald der Sauerstoffgehalt des Hämoglobins ansteigt, nimmt das MR-Signal wieder zu. Dieser Signalunterschied wird Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Kontrast, oder kurz BOLD-Kontrast, genannt und kann zum Beispiel durch T_2^*-gewichtete MR-Bilder gemessen werden (OGAWA et al. [1987], OGAWA et al. [1992] und KWONG et al. [1992]). Um eine Reihe von T_2^*-gewichteten Bildern in Echtzeit aufzunehmen, wird am häufigsten die EPI-Sequenz verwendet. Für die Entstehung des BOLD-Kontrasts sind zwei Faktoren verantwortlich: (1) Wegen seiner paramagnetischen Eigenschaften erzeugt das Deoxyhämoglobin magnetische Feldgradienten um die Blutgefäße, und somit wird das resultierende MR-Signal reduziert. (2) Neuronale Aktivität führt zu einer deutlichen Erhöhung des Blutflusses und zu einer geringeren Sauerstoff-Extraktionsfähigkeit in den Kapillaren, was einen Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren und Venen zur Folge hat. Durch die Reduktion des Deoxyhämoglobins kommt es zum Anstieg des MR-Signals.

Die physikalische Basis des BOLD-Effekts ist die so genannte magnetische Suszeptibilität des Blutes. Die Suszeptibilität ist die Fähigkeit eines Materials, die Magnetisierung eines äußeren Magnetfelds anzunehmen. Je höher die Suszeptibilität eines Materials ist, desto stärker wird es magnetisiert. Hierbei ist die resultierende lokale Magnetisierung proportional zum äußeren Magnetfeld, und der Proportionalitätsfaktor drückt gerade die magnetische Suszeptibilität aus. Durch die paramagnetische Eigenschaft des deoxygenierten Hämoglobins besitzt sauerstoffarmes Blut eine gewisse magnetische Suszeptibilität, die bei ansteigendem Sauerstoffgehalt linear abnimmt. Diese unterschiedliche magnetische Suszeptibilität von sauerstoffarmem und sauerstoffreichem Blut führt aus

folgendem Grund zu unterschiedlichen T_2^*-Zeiten: An den Grenzen von Kapillaren und Venen bilden sich magnetische Feldgradienten, wodurch es zu einer Dephasierung der Spins entlang der Feldlinien kommt. Sind die Feldgradienten mikroskopisch, d.h. innerhalb eines gemessenen Voxels, so kommt es zu einer Dephasierung der Spins innerhalb des Voxels, was zu einem verringerten resultierenden T_2^*-Signal des Voxels führt. Ein großes Problem bei der Ausnutzung dieses T_2^*-Effekts besteht darin, dass die resultierenden Bilder stark verzerrt bzw. deformiert sind. Sind die suszeptibilitätsbedingten magnetischen Feldgradienten nämlich makroskopischer Natur, d.h. größer als die gemessenen Voxel, so "stört" die hervorgerufene Dephasierung der Spins die Ordnung der Phasenkodierung (s. Abschnitt 2.2), was letztendlich dazu führt, dass das Signal nicht am richtigen Ort abgebildet wird. Besonders stark sind solche Feldverzerrungen an Luft-, Knochen- oder Gewebegrenzen. Da der T_2^*-Effekt auf der Entstehung solcher magnetischer Feldgradienten basiert, können diese Feldverzerrungen nur schwer korrigiert werden. Man muss deshalb Verzerrungen von T_2^*-gewichteten MR-Bilden hinnehmen.

Kapitel 3

Entstehung und Eigenschaften des BOLD-Signals

Das Ziel vieler fMRT-Studien besteht darin, die Funktionsweise des menschlichen Gehirns unter Verwendung des BOLD-Signals zu erforschen. Der BOLD-Effekt basiert auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Oxy- und Deoxyhämoglobins. Hierdurch ist es möglich, Änderungen im Oxy-/Deoxyhämoglobin-Verhältnis zu messen und dadurch indirekt über Änderungen des Energiestoffwechsels auf neuronale Aktivität zu schließen. Der Vorteil bei BOLD besteht darin, dass das Blut selbst als endogenes Kontrastmittel verwendet wird und deshalb auf die Zugabe eines künstlichen Kontrastmittels verzichtet werden kann. Es handelt sich somit um eine vollständig nicht-invasive Methode. Das BOLD-Signal zeigt zudem ein sehr gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und kann durch die weit entwickelte MR-Technik nahezu in Echtzeit aufgenommen werden.

Schwierig hingegen ist die Interpretation des BOLD-Signals, da es sich nur um einen indirekten Nachweis neuronaler Aktivität handelt. Die Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und BOLD-Antwort beruht auf komplizierten physiologischen Prozessen, die bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden sind. Das folgende Kapitel soll eine Einführung in diese Problematik bieten.

3.1 Kopplung zwischen Blutfluss und Metabolismus

Bereits im Jahre 1890 vermutete JAMES [1890] einen Zusammenhang zwischen der Tätigkeit des Gehirns und seiner Durchblutung. Etwa einhundert Jahre später konnte mit tomographischen Methoden gezeigt werden, dass Blutfluss und Glukosemetabolismus in aktivierten Hirnarealen substanziell zunehmen (FOX et al. [1988]). Die für den Glykolyse- und Zitratzyklus notwendigen Glukose- und Sauerstoffmoleküle werden durch das Blut an die entsprechenden Astrozyten transportiert. Die Astrozyten bilden die Mehrheit der so genannten Gliazellen und dienen zur Aufrechterhaltung des ionischen Gefälles sowie zur Energieversorgung der Nervenzellen. Gesteigerte neuronale Aktivität bewirkt einen höheren Energieverbrauch und somit die Notwendigkeit für Nervenzellen und Astrozyten, mehr Energie bereitzustellen. Bei lokalem Anstieg der neuronalen Aktivität kommt es zu einer deutlichen Erhöhung des Blutflusses, wobei ein starkes Missverhältnis zwischen der Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und der Zunahme des Blutflusses besteht (FOX und RAICHLE [1986]). Wie lässt sich erklären, dass bei neuronaler Aktivierung der Blutfluss stark, der Sauerstoffverbrauch der Neuronen hingegen nur relativ schwach ansteigt? FOX et al. [1988] beobachteten bei vermehrtem Blutfluss einen vergleichbaren Anstieg des Glukoseverbrauchs und schlussfolgerten, dass der stark erhöhte Blutfluss vor allem der Anlieferung von Glukose und weniger der Bereitstellung von Sauerstoff dient. Es wurde gar behauptet, dass der erhöhte Blutfluss nicht im Zusammenhang mit dem oxydativen Metabolismus steht und die Blutflussantwort weder durch ein Absinken der Sauerstoffkonzentration bedingt ist, noch der Versorgnung der aktiven Neurone mit Sauerstoff dient. FOX et al. [1988] vermuteten, dass bei verstärkter neuronaler Aktivierung der zusätzliche Energiebedarf durch anaerobe Glykolyse gedeckt wird.

In den letzten Jahren wurden einige Studien durchgeführt, die zum Nachweis einer stimulationsbedingten Zunahme des Sauerstoffverbrauchs führten (z.B. HOGE et al. [1999], CHEN et al. [2001]). Demnach steht fest, dass bei neuronaler Aktivität die Zunahme des Blutflusses von einem verstärkten Sauerstoffmetabolismus und einer vermehrten Glukoseaufnahme begleitet ist. Die Kopplung zwischen Blutfluss und Sauerstoffmetabolismus ist jedoch noch ungeklärt. Verschiedene Hypothesen beruhen darauf, dass neuronale Aktivität zu einen Mehrverbrauch an Sauerstoff und somit zu einer schnellen Deoxygenierung des Gewebes führt. Dies führt zu einem erhöhten Sauerstoff-Konzentrationsgefälle zwi-

schen Blut und Gewebe, wodurch es zu einer verstärkten Diffusion von Sauerstoff aus dem Blut ins Gewebe kommt. MALONEK und GRINVALD [1996] beschreiben die darauf folgende hyperoxygenierende Blutantwort als “watering the entire garden for the sake of one thirsty flower”. Der übermäßig erhöhte Blutfluss würde also einer redundanten Sicherung der Sauerstoffzufuhr in Form einer unökonomischen Sauerstoffüberflutung der Neurone dienen. Im Gegensatz hierzu lieferten BUXTON und FRANK [1997] das Modell des diffusionslimitierten Sauerstofftransports. Die übermäßige Blutzufuhr wäre demnach eine Voraussetzung, dem geringfügig erhöhten Sauerstoffbedarf der Neurone und Astrozyten nachzukommen.

Das Modell des diffusionslimitierten Sauerstofftransports basiert im wesentlichen auf zwei Annahmen: (1) Der Sauerstofftransport vom kapillaren Gefäß in das Gewebe ist durch eine Barriere beschränkt, woduch nur ein kleiner Teil des angelieferten Sauerstoffs für den Metabolismus verwendet werden kann. Wieviel Sauerstoff im Gewebe zur Verfügung steht, hängt hierdurch von der Transitzeit des Blutes in den kapillaren Gefäßen ab. (2) Die Kapillaren besitzen keine zusätzlichen Sauerstoffreserven für den Metabolismus, d.h., auch im Ruhezustand wird der gesamte ins Gewebe diffundierte Sauerstoff vollständig in den Mitochondrien verbraucht. Im Ruhezustand werden bereits alle Kapillaren im Gewebe perfundiert. Bei erhöhter neuronaler Aktivität können keine zusätzlichen Kapillaren geöffnet werden. Deshalb bietet bei erhöhter neuronaler Aktivität die Erhöhung des Blutflusses die einzige Möglichkeit, den erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken. Eine Erhöhung des Blutflusses führt aber zu einer Verringerung der Verweildauer des Blutes in den Gefäßen und somit zu einer Verringerung der Extraktionsfähigkeit des Sauerstoffs, d.h. zu einer Verringerung des Anteils des Sauerstoffs, welcher von den Gefäßen in das Gewebe diffundieren kann. Um einen geringfügigen Anstieg des Sauerstoffs im Gewebe zu erreichen, muss deshalb der Blutfluss überproportional ansteigen. Nach dem mathematischen Modell von BUXTON und FRANK [1997] muss bei einer Sauerstoff-Extraktionsrate von 40% der Blutfluss um 30% zunehmen, um einen 5%igen Anstieg des Sauerstoffmetabolismus zu erreichen. Das Modell des diffusionslimitierten Sauerstofftransports steht somit im Einklang mit den Beobachtungen von FOX et al. [1988]. Da nach BUXTON und FRANK [1997] eine enge Kopplung zwischen Blutfluss und Sauerstoffmetabolismus besteht, ist der Blutfluss geeignet, um funktionelle Aktivität zu messen.

3.2 Zusammensetzung des BOLD-Signals

Grundlage vieler fMRT-Studien ist der BOLD-Effekt. Das BOLD-Signal kommt durch das Verhältnis von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin zustande und kann durch die paramagnetische Eigenschaft des deoxygenierten Hämoglobins mit Methoden der fMRT gemessen werden (s. Abschnitt 2.6). Bei neuronaler Aktivierung kommt es zu einer Erhöhung des Blutflusses und zu einer Verringerung der Sauerstoff-Extraktionsfähigkeit in den Kapillaren, was insgesamt zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren und Venen und somit zu einem Anstieg des BOLD-Signals in diesen Arealen führt. Bei der BOLD-fMRT wird somit das Blut selbst als endogenes Kontrastmittel verwendet.

Doch wie kommt das BOLD-Signal im Einzelnen zustande? Neuronale Aktivität erfordert gegenüber dem Ruhezustand einen höheren Energieumsatz für die Aufrechterhaltung des ionischen Gefälles an der Nervenzellmembran sowie für die Weiterverarbeitung der verwendeten Neurotransmitter. Dieser gesteigerte Metabolismus führt zu einem massiven Anstieg des lokalen zerebralen Blutflusses CBF, zu einem kleinen Anstieg des lokalen zerebralen Blutvolumens CBV (BELLIVEAU et al. [1991]) sowie zu einem geringfügigen Anstieg des lokalen Sauerstoffverbrauchs $CMRO_2$ (HOGE et al. [1999]). Die BOLD-Antwort hängt hierbei vom zeitlichen Verhalten aller drei Größen CBF, CBV und $CMRO_2$ ab (Abb. 3.1). Zum BOLD-Effekt trägt hauptsächlich bei, dass CBF viel stärker ansteigt als $CMRO_2$, denn dies bedeutet letztlich eine geringere Sauerstoff-Extraktionsrate, was zu einem Anstieg der Oxygenierung im venösen Blut führt (Abschnitt 3.1).

In einigen Studien beobachtet man vor der eigentlichen BOLD-Antwort als Anzeichen für eine kurzzeitige Erhöhung der Konzentration von Deoxyhämoglobin einen initialen Abfall des BOLD-Signals (ERNST und HENNIG [1994], MENON et al. [1995]). Einen solchen initialen Abfall versucht man dadurch zu erklären, dass die Erhöhung von CBF mit einer gewissen Verzögerung gegenüber dem Anstieg von $CMRO_2$ erfolgt. Hierdurch nimmt die Konzentration des Deoxyhämoglobins so lange zu, bis durch den Anstieg von CBF die Sauerstoff-Extraktionsrate verringert wird. Der BOLD-Effekt hängt aber auch davon ab, in welchem Verhältnis Sauerstoff-Konzentration im Blut und CBV stehen. Bei konstanter Sauerstoff-Konzentration führt nämlich ein Anstieg von CBV zu einer Erhöhung der Deoxyhämoglobinkonzentration und somit zu einer Verringerung des

BOLD-Signals. Somit könnte der initiale Anstieg des Deoxyhämoglobins auch durch die Zunahme von CBV erklärt werden (BUXTON et al. [1998]).

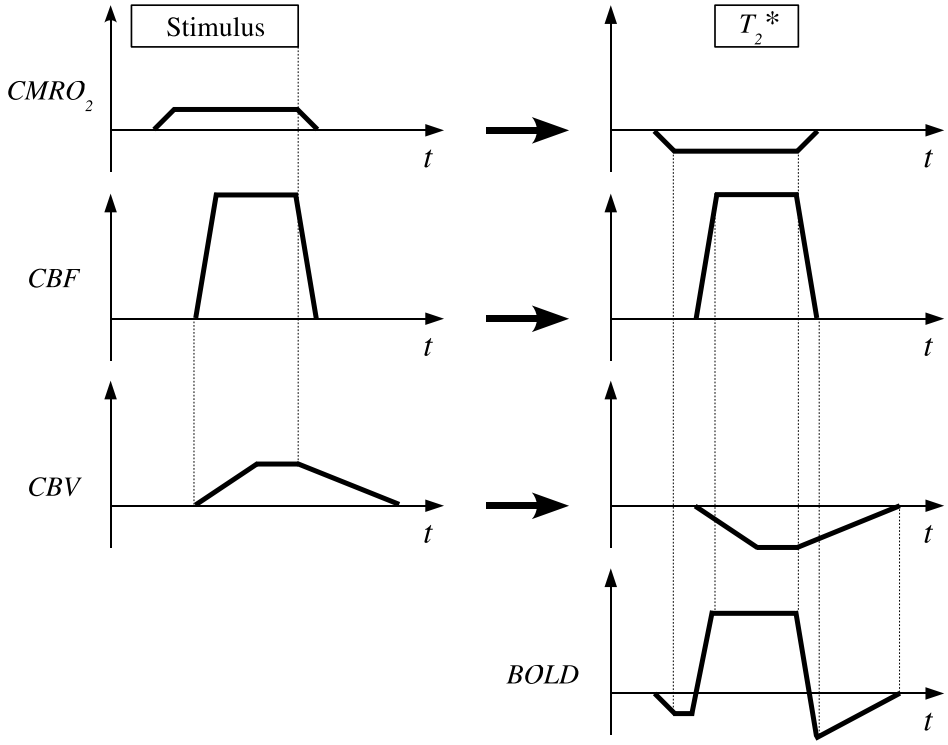


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Zusammensetzung des BOLD-Signals.

Neuronale Aktivität führt zu einem erhöhten Metabolismus, zu einem starken Anstieg des zerebralen Blutflusses (CBF), einer leichten Erhöhung des zerebralen Blutvolumens (CBV) sowie einer geringen Steigerung des metabolischen Sauerstoffverbrauchs ($CMRO_2$). Die Kombination dieser drei Größen CBF, CBV und $CMRO_2$ ergibt das BOLD-Signal.

Mit der Erhöhung von CBF kommt es zu einer starken Zunahme des BOLD-Signals, das nach 5 bis 8 Sekunden das Maximum erreicht (BANDETTINI et al. [1993]). Nach dem Ende der Stimulation kommt es wegen des unterschiedlichen zeitlichen Verhaltens von CBF und CBV zu einem starken Abfall des BOLD-Signals über die Grundlinie hinaus – dem so genannten “Poststimulus Undershoot”, der bis zu 30 Sekunden andauern kann (OGAWA et al. [1992]). Zur Erklärung des Poststimulus Undershoot wurde von BUXTON et al. [1998] die Dynamik des BOLD-Signals durch das Ballon-Modell beschrieben. In

diesem Modell wird der venöse Teil des Gefäßsystems als ein dehnbarer Ballon mit einem Zu- und einem Abfluss betrachtet. Das Ballon-Modell wurde von MILDNER et al. [2001] erfolgreich auf BOLD-Daten bei einer Feldstärke von 3 Tesla angewendet.

3.3 Neuronale Aktivität und BOLD-Signal

Bei den meisten fMRT-Studien möchte man eher die neuronale Aktivität diskutieren als lediglich das BOLD-Signal zu beschreiben. Deshalb stellt sich die Frage nach der Beziehung zwischen BOLD-Signal und neuronaler Aktivität. Wie gut reflektiert das BOLD-Signal die neuronale Aktivität? Zeigt das BOLD-Signal eher (a) die durchschnittliche Rate von entstandenen Aktionspotentialen (Spikes) in einer bestimmten Hirnregion oder (b) die synaptische Aktivität, d.h. die durchschnittliche Rate der Neurotransmitter-Regenerierung? Die Rate von Aktionspotentialen drückt den neuronalen Output aus, d.h. die Möglichkeit von Aktionspotentialen, neue Aktionspotentiale in einer bestimmten Hirnregion zu erzeugen. Die synaptische Aktivität spiegelt hingegen vielmehr den neuronalen Input wider. Bei exzitatorischer Aktivität können Spiking- und synaptische Aktivität sehr ähnlich sein, da eine erhöhte Freigabe von Neurotransmittern eine erhöhte Rate von Aktionspotentialen hervorruft. Bei inhibitorischer Aktivität hingegen ist dieser Zusammenhang genau umgekehrt, d.h. eine erhöhte synaptische Aktivität hat eine verringerte Rate von Aktionspotentialen zur Folge. Deshalb ist für die neuronale Interpretation des BOLD-Signals die Beantwortung der Frage wichtig, ob das BOLD-Signal mehr Spiking-Aktivität oder mehr synaptische Aktivität zeigt. In Tierexperimenten beobachteten KADEKARO et al. [1985] den exakten Ort der Veränderungen des Glukosemetabolismus und fanden heraus, dass diese Vorgänge eher in Regionen mit hoher Synapsendichte stattfinden. In einer kürzlich erschienenen Publikation konnte LAURITZEN [2005] sogar einen Zusammenhang zwischen BOLD-Aktivität und Veränderungen der Konzentration von Kalziumkanälen in der Synapse herstellen. Durch gleichzeitige Messung von BOLD und Einzelzellableitungen zeigten LOGOTHETIS et al. [2001], dass das BOLD-Signal vielmehr den neuronalen Input und weniger den Output einer Neuronenpopulation reflektiert. Dies bedeutet, dass man aus dem BOLD-Signal nicht erkennen kann, ob der beobachtete neuronale Input zur Weiterverarbeitung oder zur Unterdrückung neuronaler Aktivität führt. Daher können auf dem BOLD-Signal basierende Experimente auch in

solchen Hirnarealen Aktivierungen zeigen, in denen mit Einzelzellableitungen keine Aktivität gemessen werden kann (LOGOTHETIS [2003]).

Bei der Interpretation der Ergebnisse vieler BOLD-Studien ist besonders die Frage interessant, wie gut das BOLD-Signal den Ort der eigentlichen neuronalen Aktivität reflektiert. Da das Hämoglobin in den Arterien und Arteriolen immer nahezu vollständig mit Sauerstoff gesättigt ist, beobachtet man Unterschiede im Oxygenierungsgrad in den Kapillaren und vor allem in den Venen. Hierbei wurde die dominante Rolle der Venen gezeigt (LEE et al. [1995]). Durch das von den Venen erzeugte BOLD-Signal beobachtet man ein gegenüber dem tatsächlichen Aktivierungsbereich leicht verschobenes Areal. Diese Tatsache führte in den letzten Jahren zu einer heftigen Kontroverse über die räumliche Lokalisation des BOLD-Signals.

Auf der Suche nach einer möglichst präzisen Detektion des Ortes neuronaler Aktivität ist die frühe Deoxygenierung, der so genannte “Early Dip”, eine der interessantesten, aber auch umstrittensten Eigenschaften des BOLD-Signals. Mit optischen Bildgebungsverfahren zeigten MALONEK und GRINVALD [1996] einen initialen Anstieg des Deoxyhämoglobins. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass dieser initiale Anstieg den Ort neuronaler Aktivität viel besser reflektiert als der eigentliche Peak des BOLD-Signals (s. auch MENON et al. [1995]). Durch gleichzeitiges Messen von Einzelzellableitungen und BOLD-Signal konnten THOMPSON et al. [2003] im Tierexperiment tatsächlich zeigen, dass am Ort neuronaler Aktivität eine solche frühe Deoxygenierung, d.h. ein initialer Abfall des BOLD-Signals, vorhanden ist. Bei Untersuchungen am Menschen konnte in mehreren Studien jedoch kein derartiger initialer Abfall des BOLD-Signals beobachtet werden, was man teilweise auf eine zu geringe Sensitivität der fMRT-Methode zurückführte.

Kapitel 4

Erfassung und Auswertung von BOLD-Zeitreihen

Die Aufnahme des BOLD-Kontrasts ermöglicht es, lokale Änderungen des Sauerstoffgehaltes im Blut darzustellen und hierdurch indirekt die Funktion des menschlichen Gehirns zu untersuchen. Mittels statistischer Verfahren kann man aus dem BOLD-Signal so genannte Aktivierungskarten erzeugen. Diese Aktivierungskarten zeigen Hirnareale, in denen eine statistisch signifikante Antwort auf einen bestimmten experimentellen Stimulus erfolgt. Bei der statistischen Auswertung der BOLD-Daten kommt es darauf an, die erwartete Antwort auf die experimentellen Bedingungen so gut wie möglich mittels verschiedener Modellfunktionen zu beschreiben. Die Aktivierungskarten geben dann darüber Auskunft, wie gut die gewählten Modellfunktionen mit den BOLD-Zeitreihen zusammenpassen. Als Modellfunktion kann auch eine BOLD-Zeitreihe eines gezielt gewählten Voxels verwendet werden, um Beziehungen zwischen verschiedenen Hirnarealen zu untersuchen. Die statistische Analyse ergibt dann ein Maß für die Güte der Korrelation zwischen der gewählten Referenz-Zeitreihe und allen anderen BOLD-Zeitreihen.

Bevor die BOLD-Zeitreihen statistisch ausgewertet werden können, ist jedoch eine Vorverarbeitung der Daten notwendig, um verschiedene technisch und physiologisch bedingte Artefakte aus dem Signal zu entfernen.

4.1 Durchführung eines fMRT-Experiments

Moderne Verfahren der fMRT ermöglichen es, in dichter Folge eine große Anzahl von Bildern aufzunehmen, welche den BOLD-Kontrast darstellen. Die Zeit zwischen zwei Aufnahmen heißt Repetitionszeit und ist während des gesamten Experiments konstant. Üblicherweise beträgt die Repetitionszeit zwischen 0.6 und 4 Sekunden. Bei einer häufig verwendeten Repetitionszeit von 2 Sekunden und einer mittleren Experimentdauer von 30 Minuten erhält man also 900 Bilder. Die Zahl der betrachteten Messpunkte ist hierbei durch die Auflösung der gewonnenen Aufnahmen bestimmt. Bei einer üblichen räumlichen Auflösung von 64×64 Bildpunkten pro Schicht und 12 Schichten würde man knapp 50000 Messpunkte betrachten. Für jeden Messpunkt entsteht durch die ständig wiederholte Aufnahme des BOLD-Kontrastes eine Zeitreihe (s. Abb. 4.1). Die Gesamtlänge aller Zeitreihen ist durch die Länge des Experiments, d.h. durch die Anzahl aller Aufnahmen, bestimmt. Eine einzelne Aufnahme eines Zeitschritts wird oft auch als Scan bezeichnet. Die Anzahl aller Scans, d.h. die Länge des gesamten Experiments, ist begrenzt, da der Proband nur eine gewisse Zeit in der Lage ist, ruhig im MR-Scanner zu liegen. Deshalb sollte ein fMRT-Experiment nicht wesentlich länger als 60 Minuten dauern.

Neben den zahlreichen funktionellen Aufnahmen wird oft in gleicher Orientierung zusätzlich ein anatomisches Bild aufgenommen. Diese anatomische Aufnahme hat exakt die gleiche Schichtführung und meistens eine viel höhere Auflösung innerhalb einer Schicht (zum Beispiel 256×256 Pixel). Dies stellt hinsichtlich der zu speichernden Daten kein Problem dar, weil im Gegensatz zu den funktionellen Bildern nur ein einziges anatomisches Bild aufgenommen wird. Durch diese anatomische Aufnahme ist es möglich, den erzeugten Zeitreihen anatomische Strukturen zuzuordnen, d.h. eine anatomische Lokalisation der funktionellen Daten vorzunehmen. Nach der Datenauswertung kann man die Ergenbisse mit der anatomischen Aufnahme überlagern und hierdurch die aktivierten Hirnareale visualisieren. Eine Hirnregion wird meistens dann als aktiviert angesehen, wenn die zugeordnete Zeitreihe mit einer Referenzzeitreihe korreliert. Eine solche Referenzzeitreihe kann entweder eine bestimmte Zeitreihe aus den gewonnenen Daten oder eine hypothesengerecht erzeugte Modellierung sein.

Im Laufe des Experiments werden dem Probanden verschiedene Stimuli präsentiert, die oft mit einer Aufgabenstellung verbunden sind. Hierbei bestehen die Stimuli aus fest-

gelegten Reizen, die in bestimmten Arealen des Gehirns verarbeitet werden. Die Reizpräsentation besteht zumeist aus einer Anzahl mehr oder weniger periodisch auftretender Stimulations- und Ruhephasen (so genannten Trials). Durch die Betrachtung des unterschiedlichen BOLD-Signals in den Stimulations- und Ruhephasen können Funktionen von Hirnarealen untersucht und überdies sogar Netzwerkstrukturen des Gehirns entdeckt werden.

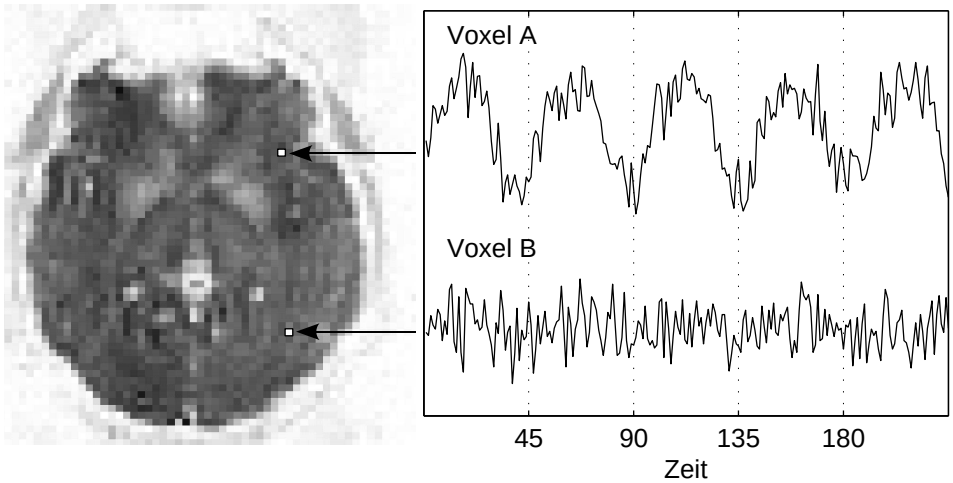


Abbildung 4.1: BOLD-Zeitreihe von einer aktivierten bzw. nicht aktivierten Hirnregion.
Während eines fMRT-Experiments wird eine Reihe von Bildern aufgenommen, die das BOLD-Signal darstellen. Betrachtet man nur ein einziges Voxel, erhählt man durch die wiederholte Messung eine BOLD-Zeitreihe, die den Wert des Voxels zu jedem Zeitpunkt des Experiments darstellt.

4.2 Eigenschaften und Vorverarbeitung der Rohdaten

Vor der statistischen Analyse erfolgt in der Regel eine Vorverarbeitung der Daten, um die Datenqualität zu erhöhen und Artefakte zu beseitigen. Ein großes Problem sind Bewegungen des Probanden während des fMRT-Experiments, die im nachhinein schwer zu korrigieren sind. Stimulus-korrelierte Bewegungen sind mit dem Stimulus-Intervall synchronisiert und deshalb kaum vom physiologischen Signal unterscheidbar. Bei derartigen Bewegungsartefakten ist es oftmals sinnvoller, neue Daten zu erheben. Die mei-

sten Verfahren für eine Bewegungskorrektur basieren auf einer so genannten Rigid-Body-Transformation. Dies ist eine starre Transformation mit Verschiebungs- und Rotationsparametern, die mittels eines Optimierungsalgorithmus bestimmt werden. Hierzu wird ein Referenzbild aus der Zeitserie ausgewählt und alle anderen darauf abgebildet.

Ein weiterer Schritt der Vorverarbeitung ist die so genannte Slicetime-Korrektur. Während der Aufnahme eines funktionellen Scans werden die einzelnen Schichten nicht zum gleichen Zeitpunkt, sondern nacheinander aufgenommen. Wenn zum Beispiel 16 Schichten mit einem Abstand von je 125 Millisekunden gemessen werden, beträgt der zeitliche Versatz zwischen erster und letzter Schicht genau 2 Sekunden. Dieser zeitliche Versatz stellt ein Problem dar, wenn alle Zeitreihen einheitlich ausgewertet werden sollen, zum Beispiel durch Korrelation mit einer Referenz-Zeitreihe oder mit einer gewählten Modellfunktion. Durch eine geeignet gewählte Interpolation kann der zeitliche Versatz zwischen den Schichten ausgeglichen werden (s. Abb. 4.2). Danach können alle BOLD-Zeitreihen so betrachtet werden, als wären sie zum gleichen Zeitpunkt aufgenommen worden. Auf eine Slicetime-Korrektur kann verzichtet werden, falls bei der späteren statistischen Auswertung das Modell die unterschiedlichen Akquisitionszeiten der einzelnen Schichten berücksichtigt (siehe WORSLEY et al. [2002]).

BOLD-Zeitreihen zeigen oft unerwünschte Drifts im Signal, manchmal auch Trends genannt. Zum Beispiel können die durchschnittlichen Signalwerte am Anfang der Zeitreihe viel niedriger sein als am Ende. Solche Signalfluktuationen können technisch bedingt sein. Weiterhin können aber auch physiologische Einflüsse wie zum Beispiel die Ermüdung des Probanden starke Drifts im Zeitverlauf verursachen. Solche Drifts bestehen aus niederfrequenten Komponenten im Signal, die man durch Anwendung eines Hochpassfilters aus dem Signal entfernen kann. Hierfür wird das Signal mittels der Fouriertransformation in seine Frequenzkomponenten zerlegt. Durch Festlegung einer geeignet gewählten Cutoff-Frequenz kann man dann leicht die störenden niederfrequenten Komponenten aus dem Signal entfernen. Anschließend erfolgt die inverse Fouriertransformation, um wieder ein Zeitsignal zu erhalten. Die gefilterte Zeitreihe enthält danach nur Frequenzen, die höher als die festgelegte Cutoff-Frequenz sind. Niederfrequente Drifts sind hierdurch in der Regel aus dem Signal entfernt (s. Abb 4.3). Eine solche Korrektur wird manchmal auch Basislinien-Korrektur oder auch Basislinien-Filterung genannt. Drifts bzw. Trends im BOLD-Signal können aber auch später bei der statistischen Aus-

wertung berücksichtigt werden, indem man diese als Kovariaten der Statistik hinzufügt (FRISTON et al. [1995a]). Trotzdem ist die Anwendung eines Hochpassfilters in der Vorverarbeitung in jedem Fall empfehlenswert, denn ohne die Entfernung der Drifts können keine prozentualen BOLD-Signaländerungen berechnet werden. Ferner ist dann auch die Mittelung von BOLD-Zeitreihen über Trials nicht möglich.

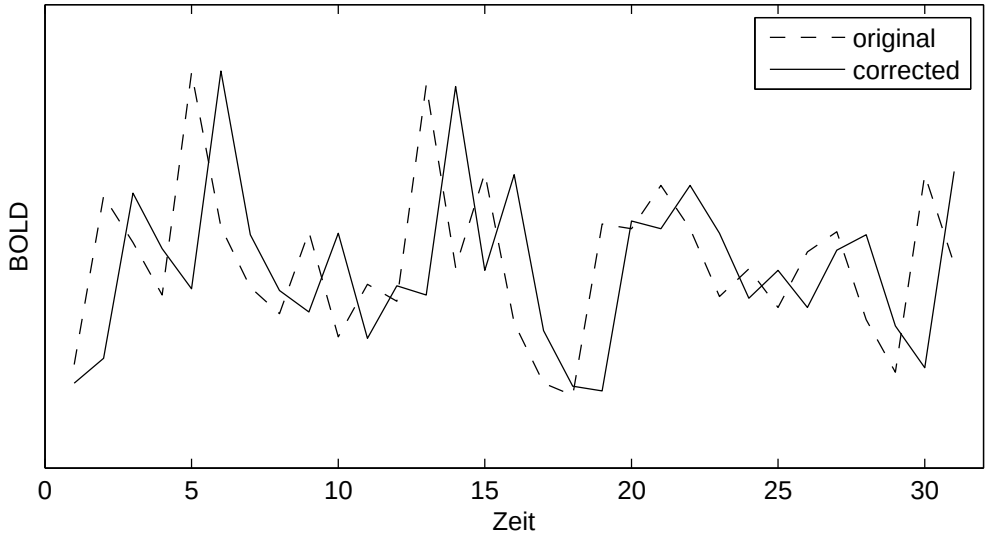


Abbildung 4.2: Korrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeiten verschiedener Schichten.

Die Slicetime-Korrektur bewirkt eine Art Verschiebung (Phasenkorrektur) des Zeitsignals einer Schicht zu einem Referenzzeitpunkt. Die durchgezogene Kurve zeigt den Ausschnitt eines korrigierten BOLD-Signals. Das ursprüngliche Signal ist gestrichelt dargestellt.

In manchen Fällen ist es auch wünschenswert, hochfrequente Anteile wie zum Beispiel den Herzschlag oder die Atmung aus dem BOLD-Signal herauszufiltern. Die Anwendung eines Tiefpassfilters auf BOLD-Zeitreihen verbessert zudem das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, birgt jedoch verschiedene Gefahren in sich. Die Tiefpassfilterung entspricht einer zeitlichen Glättung der Daten und führt zu einer Erhöhung der Autokorrelation der Daten. Dies kann später bei der statistischen Auswertung zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Eine Tiefpassfilterung ist deshalb nur dann empfehlenswert, wenn anschließend die tatsächliche Autokorrelation der Daten neu geschätzt und bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wird. Durch eine starke zeitliche Glättung der Daten

verringert sich auch die tatsächliche Auflösung des Signals. Experimente mit eng aufeinander folgenden Trials können dann nicht mehr ausgewertet werden.

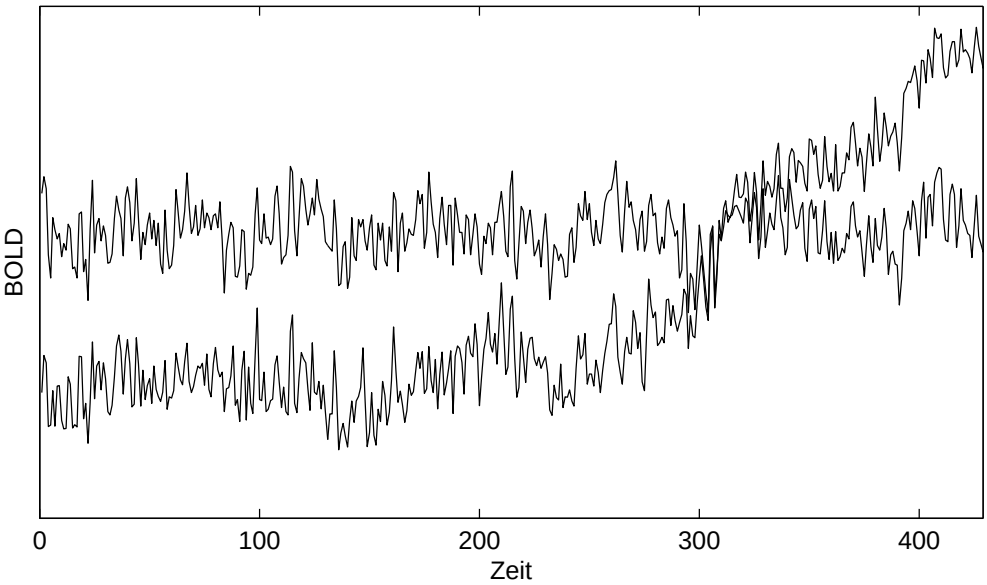


Abbildung 4.3: Basislinien-Korrektur durch Anwendung eines Hochpassfilters.

Niederfrequente Artefakte zeigen sich im BOLD-Signal in so genannten Drifts (Trends) und können mit einem Hochpassfilter aus den BOLD-Zeitreihen entfernt werden. Die Originalzeitreihe zeigt eine deutliche Drift, während die korrigierte Zeitreihe einen stabilen Mittelwert über die Zeit besitzt.

4.3 Statistische Analyse von BOLD-Zeitreihen

Die statistische Auswertung des BOLD-Signals basiert auf dem so genannten allgemeinen linearen Modell (ALM), das eine elegante Verallgemeinerung verschiedener statistisch-parametrischer Tests darstellt. Das ALM fasst hierbei die meisten statistischen Tests unter einem einheitlichen mathematischen Modell zusammen (WINER et al. [1991]). Bei der Auswertung des BOLD-Signals wird jede Zeitreihe einzeln mit dem so genannten allgemeinen linearen Modell (ALM) ausgewertet (FRISTON et al. [1995a]). Diese Vorgehensweise wird daher auch “Single-Voxel-Prinzip” genannt. Das ALM bewertet hierbei, wie gut sich eine BOLD-Zeitreihe durch Linearkombination von vorgegebenen Modellzeitreihen ausdrücken lässt. Diese Modellzeitreihen beschreiben hierbei das Auftreten verschiedener Bedingungen während des Experiments.

Das ALM besitzt die Form

$$y_i = \sum_{k=0}^{p} x_{ik}\beta_k + \varepsilon_i \ , \qquad i = 1, ..., n \ . \tag{4.1}$$

Hierbei ist y_i der Wert der BOLD-Zeitreihe zum Zeitpunkt i, und x_{ik} ist der Wert der k-ten Modellzeitreihe zum Zeitpunkt i. Der Parameter β_k drückt aus, wie stark die k-te Modellzeitreihe bei der Annäherung der BOLD-Zeitreihe (durch Linearkombination aller p Modellzeitreihen) eingeht. Da aber selbst bei gut gewählten Modellzeitreihen die Linearkombination nicht hundertprozentig die BOLD-Zeitreihe ergibt, existiert noch ein Fehler ε_i, wobei man annimmt, dass ε_i unabhängig und identisch normalverteilt ist.

Da man den Einfluss der k-ten experimentellen Bedingung auf die BOLD-Zeitreihe untersuchen möchte, besteht die Aufgabe nun darin, eine Schätzung für den unbekannten Parameter β_k anzugeben. Hierbei wird die Schätzung der Parameter $\hat{\beta}_k$ aus den Gleichungen

$$\hat{y}_i = \sum_{k=0}^{p} x_{ik}\hat{\beta}_k \ , \qquad i = 1, ..., n \tag{4.2}$$

bestimmt. Das Ziel besteht darin, die Parameter $\hat{\beta}_k$ derart zu bestimmen, dass der Fehler $\varepsilon_i = y_i - \hat{y}_i$ möglichst klein wird. Hierbei soll insbesondere $\sum \varepsilon_i^2$ minimiert werden, denn in diesem Fall befindet sich die Zeitreihe $\hat{y}_1, ..., \hat{y}_n$ so "nah" wie möglich an den BOLD-Originaldaten $y_1, ..., y_n$. Diese Art der Schätzung optimaler Parameter $\hat{\beta}_k$, die auch Methode der kleinsten Quadrate genannt wird, kann durch ein Konzept verallgemeinerter Matrix-Invertierung realisiert werden (LOHMANN et al. [2000]). Mit der Matrix-Schreibweise kann man nämlich die n Gleichungen aus (4.1) in folgender kompakter Form darstellen

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon} \ , \tag{4.3}$$

wobei $\mathbf{y} = [y_i]_{i=1,...,n}$ der Datenvektor der BOLD-Zeitreihe, $\mathbf{X} = [x_{ik}]_{i=1,...,n}^{k=1,...,p}$ die Matrix aller Modellzeitreihen sowie $\boldsymbol{\varepsilon} = [\varepsilon_i]_{i=1,...,n}$ der zugehörige Fehlerterm ist. Die gesuchten Parameter p sind in einem Parametervektor $\boldsymbol{\beta} = [\beta_k]_{k=1,...,p}$ dargestellt. Eine Schätzung für $\boldsymbol{\beta}$ ergibt sich nun durch die Matrixmultiplikation der Moore-Penrose-Inversen von $\mathbf{X}$ mit den BOLD-Daten $\mathbf{y}$ in folgender Form

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{X}^{+}\mathbf{y} \ . \tag{4.4}$$

Das Konzept der Moore-Penrose-Inversen kommt hier zum Einsatz, da die Matrix $\mathbf{X}$ auf Grund ihrer Beschaffenheit im Allgemeinen nicht invertierbar ist. Es kann gezeigt werden, dass (4.4) eine optimale Schätzung für $\boldsymbol{\beta}$ liefert, d.h. den Fehler $\sum \varepsilon_i^2$ minimiert. Die Varianz der Schätzung von $\boldsymbol{\beta}$ ist

$$var(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sigma^2 \mathbf{X}^+ (\mathbf{X}^+)^T \ , \tag{4.5}$$

wobei σ^2 die Varianz des Fehlerterms ε ist. Diese Varianz kann aus dem beobachteten Fehler $\mathbf{r} = \mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}}$ geschätzt werden, und zwar ist eine solche Schätzung $\hat{\sigma}^2 = \nu^{-1}\mathbf{r}^T\mathbf{r}$. Wenn die Beobachtungen $y_1, ..., y_n$ voneinander unabhängig sind, so ist die Zahl der Freiheitsgrade $\nu = n - p$.

Um eine statistische Analyse durchzuführen, kann man einer BOLD-Zeitreihe einen t-Wert zuordnen, indem man den Quotient von $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ und $var(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ betrachtet. Hierfür bildet man mittels eines so genannten Kontrastvektors $\mathbf{c} = [c_k]_{k=1,\ldots,p}$ Linearkombinationen der Effekte $c_1\beta_1 \cdot ... \cdot c_p\beta_p$, die auch Kontrast genannt werden. Prinzipiell kann der Kontrastvektor beliebig gewählt werden. Wenn man sich aber nur für einen einzigen Effekt β_m interessiert, so ist $c_m = 1$ und $c_k = 0$ für alle $k \neq m$. Der t-Wert ist dann ein Maß für die Signifikanz eines solchen Kontrasts

$$t = \frac{\mathbf{c}\hat{\boldsymbol{\beta}}}{\sqrt{var(\mathbf{c}\hat{\boldsymbol{\beta}})}} \ . \tag{4.6}$$

Diesen t-Wert kann man in einen p-Wert umrechnen, der die Wahrscheinlichkeit ausdrückt, dass die gegebenen BOLD-Daten unter Annahme der Nullhypothese ($\mathbf{c}\hat{\boldsymbol{\beta}} = 0$) beobachtet werden (s. Abb 4.4). Ist diese Wahrscheinlichkeit sehr klein ($p < 0.05$), so kann die Nullhypothese verworfen werden. In diesem Fall kann davon ausgegangen werden, dass ein Effekt, d.h. ein Zusammenhang zwischen Stimulation und gemessener Zeitreihe, vorhanden ist.

Ein gewisses Problem stellt die Autokorrelation von BOLD-Zeitreihen dar. Ist die Abtastrate des BOLD-Signals nämlich kleiner als 6 Sekunden, so sind die Beobachtungen $y_1, ..., y_n$ voneinander abhängig. Es gibt verschiedene Ansätze, diese Autokorrelation der Daten bei der statistischen Auswertung zu berücksichtigen. Man kann zum Beispiel die Daten $y_1, ..., y_n$ dekorrelieren, indem man die Gleichung (4.1) auf beiden Seiten mit

einer so genannten Whitening-Matrix multipliziert. Dies entspricht einer Art Invertierung der Autokorrelation (WORSLEY et al. [2002]). Ein alternativer Ansatz hierzu besteht in einer zusätzlichen Glättung der Daten. Die Autokorrelation ist dann zwar noch stärker, kann aber durch die Größe des verwendeten Filters kontrolliert werden. In diesem Fall muss man aber die Zahl der Freiheitsgrade bei der Berechnung des t-Wertes nach unten korrigieren (WORSLEY und FRISTON [1995]).

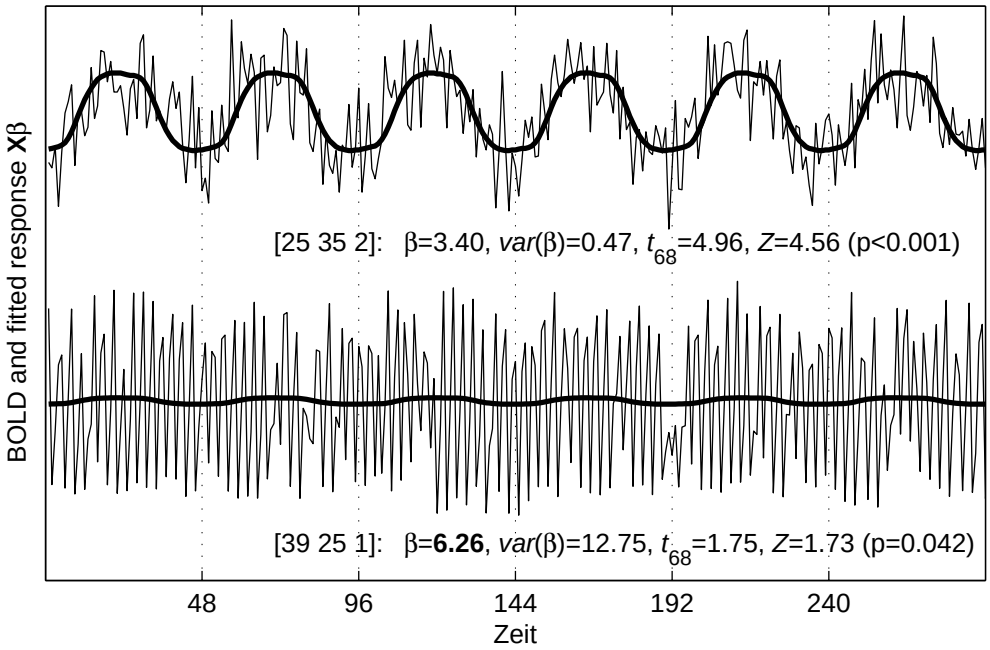


Abbildung 4.4: Statistische Auswertung von zwei verschiedenen BOLD-Zeitreihen.

Die fett gedruckte Kurve zeigt die so genannte "gefittete" BOLD-Antwort (4.2). Der Fehler ist der "Abstand" zwischen dem gefitteten und dem beobachteten BOLD-Signal. Beide Beispiele zeigen deutlich, dass ein großer Effekt β nicht zwangsläufig statistisch signifikant sein muss. Entscheidenden Einfluss besitzt die Varianz des Effekts $var(\beta)$.

4.4 Die statistische parametrische Karte

Durch die statistische Auswertung wird jedem Voxel, d.h. jeder BOLD-Zeitreihe, ein statistischer Wert zugeordnet. Voxel für Voxel werden dann diese Werte in einer statistischen parametrischen Karte (SPM) angeordnet. Bei einer t-Statistik wird eine solche

Karte durch SPM$\{t\}$ symbolisiert, wobei jeder t-Wert voxelweise durch einen Farbwert dargestellt wird. Um ein Maß unabhängig von der Zahl der Freiheitsgrade darzustellen, wird der t-Wert oft in einen Wahrscheinlichkeitswert transformiert, der in einen Z-Wert der Normalverteilung umgerechnet werden kann. Um ausschließlich die statistisch signifikanten Z-Werte darzustellen, wird ein Schwellwert verwendet, der einem gewählten Signifikanzniveau α entspricht. Durch die Anwendung des Schwellwertes erhält man in der resultierenden Karte verschiedene topologische Zusammenhangskomponenten, welche als Aktivierungen bezeichnet werden.

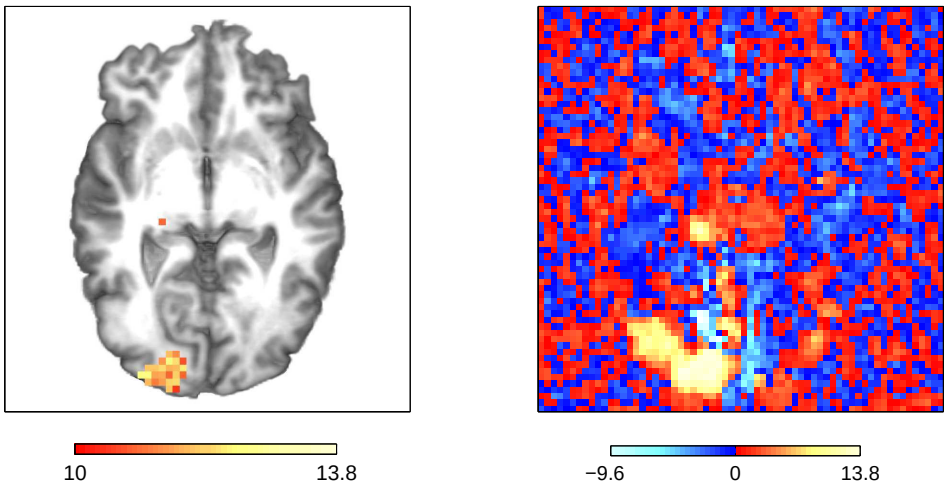


Abbildung 4.5: Statistische parametrische Karte von BOLD-Zeitreihen.

Rechts: Jeder BOLD-Zeitreihe eines jeden Voxels wird durch die statistische Auswertung ein t-Wert zugeordnet. Die t-Werte werden in der statistischen parametrischen Karte farbkodiert dargestellt. Links: Durch die Anwendung eines Schwellwertes und durch Überlagerung mit einer anatomischen Aufnahme ist eine anatomische Zuordnung aktivierter Areale möglich. Oft werden hierbei nur die positiven t-Werte dargestellt.

In den meisten Fällen wird bei einem fMRT-Experiment neben den vielen funktionellen Bildern in gleicher Orientierung zusätzlich ein anatomisches Bild aufgenommen, d.h. das anatomische Bild hat eine identische Schichtführung wie die BOLD-Aufnahmen (siehe Abschnitt 4.1). Hierdurch ist es möglich, die farbkodierten t- bzw. Z-Werte der antomischen Aufnahme zu überlagern und somit eine anatomische Zuordnung der statistischen Ergebnisse vorzunehmen (s. Abb 4.5).

4.5 Räumliche Filterung von BOLD-Aufnahmen

Oft wird vor der statistischen Auswertung der BOLD-Zeitreihen ein räumlicher Gaußfilter auf die einzelnen BOLD-Aufnahmen angewendet, um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Daten zu verbessern. Genau wie bei einem zeitlichen Gaußfilter führt jedoch auch ein räumlicher Gaußfilter zu einer Verringerung der Auflösung des BOLD-Signals, da dieser Filter das Signal glättet und hierdurch evtl. wichtige Details im Bild "verschmiert". Einige Aktivierungen können hierdurch gänzlich verschwinden. Zudem wird durch die Glättung des Signals die Zuordnung der BOLD-Zeitreihen zu anatomischen Strukturen wesentlich ungenauer. Obwohl diese unschönen Effekte bei einer Filterbreite von 5-6 mm "full width at half maximum" (FWHM) deutlich zu sehen sind, empfehlen viele Studien einen noch größeren Gaußfilter von 8-12 mm FWHM (FRISTON et al. [1995a], WORSLEY und FRISTON [1995]). Dieser große Gaußfilter wird insbesondere bei Gruppenstudien empfohlen, um die interindividuelle anatomische Varianz zwischen den Probanden auszugleichen.

Im Allgemeinen ist es jedoch wünschenswert, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, ohne das eigentliche Signal zu zerstören. Deshalb ist es bei der Betrachtung einzelner Probanden sinnvoll, anstelle des "monoresolution" Gaußfilters einen adaptiven Filter zu verwenden, der die Unterschiede im BOLD-Signal berücksichtigt. Adaptiv heißt hierbei: Es wird stark geglättet, wenn das Signal nur Rauschen enthält, und es wird kaum geglättet, wenn das BOLD-Signal auf eine echte Aktivierung hindeutet. Diese Idee ist in MÜLLER et al. [2003a] durch eine Kopplung des allgemeinen linearen Modells mit der so genannten Wavelet-Transformation realisiert. Hierbei wird die Größe des Filters durch die Varianz der geschätzten Parameter (4.5) bestimmt. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wird deutlich verbessert, ohne dabei die Form des BOLD-Signals wesentlich zu "verwischen" (siehe Abbildung 4.6). Auch die Amplitude des Signals bleibt nahezu erhalten. Die Aktivierungen verschiedener Areale lassen sich hierdurch besser trennen und entsprechenden anatomischen Hirnregionen zuordnen. Bei Gruppenstudien kann jedoch die bessere Lokalisation bei den einzelnen Probanden zu schlechteren Ergebnissen bei der Gruppenstatistik führen, da sich die Aktivierungen wenig oder gar nicht mehr überlappen. Für die Lösung dieses Problems müssen Methoden nichtlinearer Normalisierung verwendet werden.

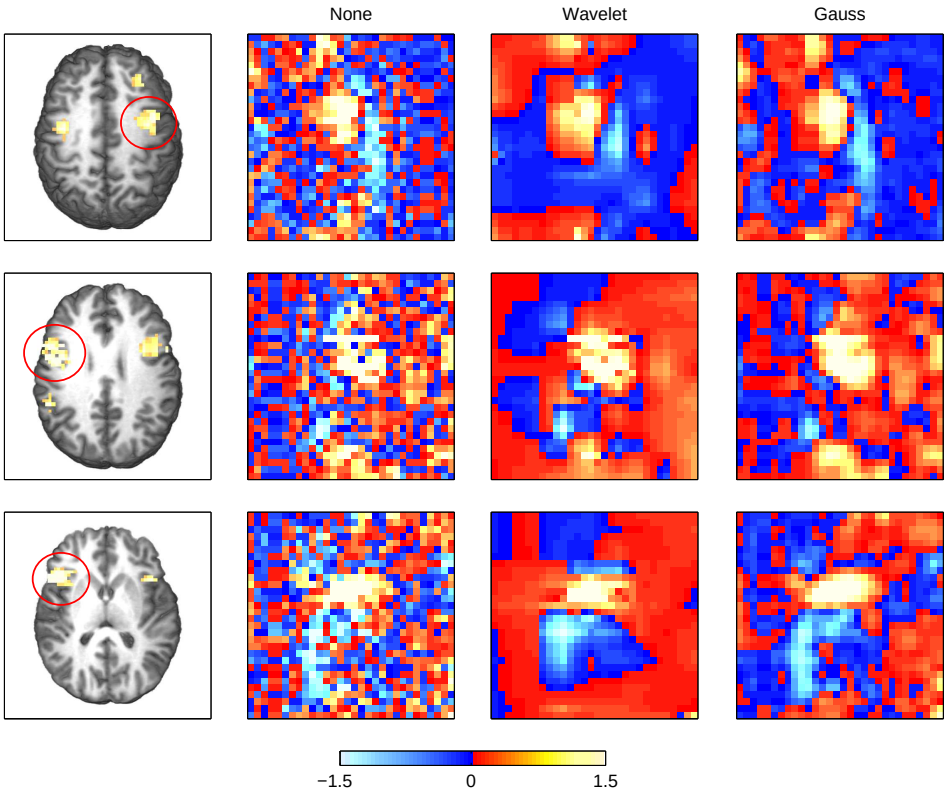


Abbildung 4.6: Anwendung verschiedener räumlicher Filter auf BOLD-Aktivierungskarten.

Drei axiale Schichten eines Einzelprobanden mit zugehörigen Aktivierungskarten (β-Maps) ohne Anwendung eines räumlichen Filters, mit einem Wavelet-basierten adaptiven Filter sowie mit einem Gaußfilter (v.l.n.r.). Sowohl der Wavelet-Filter als auch der Gaußfilter führen zu einer Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Im Gegensatz zum “monoresolution” Gaußfilter besteht der Vorteil des Wavelet-Filters in der Verwendung einer adaptiven Filterbreite, welche die Varianz des Signals (4.5) berücksichtigt. Hierdurch ist es möglich, nur das Rauschen zu glätten und die Struktur des eigentlichen BOLD-Signals zu erhalten. Dies ermöglicht letztlich eine bessere Trennung von Aktivierungen (“Blobs”) sowie eine verbesserte Zuordnung dieser Aktivierungen zu anatomischen Arealen.

Kapitel 5

Multivariate Spektralanalyse von BOLD-Zeitreihen

Für die Untersuchung von funktionellen Konnektivitäten sowie der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals bietet die Spektralanalyse bivariate Maße, um Beziehungen zwischen verschiedenen Hirnarealen zu untersuchen. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die Kohärenz, die ein Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs von Zeitreihen ist. Im Gegensatz zur Korrelation ist die Kohärenz ein phasenunabhängiges Maß, d.h., Zeitreihen können trotz zeitlichem Versatz einen hohen Kohärenzwert besitzen. Dies macht die Kohärenz zu einem geeigneten Maß für die Untersuchung von funktionellen Konnektivitäten im menschlichen Gehirn. Zudem liefert die Spektralanalyse ein Maß für den durchschnittlichen Phasenversatz von Zeitreihen. Dieses Maß kann verwendet werden, um die zeitliche Dynamik von Prozessen in einem Netzwerk von Hirnarealen zu studieren.

Die Eigenschaften bivariater Spektralmaße von BOLD-Zeitreihen wurden zuerst von MÜLLER et al. [2001] diskutiert. Später folgten dann Arbeiten von ANDRADE et al. [2003] und SUN et al. [2004]. Eine Zusammenfassung in deutscher Sprache ist in MÜLLER [2004] zu finden.

5.1 Spektraltheorie schwach stationärer Prozesse

Der folgende Abschnitt gibt eine kurze Einführung in die Spektraltheorie für schwach stationäre Prozesse. Eine ausführliche Darstellung dieses Gegenstandes ist in den Monographien von HANNAN [1970] und PRIESTLEY [1981] zu finden. Für eine detailierte Darstellung bivariater Spektralmaße sei auf KOOPMANS [1974] verwiesen.

Die Theorie schwach stationärer Prozesse entstand in den vierziger Jahren durch eine Mehrzahl vorhersagetheoretischer Fragestellungen (KOLMOGOROV [1941]). Es zeigte sich hierbei, dass für die Untersuchung einer Vielzahl von Phänomenen lediglich die Kovarianzstruktur von Bedeutung ist. Im weiteren bezeichne N die Menge der natürlichen Zahlen. Es sei $n \in N$ sowie $X(t) = (X_1(t), ..., X_n(t))$ ein Vektor stochastischer Prozesse. Es heißt $X(t)$ ein multivariater schwach stationärer Prozess, falls

$$E[X_j(t)] = m_j$$

sowie

$$E[X_j(\tau + t)X_k(t)] = E[X_j(\tau)X_k(0)] = C_{jk}(\tau) \quad \text{mit } j, k \in \{1, ..., n\} \ .$$

Ein schwach stationärer Prozess zeigt also einen konstanten Erwartungswert über die Zeit, wobei die Kovarianz lediglich von der Zeitdifferenz und nicht vom Zeitpunkt abhängig ist. Dies erlaubt die folgende Definition: Die Folge von Matrizen $C(\tau) = [C_{jk}(\tau)]_{j,k=1}^{n}$ heißt Kreuz-Kovarianzfolge des schwach stationären Prozesses $X(t)$.

Über den Satz von HERGLOTZ und BOCHNER lässt sich die Kreuz-Kovarianzstruktur in den Raum so genannter nichtnegativ hermitescher Maße übertragen. Es bezeichne $C_{\geq}^{n\times n}$ die Menge der nichtnegativ hermiteschen komplexen $n \times n$-Matrizen. Sei (Ω, Λ) ein messbarer Raum und F eine Abbildung

$$F : \Lambda \longrightarrow C_{\geq}^{n\times n}$$

derart, dass

$$F\left(\bigcup_{m=1}^{\infty} A_m\right) = \sum_{m=1}^{\infty} F(A_m) \tag{5.1}$$

für alle Folgen $(A_m)_{m\in N}$ von paarweise disjunkten Mengen aus Λ. Dann heißt F ein nichtnegativ hermitesches $n \times n$-Maß auf (Ω, Λ). Zu jeder Kreuz-Kovarianzfolge $C(\tau)$

existiert ein eindeutig bestimmtes nichtnegativ hermitesches Maß F derart, dass

$$C_{jk}(\tau) = \int_T exp(i\lambda\tau) dFjk(\lambda) \ . \tag{5.2}$$

Das in dieser Weise zur Kreuz-Kovarianzfolge zugeordnete Maß F heißt das nichtstochastische Spektralmaß der stationären Folge $X(t)$ (KOOPMANS [1974]). Das Maß λ ist das normierte Lebesguemaß auf der Einheitskreislinie T. Die Matrizen $C(\tau)$ heißen auch Fourier-Koeffizienten des nichtnegativ hermiteschen Maßes F.

Da die Kreuz-Kovarianzfolge keine gerade Funktion ist, ist das nichtstochastische Spektralmaß und dessen Spektraldichte eine komplexwertige Funktion. Die Spektraldichte ergibt sich aus der Ableitung $f_{jk}(\lambda) = dF_{jk}(\lambda)/d\lambda$ des nichtstochastischen Spektralmaßes F. Hierdurch entsteht folgender Zusammenhang zwischen der Spektraldichte und der Kovarianzfunktion

$$C_{jk}(\tau) = \int_T exp(i\lambda\tau) f_{jk}(\lambda) d\lambda \ . \tag{5.3}$$

Die Spektraldichtematrix $f(\lambda) = [f_{jk}(\lambda)]_{j,k=1}^{n}$ ist der zentrale Parameter für die Untersuchung des Zusammenhangs von Zeitreihen. Der Zusammenhang von zwei Zeitreihen $X_j(t)$ und $X_k(t)$ kann durch so genannte bivariate Spektralparameter beschrieben werden. Diese ergeben sich aus Betrag und Phase der verschiedenen Elemente der Spektraldichtematrix. Der normierte absolute Betrag

$$\rho_{jk}(\lambda) = |f_{jk}(\lambda)| / \left(f_{jj}(\lambda) f_{kk}(\lambda)\right)^{\frac{1}{2}} \tag{5.4}$$

heißt Kohärenz und ist ein wichtiger Parameter zur Bestimmung des Grades des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Zeitreihen, welcher auch quantitativ interpretiert werden kann. Unter Beachtung der Eigenschaft

$$|f_{jk}(\lambda)| \leq \left(f_{jj}(\lambda) f_{kk}(\lambda)\right)^{\frac{1}{2}} \tag{5.5}$$

ergibt sich für die Kohärenz dann $0 \leq \rho_{jk}(\lambda) \leq 1$. Unter gewissen Annahmen kann die Kohärenz als Korrelationskoeffizient im Frequenzbereich bezüglich einer vorgegebenen Frequenz λ angesehen werden. Zeitreihen mit einem ähnlichen Verhalten im Frequenzbereich bekommen einen hohen Kohärenzwert zugeordnet.

Der entscheidende Vorteil gegenüber dem klassischen Korrelationskonzept besteht aber in der Phasenunabhängigkeit dieses Maßes. Bei einer entsprechenden Phasenverschiebung des gleichen Signals verschwindet die Korrelation nahezu. Die Kohärenz hingegen bleibt unverändert. Das Konzept der Kohärenz von Zeitreihen wurde im Rahmen der Vorhersagetheorie von WIENER [1949] eingeführt. Deshalb wird diese Theorie oftmals auch Wiener-Theorie genannt. Neben der Angabe des phasenunabhängigen Kohärenzmaßes kann die Phase $\delta_{jk}(\lambda)$ zwischen Zeitreihen explizit angegeben werden. Dieser Parameter ergibt sich unmittelbar aus der Polardarstellung der komplexen Spektraldichte

$$f_{jk}(\lambda) = |f_{jk}(\lambda)| exp(i\delta_{jk}(\lambda)) \ . \tag{5.6}$$

Der Parameter $\delta_{jk}(\lambda)$ kann als durchschnittliche Phasenverschiebung zwischen den Zeitreihen $X_j(t)$ und $X_k(t)$ bei einer Frequenz λ interpretiert werden. Teilt man die Phase durch die Frequenz, erhält man die durchschnittliche zeitliche Verschiebung zwischen den betrachteten Zeitreihen.

5.2 Schätzung spektraler Parameter

Oftmals werden charakteristische Eigenschaften stochastischer Phänomene durch eine Anzahl von Realisierungen einer Stichprobenmenge bestimmt. Diese Vorgehensweise findet zum Beispiel bei parametrischen Tests eine Anwendung. Bei stationären stochastischen Prozessen hingegen werden die Eigenschaften der Zufallsvariablen durch Mittelung über die Zeit geschätzt. Man wählt also nur eine einzige Realisierung des Prozesses und schätzt die Parameter durch die Betrachtung des Zeitverlaufs.

Es sei nun $l \in N$ und $X(t)$ für $t = 1, ..., l$ eine Realisierung eines multivariaten stationären stochastischen Prozesses. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit sei vorausgesetzt, dass der Mittelwert von $X(t)$ bereits Null ist. Es seien $j, k \in N$. Dann heißt die Funktion

$$\hat{C}_{l,jk}(s) = \begin{cases} \frac{1}{l} \sum_{t=1}^{l-s} X_j(s+t) X_k(t) & , \quad s = 0, 1, ..., l-1 \\ \hat{C}_{l,kj}(-s) & , \quad s = -1, ..., -l+1 \end{cases} \tag{5.7}$$

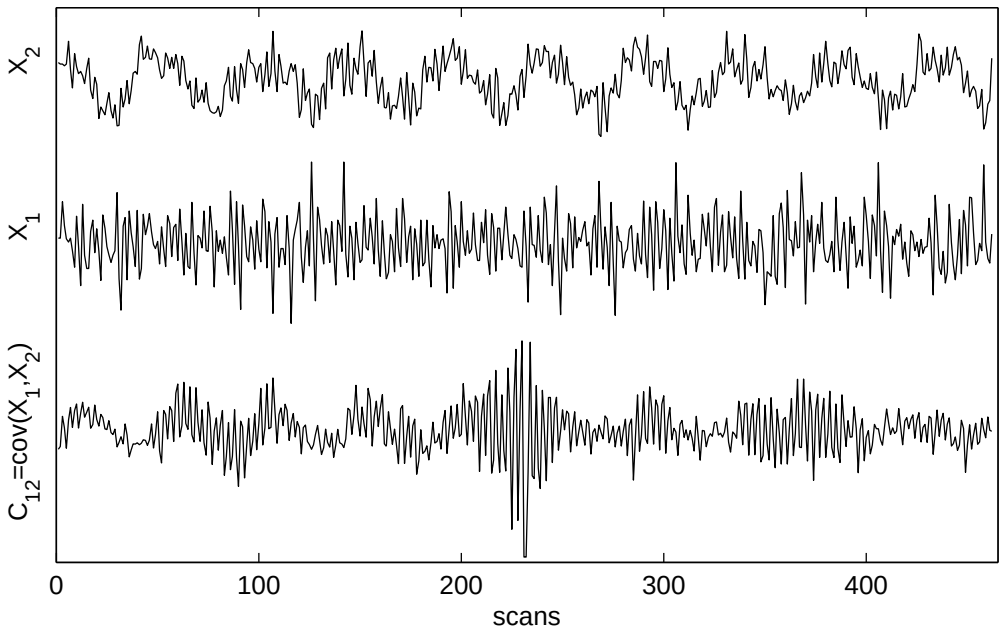


Abbildung 5.1: Kreuz-Kovarianzfolge von schwach stationären Prozessen.

Zeitreihen des BOLD-Signals bei Verwendung eines visuellen Stimulus aus einer aktivierten (X_2) bzw. nicht aktivierten (X_1) Hirnregion. Die Kreuz-Kovarianzfolge (C_{12}) wird aus den Zeitschritten beider Prozesse geschätzt.

die multivariate Kovarianzschätzung bezüglich der Realisierung $X(t)$ (siehe Abb. 5.1). Man beachte, dass für $|s| \geq l$ die Schätzung der Kreuz-Kovarianzfunktion den Wert Null annimmt. Hieraus ergibt sich ein Problem. In einer Umgebung von n gehen nämlich nur sehr wenige Beobachtungen in die Schätzung ein. Im ungünstigsten Fall (für $|s| = l - 1$) wird nur ein einziges Element der Zeitreihe für die Schätzung benutzt. Daher liefert die diskrete Fouriertransformation der Kovarianzschätzung

$$\hat{P}_{l,jk}(\lambda) = \frac{1}{2\pi} \sum_{s=-l+1}^{l-1} exp(-i\lambda s)\hat{C}_{l,jk}(s) \ , \quad \lambda \in (-\pi, \pi]$$

keine geeignete Schätzung der Spektraldichte (HANNAN [1970]). Die Lösung dieses Problems besteht darin, bei der Spektraldichteschätzung nur die “gut” geschätzten Elemente der Kreuz-Kovarianzschätzung zu betrachten. Man wählt also eine maximale Ver-

schiebung $m_l < l$ und schätzt die Spektraldichte (Abb. 5.2) wie folgt

$$\hat{f}_{l,jk}(\lambda) = \frac{1}{2\pi} \sum_{s=-m_l}^{m_l} exp(-i\lambda s)\omega(\frac{1}{m_l})\hat{C}_{l,jk}(s) \ . \tag{5.8}$$

Die Verschiebung m_l heißt auch Spektraldichtefenster.

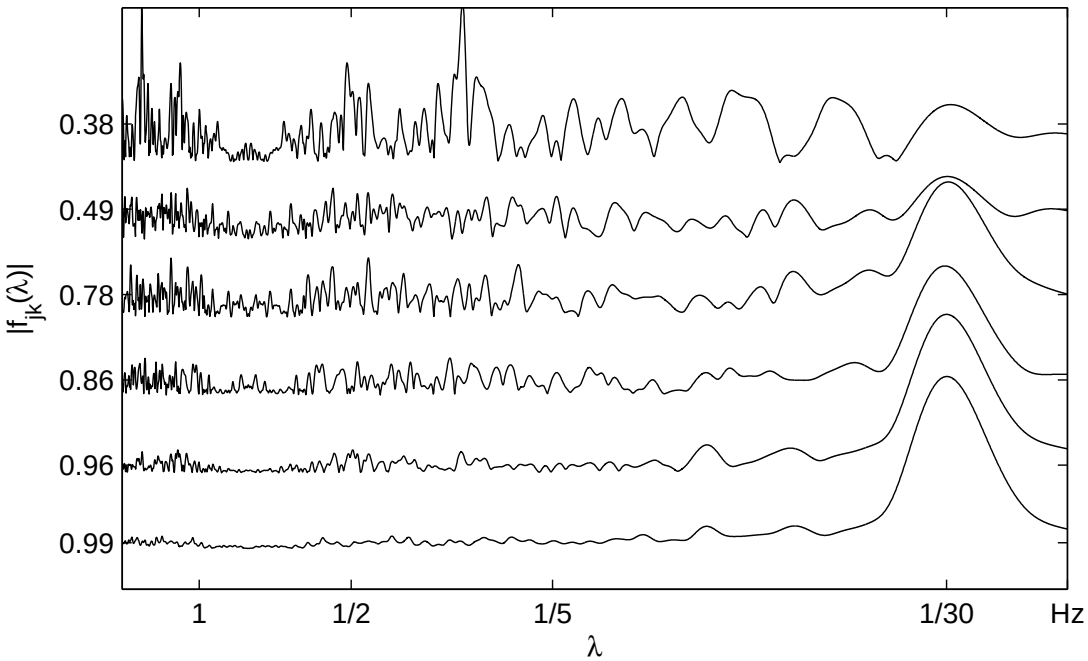


Abbildung 5.2: Kreuz-Spektraldichten verschiedener BOLD-Zeitreihen.

Darstellung von Kreuz-Spektraldichten von BOLD-Zeitreihen aus unterschiedlich stark aktivierten Hirnarealen unter Verwendung eines periodisch dargebotenen visuellen Stimulus. Der Stimulus wurde alle 30 s ($\lambda = 1/30$ Hz) für eine Länge von je 15 s präsentiert. Die Spektraldichten entstammen unterschiedlich stark aktivierten Arealen und sind nach der Größe $|f_{jk}(1/30)|$ geordnet. Für die Darstellung wurde eine logarithmische Frequenzskala gewählt.

Bei der Wahl des Spektraldichtefensters m_l sollte beachtet werden, dass ein zu großes oder zu kleines Spektraldichtefenster die Güte der Schätzung verschlechtert. Ist m_l groß gewählt, werden insbesondere “schlecht” geschätzte Elemente der Kovarianzfolge für die Schätzung der Spektraldichte verwendet. Bei der Wahl eines kleinen Spektraldichtefensters werden hingegen nur wenige Elemente der Kovarianzfolge benutzt. Man sollte also das Spektraldichtefenster geeignet wählen, um eine optimale Spektraldichteschätzung

zu erreichen. Eine detaillierte Diskussion zur Wahl des Spektraldichtefensters ist in PRIESTLEY [1981] zu finden. Dort wird auch die Wahl des so genannten Phasenfenster-Generators ω ausführlich behandelt. Diese Gewichtsfunktion ist wichtig, um die Güte der Spektraldichteschätzung zu verbessern. Grob gesprochen wird hierdurch das Fehlen der "schlecht" geschätzten Elemente der Kovarianzfunktion ausgeglichen. Der Phasenfenster-Generator ω ist eine reelle, gerade und beschränkte Funktion, welche auf dem abgeschlossenen Intervall $[-1, 1]$ definiert ist.

Die polare Zerlegung der Spektraldichteschätzung liefert bivariate Spektralmaße für Komponenten $X_j(t)$ und $X_k(t)$ des multivariaten stationären stochastischen Prozesses $X(t)$. Die Schätzung für den Kohärenzkoeffizienten $\rho(\lambda)$ ergibt sich aus dem normierten Betrag der Spektraldichte

$$\hat{\rho}_{l,jk}(\lambda) = |\hat{f}_{l,jk}(\lambda)| / \left| \hat{f}_{l,jj}(\lambda)\hat{f}_{l,kk}(\lambda) \right|^{\frac{1}{2}} \ . \tag{5.9}$$

Diese Schätzung der Kohärenz wird auch Stichprobenkohärenz genannt (s. Abb. 5.2). Die Schätzung für die mittlere Phasenverschiebung $\delta(\lambda)$ für die Frequenz λ ergibt sich durch

$$\hat{\delta}_{l,jk}(\lambda) = tan^{-1}\left(\Im(\hat{f}_{l,jk}(\lambda)) / \Re(\hat{f}_{l,jk}(\lambda)) \right) \ . \tag{5.10}$$

Die Größe der Konfidenzintervalle für Kohärenz und Phase hängt maßgeblich vom Phasenfenster-Generator ω sowie von der gewählten Größe des Spektraldichtefensters m_l ab. Diese Werte gehen in die so genannten effektiven Freiheitsgrade r_l der Spektraldichteschätzung wie folgt ein

$$r_l^{-1} = \frac{1}{2l} \sum_{s=-m_l}^{m_l} \omega(\frac{s}{m_l}) \ . \tag{5.11}$$

Konfidenzintervalle beschreiben die mögliche Abweichung der Schätzung bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit α und dienen damit als Maß für die Güte der Schätzung. Für eine entsprechend große Anzahl von effektiven Freiheitsgraden ($r_l > 20$) kann die Zufallsvariable $\hat{\phi}_{l,jk}(\lambda) = tanh^{-1}(\hat{\rho}_{l,jk}(\lambda))$ als normalverteilt angesehen werden (ENOCHSON und GOODMAN [1965]). Hierdurch kann man nun die obere und untere

Schranke des Konfidenzintervalls für die Kohärenzschätzung angeben

$$tanh\left\{\hat{\phi}_{l,jk}(\lambda) \pm \frac{u_{\alpha/2}(r_l-2)^{\frac{1}{2}}-1}{r_l-2}\right\}\ , \tag{5.12}$$

wobei $u_{\alpha/2}$ das entsprechende $\alpha/2$-Quantil der standardisierten Normalverteilung $\mathcal{N}_{0,1}$ ist. Für $\lambda \notin \{0;\pi\}$ berechnen sich die Grenzen des Konfidenzintervalls für die Phase wie folgt

$$\hat{\delta}_{l,jk}(\lambda) \pm \left\{\frac{1-\hat{\rho}_{l,jk}(\lambda)^2}{(r_l-2)\hat{\rho}_{l,jk}(\lambda)^2}\right\}^{\frac{1}{2}} t_{2r_l-2(\alpha/2)}\ , \tag{5.13}$$

wobei der Wert $t_{2r_l-2(\alpha/2)}$ das $\alpha/2$-Quantil der t-Verteilung mit $2r_l-2$ Freiheitsgraden ist. Genau wie für die Kohärenz liefert das Konfidenzintervall für die Phase ein Maß für die Abweichung der Schätzung bei gegebener Irrtumswahrscheinlichkeit α.

5.3 Kohärenz und Phase des BOLD-Signals

In den ersten fMRT-Experimenten wurde die Lokalisation von Hirnorten bei einem bestimmten Stimulationsparadigma betrachtet. Oft wurde nach einzelnen Hirnorten gesucht, ohne die Gesamtheit aller aktivierten Areale zu betrachten. Bei neueren Studien versucht man, die aktivierten Hirnorte als Teil funktioneller Netzwerkstrukturen zu erkennen und die Beziehung verschiedener Komponenten solcher Netzwerke zu untersuchen. Derartige funktionelle Netzwerke können durch die Korrelationsstruktur von Zeitreihen beschrieben werden. Hierfür lieferten FRISTON et al. [1995a] sowie WORSLEY und FRISTON [1995] ein statistisches Modell, das insbesondere die Autokorrelation innerhalb der Zeitreihen berücksichtigt. In diesem Zusammenhang wurde auch der Begriff der funktionellen Konnektivität geprägt, um Beziehungen zwischen verschiedenen Hirnregionen zu beschreiben (siehe FRISTON et al. [1995b]).

Ein gravierender Nachteil dieser Korrelationsmethoden bleibt aber die Phasenabhängigkeit des gelieferten Korrelationsmaßes. Man kann sich hierbei leicht zwei Zeitreihen vorstellen, welche lediglich eine geringe Korrelation zeigen, obwohl sie fast identisch sind. Der Grund liegt dann im Zeitversatz zwischen den Zeitreihen. Bei der Untersuchung von Netzwerkstrukturen im Gehirn würde man sich deshalb ein Maß

wünschen, welches unabhängig vom Phasenversatz bei gleichartigen Zeitserien einen hohen Wert liefert. Die gewöhnliche Korrelation liefert kein geeignetes Maß zur Beschreibung von Netzwerkstrukturen im menschlichen Gehirn, wenn man davon ausgeht, dass Hirnareale ein Netzwerk bilden, dessen Zeitserien trotz eventueller zeitlicher Verschiebungen eine ähnliche Form besitzen. Die Spektraltheorie für schwach stationäre stochastische Prozesse liefert hingegen die Kohärenz als phasenunabhängiges Maß über den Grad des linearen Zusammenhangs von Zeitreihen. Grob gesprochen kann die Kohärenz als Korrelation im Frequenzbereich aufgefasst werden. Bei der Untersuchung des BOLD-Signals werden paarweise Kohärenzkoeffizienten durch die Spektraldichteschätzung (5.8) bestimmt. Die Berechnung der Spektraldichtematrix basiert auf der Schätzung der Kreuz-Kovarianzfunktion (5.7). Die Wahl der Größe des Spektralfensters hat einen großen Einfluss auf die Eigenschaften der Spektraldichtematrix (PRIESTLEY [1981]). Das Spektralfenster sollte derart adjustiert werden, dass bei einer großen Zahl effektiver Freiheitsgrade eine optimale Abtastrate des BOLD-Signals im Frequenzbereich erreicht wird (KOOPMANS [1974]). Um die Ergebnisse verschiedener Probanden vergleichen zu können, sollte eine einheitliche Größe des Spektralfensters gewählt werden.

Die Elemente der Kreuz-Kohärenzmatrix (5.9) ergeben sich aus dem normierten Betrag der Spektraldichte und beschreiben den Zusammenhang zwischen zwei Zeitreihen. Die Kohärenz ist also ein bivariates Maß. Die Auswertung der Kreuz-Kohärenzmatrix erfordert die Wahl einer Referenz-Zeitreihe einer entsprechenden Hirnregion. Die Art der Wahl einer solchen Referenzregion hängt von der Art des Experiments sowie von Fragestellungen und Hypothesen ab. Man kann zum Beispiel als Referenz-Zeitreihe das BOLD-Signal des Voxels mit der stärksten Aktivierung wählen. Hierfür kann man statistisch-parametrische Karten benutzen (FRANK et al. [1998]). Ferner kann man auch Maxima von Kontrastbildern für die Wahl der Referenz-Zeitreihe verwenden. Die Referenz-Zeitreihe kann aber auch ohne zusätzliche Information aus der Kreuz-Kohärenzmatrix selbst gewählt werden (MÜLLER et al. [2001]). Für jedes Voxel k und einen gegebenen Kohärenz-Schwellwert ρ_0 wird hierbei die Anzahl der Voxel $n_k(\rho_0)$ gezählt, die zum Voxel k eine Kohärenz größer oder gleich ρ_0 zeigen. Der Wert $n_k(\rho_0)$ wird *zum Voxel k gehörige Zahl kohärenter Voxel* genannt. Diese Größe kann dann genau wie bei einer statistisch-parametrischen Karte visualisiert werden. Die Maxima zeigen Hirnareale, die mit besonders vielen Voxeln eine hohe Kohärenz zeigen (siehe Abb. 5.3). Oft ist es sinn-

voll, diese Areale für die Wahl einer Referenz-Zeitreihe zu verwenden. Rein praktisch bedeutet dies, eine Spalte der Kreuz-Kohärenzmatrix auf Grund hoher Werte in dieser Spalte auszuwählen. Eine dritte Möglichkeit der Wahl der Referenz-Zeitreihe ist die Auswahl einer Hirnregion mittels einer anatomischen Aufnahme. Da bei den meisten funktionellen Messungen zusätzlich ein anatomisches Bild in gleicher Orientierung aufgenommen wird, kann man einer interessanten anatomischen Region die zugehörige BOLD-Zeitreihe zuordnen, die dann als Referenz-Zeitreihe verwendet wird.

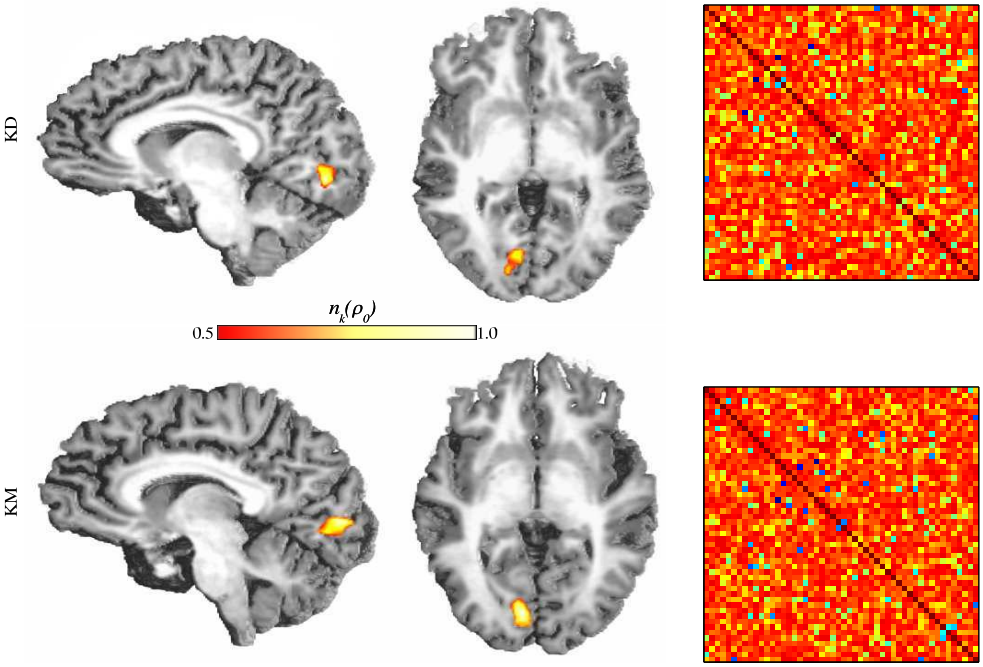


Abbildung 5.3: Bestimmung einer Referenz-Zeitreihe durch kohärente Voxel.

Eine Referenz-Zeitreihe kann aus der gesamten Kreuz-Kohärenzmatrix (rechts im Bild) durch die Berechnung der Zahl kohärenter Voxel gewählt werden. Aus der Kreuz-Kohärenzmatrix wird für jedes Voxel k (d.h. für jede Zeile der Kreuz-Kohärenzmatrix) unter Verwendung eines gegebenen Schwellwerts ρ_0 die zugehörige Zahl kohärenter Voxel $n_k(\rho_0)$ bestimmt. Die Größe $n_k(\rho_0)$ wurde derart normiert, daß das Maximum den Wert 1 annimmt. Die Referenzzeitreihe entspricht dann der Spalte der Kreuz-Kohärenzmatrix, welche die meisten Werte $> \rho_0$ besitzt. Bei den dargestellten Probanden KM und KD ist das Maximum von $n_k(\rho_0)$ im primären visuellen Kortex der linken Hemisphäre lokalisiert.

Nachdem eine Referenz-Zeitreihe bestimmt ist, kann die Kohärenz für alle Voxel des Gehirns in einer Karte visualisiert werden, da es sich bei der Kohärenz um ein reellwertiges Maß handelt (Abb. 5.4). Unter Verwendung eines Schwellwertes kann man dann die erhaltenen Ergebnisse als Teile eines funktionellen Netzwerks interpretieren (MÜLLER et al. [2001]).

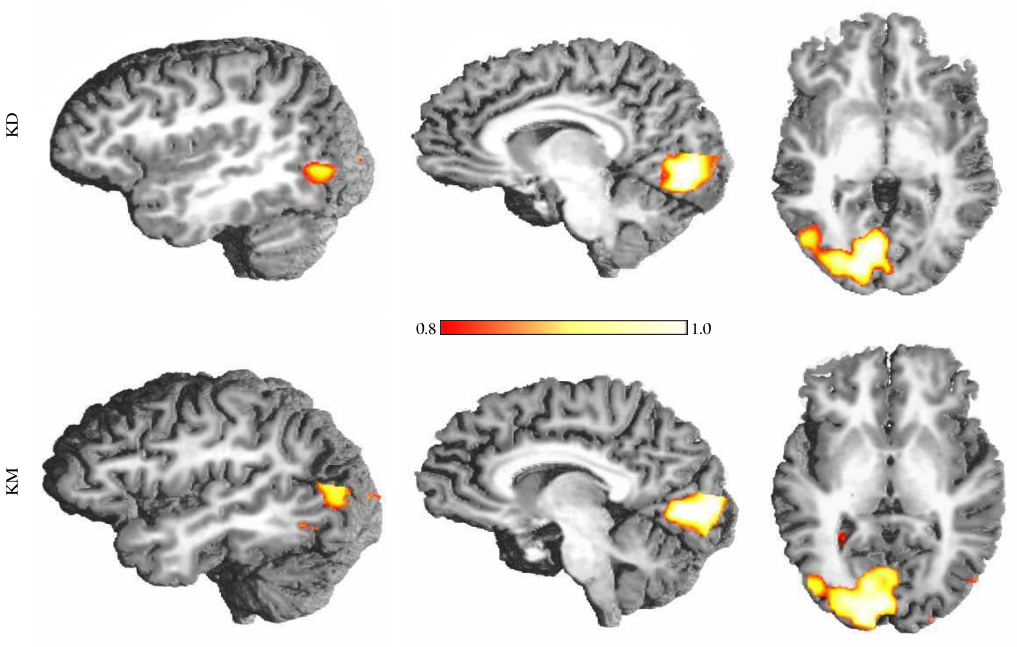


Abbildung 5.4: Spektral-parametrische Kohärenz-Karten des BOLD-Signals.

Axiale und sagittale Schichtschnitte von zwei Probanden KM und KD mit überlagerten BOLD-Kohärenzkarten. Als BOLD-Referenz-Zeitreihe wurde das Maximum von $n_k(\rho_0)$ gewählt (s. Abb. 5.3). Eine hohe Kohärenz $(\rho > 0.8)$ zeigen Areale des primären visuellen Kortex V1/V2 sowie Voxel in der Nähe des Areals O2 im lateralen okzipitalen Sulkus (vgl. DUVERNOY [1991]), das dem visuellen Bewegungsareal V5 entspricht. Da die Kohärenz ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen BOLD-Zeitreihen liefert, können die Kohärenzkarten als Teil eines funktionellen Netzwerks interpretiert werden. In dieser Abbildung zeigen die Kohärenzkarten einen Teil des funktionellen Netzwerks von visuellen kortikalen Arealen V1/V2 sowie V5, hervorgerufen durch die Präsentation eines visuellen Stimulus im rechten visuellen Feld.

Zusätzlich zur Kohärenz kann man das Argument der Spektraldichte betrachten, das einen Wert für die mittlere Phasenverschiebung liefert. Für Hirnareale mit einer hohen Kohärenz ist es sinnvoll, Phasenverschiebungen anzugeben und zu interpretieren (siehe Abb. 5.5). Wenn man die Phase zusätzlich durch die betrachtete Frequenz teilt, erhält man die durchschnittliche Verschiebung zwischen den betrachteten Zeitreihen in Sekunden. Mit diesem Maß kann man also die zeitliche Verschiebung des BOLD-Signals zwischen Hirnregionen betrachten.

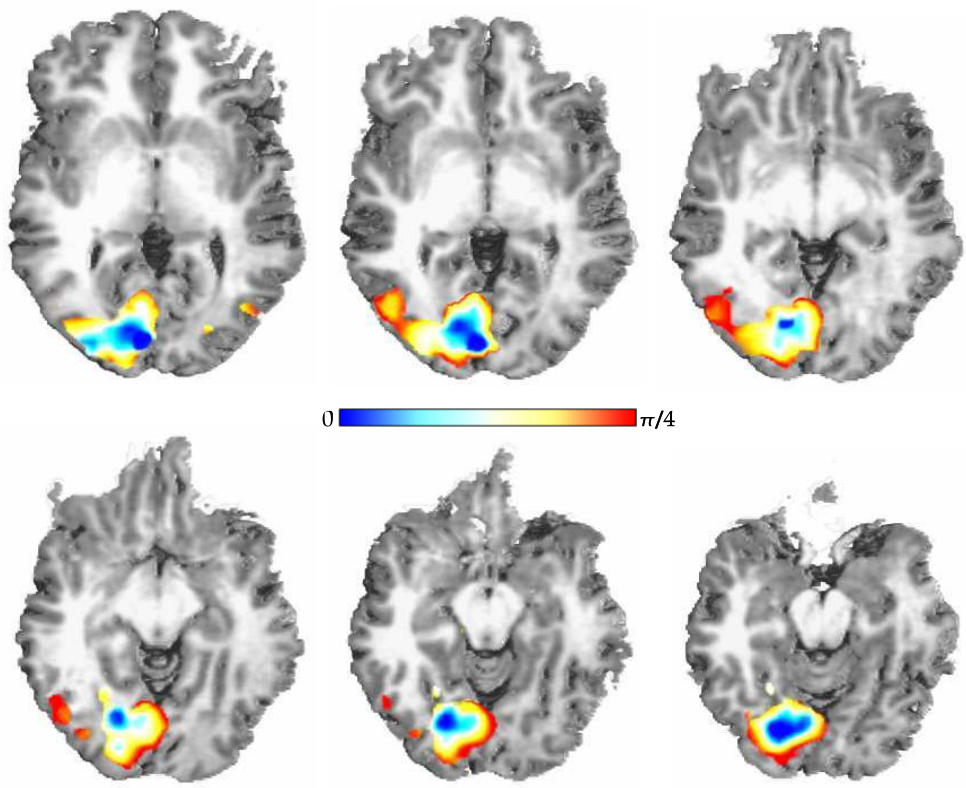


Abbildung 5.5: Karten zur Darstellung der mittleren Phasenverschiebung des BOLD-Signals. Mehrere axiale Schichtschnitte eines Einzelprobanden, die den Phasenversatz zwischen aktivierten BOLD-Zeitreihen des visuellen Kortex zeigen (Stimulationsdauer $t_s = 15s$). Normiert man die Phasenverschiebung mit der Frequenz ($\lambda = 1/30$ Hz), erhält man ein Maß für die zeitliche Verschiebung zwischen den BOLD-Zeitreihen. Dieser zeitliche Versatz kann auch durch Mittelung über Trials berechnet werden.

In der Literatur gibt es eine Vielzahl von Diskussionen über die zeitliche Verschiebung des BOLD-Signals zwischen verschiedenen Hirnarealen. MIEZIN et al. [2000] untersuchten Zeitverläufe innerhalb eines Probanden und erhielten nur eine ungenaue zeitliche Relation zwischen verschiedenen Arealen. Als Grund hierfür vermuteten sie die unterschiedliche Gefäßarchitektur in den verschiedenen Hirnarealen. Das beobachtete BOLD-Signal hängt nämlich in starkem Maße vom Durchmesser benachbarter Venen ab (LEE et al. [1995]). Starke Phasenverschiebungen des BOLD-Signals könnten also wesentlich durch größere Venen bedingt sein. Dagegen sprechen jedoch Studien von ROSEN et al. [1998] und BUCKNER et al. [1998]. Hierbei zeigten sich die größten zeitlichen Verschiebungen in Regionen mit kleinkalibrigen Gefäßen. Dies deutet darauf hin, dass zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel das unterschiedliche kognitive oder neuronale Verhalten der Hirnareale, an der Verzögerung des BOLD-Signals beteiligt sein müssen. Um das zeitliche Verhalten der BOLD-Antwort genauer verstehen zu können, müssen vor allem die Abhängigkeiten dieser Faktoren von anderen physiologischen Parametern untersucht werden.

Kapitel 6

Wavelet-Kohärenz-Phase des BOLD-Signals

Ein Nachteil der Spektralanalyse ist die Einschränkung dieser Methode auf schwach stationäre Prozesse. Dies bedeutet, dass die Spektralanalyse nur auf bestimmte BOLD-Daten angewendet werden kann, die ein schwach stationäres Verhalten zeigen. Hierfür kommen insbesondere Experimente in Frage, in denen entweder gar keine Stimuli verwendet werden, oder in welchen die Stimuli periodisch präsentiert werden. Doch selbst bei solchen Experimenten kann nicht immer davon ausgegangen werden, dass bei den gemessenen BOLD-Zeitreihen ein schwach stationärer Prozess vorliegt. Wenn sich die Eigenschaften zwischen BOLD-Zeitreihen während des Experiments verändern, ist es nicht sinnvoll, über den gesamten Zeitraum zu mitteln. In der Waveletanalyse werden die Parameter durch eine geeignete Wahl von Basisfunktionen in kleinen Intervallen der Zeitachse bestimmt. Hierdurch bleibt die Zeitinformation erhalten, und es ist möglich, zeitliche Veränderungen des Zusammenhangs zwischen Zeitreihen zu untersuchen. Mit der Waveletanalyse kann also zusätzlich die zeitliche Dynamik der Beziehungen zwischen verschiedenen Hirnarealen betrachtet werden (MÜLLER et al. [2004]).

6.1 Bestimmung bivariater Wavelet-Maße

Der nachfolgende Abschnitt enthält eine kurze Einführung in das Gebiet der kontinuierlichen Wavelet-Transformation. Nach einer kurzen Motivation werden einige grundlegende Resultate angeführt. Eine ausführliche Behandlung dieses Themas ist in GROSSMANN et al. [1989] und RIOUL und VETTERLI [1991] zu finden.

Die Waveletanalyse kann als eine Verallgemeinerung der Spektralanalyse angesehen werden. Durch eine geschickte Wahl von Basisfunktionen erhählt man eine Zerlegung des Signals, die eine gleichzeitige Betrachtung des Signals im Zeit- und Frequenzbereich gestattet. Bei der Spektralanalyse erhält man zwar durch die Fouriertransformation eine ausgezeichnete Auflösung im Frequenzbereich, aber die Zeitinformation geht hierbei durch Mittelung vollständig verloren. Die Spektralanalyse erlaubt infolge dessen nur Aussagen über den gesamten Prozeß. Die betrachteten Eigenschaften sollten sich also während des Prozesses nicht verändern, was voraussetzt, dass der Prozeß schwach stationär ist.

Bei der Spektralanalyse zerlegt man ein Signal in seine Frequenzkomponenten durch Verwendung der Basis

$$w_n(t) = e^{int} \ , \quad n \in \mathbf{N} \ . \tag{6.1}$$

Jede dieser Basisfunktionen ist genau einer Frequenz zugeordnet, wobei die einzelnen Frequenzen durch eine Skalierung $w_n(x) = w_1(nx)$, d.h. durch eine Vervielfachung des Arguments, erreicht werden. Die Energie der Fouriertransformierten von e^{int} ist genau in einem Punkt lokalisiert, welcher der gewählten Frequenz entspricht. Diese Funktion ist also extrem lokal[1]. Die Basisfunktionen $\{e^{int}\}_{n\in\mathbf{N}}$ selbst sind hingegen nicht lokal, da der Träger dieser Funktionen die gesamte unendliche reelle Achse ist. Man hat es also hier mit einer Extremsituation zu tun.

Wavelets sind Basisfunktionen, welche im Zeit- und Frequenzbereich, d.h. vor und nach der Fouriertransformation, lokal sind. Diese Eigenschaft machen Wavelets zu einem geeigneten Instrument, ein Signal in Komponenten zu zerlegen, die im Zeit- und Frequenzbereich lokal sind, d.h. das Signal dieser Komponenten ist in beiden Bereichen größtenteils in einem endlichen Intervall lokalisiert. Hierdurch ist die gleichzeitige Betrachtung des Signals in Zeit- und Frequenzbereich möglich.

[1] Funktionen werden als lokal bezeichnet, wenn nahezu die gesamte Energie des Signals in einem endlichen Zeitintervall lokalisiert ist.

Die Eigenschaft von Wavelets, im Zeit- und Frequenzbereich lokal zu sein, erfordert neben der Skalierung auch eine Verschiebung (Translation) der Basisfunktionen, um jedes glatte Signal zerlegen zu können. Mittels Wavelets betrachtet man also das Signal in einem Zeitfenster, das man auf der Zeitachse verschiebt. Zusätzlich kann man, wie bereits bei der Spektralanalyse, verschiedene Skalierungen betrachten, die den einzelnen Frequenzen zuzuordnen sind. Betrachten wir nun eine zweiparametrige Familie von L^2-Funktionen

$$\psi_{a,b}(t) = |a|^{-1/2}\psi\left((t-b)/a\right) \ , \tag{6.2}$$

wobei $a, b \in \mathbf{R}$ sowie $a \neq 0$. Diese Funktionen heißen Waveletfunktionen und werden von einer einzigen "Mutterfunktion" $\psi(t)$ generiert, die skaliert und verschoben wird. Der Skalierungsparameter a teilt hierbei die Frequenz der Mutterfunktion, und der Verschiebungsparameter b teilt die Zeitachse in kleine, überschaubare Intervalle (siehe Abb. 6.1). Die beiden am häufigsten verwendeten Mutterfunktionen für die kontinuierliche Wavelettransformation sind das Morlet-Wavelet

$$\psi(t) = e^{i\omega_0 t}e^{-t^2/2} \tag{6.3}$$

und der "mexikanische Hut"

$$\psi(t) = (1-t^2)e^{-t^2/2} \ . \tag{6.4}$$

Die kontinuierliche Wavelettransformation einer L^2-Funktion ist durch die Faltung des Signals mit der Waveletfunktion wie folgt definiert:

$$W^{\psi}_{a,b}(f) = \int\limits_{\mathbf{R}} f(t)\psi^*_{a,b}(t)dt \ . \tag{6.5}$$

Benutzt man nun den Skalierungsparameter a zur Einteilung in verschiedene Frequenzen und den Verschiebungsparameter b zur Betrachtung entlang der Zeitachse, so kann man eine Abbildung erzeugen, die das Zeit-Frequenz-Verhalten des Signals visualisiert. Eine solche Darstellung wird Skalogramm genannt. Diese Skalogramme sind sehr hilfreich für die Analyse des Signals, da das Verhalten der Amplitude über die Zeit gleichzeitig für verschiedene Frequenzen dargestellt wird.

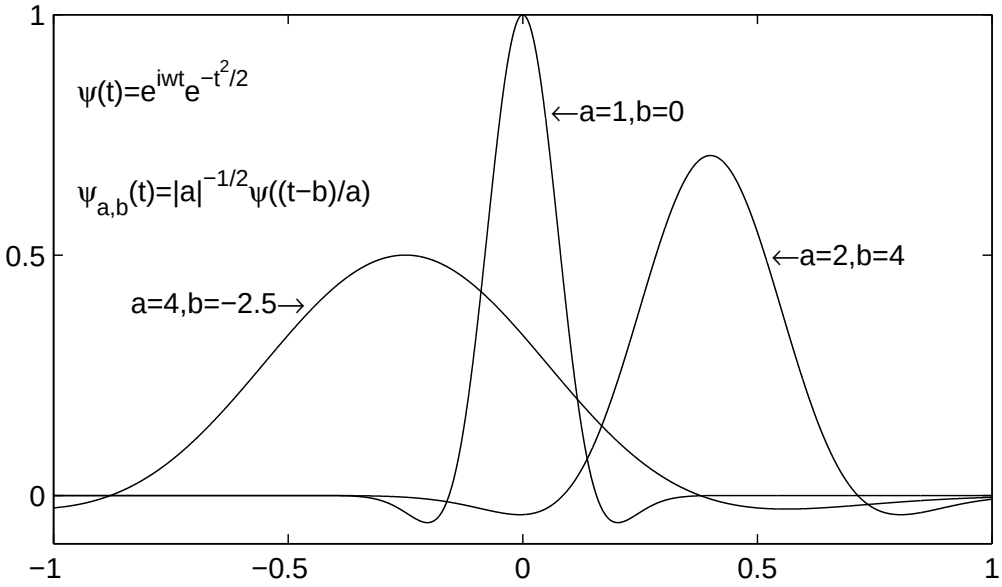


Abbildung 6.1: Erzeugte Waveletfunktionen des Morlet-Mutterwavelets.

Verschiedene Waveletfunktionen (Realteil), welche durch Skalierung (Dilatation, Parameter a) und Verschiebung (Translation, Parameter b) des Morlet-Mutterwavelets $\psi(t)$ erzeugt wurden. Jedes glatte Signal kann durch eine geeignet gewählte Reihe solcher Basisfunktionen $\psi_{a,b}(t)$ erzeugt werden. Waveletfunktionen sind im Zeit- und Frequenzbereich lokal, d.h., fast alle Werte der Waveletfunktionen sowie ihrer Fouriertransformierten liegen in einer Umgebung von Null.

Die Auflösung des Signals im Zeit- und Frequenzbereich wird durch die Wahl des Mutterwavelets bestimmt. Hierbei sind die Auflösungen im Zeit- und Frequenzbereich voneinander abhängig. Je besser die zeitliche Auflösung des Signals ist, desto schlechter ist die Auflösung im Frequenzbereich und umgekehrt. Die zeitliche Auflösung der Wavelettransformation erhöht sich mit der Frequenz des Mutterwavelets, wobei sich die Frequenzauflösung entsprechend verringert. Aus diesem Grund wählt man für die Darstellung von Skalogrammen oft eine logarithmische Frequenzskala. Der Rechenaufwand für die Berechnung der Wavelettransformation kann durch die Berücksichtigung des Faltungstheorems aus der Fourieranalyse erheblich reduziert werden. Man erzeuge hierzu die Fouriertransformation von Signal und Waveletfunktion und berechne dann das Produkt. Die inverse Fouriertransformation ergibt dann die Wavelettransformation des ursprünglichen Signals.

Genau wie bei der Spektralanalyse kann man Wavelets auch für die Erzeugung bivariater Maße verwenden, um die Beziehung zwischen verschiedenen Signalen zu erforschen. Der Zusammenhang zweier Signale $f(t)$ und $g(t)$ kann durch das Kreuz-Waveletspektrum

$$W_{a,b}^{\psi}(f \times g) = W_{a,b}^{\psi}(f)(W_{a,b}^{\psi}(g))^{*} \tag{6.6}$$

ausgedrückt werden (siehe TORRENCE und COMPO [1998]). Das Kreuz-Waveletspektrum ist ein bivariates Maß, welches das Spektrum für jeden Zeitschritt repräsentiert. Man betrachtet oft den Betrag dieses Maßes

$$|W_{a,b}^{\psi}(f \times g)| \,, \tag{6.7}$$

der auch Kreuz-Waveletpower genannt wird. Für die Schätzung der Kreuz-Waveletpower können Konfidenzintervalle angegeben werden, falls vorausgesetzt werden kann, dass beide Waveletspektren χ^2-verteilt sind (TORRENCE und COMPO [1998]). Ähnlich wie in der Spektralanalyse kann nun durch Zerlegung des Kreuz-Waveletspektrums in Real- und Imaginärteil eine Phaseninformation gewonnen werden. Man erhält dann ein so genanntes Phasenspektrum

$$\vartheta_{a,b}^{\psi}(f \times g) = \tan^{-1}\left[\Im(W_{a,b}^{\psi}(f \times g))/\Re(W_{a,b}^{\psi}(f \times g))\right] \,, \tag{6.8}$$

das auch Wavelet-Kohärenz-Phase genannt wird (LIU [1994]). Im Gegensatz zu einem Durchschnitts-Phasenversatz aus der Spektralanalyse liefert die Wavelet-Kohärenz-Phase ein Maß, das den Phasenversatz für jeden Zeitschritt explizit angibt. Hierdurch können zeitliche Veränderungen der Phase beobachtet werden. Insbesondere können hochgradig nicht stationäre Phänomene untersucht werden.

6.2 Anwendung der Wavelet-Kohärenz-Phase

Wavelet- und Spektralanalyse bieten verschiedene bivariate Maße, um Beziehungen zwischen verschiedenen Zeitreihen des BOLD-Signals zu erforschen. Sowohl die Spektral- als auch die Waveletanalyse liefert ein Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs

von Zeitreihen. Dieses Maß ist in beiden Ansätzen phasenunabhängig. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber herkömmlichen Methoden, die auf der Korrelation im Zeitbereich basieren. Man geht nämlich davon aus, dass Hirnareale zu einem gemeinsamen Netzwerk gehören, wenn diese ein ähnliches Verhalten des BOLD-Signals zeigen. In der Spektral- und Waveletanalyse kann überdies ein bivariates Maß für den Phasenversatz explizit angegeben werden. Hierdurch kann die zeitliche Dynamik des BOLD-Signals untersucht werden.

Der Hauptnachteil der Spektralanalyse besteht darin, dass nur schwach stationäre Prozesse untersucht werden können, d.h. es können nur BOLD-Zeitreihen analysiert werden, für die Mittelwert und Kovarianz über die Zeit hinweg unverändert bleiben. FRISTON et al. [1999] weisen darauf hin, dass BOLD-Zeitreihen als schwach stationär angesehen werden können, wenn sich während des Experiments die Auftretenswahrscheinlichkeit der verwendeten Stimuli nicht verändert. Dies gilt insbesondere für so genannte stochastische Designs, bei denen im Gegensatz zu deterministischen Designs die Stimuli mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt präsentiert werden. Viele Fragestellungen erfordern jedoch Experimente, bei denen sich die Auftretenswahrscheinlichkeit der Stimuli während des Experiments verändert. Oft lässt sich auf Grund spezieller experimenteller Anforderungen sowie wegen der verschiedenen Zahl unterschiedlicher Arten von Stimuli keine gleichbleibende Auftretenswahrscheinlichkeit der Stimuli garantieren. Deshalb ist bei einer großen Zahl von Experimenten das resultierende BOLD-Signal ein nicht stationärer Prozess. In einem solchen nicht stationären Prozess verändert sich der Zusammenhang zwischen den Zeitreihen. Deshalb ist in diesem Fall ein Maß zu bevorzugen, das solche zeitlichen Veränderungen nicht wegmittelt. Für nicht stationäre Prozesse bietet die Waveletanalyse (DAUBECHIES [1992]) geeignete Maße, den Zusammenhang von BOLD-Zeitreihen im Zeit- und Frequenzbereich simultan zu untersuchen. Die Waveletanalyse kann als eine Verallgemeinerung der Spektralanalyse aufgefasst werden, da durch geschickt gewählte Basisfunktionen das Spektrum lokal (d.h. für einen bestimmten Zeitpunkt) berechnet wird. Man erkennt hierdurch zeitliche Veränderungen des Spektrums, die in Zeit-Frequenz-Plots (so genannten Skalogrammen) dargestellt werden (siehe Abb. 6.2).

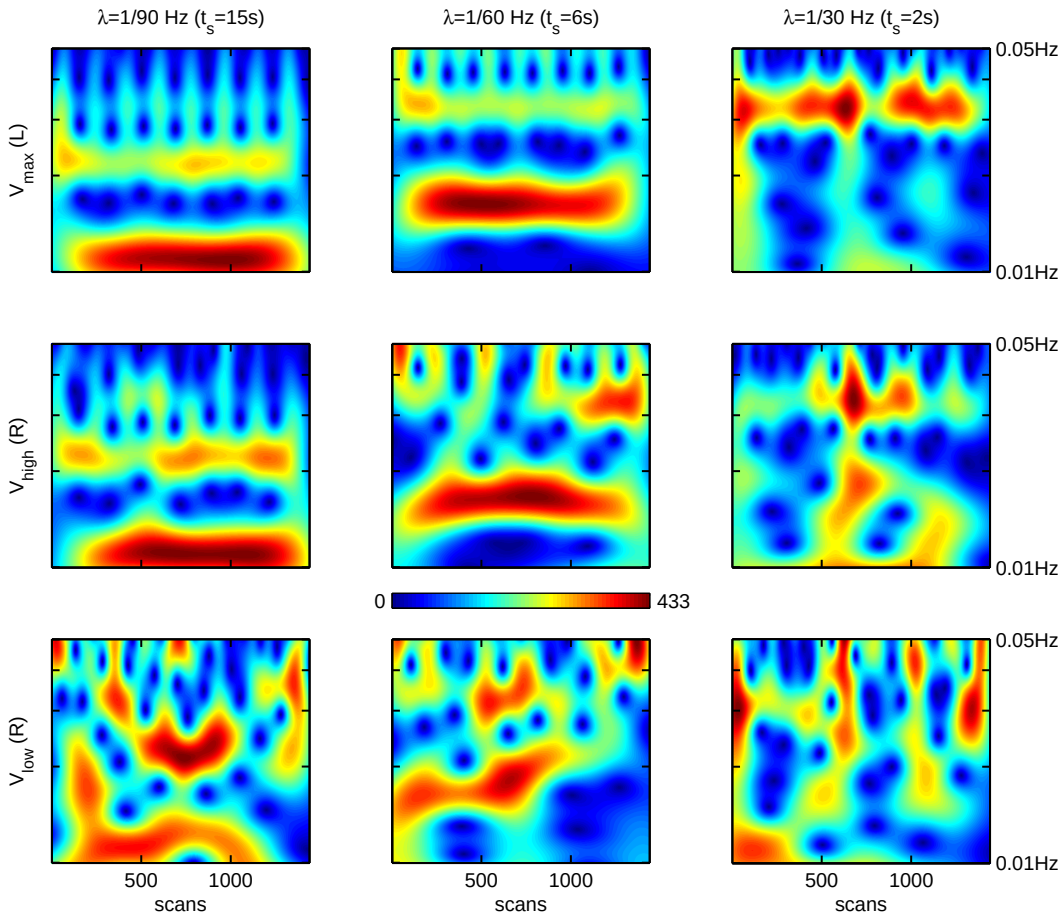


Abbildung 6.2: Wavelet-Spektren des BOLD-Signals für aktivierte Hirnareale.

Zeit-Frequenz-Skalogramme des BOLD-Signals eines Einzelprobanden unter der Verwendung visueller Stimulation unterschiedlicher Dauer (Spalten). Die Farbwerte stellen die Amplitude des BOLD-Signals dar. Die erste Zeile zeigt den Zeit-Frequenz-Verlauf des BOLD-Signals der Hirnregion $V_{max}(L)$, welche die stärksten Signaländerungen besitzt. Die Symbolik $V_{max}(L)$ bedeutet hierbei das Voxel mit den maximalen Signaländerungen in der linken Hemisphäre. Die zweite und dritte Zeile zeigen Skalogramme für stärker und schwächer aktivierte Areale, $V_{high}(R)$ und $V_{low}(R)$. Für stärker aktivierte Voxel ist die Energie überwiegend bei der Frequenz λ lokalisiert, wobei $1/\lambda$ der Gesamtlänge eines Trials entspricht. Schwächer aktivierte Areale zeigen hingegen eine mehr zerstreute Energieverteilung im Wavelet-Spektrum.

Das Kreuz-Waveletspektrum (6.6) kann ebenfalls in einem solchen Skalogramm dargestellt werden und liefert ein bivariates Maß für die zeitliche Dynamik des Zusammenhangs zwischen Zeitreihen des BOLD-Signals, wobei das Argument ein Maß für den Phasenversatz im Zeit-Frequenzbereich bietet. Dieses Maß wird Wavelet-Kohärenz-Phase genannt (TORRENCE und COMPO [1998]). Mittels der Wavelet-Kohärenz-Phase (Abb. 6.3) kann man zeitliche Veränderungen des Phasenversatzes zwischen BOLD-Zeitreihen betrachten (siehe MÜLLER et al. [2004]). Eine Untersuchung solcher Veränderungen ist mit der Spektralanalyse nicht möglich, da bei der Schätzung der Spektralmaße über einen sehr großen Zeitbereich gemittelt wird.

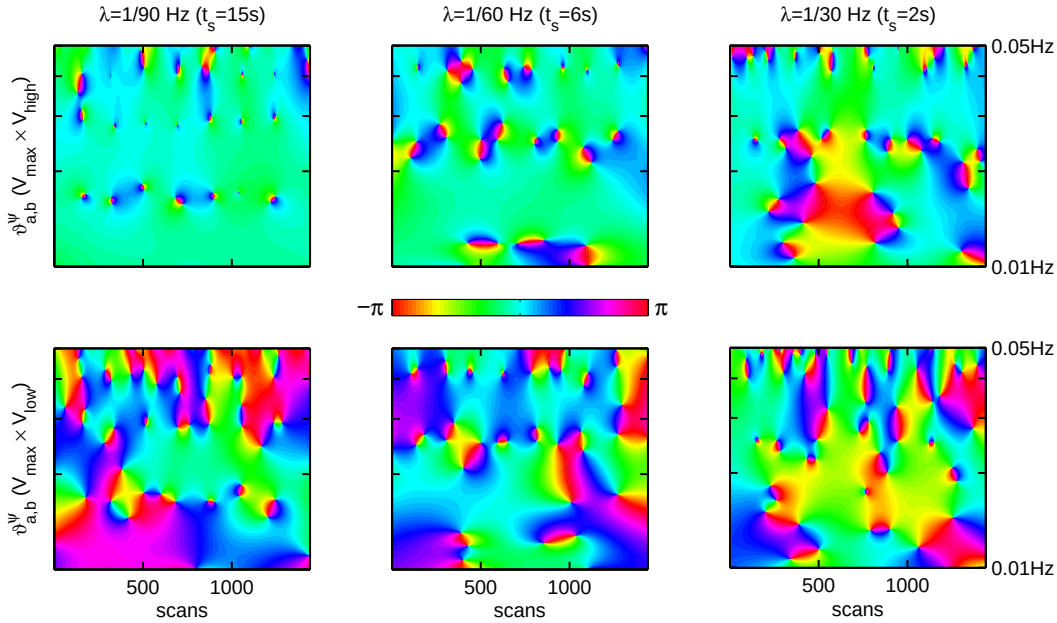


Abbildung 6.3: Wavelet-Kohärenz-Phase des BOLD-Signals zwischen Hirnarealen.

Zeit-Frequenz-Skalogramme der Wavelet-Kohärenz-Phase des BOLD-Signals unter der Verwendung visueller Stimulation unterschiedlicher Dauer (Spalten). Die erste bzw. zweite Zeile zeigt die Wavelet-Kohärenz-Phase von stärker bzw. schwächer aktivierten Voxeln ($V_{high}(R)$ bzw. $V_{low}(R)$) bezüglich eines gewählten Referenzvoxels $V_{max}(L)$ (siehe Abb. 6.2). Im Gegensatz zur Spektraldichte zeigt die Wavelet-Kohärenz-Phase die zeitliche Dynamik der Phase, d.h. zeitliche Veränderungen der Phase können beobachtet werden, gut sichtbar in der zweiten Zeile. In der ersten Zeile zeigt das Skalogramm im Gegensatz dazu ein nahezu stationäres Verhalten der Wavelet-Kohärenz-Phase für die Frequenz λ.

Bei der Untersuchung der Beziehungen zwischen BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale sollten Waveletmethoden genau dann Anwendung finden, wenn sich die zeitliche Dynamik zwischen diesen BOLD-Zeitreihen während des Experiments stark verändert. Eine wichtige potentielle Anwendung ist deshalb die Untersuchung von Patientendaten, da das BOLD-Signal von Patienten oft ein ungewöhnliches Verhalten zeigt, das in der Datenauswertung berücksichtigt werden muss (PRICE und FRISTON [1999]). Solche anormalen BOLD-Zeitreihen lassen sich mit Standardmethoden nur schwer analysieren. D'ESPOSITO et al. [2003] schlagen vor, die BOLD-Zeitreihen mit Veränderungen behavioraler Daten (Fehlerrate oder Reaktionszeiten) zu korrelieren. Dies sollte nach Ansicht von D'ESPOSITO et al. [2003] die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass das Ergebnis auch tatsächlich etwas mit der experimentellen Aufgabenstellung zu tun hat. Bei Patienten ist der BOLD-Signalverlauf jedoch meistens zusätzlich durch Veränderungen im vaskulären System beeinflusst, die auf Perfusionsstörungen zurückzuführen sind. Derartige Schwankungen im BOLD-Signal lassen sich nicht vorhersagen und führen zu Veränderungen in funktionellen Konnektivitäten (PRICE und FRISTON [1999]), was zudem eine Veränderung der zeitlichen Dynamik zwischen den betrachteten Hirnarealen nach sich zieht. In diesem Falle ist es nicht sinnvoll, über einen großen Zeitraum zu mitteln. Die Wavelet-Kohärenz-Phase behält die zeitliche Information und ermöglicht so, die zeitlichen Veränderungen des Zusammenhangs von BOLD-Zeitreihen zu untersuchen.

6.3 Betrachtungen zur zeitlichen Variabilität

Die Ergebnisse der Waveletanalyse werden meistens in Skalogrammen dargestellt, um die Variabilität des Signals im Zeit- und Frequenzbereich zu visualisieren. Jeder Zeitreihe wird dann ein solches Zeit-Frequenz-Skalogramm zugeordnet. Bei funktionellen MRT-Daten führt dies jedoch zwangsläufig zu einer gewaltigen Datenmenge, da für jedes gemessene Voxel des Gehirns eine BOLD-Zeitreihe existiert. Man muss sich deshalb auf ausgewählte BOLD-Zeitreihen beschränken. Es wäre auch möglich, durch Mittelung der Wavelet-Kohärenz-Phase den mittleren Phasenversatz zwischen BOLD-Zeitreihen zu betrachten, was den Vorteil der Waveletanalyse jedoch zunichte machen würde, da der mittlere Phasenversatz auch durch eine herkömmliche Spektralanalyse bestimmt werden kann. Hierzu wurden Untersuchungen in MÜLLER et al. [2004] durchgeführt. Bei einem

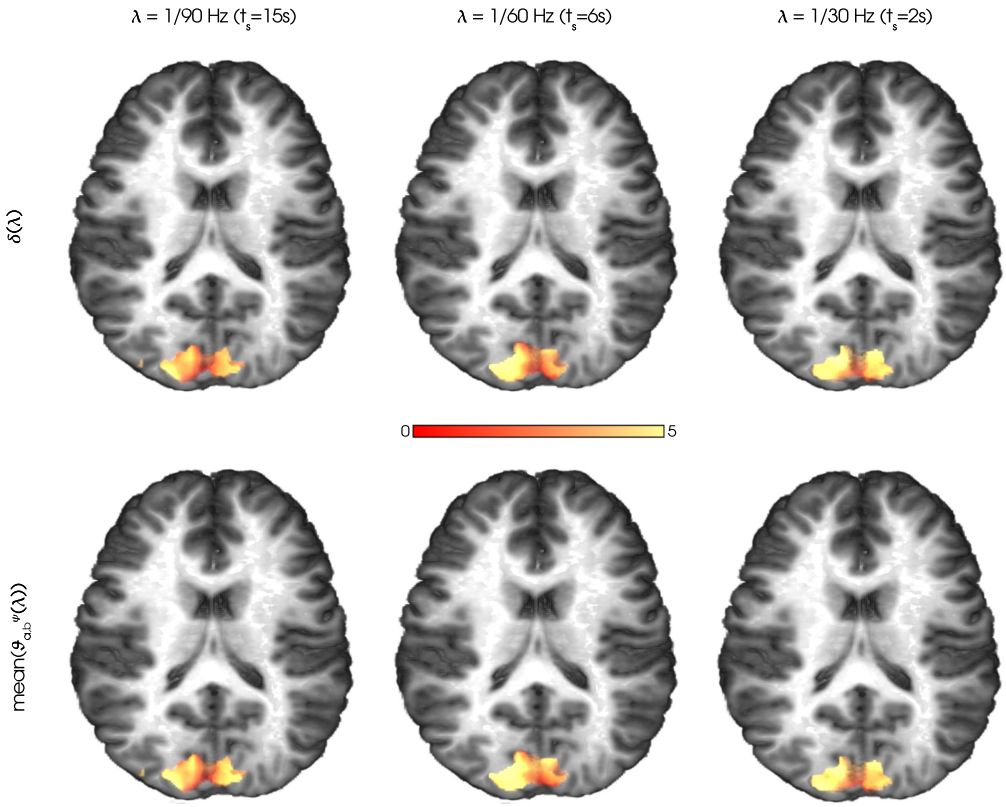
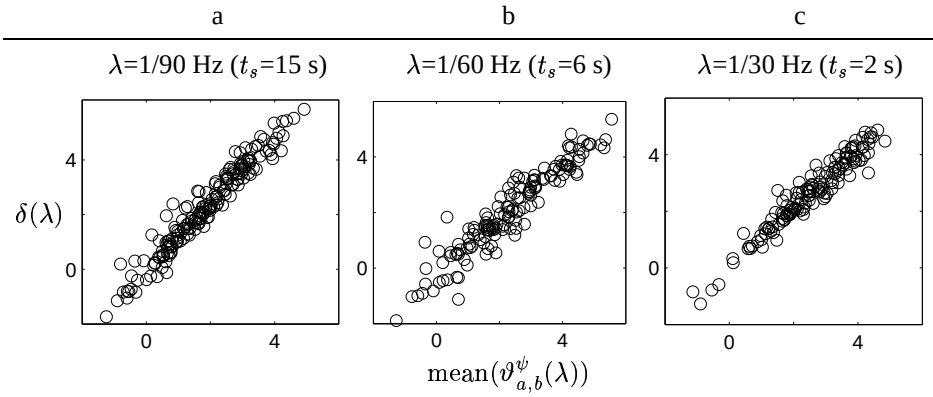


Abbildung 6.4: Mittlere Wavelet-Kohärenz-Phase und spektraler Phasenversatz.

Axiale Schichten mit aktivierten Arealen ($\rho > 0.8$) eines individuellen Probanden unter Verwendung eines visuellen Stimulus mit einer Stimulationsdauer von 15, 6 und 2 Sekunden (Spalten). Die Farbkodierung der Karten zeigen den mittleren Phasenversatz $\delta(\lambda)$ des BOLD-Signals (Zeile 1) sowie die gemittelte Wavelet-Kohärenz-Phase $\vartheta^{\psi}_{a,b}(\lambda)$ (Zeile 2). Areale mit einer zeitigen BOLD-Antwort (farblich in rot) können gut von Hirnregionen getrennt werden, welche eine späte BOLD-Antwort (farblich in gelb) zeigen. Da es sich um schwach stationäre Prozesse handelt, ist der mittlere Phasenversatz aus dem Spektralmaß mit der gemittelten Wavelet-Kohärenz-Phase nahezu identisch. Für Darstellungszwecke wurde die Phase durch Division mit der Frequenz λ normiert. Hierdurch kann die Phase direkt in Sekunden angegeben werden.

stationären Paradigma liefern die gemittelte Wavelet-Kohärenz-Phase und die Phase aus der Spektralanalyse dieselben Ergebnisse (siehe Abb. 6.4 und 6.5). Eine ausführliche mathematische Behandlung dieses Themas ist bei LI und OH [2002] zu finden.



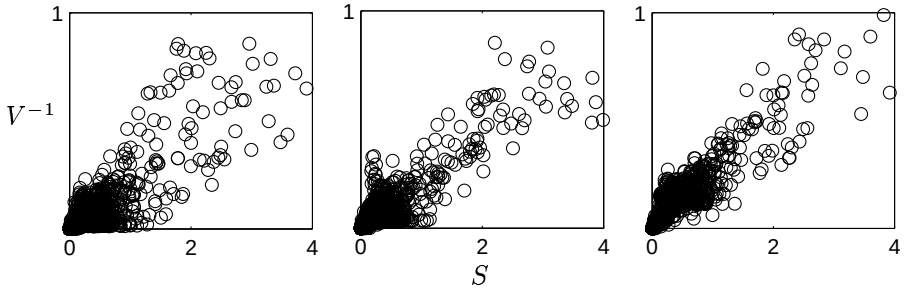
	a	b	c
KC	0.97 (0.97;0.98)	0.96 (0.94;0.97)	0.98 (0.97;0.98)
EF	0.92 (0.90;0.94)	0.94 (0.91;0.97)	0.90 (0.87;0.93)
FU	0.92 (0.91;0.94)	0.99 (0.99;0.99)	0.98 (0.97;0.98)
SS	0.94 (0.92;0.95)	0.93 (0.89;0.95)	0.99 (0.99;0.99)

Abbildung 6.5: Korrelation zwischen Phasen aus Wavelet- und Spektraltheorie.

Phasenunterschiede von aktivierten BOLD-Zeitreihen des visuellen Kortex ($\rho > 0.8$). Für schwach stationäre Prozesse liefern die gemittelte Wavelet-Kohärenz-Phase $\vartheta^{\psi}_{a,b}(\lambda)$ und die Phase aus der Spektraldichtematrix $\delta(\lambda)$ nahezu gleiche Ergebnisse. Dies drückt sich in einer hohen Korrelation zwischen beiden Latenzmaßen aus. Die Korrelation zeigt $r > 0.9$ für alle Probanden KC, EF, FU und SS unabhängig von der Länge t_s der verwendeten Stimulation und der betrachteten Frequenz λ. Für den Probanden KC ist die Korrelation zusätzlich in Diagrammen dargestellt. Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.05$.

Die Untersuchungen zur Variabilität der Wavelet-Kohärenz-Phase haben gezeigt, dass bei einem stationären Paradigma die BOLD-Antwort genau in solchen Hirnarealen ein zeitlich stabiles Verhalten aufweist, die durch das Paradigma stark aktiviert sind. Die Variabilität der Wavelet-Kohärenz-Phase nimmt dann in schwächer aktivierten Arealen zu. Je geringer die Stärke der Aktivierung, desto größer die Variabilität der Wavelet-Kohärenz-Phase (siehe Abb. 6.6). Dies erscheint auch plausibel, wenn man annimmt, dass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zur Stärke des BOLD-Signals proportional ist. In

diesem Falle wäre in schwächer aktivierten Arealen die Varianz der Wavelet-Kohärenz-Phase durch ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erklären. Diese Erklärung ist jedoch sehr zweifelhaft, da es bei vielen Experimenten keine Proportionalität zwischen Signal-zu-Rausch-Verhältnis und BOLD-Signalstärke gibt. Oft sind es gerade kleine frontale Areale, die trotz geringer Signalunterschiede ein hervorragendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zeigen, was sich in der Statistik in einem hohen Z-Wert ausdrückt.



	a	b	c
	λ=1/90 Hz (t_s=15 s)	λ=1/60 Hz (t_s=6 s)	λ=1/30 Hz (t_s=2 s)
KC	0.78 (0.76;0.79)	0.62 (0.61;0.64)	0.71 (0.70;0.72)
EF	0.71 (0.70;0.72)	0.67 (0.66;0.69)	0.72 (0.71;0.73)
FU	0.62 (0.61;0.64)	0.65 (0.63;0.66)	0.77 (0.76;0.78)
SS	0.68 (0.67;0.69)	0.64 (0.63;0.66)	0.79 (0.78;0.79)

Abbildung 6.6: Korrelation zwischen Amplitude und Varianz der Wavelet-Kohärenz-Phase.

Zusammenhang zwischen Signalstärk und Wavelet-Kohärenz-Phase für 4 Probanden KC, EF, FU und SS. Die Korrelation zeigt eine starke Abhängigkeit zwischen der Varianz der Wavelet-Kohärenz-Phase $V = \mathrm{var}(\vartheta^{\psi}_{a,b}(\lambda))$ und der Signalstärke S aus BOLD-Kontrastbildern. Die Schwankung der Wavelet-Kohärenz-Phase erhöht sich mit abnehmenden BOLD-Signaländerungen unabhängig von der betrachteten Frequenz λ. Ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis in schwächer aktivierten Hirnarealen trägt teilweise zu diesem Effekt bei. Konfidenzintervalle beziehen sich auf $\alpha = 0.05$.

Kapitel 7

Kopplung zwischen BOLD-Intensität und Latenz

Bei der Untersuchung der zeitlichen Dynamik von BOLD-Zeitreihen trat ein Zusammenhang zwischen zwei wesentlichen Parametern des BOLD-Signals hervor – eine enge Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz. Da die Beziehung zwischen dem BOLD-Signal und neuronaler Aktivität noch nicht vollständig verstanden ist, stellt die Untersuchung von speziellen Eigenschaften des BOLD-Signals einen wichtigen Forschungsgegenstand dar, insbesondere dann, wenn diese Eigenschaften mit der neurovaskulären Kopplung im Zusammenhang stehen könnten. Somit ist die Untersuchung des BOLD-Signals für die Interpretation von Ergebnissen aller BOLD-basierten fMRT-Experimente von großer Bedeutung.

Tierstudien eröffnen erstmals die Möglichkeit, durch Einzelzellableitung mit gleichzeitiger Messung von neuronaler Aktivität und BOLD den direkten neuronalen Beitrag zum BOLD-Signal zu bestimmen (LOGOTHETIS et al. [2001] und THOMPSON et al. [2003]). Bei nichtinvasiven Studien am Menschen ist hingegen eine direkte Messung neuronaler Aktivität nicht möglich. Fast immer ist dann das fMRT-Signal die einzige Quelle, um auf neuronale Aktivität zu schließen. Die Untersuchung verschiedener Eigenschaften

dieses Signals könnte jedoch auch einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der Kopplung von Metabolismus und neuronaler Aktivität leisten. Insbesondere könnte die Kopplung von BOLD-Signalstärke und Latenz mit der neurovaskulären Kopplung im Zusammenhang stehen (MÜLLER et al. [2003b]). Wenn das tatsächlich der Fall wäre, hätte dies eine große Auswirkung auf alle fMRT-Studien.

Die Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz konnte bei einer Feldstärke von 3 Tesla auch bei diffusionsgewichteten BOLD-Daten gezeigt werden. Überdies besteht die Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz unabhängig von der Länge des Stimulus und unabhängig von der Wahl des Latenzmaßes (MÜLLER et al. [2005]).

7.1 Diffusionsgewichtetes BOLD-Signal

Wesentliche Eigenschaften des BOLD-Signals wie Signalstärke und Latenz (und somit auch die Kopplung beider Maße) hängen entscheidend von der Gefäßstruktur der Venen ab (siehe LEE et al. [1995]). Insbesondere ist der BOLD-Kontrast vom Venendurchmesser abhängig. Die BOLD-Latenzunterschiede zwischen verschiedenen Hirnarealen könnten durch Unterschiede der vaskulären Struktur der verschiedenen Regionen bedingt sein. Große BOLD-Phasenunterschiede könnten durch größere Venen hervorgerufen werden. Im Widerspruch hierzu steht jedoch eine Aussage von ROSEN et al. [1998], welche größere BOLD-Latenzen gerade in Regionen mit kleinkalibrigen Gefäßen beobachteten. Es müssen deshalb noch andere Faktoren existieren, die einen Einfluss auf die Latenz des BOLD-Signals haben. Um dieser Frage nachzugehen, wurde die Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Phase in MÜLLER et al. [2003b] auch für diffusionsgewichtete BOLD-Daten untersucht.

Man kann den Beitrag des intravaskulären Signals durch eine Diffusionswichtung unterdrücken, da das Signal fließender Spins dephasiert (SONG et al. [1996]). Durch Schaltung so genannter bipolarer Gradienten (vor dem Auslesegradienten) ist es möglich, den BOLD-Beitrag größerer postkapillarer Venen nahezu “auszublenden” (s. LEE et al. [1999]). Dies ermöglicht die Untersuchung der Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Phase in kleinkalibrigen Gefäßen. Um diffusionsgewichtetes mit nicht diffusionsgewichtetem BOLD-Signal vergleichen zu können, müssen nicht diffusionsgewichtete und diffusionsgewichtete Daten abwechselnd (“interleaved”) gemessen werden, d.h., auf je-

den nicht diffusionsgewichteten EPI-Scan muss ein diffusionsgewichteter EPI-Scan folgen und umgekehrt. Das diffusionsgewichtete BOLD-Signal wird hierdurch fast zur gleichen Zeit gemessen wie die nicht diffusionsgewichteten BOLD-Daten.

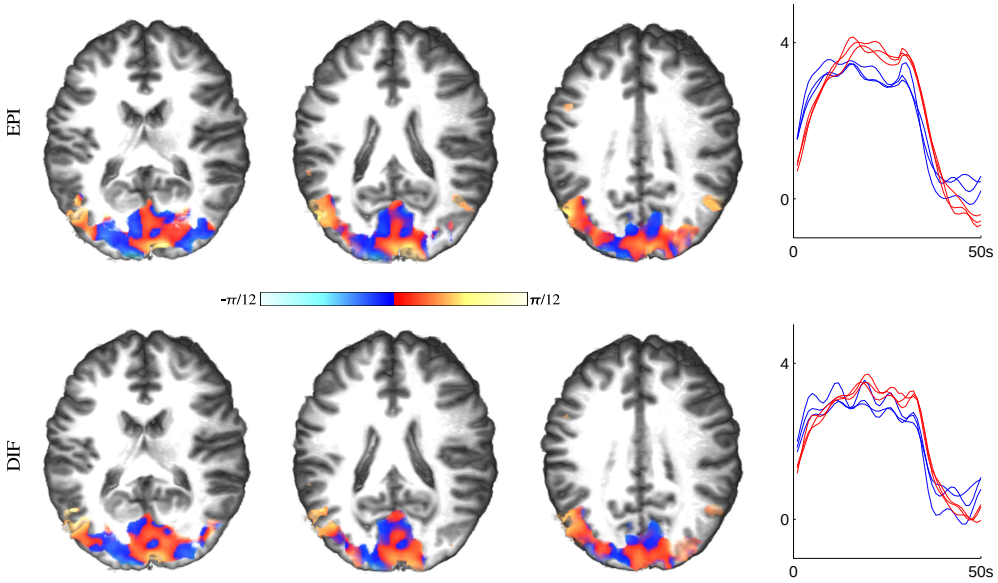


Abbildung 7.1: Einfluss der Diffusionswichtung auf die Phase bei 30 s Stimulation.

Drei axiale Schichtbilder eines Einzelprobanden mit farblich überlagerten Karten für die mittlere Phasenverschiebung des BOLD-Signals ohne bzw. mit Diffusionswichtung (erste bzw. zweite Zeile). Die Phase ist für aktivierte Hirnorte dargestellt, d.h., für Regionen mit einer Kohärenz > 0.8 (visuelle kortikale Areale). Die Aktivierung wurde durch eine periodische ($\lambda = 1/60$ Hz) visuelle Stimulation hervorgerufen (Stimuluslänge 30 Sekunden). Die Korrelation zwischen der Phase von nicht diffusionsgewichtetem und diffusionsgewichtetem BOLD beträgt mehr als 0.8. Die blauen bzw. roten Kurven zeigen Trial-Mittelungen aller frühen bzw. späten (blau bzw. rot dargestellten) Areale.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Diffusionswichtung keinen Einfluß auf die Kopplung von BOLD-Signalstärke und Phase hat. Die Phasenkarten von nicht diffusionsgewichteten und diffusionsgewichteten BOLD-Daten sind nahezu identisch (s. Abbildungen 7.1 und 7.2). Da das BOLD-Signal bei Diffusionswichtung nur prozentual an Stärke einbüßt, ändert sich durch Diffusionswichtung nichts an der Kopplung zwischen

BOLD-Signalstärke und Phase (Abb. 7.3). Dies wurde auch durch eine Korrelationsanalyse bestätigt. Die Korrelation zwischen der Phase von nicht diffusionsgewichteten und diffusionsgewichteten BOLD-Daten betrug über 0.8 für alle Messungen und sämtliche Probanden.

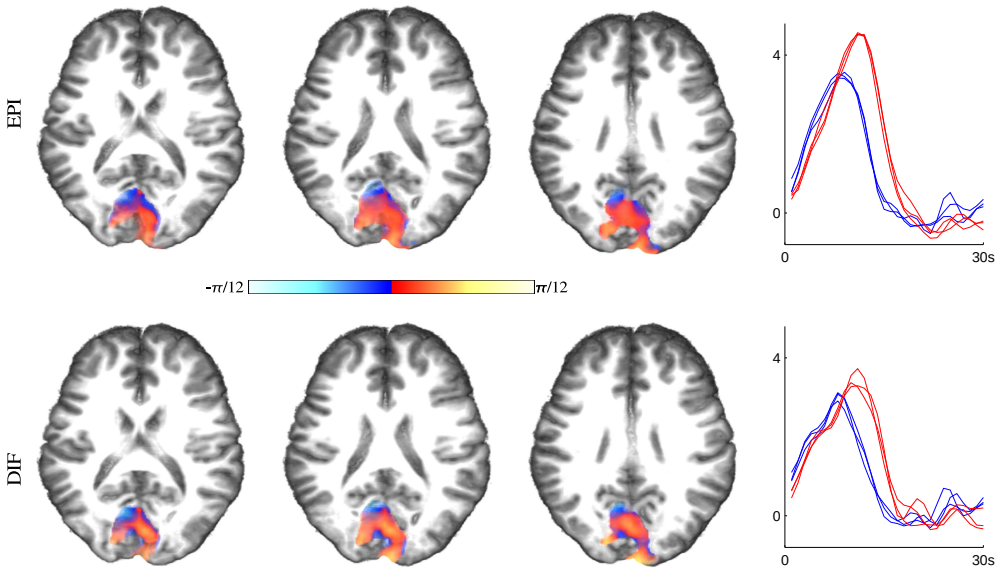


Abbildung 7.2: Einfluss der Diffusionswichtung auf die Phase bei 6 s Stimulation.

Gleiche Illustration wie Abbildung 7.1, jedoch für eine Stimuluslänge von 6 Sekunden. Die Trial-Mittelungen geben einen ersten Hinweis auf eine Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Phase. Die Korrelation zwischen der Phase von nicht diffusionsgewichtetem und diffusionsgewichtetem BOLD ist größer als 0.8.

Das gleiche zeitliche Verhalten (ausgedrückt durch die Phase) von nicht diffusionsgewichtetem und diffusionsgewichtetem BOLD-Signal ist nicht unerwartet. Bei einer magnetischen Feldstärke von 3 Tesla unterdrückt die Diffusionswichtung den größten Anteil des intravaskulären, aber nicht des extravaskulären Signals. Die Ergebnisse zeigen somit ein ähnliches zeitliches Verhalten der intra- und extravaskulären Signalbeiträge. Bei höheren Feldstärken könnte die Hoffnung bestehen, Einblicke in die Verhältnisse im Parenchym zu gewinnen. Hierbei wäre es vielleicht auch möglich, diffusionsgewichtetes Spinecho mit einer guten Signalausbeute zu verwenden.

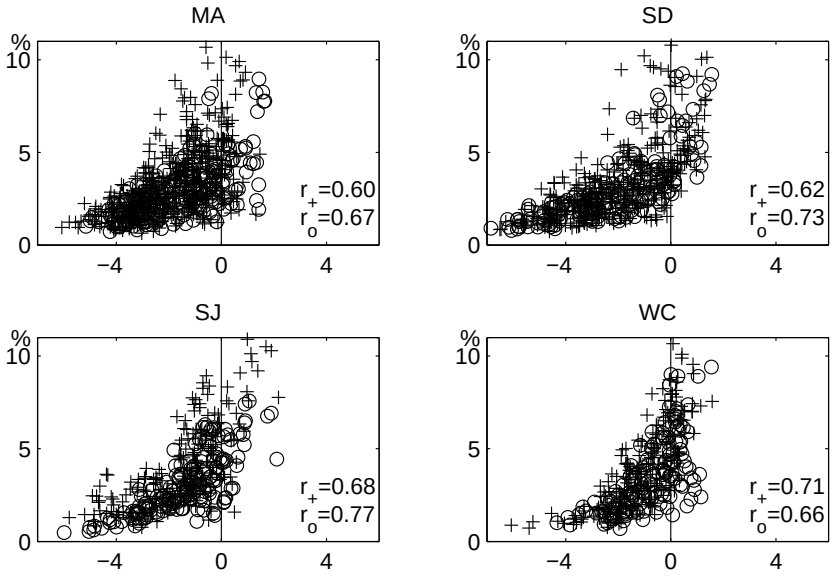


Abbildung 7.3: Einfluss der Diffusionswichtung auf die Signalstärke-Phase-Kopplung.

Der Zusammenhang zwischen BOLD-Signalstärke (vertikale Achse) und Phasenverschiebung (horizontale Achse) für 4 Probanden bei Verwendung einer periodischen visuellen Stimulation von je 6 s ($\lambda = 1/60$ Hz). Die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Phase ist größer als 0.6 für nicht diffusionsgewichtete (+) und diffusionsgewichtete (o) BOLD-Daten. Voxel mit großen Signaländerungen besitzen einen großen Phasenversatz. Voxel mit einer frühen BOLD-Antwort (d.h. Voxel mit kleinen Phasenverschiebungen) zeigen hingegen nur geringe Signaländerungen.

7.2 Einfluss der Stimuluslänge

Die Kopplung von BOLD-Signalstärke und Latenz wurde in MÜLLER et al. [2003b] und MÜLLER et al. [2005] insbesondere bei variierender Stimulationslänge untersucht. Wenn die BOLD-Signalstärke-Latenz-Kopplung eine inhärente Eigenschaft des BOLD-Signals ist, sollte diese von der Stimulusdauer unabhängig sein. Die BOLD-Antwort kann ja während der Stimulation gar nicht “wissen”, wie lange der Stimulus noch andauert. In MÜLLER et al. [2003b] wurde jedoch gezeigt, dass bei Wahl der Phase als Latenzmaß die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Phase von der Länge des Stimulus abhängt. Es wurde beobachtet, dass diese Korrelation mit zunehmender Stimuluslänge abnimmt, d.h., eine starke Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Phase konnte nur

für eine Stimulationsdauer von 6 Sekunden gezeigt werden. Bei einer Stimulation von 12 Sekunden war die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Phase nur noch sehr schwach erkennbar, und bei einer sehr langen Stimulation (30 Sekunden) war die Korrelation gleich Null. Es wurde vermutet, dass bei großer Stimuluslänge die Korrelation durch zusätzlich aktivierte Voxel in extrastriaten visuellen Arealen verschwindet. Die Richtigkeit dieser Hypothese konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, da die Präsentation der verschieden langen Stimuli nicht am gleichen Probanden erfolgte. Zum Beispiel erhielt ein Proband periodisch dargebotene visuelle Stimuli von je 6 Sekunden – ein anderer von je 15 Sekunden. Hierdurch war ein direkter Vergleich zwischen den Resultaten der einzelnen Messungen unterschiedlicher Stimulationsdauer nicht möglich.

In einer Folgestudie (MÜLLER et al. [2005]) wurden drei Messungen mit unterschiedlich langen Stimuli an jedem Probanden durchgeführt, d.h. alle Probanden nahmen an drei aufeinander folgenden Sitzungen mit periodisch dargebotenen visuellen Stimuli von je 2, 6 bzw. 15 Sekunden teil. Die Präsentation unterschiedlich langer Stimuli in verschiedenen Sitzungen des gleichen Probanden ermöglichte einen direkten Vergleich der BOLD-Signal-Latenz-Kopplung zwischen den unterschiedlichen Stimuluslängen. Die Hauptidee der Folgestudie bestand darin, nur solche Areale in die Analyse einzubeziehen, die in allen Sitzungen, d.h. für alle Stimuluslängen, aktiviert wurden. Wenn man nämlich die verschiedenen Messungen einzeln betrachtet, bekommt man die gleiche Abhängigkeit zwischen der Stimuluslänge und der BOLD-Signal-Latenz-Kopplung, wie sie in MÜLLER et al. [2003b] berichtet wird. Betrachtet man hingegen nur Areale, die in allen Sitzungen aktiviert wurden, kann eine stabile Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Phase für jede Stimuluslänge gezeigt werden, d.h. diese Kopplung besteht unabhängig von der Stimuluslänge (s. Abbildungen 7.4 und 7.5). Hierdurch ist gezeigt worden, dass sich die Korrleation zwischen BOLD-Signalstärke und Phase bei großer Stimuluslänge tatsächlich durch zusätzlich aktivierte Areale verringert.

7.3 Phase und Time-to-Peak als Maß für die Latenz

Die Untersuchung der BOLD-Signalstärke-Latenz-Kopplung wurde in MÜLLER et al. [2003b] mit der Spektralanalyse und der Wahl der Phase als Latenzmaß durchgeführt. Wenn die Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz eine inhärente Eigenschaft

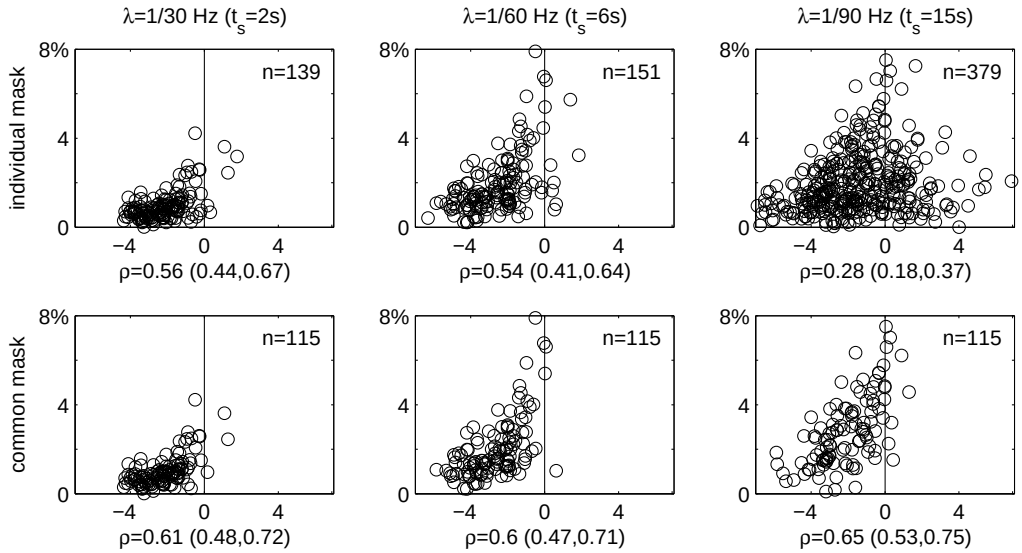
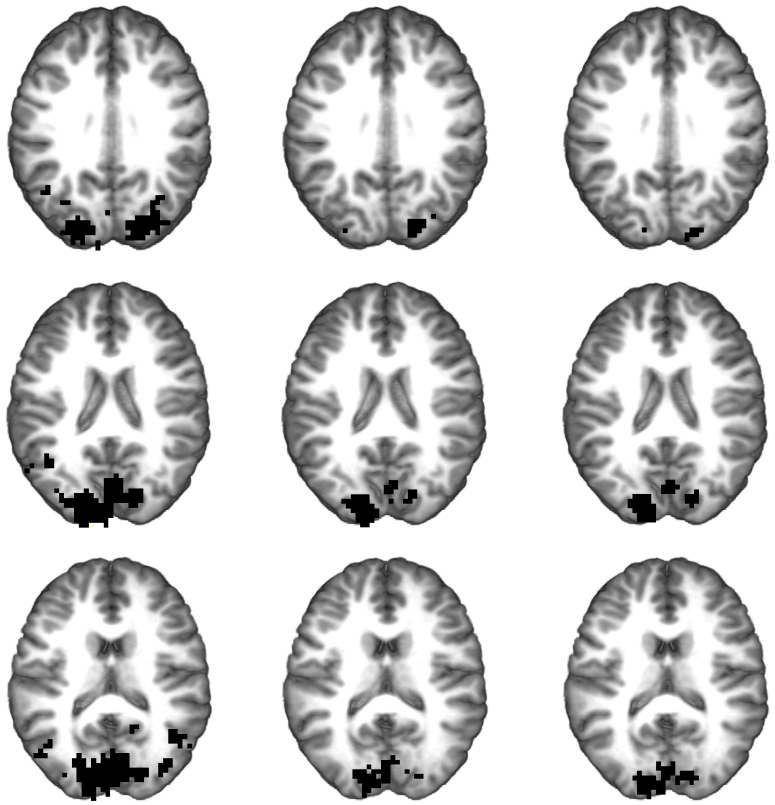


Abbildung 7.4: Kopplung von BOLD-Signalstärke und Phase.

Der Zusammenhang zwischen BOLD-Signalstärke (vertikale Achse) und Phasenverschiebung (horizontale Achse) für einen Einzelprobanden bei Verwenung unterschiedlich langer Stimuli. Zuerst wurden Voxel mittels einer Maske ausgewählt, die für jede Stimulationsdauer individuell für Voxel mit einer Kohärenz > 0.8 erzeugt wurde (erste Zeile). Wie erwartet steigt die Zahl aktivierter Voxel mit der Länge des Stimulus. Wenn man alle Voxel mit einer Kohärenz > 0.8 betrachtet, nimmt die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Phase ab, wenn die Dauer des Stimulus zunimmt. Wählt man hingegen nur Voxel, die eine Kohärenz > 0.8 für jede Stimulationszeit t_s zeigen (mittels einer so genannten gemeinsamen Maske), so ist die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Phase etwa 0.6, und zwar unabhängig von der Länge der Stimulation (zweite Zeile).

des BOLD-Signals ist, sollte diese aber unabhängig von der Art der Analyse sowie unabhängig von der Wahl des Latenzmaßes sein. Deshalb wurden in einer Folgestudie (MÜLLER et al. [2005]) zwei verschiedene Latenzmaße im Spektral- und Zeitbereich betrachtet. Zuerst wurde eine Korrelationsanalyse wie in MÜLLER et al. [2003b] mittels der Phase durchgeführt. Als zweites wurde die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Time-to-Peak betrachtet. Time-to-Peak ist der Zeitpunkt des Maximums der gemittelten BOLD-Antwort und kann wie in NEUMANN et al. [2003] ermittelt werden. Time-to-Peak ist immer noch ein verbreitetes Maß für die Bewertung der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals, obwohl in der Literatur zum Teil widersprüchliche Aussagen bezüglich



	(a) t_s=15s / ρ=0.85		(b) t_s=15s / indiv$_{100}$		(c) t_s=15s / common$_{100}$	
FU	0.26	(0.15,0.37)	0.48	(0.31,0.62)	0.56	(0.40,0.68)
KC	0.25	(0.13,0.36)	0.60	(0.45,0.71)	0.66	(0.54,0.76)
EF	0.27	(0.16,0.38)	0.53	(0.37,0.66)	0.69	(0.57,0.78)
SS	0.35	(0.24,0.46)	0.44	(0.27,0.59)	0.56	(0.41,0.68)

Abbildung 7.5: Korrelation von BOLD-Signalstärke und Phase bei 15 s Stimulation.

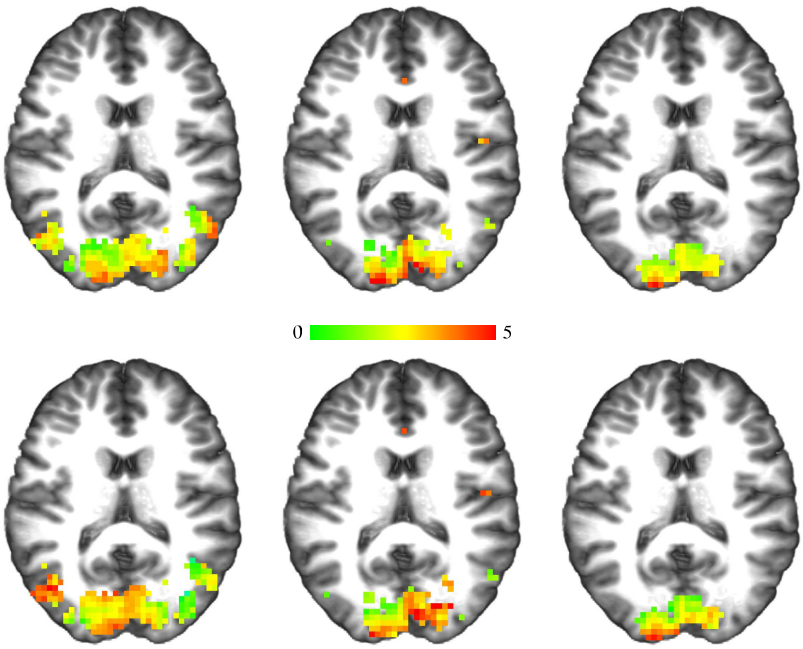
Die Abbildung zeigt die Korrelation (a) für die Voxel mit einer Kohärenz > 0.85, (b) für die 100 am stärksten aktivierten Voxel aus einer individuellen Maske, sowie (c) für die 100 am stärksten aktivierten Voxel aus einer gemeinsamen Maske. Die individuelle Maske (b) besteht aus aktivierten Voxeln der individuellen Messung von 15 s, während dessen die gemeinsame Maske (c) Voxel enthält, die in allen 3 Messungen, d.h. bei allen 3 Stimulationszeiten, aktiviert sind. Für den Probanden FU sind die gewählten Masken (mit jeweils drei verschiedenen axialen Schichten) dargestellt. Sämtliche Konfidenzintervalle beziehen sich auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.05$. Die zugehörigen p-Werte sind kleiner als 0.05 für alle Korrelationswerte.

des zeitlichen Verhaltens von Time-to-Peak zu finden sind (MENON et al. [1998] und MIEZIN et al. [2000]). Das inkonsistente zeitliche Verhalten von Time-to-Peak ist hierbei insofern nicht erstaunlich, als dieses Maß nur aus einem einzigen Punkt der gemittelten BOLD-Kurve bestimmt wird. Trotzdem konnte die BOLD-Signalstärke-Latenz-Kopplung auch bei der Verwendung von Time-to-Peak als Latenzmaß nachgewiesen werden. Hierdurch war gezeigt, daß diese Kopplung kein spezieller Effekt der Spektralanalyse ist. Es handelt sich also offenbar um eine inherente Eigenschaft des BOLD-Signals.

Überdies wurde in MÜLLER et al. [2005] ein direkter Vergleich zwischen der Phase und Time-to-Peak durchgeführt. Dieser erbrachte insbesondere für kürzere Stimuluslängen eine hohe Korrelation zwischen beiden Latenzmaßen (s. Abb. 7.6). Für längere Stimuli war die Korrelation etwas niedriger. Dies kann dadurch erklärt werden, daß bei längeren Stimuli die BOLD-Antwort ein langes “Plateau” besitzt und sich ein Maximum der Kurve nur schwer identifizieren lässt (s. Kurven in rechten Teil von Abb. 7.1). Time-to-Peak kann hierdurch nicht eindeutig bestimmt werden. Die Phase liefert hingegen ein Maß für die zeitliche Latenz der gesamten BOLD-Antwort und nicht nur eines einzigen Punktes des BOLD-Signals. Für die Charakterisierung der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals ist hierdurch insbesondere bei längeren Stimuli die Phase geeigneter als Time-to-Peak. Bei längeren Stimuli bedingt die schwere Bestimmbarkeit von Time-to-Peak eine größere Variabilität bezüglich der Korrelation zur BOLD-Signalstärke. Dies führt dann auch zu einer geringeren Korrelation zwischen den Latenzmaßen Phase und Time-to-Peak.

7.4 Ursachen der BOLD-Signalstärke-Latenz-Kopplung

Die Interpretation der Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz ist schwierig, da bereits die Ursache für die unterschiedliche Latenz der BOLD-Antwort zwischen verschiedenen Hirnarealen unklar ist (NEUMANN et al. [2003]). Die wahrscheinlichste Ursache unterschiedlicher BOLD-Latenzen ist die unterschiedliche Gefäßarchitektur in den verschiedenen Hirnregionen (siehe LEE et al. [1995] und MIEZIN et al. [2000]). Die Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz könnte ebenfalls durch Vorgänge in unterschiedlich großen Gefäßen erklärt werden. LEE et al. [1995] entwickelten eine spezielle Technik, um den Anteil des BOLD-Signals größerer Venen vom BOLD-Anteil



	a		b		c	
	λ=1/90 Hz (t_s=15 s)		λ=1/60 Hz (t_s=6 s)		λ=1/30 Hz (t_s=2 s)	
FU	0.72	(0.65,0.77)	0.92	(0.91,0.94)	0.84	(0.80,0.88)
KC	0.68	(0.62,0.73)	0.80	(0.71,0.86)	0.94	(0.92,0.96)
EF	0.64	(0.56,0.71)		—	0.81	(0.73,0.87)
SS	0.54	(0.45,0.63)	0.78	(0.70,0.84)	0.96	(0.94,0.97)

Abbildung 7.6: Zusammenhang zwischen BOLD-Time-to-Peak und Phase.

Korrelation zwischen BOLD-Time-to-Peak und Phase in aktivierten Hirnregionen bei unterschiedlicher Stimulationsdauer. Für die kurze Stimulationsdauer von 2 s ist eine hohe Korrelation zwischen BOLD-Time-to-Peak und Phase zu beobachten. Für die längere Stimulationsdauer von 15 s ist diese Korrelation signifikant kleiner, erkennbar daran, dass sich die Konfidenzintervalle nicht überlappen (Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$). Bei 6 s Stimulationsdauer ist bei einem Probanden (EF) die Korrelation nicht signifikant ($p = 0.305$) und ist deshalb nicht in der Tabelle dargestellt. Alle anderen Korrelationswerte sind signifikant, d.h., die zugehörigen p-Werte sind kleiner als 0.05. Für den Probanden FU ist BOLD-Time-to-Peak und Phase zusätzlich in parametrischen Karten dargestellt.

kleinkalibriger Gefäße unterscheiden zu können. Hierbei konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zum Parenchym die größeren Venen zu einer späteren BOLD-Antwort beitragen. Diese Verzögerung der BOLD-Antwort ist konsistent mit der Zeit, die das Blut benötigt, um die größeren Venen zu erreichen. Da aber größere Venen auch zu höheren BOLD-Signaländerungen beitragen, könnte dies eine Erklärung für die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz liefern.

Alternativ hierzu könnte die Korrelation zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz aber auch durch eine dem Stimulus folgende, kurzzeitige Entkopplung von Metabolismus und Blutfluss hervorgerufen sein (MÜLLER et al. [2003b]). Da bei Anstieg des Metabolismus sofort die Sauerstoffreserven im Gewebe verbraucht werden, kommt es kurz nach Stimulationsbeginn zu einer Verminderung der Sauerstoffvorräte im Gewebe, da der Blutfluss erst kurzzeitig später ansteigt. Diese Verminderung der Gewebe-Oxygenierung zeigt sich manchmal in Form einer Verminderung des BOLD-Signals (s. Kap. 3.3). Dieser "Early Dip" erscheint vor der eigentlichen BOLD-Antwort und wird auch "Fast Response" genannt (ERNST und HENNIG [1994]). Sobald das Gleichgewicht zwischen Metabolismus und Blutfluss wieder hergestellt ist, führt ein erhöhter Sauerstoffverbrauch in den aktivierten Regionen zu einem vermehrten Blutfluss. Dies könnte eine Erklärung dafür bieten, warum stärker aktivierte Areale eine spätere BOLD-Antwort zeigen. Da diese Erklärung immer noch höchst spekulativ ist, sind weitere Untersuchungen nötig, um Indizien für oder gegen diese Art der Interpretation zu finden. Wenn jedoch gezeigt werden könnte, dass die BOLD-Signalstärke-Latenz-Kopplung durch die "Fast Response" hervorgerufen wird, hätte die weitere Analyse dieses Effekts eine große Bedeutung für die Untersuchung des neuronalen Anteils des BOLD-Signals und somit Auswirkungen auf viele fMRT-Studien.

Kapitel 8

Zusammenfassung

Funktionelle Netzwerke im menschlichen Gehirn lassen sich durch die Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersuchen. Hierzu wird oft das "blood oxygenation level-dependent signal" (oder kurz BOLD-Signal) gemessen, um indirekt über den Sauerstoffverbrauch auf neuronale Aktivität schließen zu können. In der vorliegenden Arbeit wird ein neuer Ansatz zur Untersuchung funktioneller Netzwerke sowie der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals präsentiert. Durch die Anwendung von Resultaten der Spektral- und Waveletanalyse werden bivariate Maße zur Beschreibung der Beziehungen zwischen BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnregionen konstruiert. Im Gegensatz zu herkömmlichen Korrelationsmethoden kann mittels dieses neuen Ansatzes die zeitliche Variabilität der BOLD-Antwort berücksichtigt werden. Dies bedeutet einen erheblichen Fortschritt bei der Untersuchung funktioneller Konnektivitäten, da die BOLD-Antwort selbst innerhalb eines funktionellen Netzwerks eine beträchtliche zeitliche Variabilität aufweisen kann (NEUMANN et al. [2003]).

Der neue Ansatz basiert letztlich auf Ideen von WIENER [1949] zur Beschreibung schwach stationärer Prozesse. Ein stochastischer Prozess wird schwach stationär genannt, wenn sich wesentliche Eigenschaften wie Mittelwert oder Kovarianz über die Zeit nicht verändern. FRISTON et al. [1999] zeigten, dass in den meisten Fällen die Zeitreihen des BOLD-Signals als schwach stationär angesehen werden können. Die Theorie schwach stationärer Prozesse liefert Spektralmaße, welche die Beziehung zwischen verschiedenen BOLD-Zeitreihen charakterisieren. Ein solches Spektralmaß ist die Kohärenz (KOOP-

MANS [1974]). Mit diesem Maß ist eine phasenunabhängige Beschreibung des Zusammenhangs von Zeitreihen möglich, d.h., dieses Maß bewertet die Ähnlichkeit von Zeitreihen unabhängig von der zeitlichen Verschiebung zwischen den betrachteten Zeitreihen. Es konnte gezeigt werden, dass die Kohärenz ein geeignetes Maß zur Untersuchung funktioneller Konnektivitäten auf der Basis von BOLD-Zeitreihen bietet. Hierzu wurde die Kohärenz auf BOLD-Zeitreihen angewendet, die während eines funktionellen Experiments mit visueller Stimulation gemessen wurden. Die Ergebnisse wurden in so genannten spektral-parametrischen Karten abgebildet und anatomischen MR-Bildern überlagert. Diese Karten zeigen ein funktionelles Netzwerk, das aus unterschiedlichen Arealen des visuellen Kortex besteht. Für die Areale dieses Netzwerks konnte neben der Kohärenz ein weiteres Spektralmaß berechnet werden, das die Verschiebung zwischen den betrachteten BOLD-Zeitreihen ausdrückt. Dieses Maß heißt Phase und kann ebenfalls in spektral-parametrischen Karten abgebildet werden. Mit der Phase ist somit eine Untersuchung der zeitlichen Dynamik zwischen verschiedenen Hirnarealen eines funktionellen Netzwerks möglich. Es kann sozusagen eine "Reihenfolge" der Areale eines Netzwerks angegeben werden. Man sollte hierbei im Auge behalten, dass es sich dabei um die zeitliche Dynamik des BOLD-Signals handelt und eine direkte Übertragung auf neuronale Prozesse nicht möglich ist. Man geht nämlich davon aus, dass die unterschiedliche Struktur des Blutversorgungssystems maßgeblichen Einfluss auf das zeitlich unterschiedliche Verhalten des BOLD-Signals besitzt (LEE et al. [1995]). Andererseits wurde von MENON et al. [1998] eine Kopplung zwischen BOLD-Latenz und Stimuluspräsentation "with a temporal accuracy of tens of milliseconds" beobachtet. Hierdurch ist es möglich, innerhalb einer BOLD-Zeitreihe die zeitliche Dynamik der BOLD-Antwort bei der Betrachtung verschiedener experimenteller Bedingungen sehr genau zu bestimmen (POLLMANN et al. [2003]). Für die Betrachtung unterschiedlicher Hirnareale sind hingegen weitere Untersuchungen notwendig, um den gleichzeitigen Einfluss von sowohl vaskulären als auch kognitiven Prozessen auf die Latenz des BOLD-Signals zu erforschen.

Bei der Untersuchung funktioneller Konnektivitäten werden durch die Einschränkung auf schwach stationäre Prozesse die betrachteten Netzwerkstrukturen als statisch angesehen, d.h., man geht davon aus, dass das Verhältnis zwischen BOLD-Zeitreihen eines Netzwerks während des gesamten Experiments unverändert bleibt. In einigen Fällen trifft dies aber nicht zu. Wenn zum Beispiel ein Proband von einem gewissen Zeitpunkt an die Auf-

gabenstellung nicht mehr beherrscht, sehen die BOLD-Kurven von diesem Zeitpunkt an ganz anders aus als vorher. Bei Patienten können zudem so genannte Perfusionsstörungen auftreten, die zu Veränderungen bestimmter Netzwerke führen können. Die beobachteten BOLD-Zeitreihen können dann nicht mehr als schwach stationär angesehen werden. Für solche BOLD-Zeitreihen präsentiert die Arbeit eine Verallgemeinerung des Konzepts von Kohärenz und Phase unter Verwendung der Wavelettransformation (DAUBECHIES [1992]). Durch diese Verallgemeinerung ist es möglich, Veränderungen von Kohärenz und Phase während des funktionellen Experiments zu untersuchen, was einen großen Vorteil gegenüber stationären Methoden darstellt. In dieser Arbeit werden verallgemeinerte Wavelet-Maße von Kohärenz und Phase konstruiert und auf ausgewählte Zeitreihen des BOLD-Signals angewendet. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass derartige Wavelet-Maße für die Untersuchung der zeitlichen Dynamik funktioneller Konnektivitäten geeignet sind. Die Ergebnisse in Form von Zeit-Frequenz-Diagrammen zeigen auf einen Blick die zeitliche Variabilität von Kohärenz und Phase und erlauben somit eine Betrachtung von zeitlichen Veränderungen des Phasenversatzes zwischen BOLD-Zeitreihen. Hierdurch kann insbesondere ein Maß für den stationären bzw. nicht stationären Charakter von BOLD-Zeitreihen angegeben werden. Es konnte gezeigt werden, dass BOLD-Zeitreihen bei Verwendung einer periodischen Stimulation tatsächlich schwach stationär sind. Dies bietet im Nachhinein eine elegante Rechtfertigung für die Anwendung der Spektraltheorie. Sofern BOLD-Zeitreihen als stationär angesehen werden können, sollte also auch die Spektraltheorie verwendet werden, da bei der Waveletanalyse eine gewaltige Datenmenge erzeugt wird. Insbesondere wird für jede BOLD-Zeitreihe ein Zeit-Frequenz-Diagramm generiert. Für die Handhabung dieser vielen Zeit-Frequenz-Diagramme würde man Maße benötigen, die charakteristische Eigenschaften dieser Diagramme bewerten und hierdurch eine Interpretation bezüglich der Dynamik von funktionellen Netzwerken erlauben. Weitere Arbeit ist hier nötig, um derartige Maße konstruieren zu können.

Da viele Studien das BOLD-Signal zur Erforschung funktioneller Strukturen im menschlichen Gehirn verwenden, besitzt die Untersuchung grundlegender Eigenschaften des BOLD-Signals eine besondere Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wird eine solche Eigenschaft präsentiert, die bei der Anwendung von Spektral- und Waveletmaßen entdeckt wurde – eine enge Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und BOLD-Latenz. Voxel mit einer hohen Signalstärke besitzen zumeist eine späte BOLD-Antwort, während

dessen “zeitige” Voxel eher geringe Signalintensitäten aufweisen. In der Arbeit werden zwei alternative Hypothesen diskutiert, um diese Kopplung zwischen BOLD-Signalstärke und Latenz zu erklären. Beide Hypothesen unterstreichen die Bedeutung dieser Kopplung für die Interpretation des BOLD-Signals. Um zu zeigen, dass diese Kopplung nicht durch einen Effekt bei der Berechnung spezieller Spektralmaße entsteht, wurden auch herkömmliche Methoden zur Bestimmung der BOLD-Latenz verwendet. Auch hier konnte eine enge Kopplung zwischen BOLD-Signalintensität und BOLD-Latenz nachgewiesen werden. Ferner wurden verschiedene Parameter bei der Messung des BOLD-Signals variiert, um eine Abhängigkeit des beobachteten Effekts von diesen Parametern auszuschließen. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass die Kopplung zwischen BOLD-Signalintensität und Latenz eine inhärente Eigenschaft des BOLD-Signals ist. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um diese Eigenschaft auch für Areale jenseits des visuellen Netzwerks zu zeigen.

Literaturverzeichnis

ANDRADE, A., SCHWARZBAUER, C., HEINKE, W. und BRETT, M. Coherence spectra as a way of studying functional connectivity in fMRI data. *Neuroimage*, 19(2):67, 2003.

BANDETTINI, P. A., JESMANOWICZ, A., WONG, E. C. und HYDE, J. S. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30:161–173, 1993.

BELLIVEAU, J. W., KENNEDY, D. N., MCKINSTRY, R. C., BUCHBINDER, B. R., WEISSKOFF, R. M., COHEN, M. S., VEVEA, J. M., BRADY, T. J. und ROSEN, B. R. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254:716–719, 1991.

BISWAL, B., YETKIN, F. Z., HAUGHTON, V. M. und HYDE, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4):537–541, 1995.

BÜCHEL, C. und FRISTON, K. J. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: Cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex*, 7:768–778, 1997.

BUCKNER, R. L., KOUTSTAAL, W., SCHACHTER, D. L., DALE, A. M., ROTTE, M. und ROSEN, B. R. Functional-anatomic study of episodic retrieval. ii. selective averaging of event-related fMRI trials to test the retrieval success hypothesis. *Neuroimage*, 7(3):163–175, 1998.

BUXTON, R. B. *Introduction to functional magnetic resonance imaging: Principles and techniques*. Cambridge University Press, Cambridge, 2002.

BUXTON, R. B. und FRANK, L. R. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17:64–72, 1997.

BUXTON, R. B., WONG, E. C. und FRANK, L. R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39:855–864, 1998.

CHEN, W., ZHU, X. H., GRUETTER, R., SEAQUIST, E. R., ADRIANY, G. und K., U. Study of tricarboxylic acid cycle flux changes in human visual cortex during hemifield visual stimulation using 1H-13C MRS and fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45:349–355, 2001.

DAUBECHIES, I. *Ten lectures on wavelets*, Bd. 61 von *CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics*. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, 1992.

D'ESPOSITO, M., DEOUELL, L. Y. und GAZZALEY, A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: A challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:863–872, 2003.

DUVERNOY, H. *The human brain surface, three-dimensional sectional anatomy and MRI*. Spriner, Wien, 1991.

ENOCHSON, L. D. und GOODMAN, N. R. *Gaussian approximation to the distribution of sample coherence*. AFFDL TR 65-67, Res and Technol Div AFSC. Wright Patterson AFB, Ohio, 1965.

ERNST, T. und HENNIG, J. Observation of a fast response in functional MR. *Magnetic Resonance in Medicine*, 32:146–149, 1994.

FEINBERG, D. A. und OSHIO, K. Gradient-echo shifting in fast MRI techniques (GRASE) for correction of field inhomogeneity errors and chemical shift. *Journal of Magnetic Resonance*, 97:177–183, 1992.

FLETCHER, P., BÜCHEL, C., JOSEPHS, O., FRISTON, K. J. und DOLAN, R. Learning-related neuronal responses in prefrontal cortex studied with functional neuroimaging. *Cereb Cortex*, 9(2):168–178, 1999.

FOX, P. T. und RAICHLE, M. E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 83:1140–1144, 1986.

FOX, P. T., RAICHLE, M. E., MINTUN, M. A. und DENCE, C. Nonoxidative glucose consumption during focal psychologic neural activity. *Science*, 241:462–464, 1988.

FRACKOWIAK, R. S. J., FRISTON, K. J., FRITH, C., DOLAN, R., PRICE, C. J., ZEKI, S., ASHBURNER, J. und PENNY, W. D. (Hg.). *Human brain function*. Academic Press, 2. Aufl., 2003.

FRANK, L. R., BUXTON, B. B. und WONG, E. C. Probabilistic analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39:132–148, 1998.

FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2:56–78, 1995.

FRISTON, K. J., HARRISON, L. und PENNY, W. D. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4):1273–1302, 2003.

FRISTON, K. J., HOLMES, A. P., WORSLEY, K. J., POLINE, J. P., FRITH, C. D. und FRACKOWIAK, R. S. J. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2:189–210, 1995a.

FRISTON, K. J., UNGERLEIDER, L. G., JEZZARD, P. und TURNER, R. Characterizing modulatory interactions between V1 and V2 in the human cortex with fMRI. *Human Brain Mapping*, 2:211–224, 1995b.

FRISTON, K. J., ZARAHN, E., JOSEPHS, O., HENSON, R. N. A. und DALE, A. M. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*, 10(5):607–619, 1999.

GROSSMANN, A., KRONLAND-MARTINET, R. und MORLET, J. Reading and understanding continuous wavelet transforms. IN: J. M. Combes, A. Grossmann und P. Tchamitchian (Hg.), *Wavelets: Time-frequency methods and phase space, inverse problems and theoretical imaging*, S. 2–20. Springer, Berlin, 1989.

HANNAN, E. J. *Multiple time series*. Wiley, New York, 1970.

HENNIG, J. und FRIEDBURG, H. Clinical applications methodological developments of the RARE technique. *Magnetic Resonance Imaging*, 6:391–395, 1988.

HOGE, R. D., ATKINSON, J., GILL, B., CRELIER, G. R., MARRETT, S. und PIKE, G. B. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 96:9403–9408, 1999.

HOMAE, F., YAHATA, N. und SAKAI, K. L. Selective enhancement of functional connectivity in the left prefrontal cortex during sentence processing. *Neuroimage*, 20(1):578–586, 2003.

HOSTEN, N., LEMKE, A. J. und FELIX, R. (Hg.). *Kernspintomographie: Kompendium und Atlas*. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, 1999.

JAMES, W. *The principles of psychology*. Harvard, Cambridge, 1890.

JEZZARD, P., MATTHEWS, P. M. und SMITH, S. M. (Hg.). *Functional MRI: An introduction to methods*. Oxford University Press, Oxford, New York, 2001.

KADEKARO, M., CRANE, A. M. und SOKOLOFF, L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 82:6010–6013, 1985.

KLEINSCHMIDT, A., MERBOLDT, K. D., HANICKE, W., STEINMETZ, H. und FRAHM, J. Correlational imaging of thalamocortical coupling in the primary visual pathway of the human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14(6):952–957, 1994.

KOLMOGOROV, A. N. Stationary sequences in Hilbert space. *Bull Math Univ Moscow*, 2(6):1–40, 1941.

KOOPMANS, L. H. The spectral analysis of time series. IN: Z. W. Birnbaum und E. Lukacs (Hg.), *Probability and mathematical statistics*, Bd. 22. Academic Press, New York, San Francisco, London, 1974.

KRAUSE, B. J. und MÜLLER-GÄRTNER, H. W. (Hg.). *Bildgebung des Gehirns und Kognition*. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, 2003.

KWONG, K. K., BELLIVEAU, J. W., CHESLER, D. A., GOLDBERG, I. E., WEISKOFF, R. M., PONCELET, B. P., KENNEDY, D. N., HOPPEL, B. E., COHEN, M. S., TURNER, R., CHENG, H., BRADY, T. und ROSEN, B. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 89(12):5675–5679, 1992.

LAHAYE, P. J., POLINE, J. B., FLANDIN, G., DODEL, S. und L., G. Functional connectivity: Studying nonlinear, delayed interactions between BOLD signals. *Neuroimage*, 20(2):962–974, 2003.

LAIRD, A. R., ROGERS, B. P., CAREW, J. D., ARFANAKIS, K., MORITZ, C. H. und MEYERAND, M. E. Characterizing instantaneous phase relationships in whole-brain fMRI activation data. *Human Brain Mapping*, 16(2):71–80, 2002.

LAURITZEN, M. Reading vascular changes in brain imaging: Is dendritic calcium the key? *Nature Reviews*, 6:77–85, 2005.

LEE, A. T., GLOVER, G. H. und MEYER, C. H. Discrimination of large venous vessels in timecourse spiral blood-oxygenation-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33:745–754, 1995.

LEE, S. P., SILVA, A. C., UGURBIL, K. und KIM, S. G. Diffusion-weighted spin-echo fMRI at 9.4 T: Microvascular/tissue contribution to BOLD signal changes. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42:919–928, 1999.

LI, T. H. und OH, H. S. Wavelet spectrum and its characterization property for random processes. *IEEE Transactions on Information Theory*, 48:2922–2937, 2002.

LIU, P. C. Wavelet spectrum analysis and ocean wind waves. IN: E. Foufoula und P. Kumar (Hg.), *Wavelets in geophysics*, S. 151–166. Academic Press, San Diego, 1994.

LOGOTHETIS, N. K. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *The Journal of Neuroscience*, 23(10):3963–3971, 2003.

LOGOTHETIS, N. K., PAULS, J., AUGATH, M., TRINATH, T. und OELTERMANN, A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412:150–157, 2001.

LOHMANN, G. und BOHN, S. Using replicator dynamics for analyzing fMRI data of the human brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(5):485–492, 2002.

LOHMANN, G., MÜLLER, K., BOSCH, V., MENTZEL, H., HESSLER, S., CHEN, L. und VON CRAMON, D. Y. Lipsia – leipzig image processing and statistical inference algorithms. Techn. Ber., Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, Stephanstr 1a, 04103 Leipzig, Germany, 2000.

MAGISTRETTI, P. J. und PELLERIN, L. Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: Evidence for a primary role of astrocytes. *Cerebral Cortex*, 6:50–61, 1996.

MALONEK, D. und GRINVALD, A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping. *Science*, 272:551–554, 1996.

MENON, R., LUKNOWSKY, D. und GATI, J. Mental chronometry using latency-resolved functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 95:10902–10907, 1998.

MENON, R. S., OGAWA, S., STRUPP, J. P., ANDERSON, P. und UGURBIL, K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: Echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33:453–459, 1995.

MIEZIN, F. M., MACCOTTA, L., OLLINGER, J. M., PETERSEN, S. E. und BUCKNER, R. L. Characterizing the hemodynamic response: Effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11(6):735–759, 2000.

MILDNER, T., NORRIS, D. G., SCHWARZBAUER, C. und WIGGINS, C. J. A qualitative test of the balloon model for BOLD-based MR signal changes at 3 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46:891–899, 2001.

MOONEN, C. T. W. und BANDETTINI, P. A. (Hg.). *Functional MRI*. Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000.

MÜLLER, K. Zur Anwendung multivariater Spektralanalyse in der funktionellen Magnetresonanztomographie. *Nova Acta Leopoldina Supplementum*, 18:253–267, 2004.

MÜLLER, K., LOHMANN, G., BOSCH, V. und VON CRAMON, D. Y. On multivariate spectral analysis of fMRI time series. *Neuroimage*, 14(2):347–356, 2001.

MÜLLER, K., LOHMANN, G., NEUMANN, J., GRIGUTSCH, M., MILDNER, T. und VON CRAMON, D. Y. Investigating the wavelet coherence phase of the BOLD signal. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 20(1):145–152, 2004.

MÜLLER, K., LOHMANN, G., ZYSSET, S. und VON CRAMON, D. Y. Wavelet statistics of functional MRI data and the general linear model. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 17(1):20–30, 2003a.

MÜLLER, K., MILDNER, T., LOHMANN, G. und VON CRAMON, D. Y. Investigating the stimulus-dependent temporal dynamics of the BOLD signal using spectral methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 17(3):375–382, 2003b.

MÜLLER, K., NEUMANN, J., LOHMANN, G., MILDNER, T. und VON CRAMON, D. Y. The correlation between BOLD signal strength and latency. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 21(4):489–494, 2005.

NEUMANN, J., LOHMANN, G., DERRFUSS, J. und VON CRAMON, D. Y. The meta-analysis of functional imaging data using replicator dynamics. *Human Brain Mapping*, 25(1):165–173, 2005.

NEUMANN, J., LOHMANN, G., ZYSSET, S. und VON CRAMON D. Y. Within-subject variability of BOLD response dynamics. *Neuroimage*, 19:784–796, 2003.

NEUMANN, J., VON CRAMON, D. Y., FORSTMANN, B. U., ZYSSET, S. und LOHMANN, G. The parcellation of cortical areas using replicator dynamics in fMRI. *Neuroimage*, 2006. Submitted.

NORRIS, D. G., ZYSSET, S., MILDNER, T. und WIGGINS, C. J. An investigation of the value of spin-echo-based fMRI using a stroop color-word matching task and EPI at 3 T. *Neuroimage*, 15:719–726, 2002.

OESER, E. *Geschichte der Hirnforschung - von der Antike bis zur Gegenwart*. Primus Verlag, Darmstadt, 2002.

OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. und TANK, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 87(24):9868–9872, 1987.

OGAWA, S., TANK, D. W., MENON, R., ELLERMANN, J. M., KIM, S. G., MERKLE, H. und UGURBIL, K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 89(13):5951–5955, 1992.

PENNY, W. D., STEPHAN, K. E., MECHELLI, A. und FRISTON, K. J. Modelling functional integration: A comparison of structural equation and dynamic causal and models. *Neuroimage*, 23:264–274, 2004.

POHLE, R. Magnetresonanztomographie. Vorlesungsmanuskript, Universität Magdeburg, Fakultät für Informatik, 2004.

POLLMANN, S., WEIDNER, R., HUMPHREYS, G. W., OLIVERS, C., MÜLLER, K., LOHMANN, G., WIGGINS, C. J. und WATSON, D. Separating distractor rejection and target detection in posterior parietal cortex – An event-related fMRI study of visual marking. *NeuroImage*, 18(2):310–323, 2003.

PRICE, J. P. und FRISTON, K. J. Scanning patients with tasks they can perform. *Human Brain Mapping*, 8(2/3):102–108, 1999.

PRIESTLEY, M. B. *Spectral analysis and time series*. Probability and mathematical statistics. Academic Press, San Diego, 1981.

RIOUL, O. und VETTERLI, M. Wavelets and signal processing. *IEEE Signal Processing Magazine*, 10:14–38, 1991.

ROSEN, B. R., BUCKNER, R. L. und DALE, A. M. Event-related functional MRI: Past, present, and future. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 95:773–780, 1998.

ROWE, J. B., STEPHAN, K. E., FRISTON, K. J., FRACKOWIAK, R. S. J. und PASSINGHAM, R. E. The prefrontal cortex shows context-specific changes in effective connectivity to motor or visual cortex during the selection of action or colour. *Cereb Cortex*, 15(1):85–95, 2005.

SCHEMPP, W. J. *Magnetic resonance imaging: Mathematical foundations and applications.* Wiley, New York, Chichester, Weinheim, 1998.

SOLODKIN, A., HLUSTIK, P., CHEN, E. E. und SMALL, S. L. Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery. *Cereb Cortex*, 14(11):1246–1255, 2004.

SONG, A. W., WONG, E. C., TAN, S. G. und S., H. J. Diffusion weighted fMRI at 1.5 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35:155–158, 1996.

STEPHAN, K. E., MAGNOTTA, V. A., WHITE, T., ARNDT, S., FLAUM, M., O'LEARY, D. S. und ANDREASEN, N. C. Effects of olanzapine on cerebellar functional connectivity in schizophrenia measured by fMRI during a simple motor task. *Psychological Medicine*, 31(6):1065–1078, 2001.

SUN, F. T., MILLER, L. M. und D'ESPOSITO, M. Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. *Neuroimage*, 21(2):647–658, 2004.

THOMPSON, J. K., PETERSON, M. R. und D., F. R. Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science*, 299:1070–1072, 2003.

TONI, I., ROWE, J. B., STEPHAN, K. E. und PASSINGHAM, R. E. Changes of cortico-striatal effective connectivity during visuomotor learning. *Cereb Cortex*, 12(10):1040–1047, 2002.

TORRENCE, C. und COMPO, G. P. A practical guide of wavelet analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, 79:61–78, 1998.

WIENER, N. *Extrapolation, interpolation, and smoothing of stationary time series, with engineering applications*. The Technology Press of the Massachusetts Institute of Technology. Wiley, New York, 1949.

WINER, B., BROWN, D. und MICHELS, K. *Statistical principles in experimental design*. McGraw-Hill, New York, 1991.

WORSLEY, K. J. und FRISTON, K. J. Analysis of fMRI time-series revisited – again. *Neuroimage*, 2(3):173–181, 1995.

WORSLEY, K. J., LIAO, C., ASTON, J., PETRE, V., DUNCAN, G. H., MORALES, F. und EVANS, A. C. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*, 15:1–15, 2002.

Glossar

A

Abtastrate Rate, mit der Signalwerte aus einem kontinuierlichen Signal entnommen werden (auch Samplingfrequenz oder Samplingrate genannt). Sie gibt an, wie oft in dem betrachteten Zeitraum ein analoges Signal abgetastet wird, um anschließend quantifiziert (digital codiert) zu werden. Dadurch wird aus einem zeitkontinuierlichen ein zeitdiskretes Signal gewonnen.

adaptiver Filter Filter mit eigenständiger Anpassung der Filterkoeffizienten an das Eingabesignal.

Aktionspotential Grundlegende und definierende Eigenschaft elektrisch erregbarer Zellen. Dazu zählen Neuronen (Nervenzellen) und Muskelzellen. Grundlage der Nervenerregung und Erregungsleitung im Nervensystem. Kurze, überschießende Änderung des Membranpotentials, die sich über weite Teile des Neurons ausbreitet bzw. sich regenerativ entlang des Axons fortpflanzt.

ALM Das allgemeine lineare Modell ist ein statistisches lineares Modell in der Form $Y = X\beta + \varepsilon$, wobei Y die beobachteten Zeitreihen und X die Kovariaten enthält. Die Matrix β besteht aus den zu schätzenden Parametern und ε aus den zugehörigen Residuen (Fehler oder Rauschen). Man nimmt hierbei meistens an, dass die Residuen normalverteilt sind.

anatomische Aufnahme Darstellung unterschiedlicher Gewebetypen. In der MRT wird für eine anatomische Darstellung oft ein T_1-gewichteter Bildkontrast verwendet.

Artefakt Durch menschliche oder technische Einwirkung entstandenes Produkt oder Phänomen. Beim fMRT-Signal sind Artefakte oft störend und müssen herausgerechnet bzw. korrigiert werden.

Autokorrelation Korrelation einer Zufallsvariablen mit sich selbst. Mit Hilfe der Autokorrelation ist es möglich, Zusammenhänge zwischen den beobachteten Ergebnissen zu verschiedenen Zeitpunkten einer Zeitreihe festzustellen. Genutzt wird die Autokorrelation u.a. in der Zeitreihenanalyse und in der Bildverarbeitung.

B

Ballon-Modell Modell zur Beschreibung der Dynamik des BOLD-Signals. Hierbei wird der venöse Teil des Gefäßsystems als dehnbarer Ballon mit einem Zu- und einem Abfluss betrachtet.

Bandbreite Abstand zweier Frequenzen, die einen bestimmten kontinuierlich zusammenhängenden Frequenzbereich bilden.

bildgebende Verfahren Gesamtheit der apparativen Verfahren, mit denen beispielsweise medizinische Befunde oder physikalische und chemische Phänomene visualisiert werden.

BOLD Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD) ist ein Effekt, der auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin beruht. Veränderungen des Sauerstoffgehalts lassen sich durch das BOLD-Signal kernspintomographisch erfassen.

C

CT Die Computertomographie ist die rechnergestützte Auswertung einer Vielzahl aus verschiedenen Richtungen aufgenommener Röntgenaufnahmen eines Objektes zur Erzeugung eines dreidimensionalen Bildes.

D

DCM Dynamic Causal Modeling. Technik zur Untersuchung funktioneller Netzwerke im menschlichen Gehirn. Unter Annahme eines neuronalen Netzwerks wird durch Anwendung des Ballon-Modells eine erwartete BOLD-Antwort berechnet. Durch Variation neurodynamischer und hämodynamischer Parameter wird der Abstand zwischen erwarteter und tatsächlich gemessener BOLD-Antwort minimiert.

Deoxyhämoglobin Deoxygenierte, d.h. sauerstoffarme Form des Hämoglobins.

Drift langsame, meist kontinuierliche Änderung von einem Ausgangszustand zu einem neuen Zustand.

E

EPI Das Echo-Planar-Imaging ist ein Verfahren der Magnetresonanztomographie, bei dem das gesamte Bild nach einem einzigen Anregungspuls durch Erzeugung einer Kette von Gradientenechos ausgelesen werden kann.

F

Faltung Mathematischer Operator, welcher für zwei Funktionen f und g eine dritte Funktion liefert, die die Überlappung zwischen f und einer gespiegelten verschobenen Version von g angibt. Es gilt das Faltungstheorem: Das Produkt der Fouriertransformierten von f und g ist gleich der Fourtiertransformierten der Faltung $f * g$.

Fast Response Initialer Abfall der BOLD-Antwort kurz nach Beginn der Stimulation.

FID Free Induction Decay. Exponentieller Verlust der Quermagnetisierung nach Anregung.

Filter Trennung verschiedener Komponenten eines Signals unter Verwendung charakteristischer Eigenschaften wie Frequenz, Phase und/oder Impedanz. Bei Frequenzfiltern unterscheidet man Hochpass-, Tiefpass- sowie Bandpassfilter.

FLASH Fast Low Angle Shot. Bei dieser MR-Sequenz wird der Anregungspuls nur so stark dosiert, dass die Längsmagnetisierung der Spins um einen wesentlich kleineren Winkel als $90°$ aus der Vorzugsrichtung des Magnetfeldes herausgekippt wird. Bei kleinen Kippwinkeln wird die Längsmagnetisierung schneller wieder aufgebaut, was kürzere Repetitionszeiten erlaubt.

fMRT Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, fMRI) stellt eine Möglichkeit dar, funktionelle Zusammenhänge biologischer Strukturen (meist die Stoffwechselaktivität von Hirnarealen) darzustellen. Hierbei nutzt man die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin aus.

Fouriertransformation Zerlegung eines Signals mittels sinusförmiger Basisfunktionen, welche verschiedenen Frequenzen zugeordnet werden können. Benannt nach Jean Baptiste Joseph Fourier (1768 - 1830).

Freiheitsgrade Anzahl unabhängiger Einzelinformationen minus der Anzahl der in die Berechnung des jeweiligen Parameters eingehenden zusätzlichen Parameter. Wird z.B. die Varianz einer Verteilung mit N Werten geschätzt, dann ist die Anzahl der Freiheitsgrade N-1, da die Formel zur Berechnung von Varianz den Mittelwert als weiteren Parameter enthält.

Frequenz Anzahl von Ereignissen n in einer bestimmten Zeitperiode T.

G

Gliazellen Die Gliazellen bilden das Stützgerüst für die Nervenzellen und sorgen für die gegenseitige elektrische Isolation der Nervenzellen. Zudem sind sie maßgeblich am Stoff- und Flüssigkeitstransport im Gehirn beteiligt. Die Mehrheit der Gliazellen biden die Astrozyten, auch Astroglia genannt.

Glykolyse Teil des Glukose-Stoffwechsels in den Zellen aller Lebewesen. In diesem biochemischen Abbauweg wird ein Molekül Glukose in zehn enzymatisch katalysierten Reaktionen in zwei Pyruvat-Moleküle umgewandelt.

Gradient Funktion eines Skalarfeldes, welche die Änderungsrate und die Richtung der größten Änderung in Form eines Vektorfeldes angibt. Bei der MRT werden magnetische Feldgradienten verwendet, um eine ortsabhängige Änderung des Magnetfeldes zu erhalten.

Gradientenecho Durch Schalten eines Paares von dephasierenden und rephasierenden Gradienten kann man die Spins dazu bringen, nach einer Zeit wieder in gleicher Phase zu präzedieren. Der rephasierende Gradient dient hierbei gleichzeitig als Auslesegradient.

GRASE Kombination von Gradientenecho- und Spinecho-Sequenz (Turbo-Gradienten-Spinecho-Sequenz).

H

Hämoglobin Eisenhaltiger roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen. Ermöglicht den Sauerstoff-Transport im Körper.

HF-Puls Sinusförmiger Hochfrequenzpuls zur Anregung (Auslenkung) der Spins in einem homogenen Magnetfeld. Häufig ist der HF-Puls so bemessen, dass die Magnetisierung der Spins um 90° oder 180° aus ihrer Vorzugsrichtung ausgelenkt wird.

Hochpass Filter, die nur Frequenzen oberhalb einer Grenzfrequenz ungeschwächt passieren lassen.

I

Interpolation Klasse von Problemen und Verfahren aus der numerischen Mathematik. Zu gegebenen diskreten Daten (z.B. Messwerte) soll eine kontinuierliche Funktion (die so genannte Interpolante) gefunden werden, die diese Daten abbildet.

Irrtumswahrscheinlichkeit Bei jedem statistischen Test wird von einem Ergebnis auf den tatsächlichen Zustand des Testobjekts geschlossen. Dieser Schluss unterliegt einer gewissen Unschärfe und kann niemals mit absoluter Sicherheit geschehen, was als Irrtumswahrscheinlichkeit bezeichnet wird.

K

k-Raum 2D-Fouriertransformation des Ortsraumes. In der MRT wird das Signal im k-Raum gemessen, wobei die Bildzeilen des k-Raumes durch die Phasenkodierschritte abgetastet werden.

Kapillaren Winzige Blutgefäße, die Arterien und Venen miteinander verbinden. Sie haben einen Durchmesser von 0,01 bis 0,2 Millimetern und kommen zahlreich fast im gesamten Körper vor.

Kohärenz Phasenunabhängiges Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs von Zeitreihen. Kann als Korrelation im Frequenzbereich aufgefasst werden.

Konfidenzintervall Methode der mathematischen Statistik zur Abschätzung der Lage eines Parameters mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit.

Kontrastmittel Arzneimittel zur Verbesserung der Darstellung von Strukturen und Funktionen des Körpers in bildgebenden Verfahren. Sie werden vor allem in der Röntgendiagnostik, der Magnetresonanztomografie (MRT) und der Sonografie eingesetzt.

Kovarianz Maß für den linearen Zusammenhang zweier statistischer Merkmale.

L

Längsmagnetisierung z-Komponente der Gesamtmagnetisierung. Nach einem 90°-Puls ist die Längsmagnetisierung gleich Null und nimmt während der Relaxationsphase kontinuierlich zu. Diese Zunahme ist Gewebeabhängig und durch die Zeitkonstante T_1 chatakterisiert.

Längsrelaxation s. Spin-Gitter-Relaxation

Lamorfrequenz Mit der Larmorfrequenz präzediert der Spin eines Atomkernes um das Magnetfeld. Die Präzession des Atomspins um ein äußeres Magnetfeld ist vergleichbar mit einem Kreisel, dessen Rotationsachse nicht mit dem Drehimpuls identisch ist.

Lebesguemaß Das Lebesguemaß ordnet jedem Intervall seine Länge zu. Auf der Einheitskreislinie wird das Lebesguemaß oft durch den Faktor $1/2\pi$ normiert.

Linearkombination Summe von beliebig Vielfachen von Elementen einer Menge.

M

Maß Funktion μ eines messbaren Raumes (Ω, Σ), die jeder Menge S aus Σ einen Wert $\mu(S)$ zuordnet. Die Struktur (Ω, Σ, μ) eines Messraums, auf dem ein Maß definiert ist, heißt Maßraum. Ein Maß heißt nichtnegativ hermitesch, wenn jeder Menge aus der σ-Algebra eine nichtnegativ hermitesche Matrix zugeordnet wird.

magnetische Suszeptibilität Maß für den Grad der Magnetisierung eines Materials durch ein äußeres Magnetfeld.

magnetisches Moment Gesamte von einem magnetischen Dipol erzeugte Feldmenge.

messbarer Raum Das Paar (Ω, Σ) heißt messbarer Raum, wenn Σ eine σ-Algebra über einer nichtleeren Menge Ω ist.

Metabolismus Der Stoffwechsel oder der Metabolismus steht für die Aufnahme, den Transport und die chemische Umwandlung von Stoffen in einem Organismus sowie die Abgabe von Stoffwechselendprodukten an die Umgebung.

Methode der kleinsten Quadrate Mathematische Standardverfahren zur Ausgleichungsrechnung. Es ist eine Wolke aus Datenpunkten gegeben, die physikalische Messwerte repräsentieren können. In diese Punktwolke soll eine möglichst genau passende parameterabhängige Modellkurve gelegt werden. Dazu bestimmt man die Parameter dieser Kurve numerisch, indem die Summe der quadratischen Abweichungen der Kurve von den beobachteten Punkten minimiert wird.

Mitochondrium Von einer Doppelmembran umschlossenes Organell, das zur Herstellung von ATP (der universellen Energiewährung der Zelle) dient.

Moore-Penrose-Inverse Verallgemeinerte Inverse einer Matrix. Diese Art der Invertierung ist für alle Matrizen (auch singuläre und nicht quadratische) definiert.

MRT Die Magnetresonanztomografie (MRT) oder auch Kernspintomografie ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers unter Verwendung magnetischer Felder.

Mutterwavelet Bei der Wavelet-Transformation wird ein Signal durch Verwendung von Basisfunktionen mit lokalen Eigenschaften zerlegt. Diese Basisfunktionen (Wavelets) werden hierbei durch ein einziges Mutterwavelet durch Skalierung (Dilatation) und Verschiebung (Translation) erzeugt.

N

Neuron Zelle im Körper, die für die Reizaufnahme sowie die Weitergabe und Verarbeitung von Nervenimpulsen (Erregungen) zuständig ist (auch Nervenzelle genannt).

neuronale Aktivität Aufbau eines Aktionspotentials in einer Nervenzelle sowie die Freigabe von Neurotransmittern.

Neurotransmitter Heterogene biochemische Stoffe, welche die Information von einer Nervenzelle zur anderen an den Synapsen weitergeben. In die Synapse einlaufende elektrische Impulse (Aktionspotentiale) veranlassen die Ausschüttung der chemischen Botenstoffe aus ihren Speicherorten, den Vesikeln in den synaptischen Spalt, durch den sie zu den Rezeptoren des nachgeschalteten postsynaptischen Neurons diffundieren.

nichtnegativ hermitesch Eigenschaft einer komplexwertigen $m \times m$-Matrix A, für die für alle m-dimensionalen Vektoren die Relation $x^* Ax \in [0, \infty)$ erfüllt ist.

Normalverteilung Wichtigster Typ kontinuierlicher Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Ihre Wahrscheinlichkeitsdichte wird auch Gauß-Funktion oder Glockenkurve genannt. Die besondere Bedeutung der Normalverteilung beruht unter anderem auf dem zentralen Grenzwertsatz, der besagt, dass eine Summe von n unabhängigen, identisch verteilten Zufallsvariablen in der Grenze $n \to \infty$ normalverteilt ist.

Nullhypothese Ein statistischer Test ist ein Verfahren zur Überprüfung einer Annahme oder Hypothese über die Wahrscheinlichkeitsverteilung einer Zufallsvariablen auf der Basis einer Stichprobe. Spricht das Stichprobenergebnis gegen die Annahme, so wird die Nullhypothese abgelehnt.

P

Parenchym Organspezifisches Gewebe. Die Funktion eines Organs wird maßgeblich durch das Parenchym wahrgenommen.

Phase Schwingungszustand einer Welle an einer bestimmten Stelle und zu einem bestimmten Zeitpunkt. In der Spektralanalyse wird die Phase verwendet, um den zeitlichen Versatz zwischen verschiedenen schwach stationären Prozessen zu untersuchen.

Q

Quermagnetisierung xy-Komponente der Magnetisierung aller Spins (z.B. nach einem 90°-Puls). Durch Relaxationsprozesse kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Quermagnetisierung, charakterisiert durch die Zeitkonstante T_2.

Querrelaxation s. Spin-Spin-Relaxation

R

Relaxation Physikalische Systeme kehren nach einer äußeren Einwirkung über Relaxationsprozesse in ihren Grundzustand zurück.

Replikatordynamik Konzept aus der theoretischen Biologie zur Beschreibung bestimmter Evolutionsprozesse durch eine Differentialgleichung.

Resonanzgesetz In einem homogenen Magnetfeld bewegen sich die Spins in einer Drehbewegung um die Feldlinien. Die Resonanzkreisfrequenz (Lamorfrequenz) dieser Drehbewegung ist hierbei proportional zur Feldstärke des Magnetfeldes. Der Proportionalitätsfaktor ist hierbei nur von der Kernart abhängig und wird gyromagnetisches Verhältnis genannt.

S

Scan Einzelbild einer fMRT-Messung. Ungünstigerweise wird der Begriff Scan manchmal auch für ganze Abschnitte (so genannte Runs) von fMRT-Messungen verwendet.

schwach stationär Eigenschaft eines stochastischen Prozesses, dessen charakteristische Merkmale über die Zeit nahezu unverändert bleiben. Für schwach stationäre Prozesse ist die Definition einer Kovarianzfolge sinnvoll.

Sigma-Algebra Als σ-Algebra über einer Menge Ω bezeichnet man in der Mathematik eine Menge Σ von Teilmengen von Ω, die die folgenden Bedingungen erfüllt:

- Σ enthält Ω.
- Wenn Σ eine bestimmte Teilmenge S von Ω enthält, dann enthält Σ auch deren Komplement $\Omega \setminus S$.
- Wenn Σ zwei oder mehr Teilmengen von Ω enthält, dann enthält Σ auch deren Vereinigungsmenge.

Signal-zu-Rausch-Verhältnis Maß für die Qualität eines aus einer Quelle stammenden Nutzsignals, das von einem Rauschsignal überlagert ist. Es ist als Verhältnis der verfügbaren Leistung des Nutzsignals der Signalquelle zur verfügbaren Rauschleistung der gleichen Signalquelle definiert.

Signifikanz In der Statistik heißen Unterschiede signifikant, wenn sie mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit nicht durch Zufall zustande gekommen sind. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz geschieht mit Hilfe einer Nullhypothese, die verworfen wird, wenn das zufällige Zustandekommen des Unterschiedes sehr unwahrscheinlich ist.

Skalogramm Zeit-Frequenz-Darstellung eines Signals.

Slicetime-Korrektur Korrekur unterschiedlicher Akquisitionszeiten verschiedener Schichten. Die Slicetime-Korrektur bewirkt eine Art Verschiebung (Phasenkorrekur) des Zeitsignals einer Schicht zu einem Referenzzeitpunkt.

Spektrum Das Spektrum kann man sich als Menge verallgemeinerter Eigenwerte vorstellen. Die Verallgemeinerung ins unendlich dimensionale wird in der Spektraltheorie betrachtet.

Spin Quantenmechanische Eigenschaft von Elementarteilchen, die man sich anschaulich als Eigendrehimpuls vorstellen kann. Der Spin verhält sich bei Rotationen des Raumes wie der Drehimpuls.

Spin-Gitter-Relaxation Nach Anregung der Spins durch einen HF-Puls kommt es durch Wechselwirkung mit den umgebenden Atomen zu einer Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation). Die

Magnetisierungsvektoren richten sich wieder entlang des statischen Magnetfelds aus. Diese Ausrichtung erfolgt exponentiell.

Spin-Spin-Relaxation Durch einen HF-Puls werden die Spins angeregt, in gleicher Phase zu präzedieren. Nach Ende des HF-Impulses kommt es auf Grund der Spin-Spin-Wechselwirkung zu einer Dephasierung der Spins. Hierdurch zerfällt die Quermagnetisierung exponentiell.

Spinecho Ein Spinecho kann durch Einstrahlen eines 180°-Pulses erzeugt werden. Durch diesen Puls wird die Magnetisierung der Spins um 180° gekippt, wodurch die Reihenfolge der Spins in der xy-Ebene umgedreht ist. Durch die Beibehaltung der jeweiligen Präzessionsfrequenz holen die schnelleren Spins die langsameren Spins nach und nach ein. Nach einiger Zeit präzedieren die Spins wieder in gleicher Phase.

SPM Statistical Parametric Mapping oder kurz SPM ist eine statistische Technik zur Untersuchung funktioneller Hirnaktivität durch Auswertung von fMRT-Zeitreihen.

Spoilerpuls HF-Puls zur Zerstörung vorhandener Quermagnetiserung. Ein Spoilerpuls bewirkt eine fast vollständige Dephasierung der Spins.

Stichprobe Teilmenge einer als Grundgesamtheit bezeichneten Menge.

stochastischer Prozess Zeitliche Vorgänge, die in jedem Zeitpunkt durch zufällige Schwankungen beeinflusst werden.

T

Time-to-Peak Zeitdifferenz zwischen Beginn und Maximum der BOLD-Antwort. Maß für die Latenz.

TR Die Repetitionszeit ist die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen. Da bei EPI-Sequenzen nur eine einzige Anregung pro Bild verwendet wird, ist die TR-Zeit in diesem Fall gleich dem Abstand zwischen zwei EPI-Scans.

V

Varianz Streumaß für die Abweichung einer Zufallsvariablen X von ihrem Erwartungswert E(X).

visueller Kortex Hinterster Anteil des Großhirns. Er grenzt vorn an den Scheitellappen (Lobus parietalis) und den Schläfenlappen (Lobus temporalis).

Voxel Zusammensetzung aus Volumen und Pixel. Quaderförmige Zelle innerhalb eines regelmäßig aufgeteilten Raums.

W

Wavelet Basisfunktion der Wavelet-Transformation mit lokalen Eigenschaften. Fast die gesamte Energie eines Wavelets ist in einem beschränkten Intervall lokalisiert. Mit Wavelets kann eine Zeit-Frequenz-Zerlegung eines Signals vorgenommen werden.

Wavelet-Kohärenz-Phase Durch Zerlegung des Kreuz-Waveletspektrums in Real- und Imaginärteil kann eine Phaseninformation gewonnen werden. Man erhält dann ein so genanntes Phasenspektrum, das auch Wavelet-Kohärenz-Phase genannt wird. Im Gegensatz zu einem Durchschnitts-Phasenversatz aus der Spektralanalyse liefert die Wavelet-Kohärenz-Phase ein Maß, das den Phasenversatz für jeden Zeitschritt explizit angibt. Hierdurch können zeitliche Veränderungen der Phase beobachtet werden.

Wikipedia Projekt zur Erstellung einer Enzyklopädie. Wikipedia verwendet die Wiki-Technik als Werkzeug. In diesem Glossar wurde bei der Erklärung einiger Begriffe Wikipedia verwendet.

Z

Zahl kohärenter Voxel Anzahl zu einer Referenz-Zeitreihe kohärenter Voxel unter Festlegung eines Kohärenz-Schwellwerts.

Zeitreihe Zeitliche Abfolge von Daten (z.B. fMRT-Signale, Börsenkurse, Wetterbeobachtungen).

Erklärung
über die selbständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Habilitationsschrift eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Leipzig, den 31. März 2005

Lebenslauf von Karsten Müller

geboren am 15. Januar 1969 in Leipzig

1975 – 1985	31. Polytechnische Oberschule in Leipzig, Abschlussprüfung mit Auszeichnung
1985 – 1987	Erweiterte Oberschule “Humboldt” in Leipzig, Reifeprüfung mit Auszeichnung
1987 – 1992	Mathematikstudium an der Universität Leipzig, Fakultät für Mathematik und Informatik, Diplom mit sehr gut
1992 – 1996	Promotionsstudium bei Prof. Dr. Bernd Kirstein, Universität Leipzig, Fakultät für Mathematik und Informatik, Promotion mit magna cum laude
1996 – 1997	Assistent bei Prof. Dr. Adhemar Bultheel, Universität Leuven (Belgien), Department of Computer Science
1997 – 1999	Forschungsstudium bei Prof. Dr. Bernd Silbermann, Technische Universität Chemnitz, Fakultät für Mathematik
1999 –	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. D. Yves von Cramon, Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig, Arbeitsbereich Kognitive Neurologie

Thesen der Habilitationsschrift

Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale

zur Erlangung des akademischen Grades *Doctor habilitatus*
der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig vorgelegt von

Dr. Karsten Müller

In der vorliegenden Arbeit wird eine Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse auf Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) präsentiert. Diese Anwendung bietet die Möglichkeit, funktionelle Netzwerke im menschlichen Gehirn zu erforschen. Hierzu werden bivariate Maße konstruiert, um den Grad des Zusammenhangs von Zeitreihen des Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Signals (BOLD) zu bestimmen.

(1) Die Spektralanalyse liefert mit der Kohärenz ein geeignetes Instrument zur Analyse von Zeitreihen des BOLD-Signals. Im Gegensatz zu Korrelationsmethoden ist die Kohärenz ein phasenunabhängiges Maß, das die Ähnlichkeit von Zeitreihen unabhängig von deren zeitlichen Verschiebungen bewertet. Die Kohärenz liefert für zwei ähnliche Zeitreihen auch dann einen hohen Wert, wenn sie gegeneinander einen starken zeitlichen Versatz besitzen. Hierdurch ist es möglich, die zum Teil erhebliche zeitliche Variabilität des BOLD-Signals bei der Untersuchung funktioneller Konnektivitäten zu berücksichtigen. Die Kohärenzwerte können in einer so genannten spektral-parametrischen Karte angeordnet und einer anatomischen Aufnahme überlagert werden. Hierdurch ist eine anatomische Lokalisierung von solchen Arealen möglich, die eine hohe Kohärenz zeigen.

(2) Neben der Kohärenz liefert die Spektralanalyse ein weiteres Maß, das die Untersuchung der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals gestattet. Hierzu kann aus der Spektraldichte die mittlere Phasenverschiebung zwischen BOLD-Zeitreihen berechnet werden. Diese Phaseninformation beschreibt letztlich die Latenz der BOLD-Antwort zwischen verschiedenen Hirnregionen. Bisherige Methoden verwenden oft nur einen einzigen Punkt der BOLD-Kurve, zum Beispiel das Maximum, um die Latenz des BOLD-Signals zu bestimmen. Oft lässt sich dieser Punkt durch Rauschen im Signal nur schwer bestimmen. Zudem ist das zeitliche Verhalten der BOLD-Antwort nicht nur durch einen einzigen Punkt charakterisiert. Die Phase bietet hingegen den Vorteil, dass bei der Berechnung alle Werte des BOLD-Signals einbezogen werden. Hierdurch werden wichtige Teile der BOLD-Antwort wie der so genannte “poststimulus undershoot” bei der Bestimmung der BOLD-Latenz berücksichtigt. Wie die Kohärenz kann auch die Phase in einer spektral-parametrischen Karte dargestellt werden.

(3) Da bei der Spektralanalyse die charakertistischen Eigenschaften des Signals durch Mittelung über die Zeit bestimmt werden, sollten sich diese im Laufe des Prozesses nicht wesentlich ändern. Für die Berechnung von Kohärenz und Phase muss es sich beim BOLD-Signal also um einen schwach stationären Prozess handeln. Diese Voraussetzung ist jedoch nicht immer erfüllt. Wenn zum Beispiel ein Proband ab einem bestimmten Zeitpunkt des Experiments die Aufgabenstellung nicht mehr bewältigt, ändern sich augenblicklich auch wesentliche Eigenschaften des gemessenen BOLD-Signals. Die BOLD-Zeitreihen besitzen dann eine ganz andere Gestalt als zuvor. Patienten sind oft nicht in der Lage, während des gesamten Experiments der geforderten Aufgabenstellung zu folgen. Deshalb ist das BOLD-Signal oft ein nicht stationärer Prozess. In diesem Fall würde man sich ein Maß wünschen, das die zeitlichen Veränderungen von Kohärenz und Phase beschreibt. Durch die Anwendung der Wavelet-Transformation ist es möglich, das Konzept von Kohärenz und Phase auf nicht stationäre Prozesse zu verallgemeinern. Als Ergebnis erhält man für jede BOLD-Zeitreihe nicht nur einen skalaren Kohärenz- bzw. Phasenwert, sondern eine ganze Schar von Werten, welche zeitliche Veränderungen dieser Maße zeigen.

(4) Die Waveletanalyse kann als Verallgemeinerung der Spektralanalyse aufgefasst werden. Wavelet-Maße sind geeignet, die zeitliche Variabilität von nicht stationären Prozessen zu beschreiben. Für jede BOLD-Zeitreihe erhält man eine Zeit-Frequenz-Darstellung des Signals, die auch Skalogramm genannt wird. Allerdings entsteht durch diese Skalogramme eine gewaltige Datenmenge, die nur schwer handhabbar ist. Neue Methoden müssen gefunden werden, um charakteristische Merkmale des BOLD-Signals aus den Zeit-Frequenz-Darstellungen zu extrahieren.

(5) BOLD-Zeitreihen können als schwach stationär angesehen werden, wenn bei der Verwendung stochastischer Designs die Auftretenswahrscheinlichkeit der experimentellen Bedingungen im Laufe des Messung unverändert bleibt. Bei vielen Experimenten ist dies der Fall. Unter Verwendung eines solchen experimentellen Designs kann gezeigt werden, dass in akivierten Hirnarealen die gemittelte Wavelet-Kohärenz-Phase ganz ähnliche Werte zeigt wie die Phase der Spektraldichte. Im stationären Fall ist es also ausreichend, die Spektralanalyse bei der Beschreibung der zeitlichen Dynamik des BOLD-Signals zu verwenden, da die Waveletanalyse keine zusätzliche Information liefert. Dies ist im Nachhinein eine schöne Rechtfertigung für die Anwendung der Spektraltheorie.

(6) Um die Variabilität der Wavelet-Kohärenz-Phase für schwach stationäre BOLD-Zeitreihen zu untersuchen, kann die zirkuläre Varianz dieses Wavelet-Maßes berechnet werden, wobei insbesondere ein Zusammenhang zwischen dieser Varianz und der BOLD-Signalintensität auftritt. BOLD-Zeitreihen aktivierter Areale zeigen ein zeitlich stabiles Verhalten der Wavelet-Kohärenz-Phase, während dessen in anderen Regionen eine höhere zeitliche Variabliltät der Phase beobachtet werden kann. Je geringer die Stärke der Aktivierung, desto größer ist die Variabilität der Phase. Dies erscheint plausibel, wenn man annimmt, dass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis maßgeblich von der BOLD-Signalintensität abhängt. Allerdings ist dies nicht immer der Fall. Oft besitzen frontale Areale trotz geringer Signalunterschiede ein ausgezeichnetes Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

(7) Bei der Verwendung von Latenzmaßen aus der Spektral- und Waveletanalyse wurde eine neue Eigenschaft der BOLD-Antwort entdeckt – eine enge Kopplung zwischen

BOLD-Signalintensität und BOLD-Latenz. BOLD-Zeitreihen mit großen Signaländerungen zeigen eine späte BOLD-Antwort, d.h. solche Zeitreihen besitzen einen großen Phasenversatz. Voxel mit einer zeitigen BOLD-Antwort, d.h. BOLD-Zeitreihen mit kleinen Phasenverschiebungen, besitzen hingegen nur geringe Signaländerungen. Diese Eigenschaft kann auch für diffusionsgewichtete BOLD-Daten beobachtet werden, was bei einer Feldstärke von 3 T ein ähnliches zeitliches Verhalten der intra- und extravaskulären Signalbeiträge zeigt. Bei höheren Feldstärken könnte die Hoffnung bestehen, Einblicke in die Verhältnisse im Parenchym zu gewinnen.

(8) Bei der Betrachtung aller aktivierten Voxel ist ein Zusammenhang zwischen der BOLD-Signalintensität-Latenz-Kopplung und der Länge der verwendeten Stimulation zu beobachten. Bei kurzer Stimulation besteht eine hohe Korrelation zwischen BOLD-Signalintensität und BOLD-Latenz, während bei langen Stimuli diese Korrelation nicht mehr vorhanden zu sein scheint. Der Einfluss der Stimuluslänge ist unerwartet, denn die BOLD-Antwort kann ja eigentlich gar nicht “wissen”, wie lange die Stimulation noch andauert. Eigentlich sollte die BOLD-Signalintensität-Latenz-Kopplung für alle Stimulationslängen vorhanden sein. Die Lösung dieses Problems besteht darin, anstelle aller aktivierten Voxel nur BOLD-Zeitreihen zu betrachten, die bei kurzer und langer Stimulation eine Aktivierung zeigen. Wenn man nur diese Voxel in die Korrelationsanalyse einbezieht, kann ein enger Zusammenhang zwischen BOLD-Signalintensität und BOLD-Latenz für alle Stimulationslängen nachgewiesen werden. Es kann überdies gezeigt werden, dass bei langer Stimulation zusätzlich aktivierte Areale vorhanden sind, die die Korrelation zwischen BOLD-Signalintensität und BOLD-Latenz verringern.

(9) Die Kopplung zwischen BOLD-Signalintensität und Latenz hängt nicht von der Wahl des Latenzmaßes ab und kann auch unter Benutzung üblicher Maße, wie zum Beispiel dem Abstand zwischen Beginn und Maximum der gemittelten BOLD-Antwort gezeigt werden.

(10) Da die unterschiedliche Gefäßarchitektur einen Einfluss auf das zeitlich unterschiedliche Verhalten des BOLD-Signals besitzt, könnte die Kopplung zwischen BOLD-Signalintensität und BOLD-Latenz ebenfalls durch vaskuläre Vorgänge erklärt werden.

Bedingt durch Transitzeiten tragen größere Venen im Vergleich zum Parenchym zu einer späteren BOLD-Antwort bei. Größere Venen führen aber auch zu höheren BOLD-Signaländerungen, wodurch eine Korrelation zwischen Signalintensität und Latenz entsteht. Eine alternative Erklärung wäre eine dem Stimulus folgende kurzzeitige Entkopplung von Metabolismus und Blutfluss. Kurz nach Beginn der Stimulation werden die Sauerstoffreserven im Gewebe verbraucht, während dessen der Blutfluss erst kurzzeitig später ansteigt. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass stärker aktivierte Areale eine größere Latenz der eigentlichen BOLD-Antwort besitzen.

MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences:

1 Anja Hahne

Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiven Sprachverarbeitung: Evidenz aus ereigniskorrelierten Potentialstudien

2 Ricarda Schubotz

Erinnern kurzer Zeitdauern: Behaviorale und neurophysiologische Korrelate einer Arbeitsgedächtnisfunktion

3 Volker Bosch

Das Halten von Information im Arbeitsgedächtnis: Dissoziationen langsamer corticaler Potentiale

4 Jorge Jovicich

An investigation of the use of Gradient- and Spin-Echo (GRASE) imaging for functional MRI of the human brain

5 Rosemary C. Dymond

Spatial Specificity and Temporal Accuracy in Functional Magnetic Resonance Investigations

6 Stefan Zysset

Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie

7 Ulrich Hartmann

Ein mechanisches Finite-Elemente-Modell des menschlichen Kopfes

8 Bertram Opitz

Funktionelle Neuroanatomie der Verarbeitung einfacher und komplexer akustischer Reize: Integration haemodynamischer und elektrophysiologischer Maße

9 Gisela Müller-Plath

Formale Modellierung visueller Suchstrategien mit Anwendungen bei der Lokalisation von Hirnfunktionen und in der Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen

10 Thomas Jacobsen

Characteristics of processing morphological structural and inherent case in language comprehension

11 Stefan Kölsch

Brain and Music
A contribution to the investigation of central auditory processing with a new electrophysiological approach

12 Stefan Frisch

Verb-Argument-Struktur, Kasus und thematische Interpretation beim Sprachverstehen

13 Markus Ullsperger

The role of retrieval inhibition in directed forgetting – an event-related brain potential analysis

14 Martin Koch

Measurement of the Self-Diffusion Tensor of Water in the Human Brain

15 Axel Hutt

Methoden zur Untersuchung der Dynamik raumzeitlicher Signale

16 Frithjof Kruggel

Detektion und Quantifizierung von Hirnaktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomographie

17 Anja Dove

Lokalisierung an internen Kontrollprozessen beteiligter Hirngebiete mithilfe des Aufgabenwechselparadigmas und der ereigniskorrelierten funktionellen Magnetresonanztomographie

18 Karsten Steinhauer

Hirnphysiologische Korrelate prosodischer Satzverarbeitung bei gesprochener und geschriebener Sprache

19 Silke Urban

Verbinformationen im Satzverstehen

20 Katja Werheid

Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson

21 Doreen Nessler

Is it Memory or Illusion? Electrophysiological Characteristics of True and False Recognition

22 Christoph Herrmann

Die Bedeutung von 40-Hz-Oszillationen für kognitive Prozesse

23 Christian Fiebach

Working Memory and Syntax during Sentence Processing. A neurocognitive investigation with event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging

24 Grit Hein

Lokalisation von Doppelaufgabendefiziten bei gesunden älteren Personen und neurologischen Patienten

25 Monica de Filippis

Die visuelle Verarbeitung unbeachteter Wörter. Ein elektrophysiologischer Ansatz

26 Ulrich Müller

Die katecholaminerge Modulation präfrontaler kognitiver Funktionen beim Menschen

27 Kristina Uhl

Kontrollfunktion des Arbeitsgedächtnisses über interferierende Information

28 Ina Bornkessel

The Argument Dependency Model: A Neurocognitive Approach to Incremental Interpretation

29 Sonja Lattner

Neurophysiologische Untersuchungen zur auditorischen Verarbeitung von Stimminformationen

30 Christin Grünewald

Die Rolle motorischer Schemata bei der Objektrepräsentation: Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie

31 Annett Schirmer

Emotional Speech Perception: Electrophysiological Insights into the Processing of Emotional Prosody and Word Valence in Men and Women

32 André J. Szameitat

Die Funktionalität des lateral-präfrontalen Cortex für die Verarbeitung von Doppelaufgaben

33 Susanne Wagner

Verbales Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitung ambiger Wörter in Wort- und Satzkontexten

34 Sophie Manthey

Hirn und Handlung: Untersuchung der Handlungsrepräsentation im ventralen prämotorischen Cortex mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie

35 Stefan Heim

Towards a Common Neural Network Model of Language Production and Comprehension: fMRI Evidence for the Processing of Phonological and Syntactic Information in Single Words

36 Claudia Friedrich

Prosody and spoken word recognition: Behavioral and ERP correlates

37 Ulrike Lex

Sprachlateralisierung bei Rechts- und Linkshändern mit funktioneller Magnetresonanztomographie

38 Thomas Arnold

Computergestützte Befundung klinischer Elektroenzephalogramme

39 Carsten H. Wolters

Influence of Tissue Conductivity Inhomogeneity and Anisotropy on EEG/MEG based Source Localization in the Human Brain

40 Ansgar Hantsch

Fisch oder Karpfen? Lexikale Aktivierung von Benennungsalternativen bei der Objektbenennung

41 Peggy Bungert

Zentralnervöse Verarbeitung akustischer Informationen Signalidentifikation, Signallateralisation und zeitgebundene Informationsverarbeitung bei Patienten mit erworbenen Hirnschädigungen

42 Daniel Senkowski

Neuronal correlates of selective attention: An investigation of electrophysiological brain responses in the EEG and MEG

43 Gert Wollny

Analysis of Changes in Temporal Series of Medical Images

44 Angelika Wolf

Sprachverstehen mit Cochlea-Implantat: EKP-Studien mit postlingual ertaubten erwachsenen CI-Trägern

45 Kirsten G. Volz

Brain correlates of uncertain decisions: Types and degrees of uncertainty

46 Hagen Huttner

Magnetresonanztomographische Untersuchungen über die anatomische Variabilität des Frontallappens des menschlichen Großhirns

47 Dirk Köster

Morphology and Spoken Word Comprehension: Electrophysiological Investigations of Internal Compound Structure

48 Claudia A. Hruska

Einflüsse kontextueller und prosodischer Informationen in der auditorischen Satzverarbeitung: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen

49 Hannes Ruge

Eine Analyse des raum-zeitlichen Musters neuronaler Aktivierung im Aufgabenwechselparadigma zur Untersuchung handlungssteuernder Prozesse

50 Ricarda I. Schubotz

Human premotor cortex: Beyond motor performance

51 Clemens von Zerssen

Bewusstes Erinnern und falsches Wiedererkennen:
Eine funktionelle MRT Studie neuroanatomischer Gedächtniskorrelate

52 Christiane Weber

Rhythm is gonna het you.
Electrophysiological markers of rhythmic processing in infants with and without risk for Specific Language Impairment (SLI)

53 Marc Schönwiesner

Functional Mapping of Basic Acoustic Parameters in the Human Central Auditory System

54 Katja Fiehler

Temporospatial characteristics of error correction

55 Britta Stolterfoht

Processing Word Order Variations and Ellipses: The Interplay of Syntax and Information Structure during Sentence Comprehension

56 Claudia Danielmeier

Neuronale Grundlagen der Interferenz zwischen Handlung und visueller Wahrnehmung

57 Margret Hund-Georgiadis

Die Organisation von Sprache und ihre Reorganisation bei ausgewählten, neurologischen Erkrankungen gemessen mit funktioneller Magnetresonanztomographie – Einflüsse von Händigkeit, Läsion, Performanz und Perfusion

58 Jutta L. Mueller

Mechanisms of auditory sentence comprehension in first and second language: An electrophysiological miniature grammar study

59 Franziska Biedermann

Auditorische Diskriminationsleistungen nach unilateralen Läsionen im Di- und Telenzephalon

60 Shirley-Ann Rüschemeyer

The Processing of Lexical Semantic and Syntactic Information in Spoken Sentences: Neuroimaging and Behavioral Studies of Native and Non-Native Speakers

61 Kerstin Leuckefeld

The Development of Argument Processing Mechanisms in German. An Electrophysiological Investigation with School-Aged Children and Adults

62 Axel Christian Kühn

Bestimmung der Lateralisierung von Sprachprozessen unter besonderer Berücksichtigung des temporalen Cortex, gemessen mit fMRT

63 Ann Pannekamp

Prosodische Informationsverarbeitung bei normalsprachlichem und deviantem Satzmaterial: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen

64 Jan Derrfuß

Functional specialization in the lateral frontal cortex: The role of the inferior frontal junction in cognitive control

65 Andrea Mona Philipp

The cognitive representation of tasks
Exploring the role of response modalities using the task-switching paradigm

66 Ulrike Toepel

Contrastive Topic and Focus Information in Discourse – Prosodic Realisation and Electrophysiological Brain Correlates