

Aus dem  
Institut für Klinische Radiologie  
Universitätsklinikum der LMU München  
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

**Darstellung des kortikalen motorischen  
Handareals mittels funktioneller Magnet-  
resonanztomographie unter Anwendung  
eines künstlichen neuronalen Netzes**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Peer Joechel  
aus Kiel  
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Dieringer

Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: Frau Dr. med. Gerda Leinsinger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2003

- 1 Zusammenfassung
  
- 2 Einleitung
  - 2.1 Ansatz
  - 2.2 Mustererkennung durch Neuronale Netze
  - 2.3 Fragestellung
  
- 3 Methodische Grundlagen
  - 3.1 Physikalische und technische Grundlagen der MRT
    - 3.1.1 Prinzip der Untersuchung
    - 3.1.2 Kernspin und magnetisches Moment
    - 3.1.3 Atomkern im Magnetfeld
    - 3.1.4 Der Hochfrequenzpuls
    - 3.1.5 Relaxation
      - 3.1.5.1 T1-Relaxation
      - 3.1.5.2 T2-Relaxation
      - 3.1.5.3 T2\*-Relaxation
    - 3.1.6 Free Induction Decay (FID) und Suszeptibilität
    - 3.1.7 BOLD-Kontrast
    - 3.1.8 Bildgewinnung
      - 3.1.8.1 Strukturelle MRT des Gehirns – Beispiel IR-Sequenz
        - 3.1.8.1.1 Bildaufbau
        - 3.1.8.1.2 Die 2D-Fourier-Methode
      - 3.1.8.2 Funktionelle MRT des Gehirns – Beispiel EPI-Sequenz
  - 3.2 Physiologische Grundlagen der fMRT
    - 3.2.1 Zerebraler Sauerstoffverbrauch (CMRO<sub>2</sub>)
    - 3.2.2 Zerebraler Blutfluß (CBF)
    - 3.2.3 Grundlegendes Prinzip der fMRT
  
- 4 Spezielle Untersuchungstechnik
  - 4.1 Probanden

- 4.2 Datenakquisition
  - 4.2.1 Sequenzprotokoll
    - 4.2.1.1 Funktionelle Messungen
    - 4.2.1.2 Strukturelle Messungen
  - 4.2.2 Probandenvorbereitung
  - 4.2.3 Lagerung und Fixierung
  - 4.2.4 Paradigma und Kontrolle
  - 4.2.5 Aufgabenmitteilung

## 5 Auswertetechnik

- 5.1 Korrelationsanalyse
  
- 5.2 Neuronale Netze
  - 5.2.1 Das biologische Modell in der Neuroinformatik
  - 5.2.2 Mustererkennung durch ein einfaches Netzwerk
  - 5.2.3 Lernen
  - 5.2.4 Vektorquantisierung (VQ)
  - 5.2.5 Minimal free energy Vektorquantisierung
  
- 5.3 Eigener kombinierter Ansatz
  - 5.3.1 Korrektur von Bewegungsartefakten
  - 5.3.2 Transformation und Datenreduktion
  - 5.3.3 Korrelationsanalyse mit Schwellenwert
  - 5.3.4 Anwendung der Vektorquantisierung
  
- 5.4 Statistische Auswertung
  - 5.4.1 Quantitative Analyse durch ROIs
  - 5.4.2 Festlegung der ROIs anhand anatomischer Landmarken
  - 5.4.3 Statistik

## 6 Ergebnisse

- 6.1 Resultate der Korrelationsanalyse
- 6.2 Resultate der Vektorquantisierung

6.3	Statistische Analyse mittels Vektorquantisierung
6.3.1	Gesamtgruppe Zentralregion
6.3.2	Gesamtgruppe Postzentralregion
6.3.3	Gesamtgruppe Präzentralregion
6.3.4	Gesamtgruppe Supplementäre Motorregion
6.3.5	Qualitätskontrolle durch Clusteranalyse
6.3.6	Untergruppenanalyse nach Händigkeit
6.3.7	Untergruppenanalyse nach motorischen Fertigkeiten
7	Diskussion
7.1	Methodenkritik
7.2	Neurophysiologische Aussagekraft
8	Literaturverzeichnis
9	Danksagung
10	Lebenslauf

# 1 Zusammenfassung

---

**Ziel:** In der vorliegenden Studie untersuchten wir funktionelle MRT-Datensätze des kortikalen motorischen Handareals gesunder Probanden mittels künstlicher neuronaler Netze. Ziel war es, eine feinere Unterscheidung der Signalzeitreihen zu erreichen, als dies mit derzeit etablierten Methoden möglich ist.

**Einleitung:** In einem kurzen Überblick wurden die wichtigsten Methoden und Erkenntnisse der Erforschung funktioneller Gehirnzentren dargestellt. Daneben wurde auf die Mustererkennung mittels neuronaler Netze und deren Einsatzmöglichkeiten eingegangen.

**Methode:** Zunächst wurden die methodischen Grundlagen, auf denen die funktionelle MRT beruht, mit ihren technisch-physikalischen und physiologischen Zusammenhängen vorgestellt.

Im speziellen Methodikteil wurde das untersuchte Kollektiv (24 gesunde Personen), das Messprotokoll und der Versuchsaufbau beschrieben. Die funktionellen Messungen wurden an einem 1,5 Tesla-Magnetresonanztomographen mit einer T2\*-gewichteten Echo-Planar-Sequenz durchgeführt. Als Paradigma wurden Fingerbewegungen jeweils der rechten oder linken Hand mit maximalem Druck bzw. mit maximaler Frequenz gewählt. Bei allen fMRT-Messungen wurden Kraft und Geschwindigkeit der Fingerbewegungen mit hydraulischen Druckaufnehmern aufgezeichnet.

Die Auswertetechnik wurde in einem eigenen Kapitel beschrieben, das sich mit den Verfahren zur Nachverarbeitung der gewonnenen Schnittbildserien auseinandersetzt: Hierbei wurde die Korrelationsanalyse als ein etabliertes Auswerteverfahren beschrieben und das Prinzip der Mustererkennung durch Neuronale Netze dargestellt. Als spezielles Verfahren zur Clusteranalyse wurde die minimal free energy Vektorquantisierung erklärt.

Schließlich wurde der von uns verwendete kombinierte Ansatz einer Vorselektion der Zeitreihen durch Korrelationsanalyse, gefolgt von der

Vektorquantisierung der über einem definierten Schwellwert liegenden Pixel vorgestellt.

**Ergebnisse:** Zunächst wurden die Resultate der Korrelationsanalyse mit den Ergebnissen der Vektorquantisierung verglichen. Dabei zeigte sich, daß mittels Vektorquantisierung die zerebralen Aktivierungen des Motorkortex in kortikale und vaskuläre Anteile subdifferenziert werden konnten. Zudem ließen sich Artefakte, die durch Kopfbewegungen verursacht wurden, erkennen und eliminieren. Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß durch die ausschließliche Verwendung der Korrelationsanalyse eine systematische Überbetonung der vaskulären Signalveränderungen erfolgt.

Schließlich wurden die Probanden auf die kortikalen Aktivierungen in der Zentralregion, der Postzentralregion, der Präzentralregion und der supplementären Motorregion (SMA) hin untersucht. Dabei wurden Unterschiede hinsichtlich der Händigkeit und der motorischen Fertigkeiten der Probanden herausgearbeitet. Hier fand sich vor allem in der Präzentralregion ein Unterschied zwischen Rechts- und Linkshändern, wobei Rechtshänder nur bei Bewegung der linken Hand eine verstärkte Aktivierung der kontralateralen rechten Präzentralregion zeigten, während Linkshänder bei allen Aufgaben (mit rechter und linker Hand) eine verstärkte Aktivierung der rechten Präzentralregion aufwiesen.

Für Aufgaben mit starkem Druck waren die aktivierten Areale in allen ausgewerteten Hirnregionen umso ausgedehnter, je geübter die Probanden waren. Bei Aufgaben mit hoher Frequenz fand sich nur in der supplementären Motorregion eine Ausweitung der Aktivierung mit zunehmenden motorischen Fertigkeiten der Probanden.

**Schlußfolgerung:** Die Anwendung künstlicher Neuronaler Netze auf fMRT-Datensätze ist eine vielversprechende Methode, mit der die Aussagekraft bezüglich Lokalisation und Ausdehnung kortikaler Aktivierungen verbessert werden kann.

# 2 Einleitung

---

## 2.1 Ansatz

Thema der vorliegenden Arbeit ist die raum-zeitliche Analyse von funktionellen Bilddatensätzen des menschlichen Gehirns unter Anwendung von künstlichen neuronalen Netzen.

Im Lauf der letzten Jahre hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) zu einem wichtigen bildgebenden Verfahren in der Medizin entwickelt. Die MRT-Bildgebung erzeugt Schnittbilder vom menschlichen Körper; durch Serien solcher Schnittbilder über Körperregionen hinweg können anatomische und pathologische Strukturen nach Beschaffenheit und Ausdehnung beurteilt werden.

Neben dieser Strukturbildgebung haben im vergangenen Jahrzehnt verschiedene Ansätze zur Funktionsbildung an medizinisch-wissenschaftlicher Bedeutung gewonnen.

Diesen Ansätzen liegt der Versuch zugrunde, funktionelle oder morphologische Veränderungen im Zeitverlauf darzustellen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine Methode, mit der man ohne Anwendung ionisierender Strahlung detaillierte Aufschlüsse über die Aktivierung von Gehirnbereichen bei bestimmten Leistungen gewinnen kann. Sie stellt derzeit eine der wichtigsten Methoden der neurowissenschaftlichen Forschung beim Menschen dar: Mittels fMRT können zentrale Fragen zur neuronalen Organisation, Regenerationsfähigkeit und Plastizität beantwortet werden. Klinisch angewandt können mit hoher räumlicher Auflösung funktionelle Gehirnzentren abgegrenzt werden und neurochirurgische Eingriffe so besser geplant werden. Nicht zuletzt werden mittels fMRT Therapiefortschritte nach Gehirnschädigungen darstellbar (35,60,67,6).

Experimente zur funktionellen Magnetresonanztomographie sollen in dem untersuchten Gewebe Veränderungen physiologischer Gewebeparameter wie

der Sauerstoffsättigung, des Blutflusses oder verschiedener Stoffwechselprozesse bewirken. Dazu wird die Versuchsperson zeitlich veränderlichen experimentellen Bedingungen, einem sog. Stimulus, ausgesetzt. Dieser Stimulus kann je nach experimentellem Ansatz visuell, motorisch, kognitiv, taktil oder auch emotional sein.

Etabliert haben sich in der medizinischen Bildverarbeitung Auswerteverfahren, die Unterschiede im Signalverlauf zwischen einer Aktivierungsbedingung und einer Kontrollbedingung herausarbeiten. Hierzu eignen sich statistische Verfahren wie t-Test, z-Score-Analyse oder Korrelationsanalyse. Sie vergleichen den zeitlichen Verlauf jedes Bildpunktes mit einer Stimulusfunktion (2,3,19).

Voraussetzung hierfür ist die genaue Kenntnis dieser Stimulusfunktion. Für spontan auftretende Kortexaktivitäten, etwa bei Halluzinationen oder epileptischen Anfällen, sind diese Verfahren jedoch nicht geeignet, da die Stimulusfunktion unbekannt ist.

Bildpunkte, deren Korrelation mit dem Stimulus einen festgelegten Schwellwert überschreiten, betrachtet man als aktiviert und die Menge all dieser Punkte als aktiviertes Areal. Da dieses aktivierte Areal aber häufig definierte anatomische Strukturen überschreitet, stellt sich die Frage, inwieweit sich die einzelnen aktivierten Bildpunkte in ihrer Signaldynamik unterscheiden und charakteristische Untergruppen bilden. Sie lässt sich mit korrelationsbasierten Algorithmen nicht mehr beantworten.

Eine Lösung bietet der in dieser Arbeit verfolgte Ansatz zur Auswertung von fMRT-Daten mittels künstlicher neuronaler Netze. Er basiert auf den Ergebnissen der Arbeitsgruppe „Computergestützte Bildverarbeitung“ am Institut für Klinische Radiologie der LMU, die adaptive Algorithmen aus der Neuroinformatik zur Analyse biomedizinischer Daten anwendbar machen sollen.

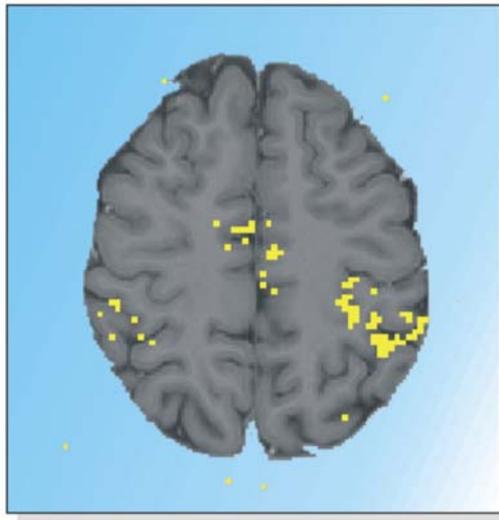
## **2.2 Mustererkennung durch Neuronale Netze**

Neuronale Netzwerke werden häufig eingesetzt, wenn komplexe oder nicht eindeutig definierte Aufgaben mit einfachen Mitteln gelöst werden sollen (58, S.7). Wenn ein Problem die Anwendung von Faustregeln oder eine

Beurteilung bzw. Gestalterkennung erfordert, kommen neuronale Netzwerke zur Lösung in Frage. Ein klassisches Beispiel ist die Mustererkennung. Gerade im medizinischen Bereich erobern neuronale Netzwerke rasch neue Einsatzgebiete, da in der Medizin Probleme der Mustererkennung und Entscheidung ohne klare algorithmische Lösung häufig sind: So werden etwa EEGs, Röntgenthoraxbilder oder mikroskopische Bilder von Gewebeproben durch neuronale Netzwerke interpretiert; ebenso werden neuronale Netzwerke in der Psychiatrie eingesetzt, um über die stationäre Aufnahme, die Diagnose oder die Länge des Aufenthaltes zu entscheiden. Bei all diesen Problemen geht es darum, komplexe Muster zu analysieren, wobei vielfach die Erfahrung eine Rolle spielt, d.h. der Umstand, daß der Arzt Tausende solcher Muster gesehen hat und wesentliche Merkmale erkennt. Die Bedeutung der Worte „Erfahrung“ und „wesentlich“ läßt sich jedoch oft nicht klar angeben, aber erstaunlicherweise sind entsprechend trainierte neuronale Netzwerke in der Lage, die Bedeutung dieser Begriffe abzubilden.

### **2.3 Fragestellung**

Die Anwendung neuronaler Netze zur Analyse von funktionellen MRT-Daten ist ein relativ neues Gebiet. Verschiedene Autoren wendeten unterschiedliche, auf den Prinzipien neuronaler Netze basierende Verfahren zur Charakterisierung von Signalverläufen in aktivierten Hirnarealen an (4, 5, 14, 16, 17, 20, 27, 63 ,66). In der vorliegenden Arbeit sollen die kortikalen Aktivierungsmuster bei Bewegungen der Hand untersucht werden (Abb. 2.3-1). Die Kreuzkorrelationsanalyse stellt hier ein etabliertes Verfahren zur Nachverarbeitung von fMRT-Daten dar. Bei Fingerbewegungen der Hand wurden von verschiedenen Autoren (10, 24, 25, 26, 29, 30, 38, 41, 48, 51, 56, 68, 69) mit dieser Methode aktivierte Areale vor allem in der primären Motorregion der kontralateralen Hirnhemisphäre beschrieben. Geringere Aktivierungen wurden auch im Bereich der ipsilateralen Zentralregion gefunden. Weitere Areale konnten in einer paramedianen Region dargestellt werden, die der supplementären Motorregion zugeordnet wurde. Zusätzliche Aktivierungen wurden im prämotorischen Kortex sowie in der Postzentralregion beschrieben.



*Abbildung 2.3-1: Aktivierungen bei Bewegung der rechten Hand, errechnet mittels Korrelationsanalyse.*

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob kortikale Areale, die bei motorischen Aufgaben stimuliert werden, durch die Verwendung künstlicher neuronaler Netze subdifferenziert werden können. Dabei sollten im Vergleich mit der Kreuzkorrelationsanalyse unter anderem folgende Fragen beantwortet werden:

- Weisen unterschiedliche ipsilaterale oder kontralaterale Hirnareale, die bei Handbewegungen mittels Kreuzkorrelation als aktiviert beurteilt werden, unterschiedliche Signaldynamiken auf und können diese mittels Neuronaler Netze subdifferenziert werden?
- Lassen sich unspezifische vaskuläre Strukturen von den kortikalen Aktivierungen unterscheiden?
- Ist es möglich, mit dieser Methode Artefakte zu eliminieren?

# 3 Methodische Grundlagen

---

## 3.1 Physikalische und technische Grundlagen der MRT

Zunächst wird in Grundzügen die Technik behandelt, mit der die funktionellen Bilddaten MR-tomographisch gewonnen werden. Für detaillierte Beschreibungen der Technik der MRT sei auf entsprechende weiterführende Literatur zur Magnetresonanz (8) und zur MR-Bildgebung (34, 42, 36, 50) verwiesen.

### 3.1.1 Prinzip der Untersuchung

Die Magnetresonanztomographie basiert auf dem Kenntnis um Magnetfelder, deren Entstehung, Interaktionen und der Möglichkeit, sie zu messen. 1946 entdeckten Purcell und Bloch unabhängig voneinander, daß Atomkerne in einem äußeren Magnetfeld Kreisbewegungen beschreiben, d.h. präzedieren (Abb. 3.1-1).

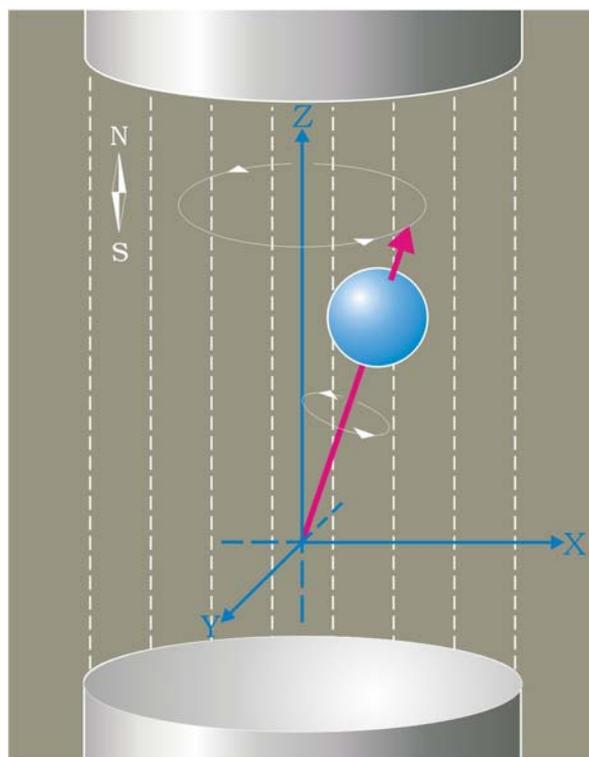


Abbildung 3.1-1: Wie ein rotierender Kreisel zu taumeln beginnt, wenn er angestoßen wird, führen Protonen im Magnetfeld dieselbe Art von Bewegung aus. Sie wird als Präzession bezeichnet.

Wird dann elektromagnetische Energie geeigneter Wellenlänge eingestrahlt, wird sie erst absorbiert und schließlich ein Resonanzsignal ausgesandt. Sie nannten diesen Vorgang Nuklearmagnetresonanz. Im Jahr 1973 wurde die nukleare Magnetresonanz erstmals zur Bildgebung von organischem Gewebe eingesetzt, und die erste in-vivo-Abbildung eines menschlichen Organes gelang 1977 (12).

### **3.1.2 Kernspin und magnetisches Moment**

Alle Atome, die eine ungerade Anzahl von Kernbausteinen (Protonen und Neutronen) haben, besitzen einen eigenen Kerndrehimpuls oder Kernspin  $I$ . Solche Atomkerne verhalten sich ähnlich wie rotierende positiv geladene Kugeln: Durch die Drehung des geladenen Atomkerns entsteht ein elektrischer Kreisstrom, der analog einer stromdurchflossenen Spule ein magnetisches Dipolfeld induziert.

Richtung und Stärke dieses Dipolfeldes beschreibt das magnetische Moment  $\mu$ , das über folgende Gleichung berechenbar ist:

$$\mu = \gamma B.$$

Die Konstante  $\gamma$  wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und charakterisiert jede Isotopenart.

Wasserstoff ( $^1\text{H}$ ), Stickstoff ( $^{14}\text{N}$ ), Phosphor ( $^{31}\text{P}$ ) und Natrium ( $^{23}\text{Na}$ ) sind Elemente mit Kernspin, die im menschlichen Körper häufig vorkommen. Die wichtigste Rolle spielt in der Magnetresonanztomographie der Kern des Wasserstoffatoms, das solitäre Proton: Von den Kernspin-behafteten stabilen Isotopen hat der Wasserstoff mit Abstand sowohl den größten Anteil an allen biologischen Geweben als auch das größte gyromagnetische Verhältnis – somit also auch das größte magnetische Moment.

### **3.1.3 Atomkern im Magnetfeld**

Jeder, der einen Kompass kennt, weiß: Magnetische Dipole richten sich in einem äußeren Magnetfeld aus – und ähnlich verhalten sich auch Atome mit Kernspin. Dieser Umstand ist entscheidend für das Phänomen der Nuklearmagnetresonanz. Ohne äußeres Magnetfeld sind alle Ausrichtungen des magnetischen Moments  $\mu$  energetisch gleichwertig, daher sind im

magnetfeldfreien Raum die Dipole völlig ungeordnet und – weil sie sich gegenseitig neutralisieren – nach außen hin unmagnetisch (Abb. 3.1-2 a).

Wenn jetzt aber von außen ein Magnetfeld mit der magnetischen Induktion  $B_0$  (Einheit: Tesla) in z-Richtung angelegt wird, dann kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen Atomkernen und äußerem Magnetfeld: Die magnetischen Momente der Atomkerne richten sich entlang der Feldlinien des Magnetfeldes  $B_0$  aus (Abb. 3.1-2 b). Im Fall des Wasserstoffkerns sind hierbei nur zwei Orientierungen möglich: Entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld  $B_0$  (die Quantenmechanik spricht von Kern-Zeeman-Niveaus).

Es ist aber nicht so, daß die Atomkerne wie ein Globus um den Polardurchmesser rotieren: Vielmehr sind die Kernspins und damit die magnetischen Momente um einen konstanten Winkel zum äußeren Magnetfeld ausgelenkt, wie die Quantenmechanik zeigt, und diese Schrägstellung der Vektorspitze des magnetischen Moments  $\mu$  ergibt eine Kreisbewegung um die z-Achse des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ . Diese Kreisbewegung wird als Präzession bezeichnet und ihre Frequenz ist unabhängig von der Kerneigendrehung – aber abhängig von der Stärke  $B_0$  des externen Magnetfeldes.

Diesen Zusammenhang beschreibt die Larmorgleichung:

$$\omega_0 = \gamma B_0.$$

Dabei steht  $\omega_0$  für die Präzessionsfrequenz,  $\gamma$  wiederum für das gyromagnetische Verhältnis und  $B_0$  für die magnetische Induktion.

Die Präzession der einzelnen Kernspins ist dabei unkoordiniert, d. h. sie kreiseln nicht im Gleichschritt, was sonst zu einem rotierenden magnetischen Moment quer zum äußeren Magnetfeld führen würde. So neutralisieren sich die Kernspins in der xy-Ebene gegenseitig und es ist keine Quermagnetisierung messbar.

Aber ganz neutral verhalten sich die Kernspins dennoch nicht: Die Ausrichtung parallel zum äußeren Magnetfeld ist ein wenig energieärmer als die antiparallele und wird deswegen ein wenig häufiger eingenommen. Der geringe Überschuss an parallelen magnetischen Momenten bewirkt eine Nettomagnetisierung  $M$  in Richtung des äußeren Magnetfeldes. Dieser Umstand folgt aus der Boltzmann-Gleichung: Sie beschreibt, wie die beiden

Ausrichtungen im thermischen Gleichgewicht eingenommen werden. Aus dieser Gleichung ergibt sich auch, daß der Unterschied zwischen parallel und antiparallel ausgerichteten magnetischen Momenten durch folgende Faktoren noch steigt: Zunehmende magnetische Induktion  $B_0$ , zunehmende Spindichte und abnehmende Temperatur bewirken eine Zunahme der Nettomagnetisierung. Ein Beispiel: Stellt man bei 37°C ein Glas Wasser in einen 1-Tesla-Kernspintomographen, sind von 1 Million Kernspins nur 7 mehr parallel ausgerichtet als antiparallel. Das klingt wenig, sind aber bei 1 ml Wasser mit ca.  $3 \cdot 10^{22}$  Molekülen immerhin  $3 \cdot 10^{17}$  Wasserstoffstoffatome, die eine messbare Magnetisierung bewirken (Abb.3.1-2).

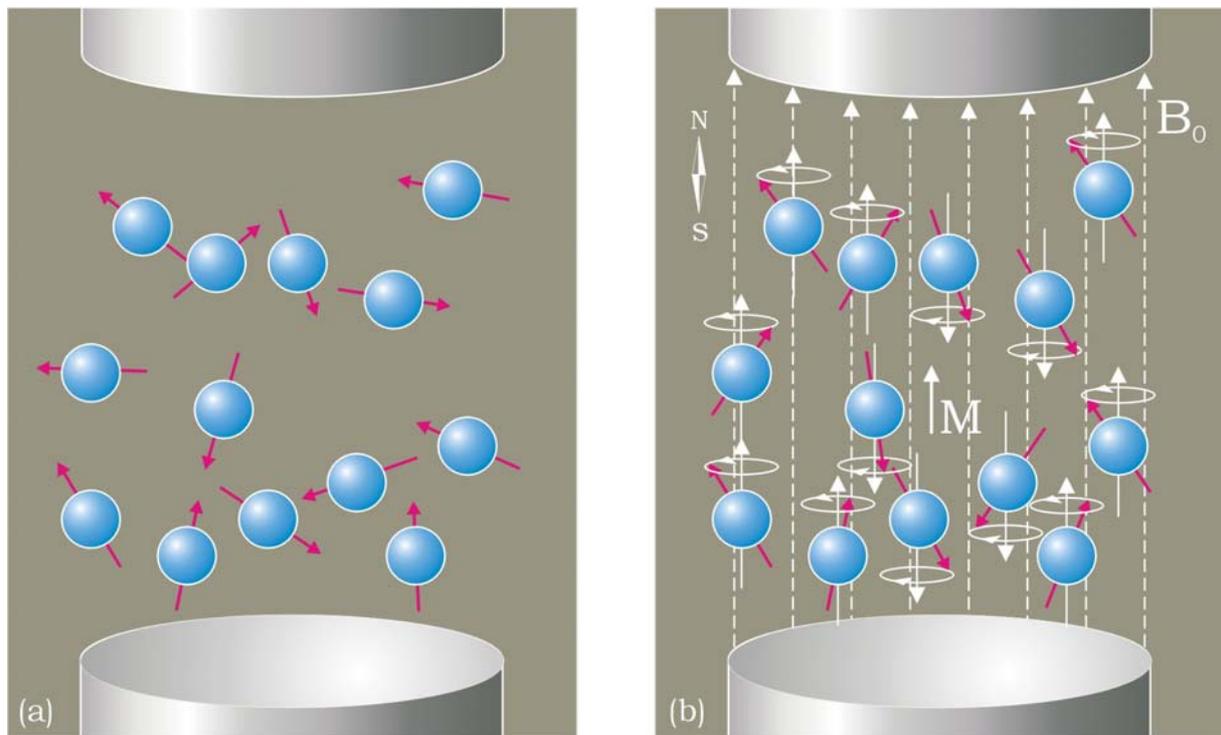


Abbildung 3.1-2: Kernspins ohne und mit äußerem Magnetfeld. (a): Ohne äußeres Magnetfeld neutralisieren sich die unausgerichteten magnetischen Dipole der einzelnen Kernspins. (b): Unter Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$  richten sich die magnetischen Dipole parallel oder antiparallel aus. Die parallele Ausrichtung wird, da energieärmer, etwas häufiger eingenommen und bewirkt so eine Nettomagnetisierung  $M$ .

### 3.1.4 Der Hochfrequenz-Puls

In biologischen Geweben, die reich an Wasserstoffatomkernen sind, entsteht unter Gleichgewichtsbedingungen eine zeitlich konstante Netto-

magnetisierung, wenn es in ein Magnetfeld  $B_0$  eingebracht wird, und zwar in Längsrichtung von  $B_0$ . Der Magnetisierungsvektor  $M$  rotiert zunächst nur um die Magnetfeldachse von  $B_0$ , präzediert aber nicht. Wenn man nun zusätzlich Wasserstoffkerne dazu bewegen möchte, den energetisch höherwertigen Zustand, die antiparallele Ausrichtung, einzunehmen, so ist die Zufuhr von Energie in Form von magnetischer Wechselwirkung erforderlich: Es muß ein elektromagnetischer Hochfrequenzpuls (HF-Puls) eingestrahlt werden. Der HF-Puls entsteht, indem ein rotierendes Magnetfeld  $B_1$  für kurze Zeit senkrecht zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  aufgebaut wird. Damit er aber mit den magnetischen Momenten im Gewebe wechselwirken und Energie übertragen kann, muß der HF-Puls die Resonanzbedingung erfüllen, d.h. das Magnetfeld  $B_1$  muss genau mit der Larmorfrequenz rotieren. In einem 1-Tesla-Magnetfeld liegt die Larmorfrequenz für Wasserstoffkerne bei 42,58 MHz.

Wie oben schon angedeutet, kreiseln die einzelnen Spins unkoordiniert um die Längsachse des äußeren Magnetfeldes, die  $z$ -Achse, präzedieren also nicht im Gleichschritt, sind phasenunabhängig. Der eingestrahlte HF-Puls hat aber nun, da sein Magnetfeld auch in der Präzessionsebene rotiert, zwei für die Magnetresonanztomographie entscheidende Wirkungen:

Erstens werden die magnetischen Momente der Kernspins in Gleichschritt versetzt. Durch diese Phasenkohärenz beginnt der Magnetisierungsvektor in der Präzessionsebene zu rotieren, also quer zum äußeren Magnetfeld.

Zweitens werden gleichzeitig magnetische Momente auf das höhere Energieniveau gehoben, wechseln also von der parallelen in die antiparallele Ausrichtung. Dieser zweite Vorgang führt zu einer Abnahme des Magnetisierungsvektors  $M$  längs zum äußeren Magnetfeld.

Beide Effekte zusammen können als Auslenkung von  $M$  aus der  $z$ -Richtung in die  $xy$ -Ebene, die Präzessionsebene aufgefasst werden (Abb.3.1-3). Der ausgelenkte Magnetvektor präzediert dabei mit der Larmorfrequenz. Sein Winkel  $\alpha$ , der sogenannte Flipwinkel, wird mit zunehmender Stärke und Applikationsdauer des Magnetfeldes  $B_1$  ( $\alpha = \gamma \cdot B_1 \cdot t$ ) größer. Der HF-Puls liegt in der Größenordnung von 10  $\mu\text{T}$ . Die größte Quermagnetisierung bewirkt der HF-Puls, der  $M$  um  $90^\circ$  auslenkt: Er wird als  $90^\circ$ -HF-Puls bezeichnet.

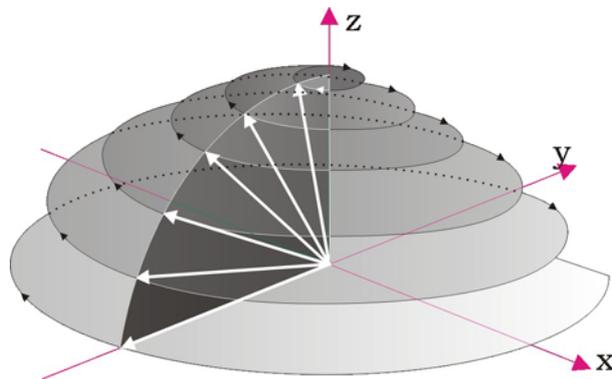


Abbildung 3.1-3: Auslenkung des Magnetvektors  $M$  durch einen HF-Puls. Die Magnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  um die  $z$ -Achse, also um  $B_0$ .

### 3.1.5 Relaxation

Wenn der HF-Puls wieder abgeschaltet wird, kehrt der Magnetisierungsvektor in seinen Gleichgewichtszustand parallel zur  $z$ -Achse zurück. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Die Relaxation besteht aus zwei voneinander unabhängigen Komponenten: Erstens Zunahme der Längsmagnetisierung und zweitens Abfall der Quermagnetisierung. Beide Vorgänge sind für unterschiedliche organische Gewebe charakteristisch und lassen sich durch Zeitkonstanten beschreiben. Die Konstante  $T_1$  drückt den Wiederanstieg der Längsmagnetisierung und die Konstante  $T_2$  das Abklingen der Quermagnetisierung aus. Beide Vorgänge weisen eine exponentielle Progression auf: Die Längsmagnetisierung nimmt exponentiell zu und die Quermagnetisierung exponentiell ab. Mit  $T_1$  wird die Zeit bezeichnet, in der die Längsmagnetisierung von 0 auf  $1 - e^{-1}$  oder 66% wieder ansteigt und  $T_2$  ist die Zeit, in der die Quermagnetisierung von ihrem Maximum auf  $e^{-1}$  oder 37% abfällt.

#### 3.1.5.1 T1-Relaxation

Bei der  $T_1$ -Relaxation spricht man auch von Spin-Gitter-Relaxationszeit, da hierbei Energie, die durch den HF-Puls aufgenommen wurde, von angeregten Kernen an die Umgebung abgegeben wird. Die Energie wird durch fluktuierende Magnetfelder mittels Dipol-Dipol-Interaktion übertragen, die

von Protonen und Elektronen erzeugt werden. Der Energietransfer passiert schnell, wenn sich die Umgebungsmoleküle nahe der Larmorfrequenz bewegen, ist somit auch abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ . Bei Wasser etwa dauert diese Energieübertragung wegen seiner kleinen, beweglichen Moleküle verhältnismäßig lange – bei 1 Tesla ca. 2-3 Sekunden. Andererseits bewegen sich Festkörper wie Knochen zu langsam für einen schnellen Energietransfer und darum ist auch der T1-Wert von Knochen relativ lang – ca. 1-3 Sekunden. Es gibt aber vorteilhafterweise Gewebe, deren Molekularbewegung in der Nähe der Larmorfrequenz liegt: Fett und Weichteilgewebe haben kurze T1-Zeiten um 0,25 Sekunden.

### **3.1.5.2 T2-Relaxation**

Ein anderer Ausdruck für T2-Relaxation ist Spin-Spin-Relaxation, der an den zugrundeliegenden Mechanismus erinnert, nämlich den zunehmenden Verlust der Phasenkohärenz der Spins in der Transversalebene. Er kommt zustande durch geringe Magnetfeldunterschiede im Gewebe, die wesentlich langsamer als die Larmorfrequenz fluktuieren und passiert ohne Energieabgabe. Deshalb sind die T2-Werte aller Gewebe unabhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes in der Longitudinalebene. Flüssigkeiten haben lange T2-Werte (freies Wasser ca. 2000 ms), weil sich die lokalen Magnetfeldunterschiede durch die freie Molekülbeweglichkeit sehr schnell ausgleichen. Anders bei Festkörpern: Sie weisen extrem kurze T2-Werte auf (ca. 10-100 ms), denn durch die geringe Molekülbeweglichkeit wirken die lokalen Magnetfeldunterschiede stärker und die T2-Relaxation passiert entsprechend schnell.

### **3.1.5.3 T2\*-Relaxation**

Der T2-Wert beschreibt also den Rückgang der Quermagnetisierung, der durch fluktuierende Magnetfeldunterschiede im Gewebe bewirkt wird. In Wirklichkeit hat aber die Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes den größten Anteil am Verlust der Quermagnetisierung. Diese Relaxation wird mit dem Wert T2\* beschrieben.

### 3.1.6 Free Induction Decay (FID) und Suszeptibilität

Betrachtet man den Vektor der Quermagnetisierung, der sich in Phase mit den präzedierenden Protonen bewegt, von außen, so bewegt er sich abwechselnd auf den Beobachter zu und entfernt sich wieder: Dieser sich ständig verändernde Magnetvektor induziert einen elektrischen Strom (genauso wie eine rotierende Ladung ein Magnetfeld erzeugt, erzeugt umgekehrt ein rotierendes Magnetfeld einen elektrischen Strom). Dieser Vorgang passiert in der Empfängerspule eines MR-Tomographen: In ihr wird das in der Transversalebene rotierende Magnetfeld in ein oszillierendes Spannungssignal gewandelt und gemessen. Die Oszillationsfrequenz entspricht somit der Larmorfrequenz und der gemessene Signalverlauf nach einem 90°-HF-Puls wird als FID (Free Induction Decay – Abklingen der freien Induktion) bezeichnet.

Da das FID aus dem Abklingen der Quermagnetisierung resultiert, hängt es also von den T2\*-Eigenschaften des untersuchten Gewebes ab. Diese Eigenschaften ergeben sich aus der räumlichen Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes, die durch Wechselwirkungen mit dem Gewebe entstehen. Sie werden Suszeptibilitätseigenschaften genannt.

Suszeptibilität beschreibt die magnetischen Eigenschaften von Substanzen (ohne Ferromagnetismus): Teilchen, die in ein Magnetfeld hineingezogen werden, heißen paramagnetisch und Teilchen, die aus einem Magnetfeld herausgestoßen werden, diamagnetisch.

Ursache für diese Erscheinung ist eine Wechselwirkung zwischen dem äußeren Magnetfeld  $B_0$  und einem in den Elektronenhüllen nach der Lenzschen Regel induzierten magnetischen Moment  $M_e$ . Der Zusammenhang zwischen äußerem Magnetfeld und magnetischem Moment der Elektronenhülle ist durch die Formel

$$M_e = \chi B_0$$

beschrieben. Die dimensionslose Proportionalitätskonstante  $\chi$  wird als Suszeptibilitätskonstante bezeichnet. Sie ist für diamagnetische Substanzen negativ und beträgt z.B. für Wasser  $-0,72 \cdot 10^{-6}$ . Luft als paramagnetische Substanz besitzt eine positive Suszeptibilitätskonstante von  $1,86 \cdot 10^{-6}$ .

Unterschiedliche Suszeptibilitäten bewirken in der MR-Tomographie den T2\*-Kontrast. Paramagnetische Substanzen wie Luft oder ionisches Eisen

verstärken die Magnetfeldinhomogenität und verkürzen damit die T2\*-Zeit. Auf T2\*-gewichteten Bildern werden Gewebe daher je dunkler dargestellt, desto stärker ihre paramagnetischen Eigenschaften sind.

### **3.1.7 BOLD-Kontrast**

Unterschiede im T2\*-Kontrast sind maßgeblich für die funktionelle MRT: Weil Oxy- und Deoxyhämoglobin unterschiedliche Suszeptibilitätseigenschaften haben, ist der T2\*-Kontrast von Blut abhängig von seinem Oxygenierungsgrad. Man nennt diesen Kontrast BOLD (**B**lood **O**xxygenation **L**evel **D**ependent)-Kontrast. Deoxyhäm mit seinen paramagnetischen Eisenatomen hat eine kurze T2\*-Zeit, Oxyhäm mit diamagnetischer Eisenverbindung eine längere T2\*-Zeit (46, 59).

Wie unten noch ausführlich dargestellt wird, nimmt die Oxyhämoglobinkonzentration bei einer lokalen kortikalen Aktivitätszunahme zu. Auf T2\*-gewichteten Bildern ist aufgrund dieses Oxyhämoglobinanstiegs auch ein Signalintensitätsanstieg von Ruhe zu Aktivität in dem aktivierten Areal messbar. Wenn also eine Schicht im Zeitverlauf mehrfach aufgenommen wird, kann die Aktivitätsänderung als zeitliche Veränderung der Signalintensität in einzelnen Bildpunkten sichtbar gemacht werden.

### **3.1.8 Bildgewinnung**

Für die Gewinnung von strukturellen und funktionellen Bilddaten des Gehirns werden unterschiedliche Akquisitionstechniken (sog. Sequenzen) eingesetzt.

Diese unterscheiden sich in der Abfolge der Anregungsimpulse, um so die gewünschten Gewebekontraste im Bild zu erzeugen. Die räumliche Zuordnung von Signalintensitäten im Schichtbild erfolgt dann durch die sog. Ortskodierung.

Grundlegende Prinzipien der Bildakquisition sollen im Folgenden am Beispiel der in unserer Studie verwendeten strukturellen und funktionellen Bildgebungssequenzen erläutert werden.

### **3.1.8.1 Strukturelle MRT des Gehirns – Beispiel IR-Sequenz**

Zur Darstellung der morphologischen Strukturen des Gehirns wurde eine Sequenz gewählt, die einen hohen Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz ermöglicht. Hierfür eignet sich eine sog. Inversion-Recovery(IR)-Sequenz mit geeigneter Inversionszeit (Abb.3.1-4).

Die IR-Sequenz besteht zunächst aus einem  $180^\circ$ -Impuls, dem dann ein  $90^\circ$ -Impuls folgt. Dabei geschieht folgendes: Der  $180^\circ$ -Impuls lenkt die Longitudinalmagnetisierung in die entgegengesetzte Richtung (alle Vektoren, die für das Netto-Magnetmoment verantwortlich waren und nach oben gezeigt hatten, weisen jetzt nach unten). Die longitudinale Magnetisierung wird allmählich wieder ihr ursprüngliches Niveau erreichen (wie ein Ball, den man unter Wasser drückt und der dann wieder auftaucht), wobei das Gewebe mit der kürzeren T1-Zeit dies schneller erreicht. Um ein meßbares Signal zu erhalten, benötigen wir eine gewisse Transversalmagnetisierung und dazu wird der  $90^\circ$ -Impuls benutzt. Das erhaltene Signal hängt von der Zeit zwischen  $180^\circ$ - und  $90^\circ$ -Impuls ab, d.h. der Zeit nach der Umkehrung durch den  $180^\circ$ -Impuls. Deswegen heißt diese Zeit TI = Time of Inversion (Inversionszeit).

Um die Inversion-Recovery-Technik zur MR-Bildgebung einzusetzen, muss die Impulsfolge  $180^\circ$ -TI- $90^\circ$ -AQ um einen  $180^\circ$ -Impuls erweitert werden:  $180^\circ$ -TI- $90^\circ$ -TE/2- $180^\circ$ -TE/2-AQ (TI: Inversionszeit, TE: Echozeit, AQ: Signalakquisitionsphase). Somit wird also nicht das FID-Signal unmittelbar nach dem Ausleseimpuls aufgezeichnet, sondern das Spinecho, das durch den zweiten, rephasierenden  $180^\circ$ -Impuls erzeugt wird.

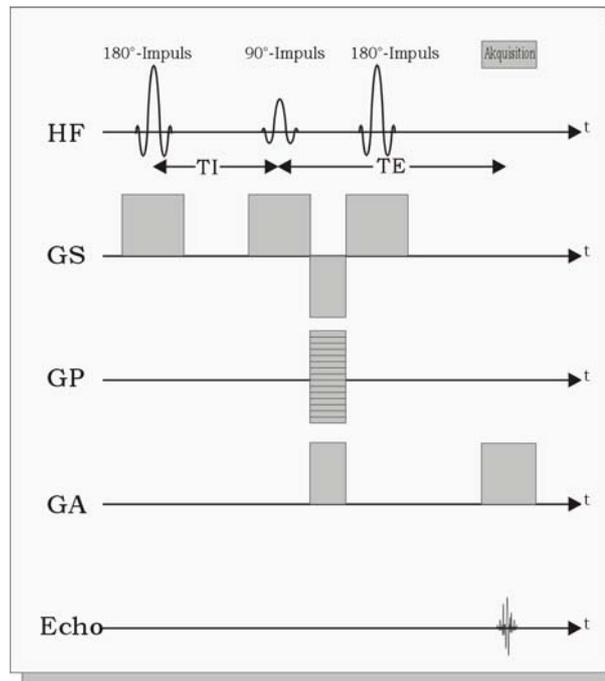


Abbildung 3.1-4: Impuls- und Gradientenschema der IR-Sequenz. HF: Hochfrequenzimpuls; GS: Schichtselektionsgradient; GP: Phasenkodiergradient; GA: Auslesegradient.

### 3.1.8.1.1 Bildaufbau

Um einen Körper mittels MR-Tomographie darzustellen, muß er in einzelne Volumenelemente (Voxel) unterteilt werden. Nachdem die Sende-Spule einen HF-Puls ausgestrahlt hat, entsteht im angeregten Körper ein Spinecho, das mit einer Empfangsspule als Resonanzsignal aufgefangen wird. Dieses Resonanzsignal ist die Summe aller Signale aus den einzelnen Voxeln des Körpers. Um jetzt ein Bild aufbauen zu können, muß der Beitrag jedes einzelnen Voxels zu diesem Summensignal mathematisch analysiert werden, um jedem Volumenelement seine entsprechende Signalstärke zuzuordnen.

Die Fourier-Analyse ist ein mathematisches Verfahren, mit dem ein beliebiges Frequenzgemisch in periodische Grundschwingungen einschließlich der Signalamplituden und der Phasenbeziehung zwischen den einzelnen Frequenzanteilen zerlegt werden kann. Wie oben bereits beschrieben, ist die Resonanzfrequenz (Larmorfrequenz) abhängig von der Stärke des Hauptmagnetfeldes. Wenn man das homogene Magnetfeld  $B_0$  mit zusätzlichen linearen Magnetfeldgradienten in allen drei Raumachsen überlagert, erzeugt man somit eine definierte ortsabhängige

Resonanzfrequenz und kann somit über die Frequenz auf das zugehörige Volumenelement zurückschließen.

### **3.1.8.1.2 Die 2D-Fourier-Methode**

Die Ortskodierung der 2D-Fourier-Methode beginnt mit der Schichtselektion: Hier wird als erstes die interessierende Schicht angeregt, indem ein Schichtselektionsgradient angelegt wird. Dazu wird dem Hauptmagnetfeld  $B_0$  ein Gradient senkrecht zur Schichtebene überlagert. Darum ändert sich die Larmorfrequenz der magnetischen Momente entlang der Richtung des Gradienten. Dieser Magnetfeldgradient wird während der Applikation des  $90^\circ$ -Pulses und erneut während des  $180^\circ$ -Pulses eingeschaltet. Durch Variation der Frequenz des HF-Pulses in diesem Gradientenfeld können unterschiedliche Schichten angeregt werden. Die Bandbreite der Frequenzen eines HF-Pulses (d.h. welche Frequenzen in einem HF-Puls enthalten sind) bestimmt die Schichtdicke des angeregten Volumens. Das Zentrum der Frequenzen eines HF-Pulses bestimmt die Schichtposition. Die Schichtdicke kann durch Variation der Bandbreite des HF-Pulses oder durch Variation der Steilheit des Magnetfeldgradienten verändert werden.

Nach der selektiven Anregung einer Schicht müssen die einzelnen Voxel innerhalb der Schicht räumlich kodiert werden. Dabei entspricht die Anzahl der Voxel in jeder Schichtdimension der Bildmatrix (z.B.  $256 \times 256$ ). Die Ortskodierung in einer Schichtdimension erfolgt durch die Frequenzkodierung. Die zweite Schichtdimension wird durch die Phasenkodierung räumlich aufgelöst.

Nach Applikation des  $90^\circ$ -Pulses wird in der Frequenzkodierrichtung ein weiterer Magnetfeldgradient für kurze Zeit eingeschaltet. Die Spins im stärkeren Abschnitt des Gradienten gewinnen durch die vorübergehend höhere Präzessionsfrequenz während der Einschaltdauer der Gradienten an Phase gegenüber den Spins im schwächeren Abschnitt des Gradienten (Dephasierungsgradient). Nach Abschalten des Gradienten ist die Präzessionsfrequenz wieder für alle Spins gleich, die örtlich verschiedenen Phasen bleiben jedoch bestehen. Durch den folgenden  $180^\circ$ -Puls werden die Phasen der Spins invertiert. Um die Phasen der Spins zum Auslesezeitpunkt

des Echos wieder zusammenzuführen, wird während des Echos erneut der Frequenzkodiergradient (Readout-Gradient) eingeschaltet. Die Auslesung des Echos erfolgt mit der Empfangsspule in äquidistanten Zeitschritten. Das gemessene Gesamtresonanzsignal ist nun aus verschiedenen Resonanzfrequenzen entlang des Frequenzkodiergradienten zusammengesetzt. Durch Fourier-Transformation kann dieses Gesamtsignal in seine unterschiedlichen Frequenzanteile mit den jeweiligen Signalamplituden zerlegt werden.

Die Ortskodierung der zweiten Dimension einer Schicht erfolgt durch die *Phasenkodierung*. Senkrecht zur Frequenzkodierrichtung wird zu einem konstanten Zeitpunkt nach dem 90°-Puls ebenfalls ein Magnetfeldgradient (Phasenkodiergradient) für kurze Zeit eingeschaltet. Während der Einschaltdauer des Gradienten gewinnen auch hier die ortsabhängig schneller präzedierenden Spins an Phase. Nach Abschalten des Phasenkodiergradienten präzedieren die Spins wieder mit der ursprünglichen, ortsunabhängigen Frequenz, behalten aber ihre Phasenunterschiede bei. Das bedeutet, daß in Phasenkodierrichtung die Magnetisierungskomponenten der angeregten Voxel alle mit der gleichen Frequenz, jedoch mit unterschiedlichen Phasen zum gemessenen Gesamtsignal beitragen. Wiederholt man die Sequenz mit einem Phasenkodiergradienten zunehmender Stärke, erhält man mit jedem dieser Phasenkodierschritte ein unterschiedliches Gesamtresonanzsignal. Die verschiedenen Resonanzsignale, die mit jedem Phasenkodierschritt gemessen werden, werden in einer festgelegten Reihenfolge in eine virtuelle Zahlenmatrix, den sog. k-Raum, eingelesen. Dabei sind so viele Phasenkodierschritte erforderlich, wie die gewünschte Bildmatrix verlangt. Durch Fourier-Transformation der Zahlenmatrix des k-Raums in Frequenz- und Phasenkodierrichtung (2D-Fourier Methode) kann jedem Voxel innerhalb der Schicht seine Signalintensität zugeordnet werden.

### 3.1.8.2 Funktionelle MRT des Gehirns – Beispiel EPI-Sequenz

Zur Darstellung des BOLD-Kontrastes müssen die Unterschiede in der Signalintensität gemessen werden, die durch die geringen Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut entstehen. Dazu muß eine Bildgebungssequenz angewendet werden, die diese Differenzen optimal erfasst. Hierzu werden T<sup>2</sup>\*-gewichtete Sequenzen verwendet.

Die echoplanare Bildgebung (EPI) ist das zur Zeit schnellste Aufnahmeverfahren in der Magnetresonanztomographie. So kann bereits nach einem HF-Impuls eine ganze Schicht dargestellt werden: Nach dem Anregungsimpuls werden durch einen oszillierenden Frequenzkodiergradienten multiple Gradientenechos erzeugt, was die Ortskodierung einer ganzen Schicht bei permanent eingeschaltetem Phasenkodiergradienten ermöglicht (Abb. 3.1-5).

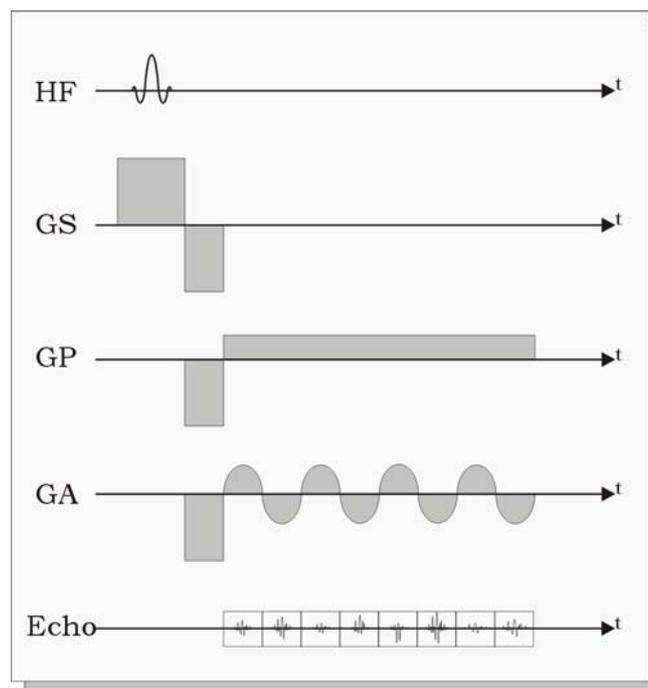


Abbildung 3.1-5: EPI-Sequenz. Nach einem Anregungsimpuls werden in Ausleserichtung durch einen oszillierenden Frequenzkodiergradienten (GA) multiple Gradientenechos erzeugt. Die Phasenkodierung erfolgt durch einen permanent eingeschalteten Phasenkodiergradienten (GP) (nach Reiser/Semmler (50)).

## **3.2 Physiologische Grundlagen der fMRT**

Dieser Abschnitt beschreibt die physiologischen Vorgänge, die zur Darstellung kortikaler Aktivität ausgenutzt werden: Gesteigerte neuronale Aktivität geht mit einer Steigerung des Zellstoffwechsels, also erhöhtem Glukose- und Sauerstoffumsatz einher, so die grundlegende Vermutung. Eine lokale Aktivitätssteigerung kann durch lokale Konzentrationsänderung entweder der Glukose direkt mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sichtbar gemacht werden – oder indirekt über die lokale Änderung der Sauerstoffkonzentration mittels fMRT.

Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Stoffwechselaktivität eines Kortexareals, seinem Sauerstoffverbrauch und dem lokalen Blutfluß, wie Versuche mit der Positronen-Emissions-Tomographie gezeigt haben (65). Eine regionale Aktivitätsänderung des Kortex kann also indirekt lokalisiert werden, indem die beiden Parameter Sauerstoffverbrauch (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>) und zerebraler Blutfluß (cerebral blood flow, CBF) gemessen werden.

Der CMRO<sub>2</sub> ist gleich dem Produkt aus Sauerstoff-Extraktionsfraktion (OEF), cerebralem Blutfluß (CBF) und arterieller Sauerstoffkonzentration. Die OEF wird nach Inhalation von <sup>15</sup>O gemessen; der CBF lässt sich mittels PET durch i.-v.-Injektion von <sup>15</sup>O-markiertem Wasser bestimmen und die arterielle Sauerstoffkonzentration entnimmt man der Blutgasanalyse – damit kann der CMRO<sub>2</sub> berechnet werden (44).

### **3.2.1 Zerebraler Sauerstoffverbrauch (CMRO<sub>2</sub>)**

Wenn die Annahme richtig ist, daß eine vermehrte Neuronenaktivität mit einem gesteigerten Zellmetabolismus einhergeht, dann sollte in diesen Arealen ein erhöhter Sauerstoffverbrauch meßbar sein. Tatsächlich wurde einerseits bei einer generalisierte Aktivitätssteigerung wie z.B. im REM-Schlaf genauso ein Anstieg der CMRO<sub>2</sub> gemessen (54) wie andererseits auch bei einer lokalen Aktivitätssteigerung durch sensorische Reize (18) in den entsprechenden Kortexarealen.

### 3.2.2 Zerebraler Blutfluß (CBF)

Auch der CBF ist eng an die Neuronenaktivität gekoppelt: Eine generalisierte Aktivitätsminderung bei Hypoglykämie (55) oder Anästhesie (57) bewirkt einen gedrosselten Blutfluss – wohingegen Aktivitätssteigerung durch äußere Stimuli (18) den CBF anhebt.

	Ruhe	Aktiviert
CBF	1,00 ± 0,09	1,28 ± 0,13
CMRO <sub>2</sub>	1,04 ± 0,09	1,09 ± 0,10

(Zahlenwerte relativ zur Grundaktivität)

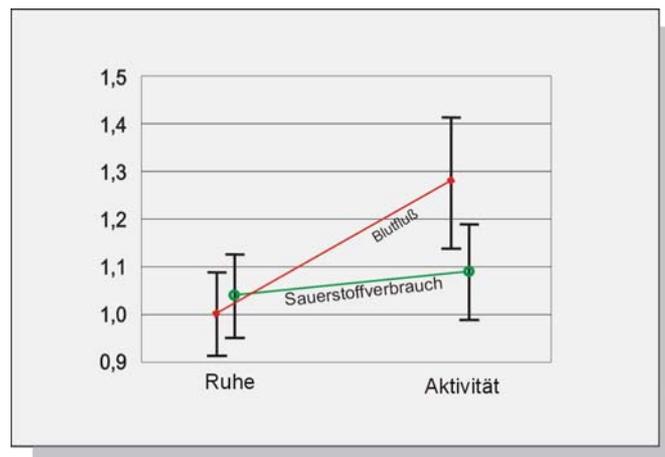


Abbildung 3.2-1: Vergleich von regionalem CBF und CMRO<sub>2</sub> (mod. nach Fox (18))

In Abbildung 3.2-1 sind CBF und CMRO<sub>2</sub> eines Kortexareals dargestellt. Auffälligerweise ist der Anstieg des Blutflusses wesentlich größer als der des Sauerstoffverbrauchs; der Grund für die überproportionale Mehrdurchblutung ist unklar – die Folge ist aber ein erhöhter Anteil von oxygeniertem Hämoglobin im abfließenden Venenblut. So ermöglicht also die Darstellung von Schwankungen der Oxy- und Deoxyhämoglobinkonzentration einen Rückschluß auf lokale Veränderungen der Kortexaktivität.

### 3.2.3 Grundlegendes Prinzip der fMRT

Ein veränderlicher Anteil von Oxy- und Deoxyhämoglobin kann mittels MRT abgebildet werden (Abb.3.2-2). Wie bereits oben erwähnt, unterscheidet sich Oxyhämoglobin in seiner Suszeptibilität von Deoxyhämoglobin. Deswegen geht eine höhere Konzentration an Oxyhämoglobin auf T2\*-gewichteten Bildern mit einer höheren Signalintensität einher – dem beschriebenen BOLD-Kontrast (**blood oxygenation level dependent contrast**; 46). Dabei geht man folgendermaßen vor: Es werden konsekutive MR-Aufnahmen einer definierten Schicht während Kontroll- und Aktivierungsbedingungen angefertigt und durch geeignete mathematische Verfahren die Schwankungen der Signalintensität über die Zeit (t-SI) in jedem Punkt abgebildet und so der BOLD-Kontrast sichtbar gemacht.

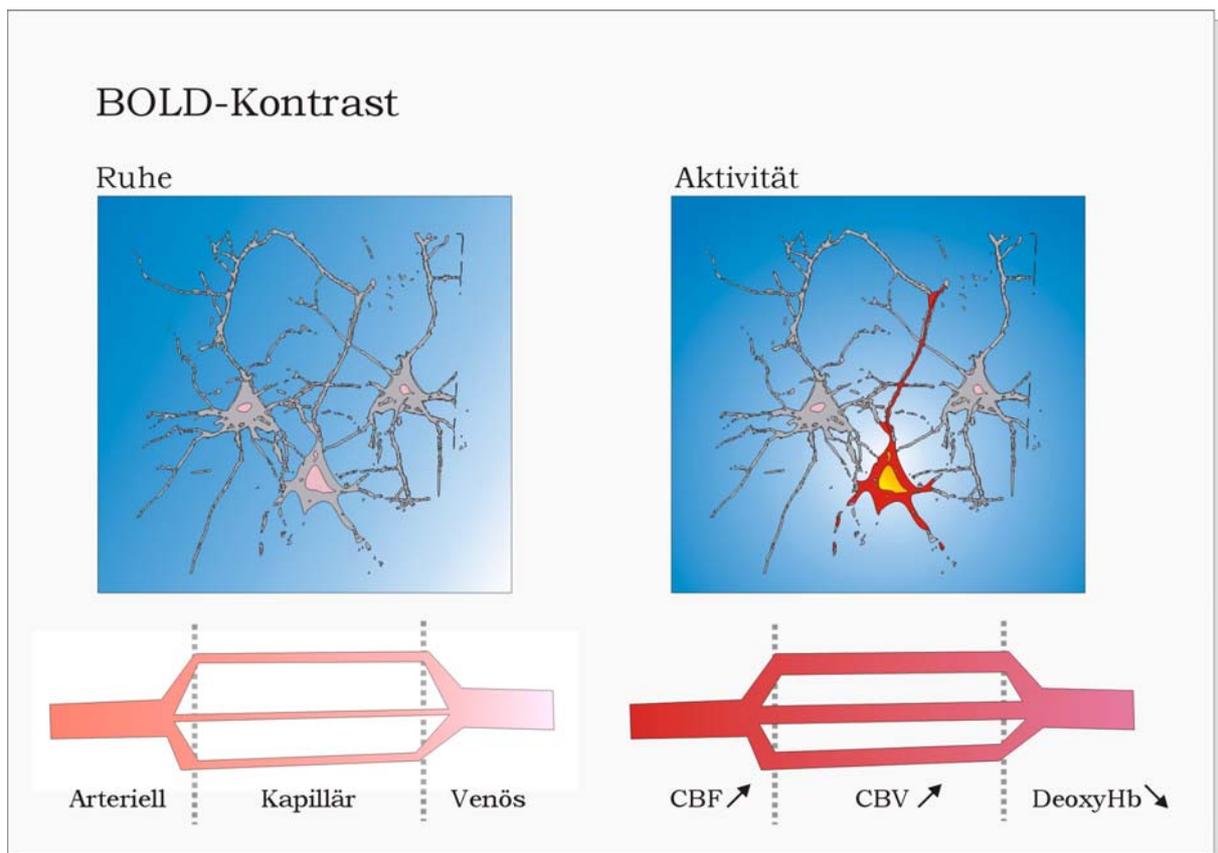


Abbildung 3.2-2: Das Prinzip des BOLD-Kontrastes: Änderungen in der Hämodynamik bewirken einen MR-Signalanstieg. Unter neuronaler Aktivität steigen cerebraler Blutfluß (CBF) und cerebrales Blutvolumen (CBV), die den leichten Anstieg des Sauerstoffverbrauches überkompensieren und so zu einer Abnahme des Deoxyhämoglobin-Gehaltes im venösen Blut führen (modifiziert nach LeBihan 1996 (35)).

# 4 Spezielle Untersuchungstechnik

---

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden mittels funktioneller MRT die kortikalen Aktivierungen bei feinmotorischen Bewegungen der Hände untersucht. Hierbei wurden verschiedene Einflußgrößen, wie Kraft und Geschwindigkeit der Fingerbewegungen, getestet. Außerdem wurden die Einflüsse von Händigkeit und feinmotorischer Fertigkeit der Probanden auf die kortikalen Aktivierungen berücksichtigt. Dabei sollte mit Hilfe unterschiedlicher Bildverarbeitungsverfahren die Ausdehnung kortikaler Aktivierungen und deren Verteilungsmuster erfasst werden.

## 4.1 Probanden

Untersucht wurden 24 gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 50 Jahren. Davon waren 18 Rechtshänder (jeweils 9 Frauen und Männer) und 6 Linkshänder (2 Frauen, 4 Männer). Die Probanden wurden gemäß ihrer Fingerfertigkeit in drei Klassen eingeteilt:

Klasse 1 bildeten diejenigen Probanden ohne spezielle feinmotorische Schulung, die also weder ein Musikinstrument (Klavier oder Akkordeon) beherrschten noch im 10-Fingersystem Schreibmaschine schreiben konnten. Probanden der Klasse 2 hatten in der Jugend über mindestens 1 Jahr regelmäßig Unterricht an einem Tasteninstrument erhalten, übten es jedoch zum Untersuchungszeitpunkt nicht aus.

Klasse 3 setzte sich aus den Personen zusammen, die regelmäßig entweder ein Tasteninstrument spielten oder Schreibmaschine schrieben.

Jeder Klasse konnten 6 Rechtshänder zugeordnet werden; von den Linkshändern wurde einer der Klasse 1, drei der Klasse 2 und zwei der Klasse 3 zugeordnet.

## 4.2 Datenakquisition

### 4.2.1 Sequenzprotokoll

Die Untersuchungen wurden an einem Magnetresonanztomographen durchgeführt, der mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla ausgestattet war (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen). Zur Bildgewinnung wurde eine zirkulär polarisierende Kopfspule verwendet.

Die funktionellen und strukturellen Messungen des Motorkortex wurden nach folgendem Sequenzprotokoll durchgeführt (Tabelle 4.2-1):

Sequenz	Orientierung	FOV (mm)	Schicht-dicke (mm)	Schicht-anzahl	TR/TE/TI (ms)	FA	Pixelgröße (in Schicht) (mm)
Localizer	S/C/T	500	8	je 1	15/6	30°	2,34x1,17
T2*-Echo-Planar	Tra (ac-pc)	240	3	10	0,96/66	90°	1,88x1,88
Inversion-Recovery	Tra (ac-pc)	240	3	10	6400/60/224	180°	0,99x0,94
MPRAGE	Sag	240	1.2	146	9.7/4	12°	1,20x0,94

*Tabelle 4.2-1: Sequenzparameter für Localizer, funktionelle Messungen (T2\*-Echo-Planar-Sequenz) und strukturelle Messungen (IR- und MPRAGE-Sequenz)*

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Einstellsequenz, der sog. Localizer, angefertigt. Diese Meßsequenz liefert binnen weniger Sekunden je ein Bild der 3 Hauptebenen, anhand derer die Schichtebenen der darauffolgenden Messungen geplant werden konnten.

#### 4.2.1.1 Funktionelle Messungen

Für die funktionellen Messungen wurden jeweils 10 Schichten einer T2\*-gewichteten Echo-Planar-Sequenz so über der Großhirnrinde platziert, daß die primären motorischen und sensiblen Handareale sowie die supplementäre Motorregion erfaßt wurden. Die Schichtführung erfolgte in axialer Orientierung gekippt entlang der Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (ac-pc-Linie).

Ein Meßdurchgang dauerte 3 Minuten, in denen pro Schicht 60 Bilder in 3-Sekunden-Intervallen akquiriert wurden. Dabei wurde alle 30 Sekunden, d.h. nach jeweils 10 Bildern, zwischen Ruhe und Fingerbewegung abgewechselt (Abb. 4.2-1).

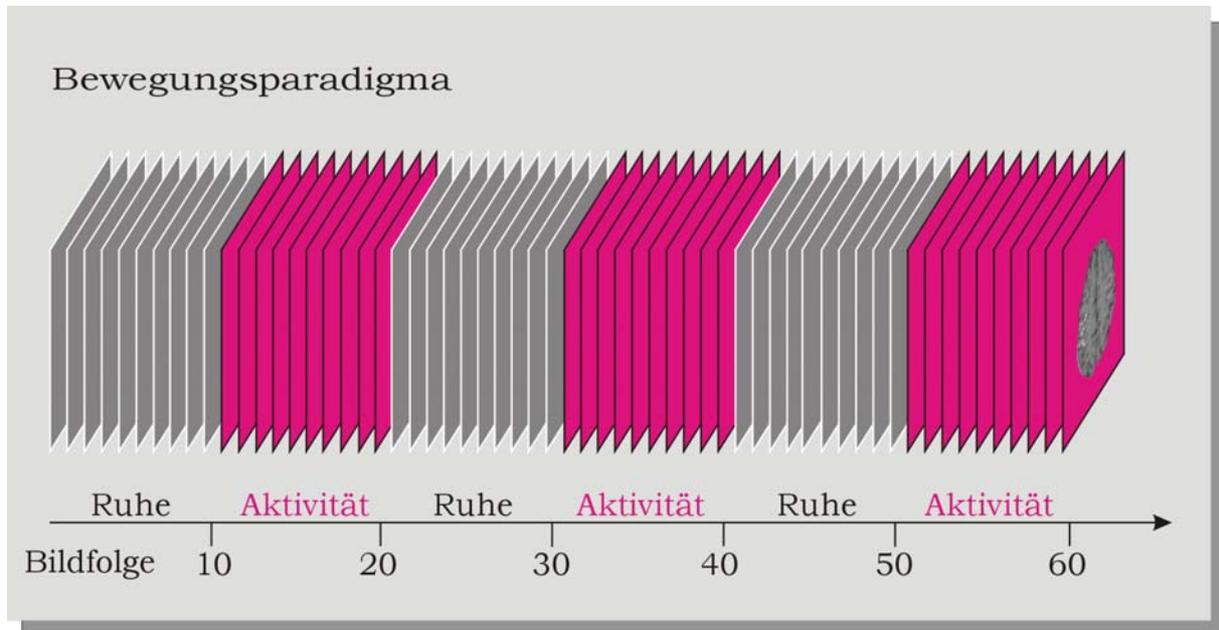


Abbildung 4.2-1: Bewegungsparadigma - die Probanden wechselten alle 30 Sekunden zwischen Ruhe und forcierter Fingerbewegung.

Auf diese Weise bestand ein Meßdurchgang aus 3 Ruhephasen und 3 Aktivierungsphasen, die sich jeweils abwechselten. Am Ende der Messung lagen demnach 600 T2\*-gewichtete Einzelbilder vor, die der Bildnachverarbeitung zugeführt wurden.

#### 4.2.1.2 Strukturelle Messungen

Die strukturellen Messungen wurden mit einer Inversion-Recovery-Sequenz durchgeführt, die Bilder mit einem hohen Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz liefert. Hierbei wurden ebenfalls 10 Schichten in identischer Positionierung wie bei den funktionellen Messungen akquiriert. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, aktivierte Areale aus der funktionellen MRT direkt mit den strukturellen Bildern zu überlagern und sie somit anatomischen Regionen zuzuordnen.

#### **4.2.2 Probandenvorbereitung**

Vor Beginn der Untersuchung wurde den Probanden der allgemeine Untersuchungsablauf erklärt. Als maximale Untersuchungsdauer wurde eine Stunde veranschlagt.

Zunächst wurden Kontraindikationen für die MRT erfragt. Als solche galten Herzschrittmacher, Metallimplantate und andere Implantate, deren Sicherheit in der MRT nicht erwiesen war ( nach F.G. Shellock: Pocket Guide to MR Procedures and Metallic Objects). Bei Frauen mußte eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Alle Probanden wurden mündlich aufgeklärt, hielten ihre Angaben auf Fragebögen fest und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung.

Die Händigkeit der Personen wurde durch einen modifizierten Edinburgh-Test ermittelt und dokumentiert (47).

Die auszuführenden Fingerbewegungen wurden erklärt und vor Beginn der Messung einmal kurz geübt, um Mißverständnisse zu vermeiden. Den Probanden wurde erläutert, daß während der Messung Beginn und Ende der Fingerbewegungen durch ein optisches Signal (Ausschalten bzw. Anschalten des Raumlichtes) und ein akustisches Signal (Anweisungen über Lautsprecher) angezeigt würden. Die Probanden wurden angehalten, sich genau auf die Durchführung der Fingerbewegungen zu konzentrieren und Mitbewegungen des Kopfes so weit wie möglich zu vermeiden.

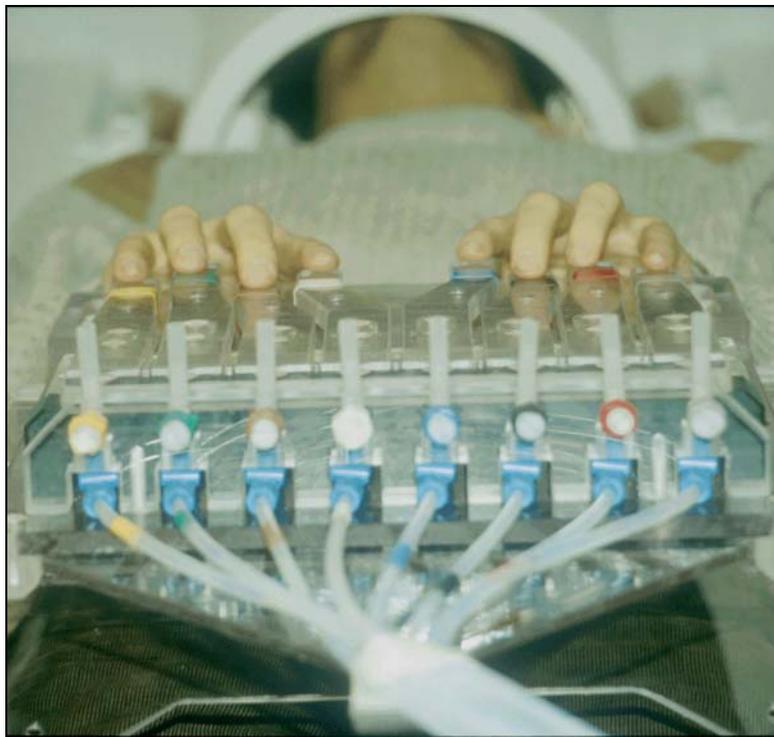
#### **4.2.3 Lagerung und Fixierung**

Vor Betreten des MRT-Raumes erhielten alle Probanden ein Patientenhemd, um Störquellen in der Bekleidung auszuschließen. Da während der Messungen ein lautes Geräusch erzeugt wird, wurden Ohrenstöpsel aus Schaumstoff als Gehörschutz an die Probanden verteilt.

Die Probanden wurden in Rückenlage positioniert. Der Kopf wurde in der Kopfspule durch ein Vakuumkissen fixiert, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Zur Positionierung der Spule im Magnetresonanztomographen diente ein projiziertes Fadenkreuz, das auf die Mitte von Spule und Nasenwurzel eingestellt wurde.

#### 4.2.4 Paradigma und Kontrolle

In dieser Studie wurden zwei verschiedene Bewegungsarten untersucht, nämlich sequentielle Bewegungen der Finger D2-D5 auf einer Tastatur zum einen mit maximalem Druck und zum anderen mit maximaler Frequenz der Bewegungen. Für jede Hand wurde jeweils getrennt ein Meßdurchgang mit maximalem Druck bzw. maximaler Frequenz durchgeführt. Jeder Meßdurchgang dauerte 3 Minuten. Während dieser Meßzeit sollten die Finger 2-5 beider Hände auf einer Tastatur liegen, die zur Aufzeichnung von Kraft, Frequenz und Reihenfolge der Fingerbewegungen konstruiert wurde (Abb. 4.2-2). Diese Klaviatur bestand aus 8 Tasten, jeweils 4 Tasten für die Finger 2-5 jeder Hand, wobei der Daumen als Widerlager dem Gerät angelegt wurde. Die Plexiglastasten waren über wassergefüllte Plastikschläuche mit Druckaufnehmern außerhalb des abgeschirmten Tomographen-Raumes verbunden. Die Druckaufnehmer wurden vor Beginn der Untersuchung mittels einer Eichkurve kalibriert und ihre Signale während der Untersuchung auf einem PC aufgezeichnet.



*Abb. 4.2-2: Tastatur mit jeweils vier Tasten für die Finger 2-5 der rechten und linken Hand. Die Tasten waren über wassergefüllte Schläuche mit Druckaufnehmern außerhalb des abgeschirmten MR-Raumes verbunden.*

In den ersten 30 Sekunden (Ruhebedingung) jedes Meßdurchganges sollten die Finger beider Hände auf der Tastatur ruhen; in den nächsten 30 Sekunden (Aktivierungsphase) sollten die Finger einer Hand sequentiell von medial nach lateral die Tasten anschlagen. Dieser Zyklus wurde während eines Meßdurchgangs noch zweimal wiederholt.

Die Probanden waren angehalten, ständig mit den Fingern beider Hände, sowohl der aktiven als auch der ruhenden Hand, während der funktionellen Meßreihe die Tastatur zu berühren. Auf diese Weise konnten die Willkürbewegungen der aktiven Hand, aber auch unwillkürliche Bewegungen der ruhenden Hand dokumentiert werden.

#### **4.2.5 Aufgabenmitteilung**

Beginn und Ende der Aktivierungsphasen wurden den Probanden durch kurze Anweisungen über Lautsprecher mitgeteilt. Gleichzeitig markierte ein Lichtsignal (Löschen des Raumlichts) die Aktivierungsphasen.

Um eventuelle Einflüsse durch diese Signale auf die Hirnaktivierungen im Bereich des motorischen Kortex auszuschließen, wurden Kontrollmessungen unter gleichen Versuchsbedingungen, jedoch mit während des gesamten Meßdurchgangs ruhenden Fingern durchgeführt.

# 5 Auswertetechnik

---

Im letzten Kapitel wurde beschrieben, wie die Schnittbildserien der apikalen Gehirnregionen gewonnen wurden. Ziel dieser Arbeit war die Darstellung und Qualifizierung der kortikalen Areale, die unter Stimulation im Sinne unseres motorischen Paradigmas aktiviert wurden. Mit dem bloßen Auge lassen sich auf den Schnittbildserien jedoch keine Aktivierungen erkennen – sie zeigen sich dem Betrachter erst durch eine umfangreiche Nachverarbeitung. Denn einerseits unterscheiden sich die Aufnahmen in Ruhe von denen unter Stimulation nur geringfügig – der BOLD-Effekt trägt weniger als 10% zum Signal bei – und andererseits weisen sie individuelle Schwankungen durch Rauschen auf (50).

Prinzipiell stehen verschiedene Verfahren zur Signalanalyse zur Verfügung: Etablierte statistische Verfahren wie t-Test und z-Score bzw. die Korrelationsanalyse, die in dieser Arbeit verwendet wurde.

## 5.1 Korrelationsanalyse

Um den Zusammenhang in Art und Intensität zwischen der Stimulusfunktion einerseits und den Zeitreihen der Signalintensitätswerte andererseits aufzuzeigen, kann als statistische Kenngröße der Korrelationskoeffizient verwendet werden (3). Hierbei wird anhand vorausgegangener Experimente und theoretischer Überlegungen eine Stimulusfunktion als eine ideale Funktionskurve der Signalintensitäten aufgestellt. Der Korrelationskoeffizient zwischen dieser Idealkurve und der gemessenen Signalintensitätskurve (SI-Kurve) in einem Bildpunkt gibt den Grad der Übereinstimmung an (Abb.5.1-1). Im Folgenden verwenden wir die Begriffe „Signalintensitätskurve“ und „Bildpunktzeitreihe“ als Synonyme.

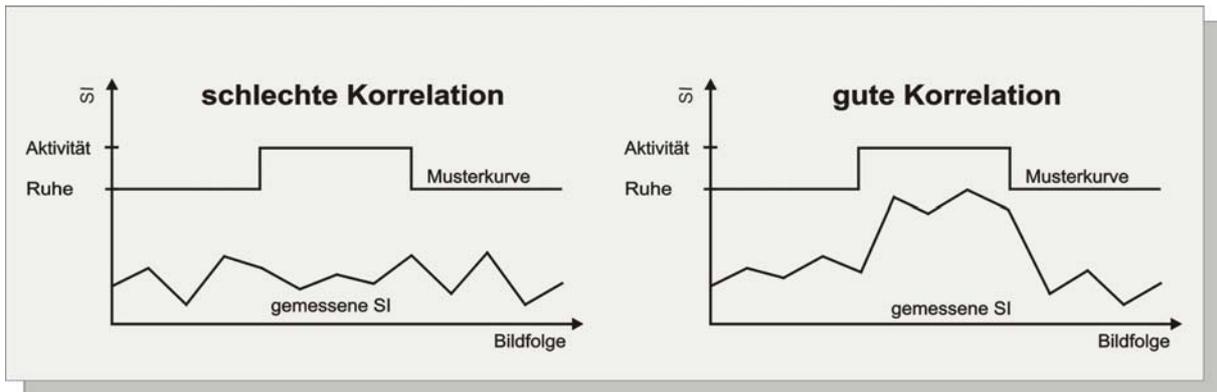


Abbildung 5.1-1: Korrelation zweier Funktionen. Im ersten Fall sind die Funktionen niedrig korreliert, d.h. die Änderung der Funktionswerte weist keinen Zusammenhang auf. Bei guter Korrelation ist der Zusammenhang deutlich: Beide Funktionen unterliegen einer gleichsinnigen Änderung der Funktionswerte.

So entsteht ein zweidimensionales Bild, in dem jedes Pixel durch seinen Korrelationskoeffizienten von SI-Verlauf und vorgegebener Stimulusfunktion repräsentiert ist. Die in dieser Arbeit benutzte Musterkurve zeigt die Abbildung 5.1-2. Anhand von Voruntersuchungen wurde eine Verschiebung der Musterkurve zum Stimulus um 3 Sekunden (eine Bildakquisition) eingeführt, um die Verzögerung der hämodynamischen Antwort zu berücksichtigen.

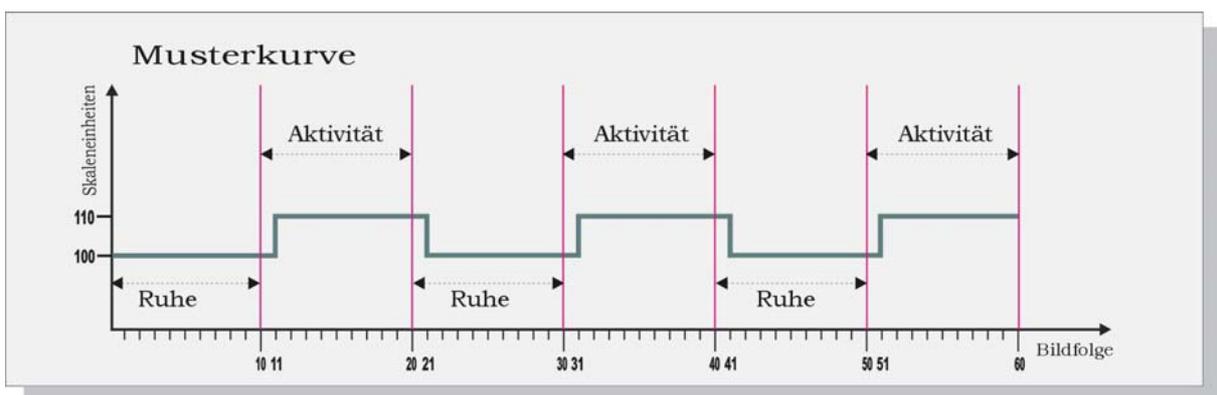


Abbildung 5.1-2: Musterkurve zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten

Der Korrelationskoeffizient errechnet sich aus der SI-Kurve eines Bildpunktes  $f(x,y,i)$  mit den räumlichen Koordinaten  $x$  und  $y$  im Vergleich zur Musterkurve  $r(i)$  an der Stelle  $i$ . Dabei ist  $i$  der Index für die laufende Bildnummer zwischen 1 und der Gesamtzahl der Bilder  $n$ .

Zur Berechnung müssen zunächst die Mittelwerte  $\mu$  der Funktionen  $f(x,y,i)$  und  $r(i)$  gebildet werden, dann ergibt sich der Korrelationskoeffizient  $c(x,y)$  wie folgt:

$$\mu_f(x,y) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(x,y,i)$$

$$\mu_r = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r(i)$$

$$c(x,y) = \frac{\sum_{i=1}^n [f(x,y,i) - \mu_f(x,y)] \cdot [r(i) - \mu_r]}{\sqrt{\sum_{i=1}^n [f(x,y,i) - \mu_f(x,y)]^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n [r(i) - \mu_r]^2}}$$

Der Korrelationskoeffizient ist eine dimensionslose Größe. Durch ihn kann nicht auf die Amplitude des SI-Anstieges zurückgeschlossen werden.

## 5.2 Neuronale Netze

In den Abschnitten 5.2.1 bis 5.2.3 werden kurz einige elementare Grundlagen der Neuroinformatik skizziert. Der in dieser Arbeit für die fMRT-Analyse verwendete spezielle Algorithmus wird in Abschnitt 5.2.4 erläutert.

### 5.2.1 Das biologische Modell in der Neuroinformatik

Im Verlauf der Evolution entwickelte sich ein Zelltyp, dessen Wesensmerkmale Erregbarkeit und Leitfähigkeit waren: Die Neuronen. Jedes Neuron kann eintreffende Signale empfangen, verarbeiten und ein eigenes Signal erzeugen. Der komplexe Aufbau des einzelnen Neurons ist in Abbildung 5.2-1 dargestellt.

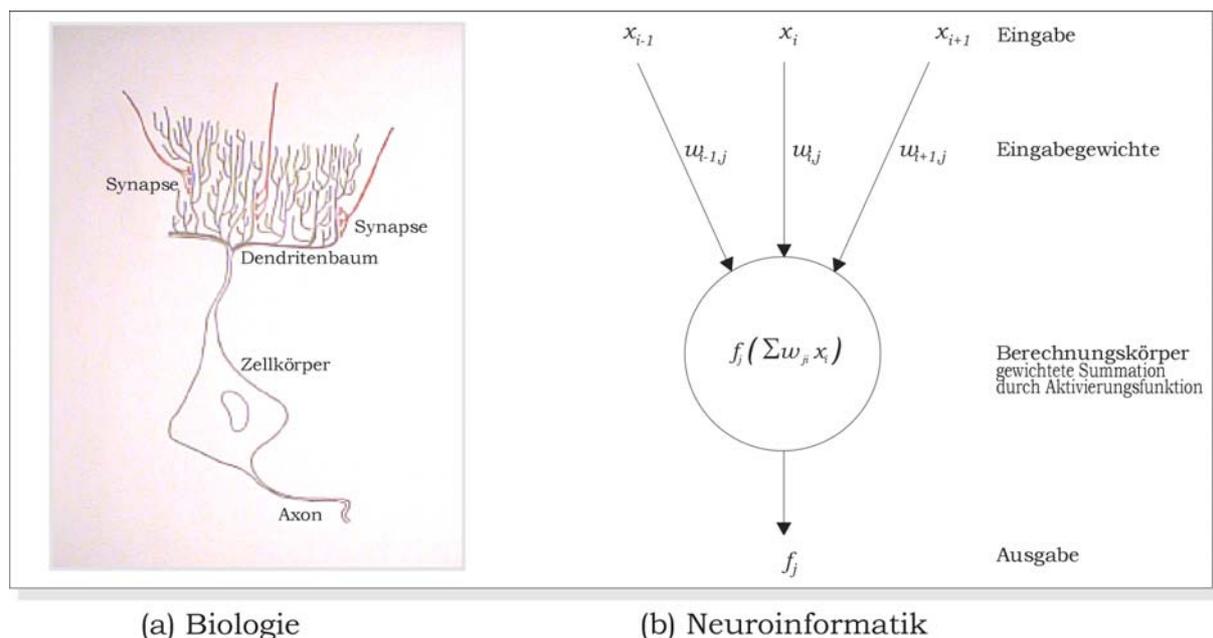


Abbildung 5.2-1: Struktur eines biologischen Neurons und daraus abgeleitetes Modell in der Neuroinformatik (modifiziert nach Wismüller (61))

Ein Neuron besitzt weite, baumartige Verzweigungen, die sogenannten Dendriten, und einen langen Fortsatz, das Axon. Sowohl an den Dendriten als auch am Zellkörper des Neurons enden die Axone anderer Neuronen mit synaptischen Endknöpfchen.

Über die Axone anderer Neuronen werden jedem Neuron seine Eingangssignale zugeleitet. Zu einer durchschnittlichen Nervenzelle der

menschlichen Großhirnrinde laufen Signale von 1.000 bis 10.000 Axonen ein. Dabei handelt es sich um Aktionspotentiale, die allesamt gleich aussehen und die ihre Information durch Vorhandensein oder Abwesenheit übertragen. Am Ende eines Axons befindet sich die Synapse, eine biochemischen Verbindungsstelle. Diese Verbindung kann gut oder weniger gut sein, beides ist für das Funktionieren von Nervensystemen entscheidend, und dementsprechend wird das von einem anderen Neuron kommende Signal mit einer bestimmten Stärke über die Synapse übertragen.

Mathematisch läßt sich das eingehende Signal, das als Input bezeichnet wird, durch eine Zahl beschreiben, im einfachsten Fall 1 oder 0, also Signal vorhanden oder nicht vorhanden. Die Stärke der synaptischen Übertragung kann durch eine Zahl zwischen  $-1$  und  $1$  symbolisiert werden, mit der der Input multipliziert wird. Der Input wird also durch die Synapsenverbindungsstärke gewichtet, weshalb man vom Synapsengewicht spricht. Ist das Synapsengewicht gleich  $1$ , wird der Input vollständig übertragen und das Neuron wird aktiviert; bei Werten zwischen  $0$  und  $1$  wird er entsprechend abgeschwächt. Ein Synapsengewicht von  $0$  bedeutet keinen Effekt des Inputs und ein negatives Synapsengewicht entspricht einer Hemmung. Die einlaufenden, gewichteten Aktionspotentiale führen beim Neuron zu einer mehr oder weniger starken Erregung. Überschreitet die Erregung einen bestimmten Wert, dann sendet das Neuron seinerseits ein Aktionspotential aus. Mathematisch gesprochen bildet das Neuron die Summe der gewichteten Eingangssignale und vergleicht diese Summe mit einem Schwellwert. Ist der gewichtete Input größer als der Schwellwert, feuert das Neuron, ist er kleiner, geschieht nichts. Dies ist ein Beispiel für eine sogenannte „Aktivierungsfunktion“, die den Zusammenhang zwischen der Erregung eines Neurons und seinem Output beschreibt.

Durch die Inputstärken, die Synapsengewichte und die Aktivierungsfunktion läßt sich die Funktion eines Neurons beschreiben.

Diese Merkmale charakterisieren auch die in der Neuroinformatik verwendeten Zellen eines künstlichen neuronalen Netzes. Entsprechend dem biologischen Vorbild bestehen sie aus den drei Komponenten

- gerichtete, gewichtete Eingabeleitungen (entsprechen den Dendriten)

- Berechnungskörper (entspricht dem Soma)
- Ausgabeleitung (entspricht dem Axon)

In der Abbildung 5.2-1 b ist die Struktur eines typischen abstrakten Neurons zu sehen. Die Eingangssignale  $x_i$  werden über Inputverbindungen gewichtet und im Berechnungskörper aufaddiert. Das Resultat entspricht dem Argument der Aktivierungsfunktion  $f_j$  und wird über die Ausgabeleitung weitergegeben.

Solche abstrakten Einzelneuronen können auf vielfältige Weise zu künstlichen neuronalen Netzwerken mit unterschiedlichen Eigenschaften verknüpft werden.

### **5.2.2 Mustererkennung durch ein einfaches Netzwerk**

Als einfaches Beispiel sei in Anlehnung an Spitzer (58) eine simple Lernaufgabe diskutiert.

Lebewesen müssen zum Überleben ständig komplexe Muster erkennen und auf sie angemessen reagieren. Die Sinneszellen liefern den uninterpretierten Input in Form von Aktionspotentialen – wie aber entwickelt ein Organismus aus diesem Strom von Nullen und Einsen eine sinnvolle Reaktion auf die Außenwelt? Wenn z.B. Lichtstrahlen auf Neuronen der Netzhaut des Auges fallen, dann werden über Zwischenschichten raum-zeitliche Muster elektrischer Aktivität an das Gehirn weitergeleitet. Wie aus diesen Mustern die Bedeutung von z.B. „hier ein Freund, dem ich die Hand geben möchte“ oder „dort Nahrung, aber dahinter vielleicht ein Feind“ oder aber „da ein Auto, das genau auf mich zukommt“ entsteht, soll anhand eines einfachen Beispiels skizziert werden. Die drei genannten Fälle erfordern jeweils eine ganz bestimmte Reaktion, die von der schnellen Erkennung der Muster, die die Sinneszellen liefern, abhängig sind.

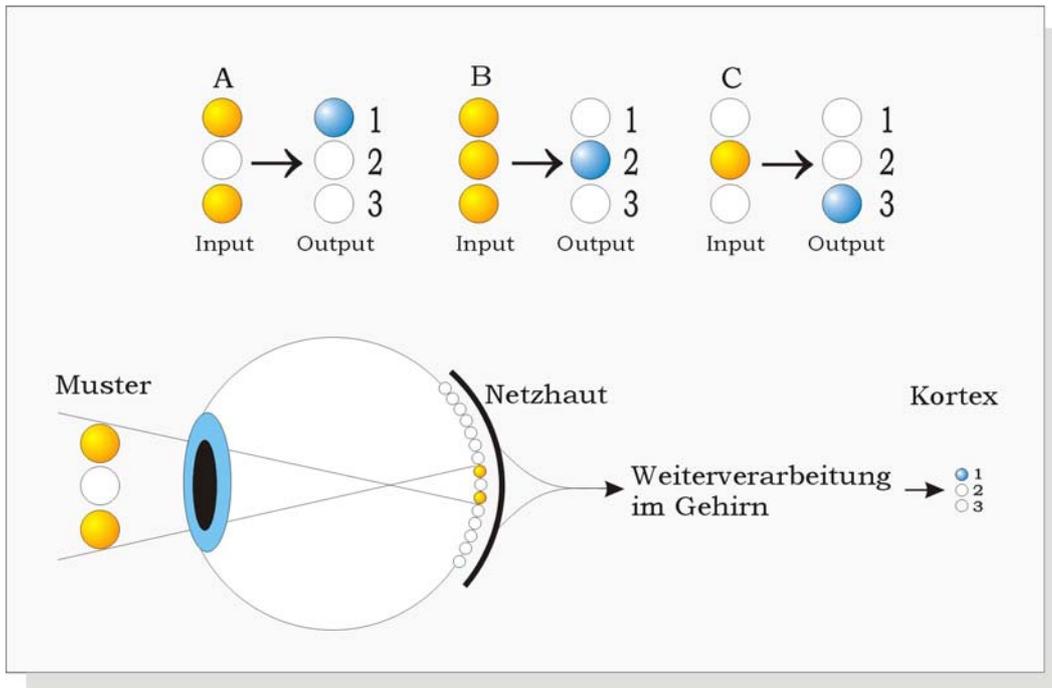


Abbildung 5.2-2: Gewünschte Funktion, die das Nervensystem leisten soll. Die Muster sollen jeweils erkannt werden, d.h. wenn Muster A auf die Retina fällt, soll Outputneuron 1 aktiviert werden, wenn Muster B auf die Retina fällt, Outputneuron 2, und entsprechend Outputneuron 3 bei Muster C (modifiziert nach Spitzer (58)).

Geht man von der einfachen Situation aus, die Netzhaut bestehe aus nur 3 Sinneszellen, dann stellen sie die Inputneuronen des Netzwerkes dar. Weiterhin gebe es drei verschiedene Muster, auf die das Individuum jeweils angemessen reagieren muß. Beim Sehen dieser Muster A, B und C werden diese auf der Netzhaut abgebildet und von den Inputneuronen Aktionspotentiale gebildet. Außerdem nehmen wir an, es gebe drei Outputneuronen, die jeweils ein anderes Verhalten des Individuums auslösen, z.B. Zubewegen auf das Muster, Aufessen und Flucht. Das Nervensystem muß in der Lage sein, Eingangsmuster in ein sinnvolles Verhaltensmuster umzusetzen (Abb. 5.2-2).

Neuronale Netzwerke erbringen solche Mustererkennungsleistungen sehr schnell und sicher, was am Beispiel des einfachen Netzwerkes kurz veranschaulicht werden soll (Abb.5.2-3).

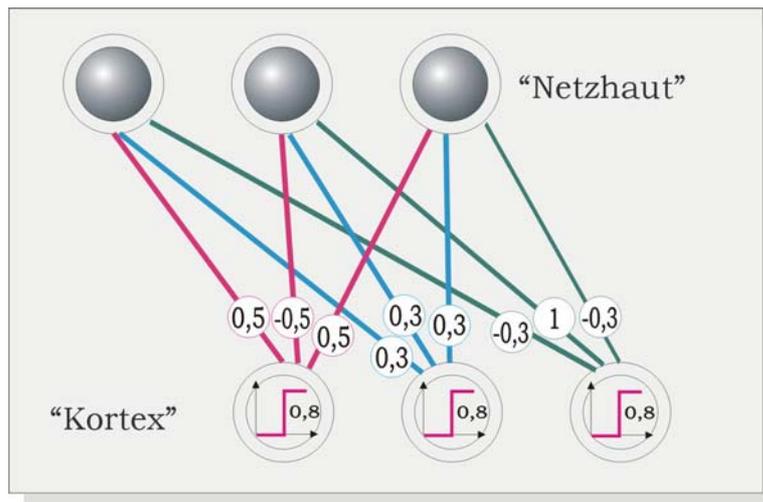


Abbildung 5.2-3: Ein sehr einfaches neuronales Netzwerk, das die in Abb. 5.2-2 dargestellten Muster erkennt, d.h. eine Zuordnung von Eingangsmustern zu Ausgangsmustern leistet. Es reduziert die biologischen Verhältnisse auf ein Minimum und verdeutlicht so die Prinzipien der Verarbeitung.

Im Netzwerk ist jedes Neuron der Inputschicht mit jedem Neuron der Outputschicht verbunden. Darüberhinaus sollen alle Outputneuronen eine Aktivierungsschwelle von 0,8 aufweisen, das heißt die Outputneuronen werden dann aktiv und veranlassen das Individuum zu entsprechendem Verhalten, wenn der gewichtete Input größer als diese Schwelle ist.

Entscheidend für das Funktionieren des Modellnetzwerkes ist die Stärke der synaptischen Verbindungen zwischen Input- und Outputschicht.

Bei der Wahrnehmung von Muster A werden das obere und das untere Neuron gereizt, das mittlere nicht. Über die Verbindungen erhalten nun alle Outputneuronen diesen Input, jedoch gewichtet jedes Neuron diesen Input anders entsprechend den Synapsenstärken: Das obere Neuron der Outputschicht erhält über seine Synapse (Stärke 0,5) mit dem oberen Neuron der Inputschicht den Input 1. Der gewichtete Input beträgt damit  $1 \times 0,5 = 0,5$ . Der Input über die beiden anderen Synapsen ergibt sich entsprechend als  $0 \times -0,5 = 0$  und als  $1 \times 0,5 = 0,5$ . Die Summe des gewichteten Input beträgt also 1. Der Wert liegt über der Aktivierungsschwelle des Neurons von 0,8, demnach wird das Neuron aktiv. Der entsprechend gewichtete Input des mittleren Neurons beträgt 0,6, der des unteren Neurons  $-0,6$ , d. h. beide Neuronen sind nicht aktiv.

Besteht der Input aus Muster A, ist somit in der Outputschicht nur das obere Neuron aktiv. Damit ist Muster A das richtige Verhaltensmuster zugeordnet.

Bei Muster B beträgt der gewichtete Input des oberen Outputneurons 0,5, der des unteren 0,4, und nur beim mittleren Neuron liegt der Wert mit 0,9 über der Aktivierungsschwelle.

Auch Muster C wird richtig erkannt, denn die gewichteten Eingangssignale des oberen, mittleren und unteren Outputneurons betragen  $-0,5$ ,  $0,3$  und  $1$ , also wird nur das untere Neuron bei Aktivierung der Inputschicht durch Muster C aktiv.

### **5.2.3 Lernen**

Aus dem Beispiel wird ersichtlich, daß von der richtigen Einstellung der Synapsenstärken oder, mathematisch formuliert, der Gewichte das Funktionieren des Nervensystems entscheidend abhängt. Im Jahr 1949 stellte der kanadische Neurophysiologe Donald Hebb eine einfache Regel für die Funktionsweise von Nervenzellen auf. Die Regel bezieht sich darauf, wie Synapsen unter physiologischen Bedingungen modifiziert werden können, oder um einen anderen Begriff einzuführen, wie Lernen an Synapsen möglich ist:

„Sofern ein Axon der Zelle A einer Zelle B nahe genug ist, um sie immer wieder zu erregen bzw. dafür zu sorgen, daß sie feuert, findet ein Wachstumsprozeß oder eine metabolische Veränderung in einer der beiden Zellen oder in beiden statt, so daß die Effektivität der Zelle A, die Zelle B zu erregen, gesteigert wird“ (22).

Die Hebbsche Lernregel besagt somit, daß immer dann, wenn zwei miteinander verbundene Neuronen gleichzeitig aktiv sind, die Verbindungen zwischen ihnen stärker wird. Offensichtlich sollte dies an der Synapse zwischen beiden Neuronen geschehen. Vierundzwanzig Jahre nach Hebbs Vermutung wurde ein neurophysiologischer Vorgang entdeckt, der genau das leistet, was Hebb annahm: Die Langzeitpotenzierung (7).

Netzwerke werden trainiert, indem man ihnen immer wieder die Beispiele der zu lernenden Input-Output-Beziehung darbietet, dann den Input verarbeiten

läßt, die Abweichung des Resultats der Verarbeitung mit dem gewünschten Resultat feststellt und danach die Synapsengewichte so ändert, daß sich der Output dem gewünschten Output annähert. Dies macht man bei Computersimulationen Hunderte oder Tausende Male. Resultat dieser Prozedur ist ein Netzwerk mit Synapsengewichten, die bei jedem Inputmuster das gewünschte Ausgangsmuster produzieren.

Dieses sogenannte „überwachte“ Lernen muß langsam vonstatten gehen, damit nicht nur einzelnes gelernt wird, sondern allgemeine Strukturen des Input gelernt werden. Dies steht in gewissem Widerspruch zum Evolutionsdruck für jeden Organismus, so rasch wie möglich zu lernen. Die Lösung dieses Problems besteht darin, zunächst rasch zu lernen und dann immer langsamer. Auf diese Weise werden relevante Umweltparameter rasch und exakt gelernt. In simulierten Netzwerken wird die Geschwindigkeit des Lernens durch einen Zahlenwert, die Lernkonstante, festgelegt. Es gibt Hinweise darauf, daß die Lernkonstante beim Menschen im Laufe des Lebens abnimmt (58, S.68).

Vom „überwachten“ Lernen ist das „unüberwachte“ Lernen zu unterscheiden, bei dem kein vorgegebener Output vorhanden ist. Ziel ist hierbei die explorative Analyse des Inputs, z.B. die Unterteilung in Gruppen ähnlicher Eingabedaten (sogenannte „Cluster“).

#### **5.2.4 Vektorquantisierung (VQ)**

Der vorliegenden Arbeit liegt die Frage zugrunde, inwieweit in den erzeugten fMRI-Zeitreihen Muster erkennbar sind, die für einzelne aktivierte Areale des Kortex charakteristisch sind.

Zu diesem Zweck wurde ein neuronales Netzwerk angewendet, das aus der Menge aller Bildpunktzeitreihen eine kleine Menge prototypischer Signalverläufe erzeugen konnte, die alle Bildpunktzeitreihen geeignet repräsentieren.

Die Menge der Bildpunktzeitreihen umfaßte 128 x 128 Elemente, die auf 9 Prototypen, die sogenannten Codebookvektoren abgebildet wurden.

Jedes Element  $\vec{x}_i$  der Menge aller Bildpunktzeitreihen bestand aus einem Vektor der Dimension 60.

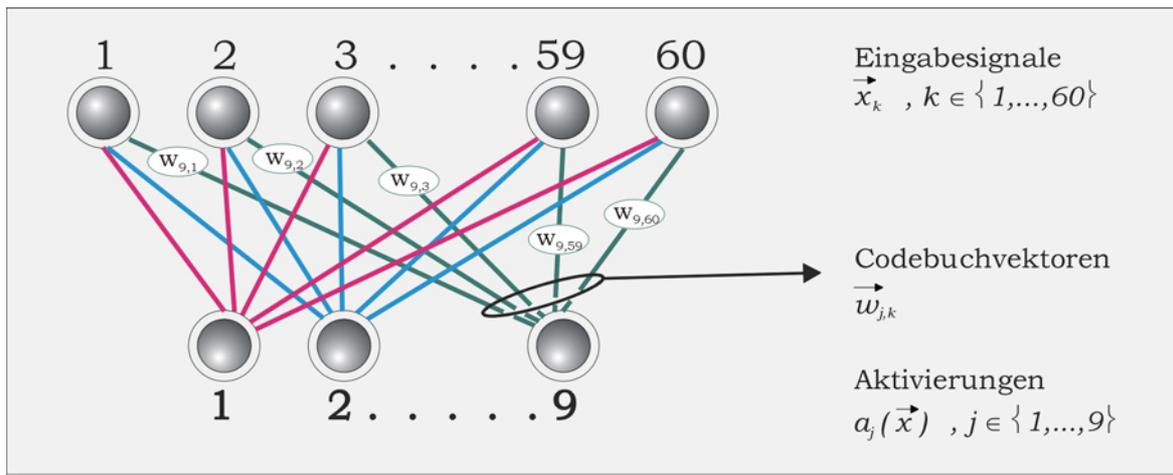


Abbildung 5.2-4: Die Abbildung zeigt schematisch ein zweischichtiges neuronales Netz, welches nach erfolgter Vektorquantisierung ein Eingangssignal  $\vec{x}$  durch die Aktivierungen  $a_j(\vec{x})$  der Codebuchvektoren  $\vec{w}_j$  repräsentiert.

Somit hatte unser künstliches neuronales Netzwerk 60 Inputneuronen und 9 Outputneuronen. Dabei entsprechen die sogenannten „Codebuchvektoren“ den Synapsengewichten an einem Outputneuron (Abb. 5.2-4).

Das Problem, einen Datensatz  $X = \{\vec{x}_i \in \mathfrak{R}^n \mid i \in \{1, \dots, D\}\}$  durch eine Menge  $C$  von Codebuchvektoren  $\vec{w}_j$  mit  $C = \{\vec{w}_j \in \mathfrak{R}^n \mid j \in \{1, \dots, N\}\}$  zu charakterisieren, wird als das Problem der Vektorquantisierung bezeichnet.

Hierbei soll das Codebuch  $C$  die Wahrscheinlichkeitsdichte

$$f: \mathfrak{R}^n \rightarrow [0,1], \vec{x} \rightarrow f(\vec{x})$$

des Datensatzes  $X$  geeignet repräsentieren, wobei die Anzahl  $N$  der Codebuchvektoren wesentlich kleiner als die Anzahl der Datenpunkte  $D$  sein soll. Bei der Vektorquantisierung wird unterschieden zwischen dem sogenannten „hard clustering“, wobei jeder Datenpunkt  $x$  genau einem Codebuchvektor zugeordnet wird, und dem „soft clustering“, bei dem ein Datenpunkt  $\vec{x}$  durch mehrere Codebuchvektoren  $\vec{w}_j$  repräsentiert wird.

Der Prozeß der VQ läßt sich allgemein als iterativer Lernvorgang charakterisieren. Zunächst wird die Anzahl  $N$  der Codebuchvektoren  $\vec{w}_j$  festgelegt und diese initialisiert. Im Verlauf der Vektorquantisierung wird

dem Netzwerk jeweils zufällig ein Datenpunkt  $\bar{x}$  präsentiert und alle Codebuchvektoren nach der allgemeinen, sequentiellen VQ-Lernregel

$$\bar{w}_j(t+1) = \bar{w}_j(t) + \varepsilon(t)\psi(t, \bar{x}, C)(\bar{x}(t) - \bar{w}_j(t)) \quad (5.1)$$

aktualisiert.  $t$  indiziert hierbei den aktuellen Lernschritt,  $\varepsilon$  steht für einen frei wählbaren Lernparameter und  $\psi$  bezeichnet die sogenannte Kooperationsfunktion.

Eine einfache Methode für das hard clustering bietet beispielsweise das VQ-Verfahren von Y. Linde, A. Buzo und R. Gray [39]. Hierbei wählt  $\psi$  in jedem Lernschritt genau einen zu aktualisierenden Codebuchvektor  $\bar{w}_i$  gemäß

$$\psi(t, \bar{x}, C) = \delta_{i(\bar{x}), j} \quad (5.2)$$

aus, wobei  $i(\bar{x})$  durch den minimalen Abstand

$$\|\bar{x} - \bar{w}_i\| = \min_j \|\bar{x} - \bar{w}_j\|$$

definiert wird. Da jeweils nur genau ein Codebuchvektor an jedem Lernschritt teilnimmt, spricht man auch von einer „winner-takes-all“-Lernregel. Diese zerlegt den Merkmalsraum in Polyeder, die jeweils genau einem Codebuchvektor zugeordnet sind, siehe Abb.5.2-5.

### 5.2.5 Minimal free energy Vektorquantisierung

Die minimal free energy VQ benutzt als Kooperationsfunktion gemäß (52, 53, 13) folgende Berechnungsformel:

$$\psi(\rho(t), \bar{x}(t), C) = a_j(\bar{x}) = \frac{e^{-\frac{E_j(\bar{x}(t))}{2\rho^2(t)}}}{\sum_{i=1}^N e^{-\frac{E_i(\bar{x}(t))}{2\rho^2(t)}}} \quad (5.3)$$

Dabei werden im einfachsten Fall die Kooperationsparameter  $\rho_j$  für alle Neuronen gleich gewählt. Die Fehler  $E_j(\vec{x}(t))$  werden aus dem quadratischen euklidischen Abstand zwischen dem Datenvektor  $\vec{x}$  und dem Codebuchvektor  $\vec{w}_j$  als

$$E_j(\vec{x}(t)) = \|\vec{x}(t) - \vec{w}_j(t)\|^2$$

berechnet. Da die Aktivitäten  $a_j(\vec{x})$  normiert sind, können sie als bedingte Zuordnungswahrscheinlichkeiten  $p(j|\vec{x})$  des jeweiligen Datenpunktes  $\vec{x}$  zu den einzelnen Codebuchvektoren  $\vec{w}_j$  angesehen werden.

Damit läßt sich die sequentielle Lernregel (5.1) umformulieren:

$$\vec{w}_j(t+1) = \vec{w}_j(t) + \varepsilon(t) a_j(\vec{x}(t)) (\vec{x}(t) - \vec{w}_j(t)) + R(\rho) \quad (5.4)$$

$R(\rho)$  ist ein Rauschterm, der später erläutert wird.

Definiert man weiter den Erwartungswert  $\langle f \rangle_x$  einer Zufallsgröße  $f$

$$\langle f \rangle_x := \int_X f(\vec{x}) p(\vec{x}) d\vec{x} \quad (5.5)$$

mit der Wahrscheinlichkeitsdichte  $p(\vec{x})$  und die klassenlokalen Erwartungswerte  $\langle f \rangle_j$  zu

$$\langle f \rangle_j := \int_X f(\vec{x}) p(\vec{x}|j) d\vec{x} \quad (5.6)$$

dann können diese mit Hilfe des *Satzes von Bayes*

$$p(\vec{x}|j) = \frac{p(\vec{x}) p(j|\vec{x})}{p(j)} \quad (5.7)$$

zu

$$\langle f \rangle_j = \int_X f(\vec{x}) \frac{p(\vec{x}) p(j|\vec{x})}{p(j)} d\vec{x} = \frac{\langle a_j(\vec{x}) f \rangle_x}{\langle a_j(x) \rangle_x} \quad (5.8)$$

berechnet werden. Als mittlere Aktivität  $\langle a_j \rangle$ , das sogenannte load des Neurons  $j$ , ergibt sich

$$p(j) = \int_X p(j \cap \bar{x}) d\bar{x} = \int_X p(\bar{x}) p(j | \bar{x}) d\bar{x} = \langle a_j(\bar{x}) \rangle_X \quad (5.9).$$

Aus der Stationaritätsbedingung der Lernregel (5.4)

$$\langle a_j(\bar{x})(\bar{x} - \bar{w}_j) \rangle_X \stackrel{!}{=} 0 \quad (5.10)$$

folgt:

$$\bar{w}_j = \frac{\langle a_j(\bar{x})\bar{x} \rangle_X}{\langle a_j(\bar{x}) \rangle_X} \quad (5.11)$$

Die schrittweise Durchführung des Verfahrens (5.11) bis zur Stationarität führt zu einer unscharfen Unterteilung des Datenraums

$$\int_X p(\bar{x}) d\bar{x} = \sum_j \int_X p(\bar{x}) p(j | \bar{x}) d\bar{x}. \quad (5.12)$$

Dabei repräsentieren die Codebuchvektoren  $\bar{w}_j$  gemäß (5.8) die klassenlokalen Mittel  $\langle \bar{x} \rangle_j$  der Datenverteilung.

Der Kooperationsparameter  $\rho$  kann analog zu Systemen der statistischen Physik als „Temperatur“ des Systems angesehen werden (53). Diese Temperatur gilt es, während des Lernprozesses iterativ zu verringern, zum Beispiel entsprechend einer exponentiellen Abkühlungsstrategie:

$$\rho(t) = \rho(0) \left( \frac{\rho(t_{\max})}{\rho(0)} \right)^{\frac{t}{t_{\max}}}, t \in [0, t_{\max}] \quad (5.13)$$

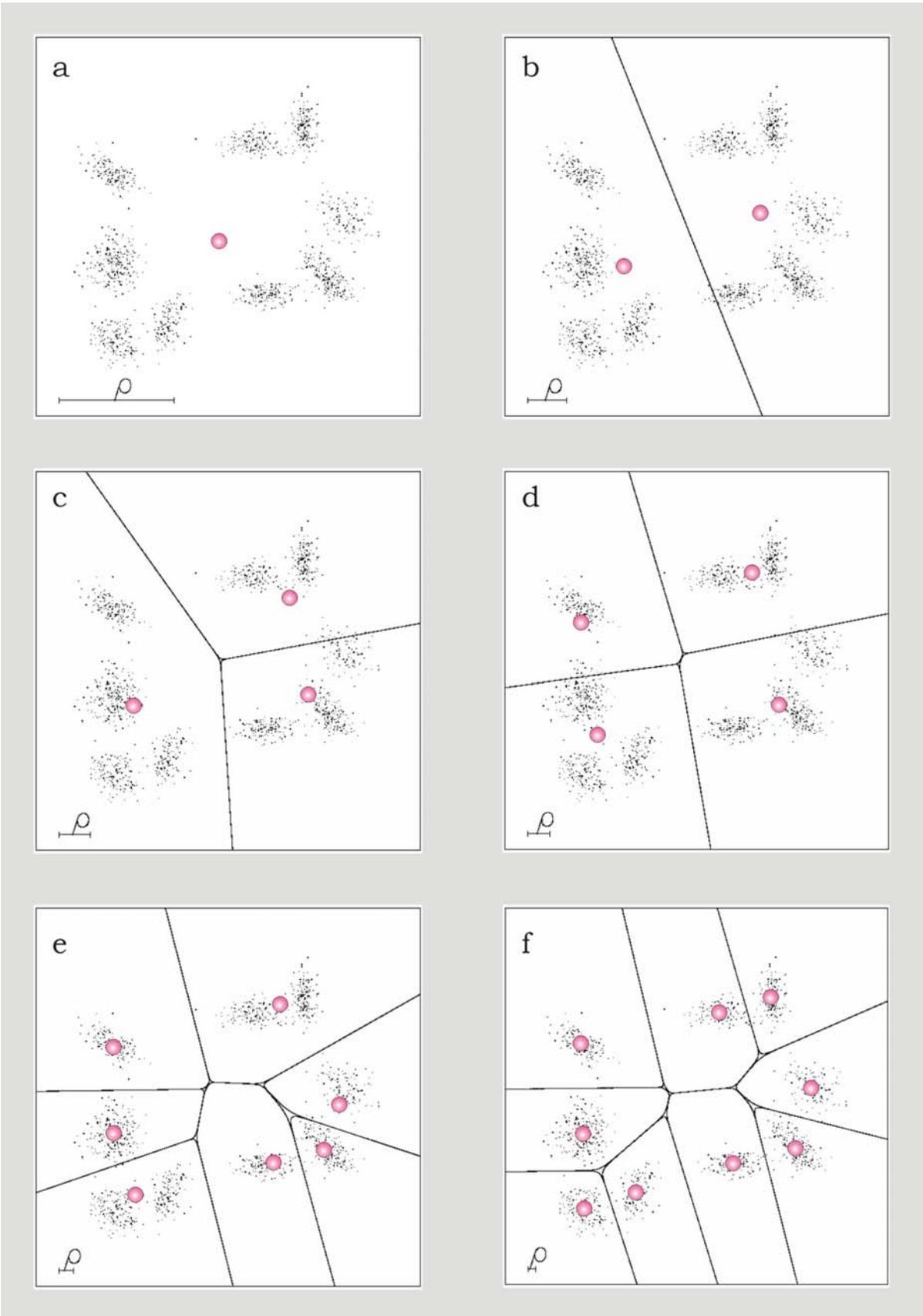


Abbildung 5.2-5: Beispiel für eine **minimal free energy Vektorquantisierung** (modifiziert nach Kloppenburg (31)). Zunächst liegen alle Codebuchvektoren im Schwerpunkt der gesamten Datenverteilung. Mit abnehmendem  $\rho$  bewegen sie sich in die lokalen Schwerpunkte der Datenverteilung und unterteilen den Datensatz so in immer feinere Klassen.

Man kann den Parameter  $\rho$  als „Auflösung“ betrachten, mit dem das neuronale Netz die Datenverteilung  $X$  sieht. Er wird während der Iteration nach Gleichung (5.4) schrittweise logarithmisch verringert. In  $X$  werden dadurch immer feinere Strukturen gesehen, bis für  $\rho \rightarrow 0$  die maximale „Sehschärfe“ erreicht wird. Während das Codebuch bei abnehmendem  $\rho$  umstrukturiert wird, ereignen sich Phasenübergänge, durch die nahe beieinanderliegende Codebuchvektoren in Ballungsgebieten, sogenannten „Clustern“, getrennt werden. Daher wird die Vektorquantisierung mit Hilfe der Minimal-free-energy-VQ auch als *Clustering-Verfahren* bezeichnet. Die Abbildung 5.2-5 zeigt den Vorgang der Vektorquantisierung am Beispiel einer Datenverteilung, die aus mehreren Gaußhaufen besteht.

Einige Codebuchvektoren haben zwischen den Phasenübergängen exakt den gleichen Wert, was als Entartung bezeichnet wird. Das ist aber nicht erwünscht, weil die betreffenden Codebuchvektoren dann in jedem Lernschritt exakt gleich verändert würden und ein Phasenübergang dadurch nicht zustande käme. Um die Übereinstimmung zu verhindern, wurde der in Gleichung (5.4) eingeführte Rauschterm  $R(\rho)$  benutzt. Er kann etwa als eine normalverteilte Zufallszahl gewählt werden, deren Streuung proportional zu  $\rho$  ist. Die Proportionalitätskonstante liegt im Bereich  $[10^{-3}, 10^{-2}]$ .

Aus der Beziehung in (5.11) ergibt sich das Verfahren der minimal free energy VQ: Die Werte der Codebuchvektoren  $\bar{w}_j$ , d.h. die Gewichte zwischen Input- und Outputneuronen, errechnen sich aus den Aktivitäten  $a_j(\bar{x})$ . Die Gewichtsrechnung wird solange iterativ fortgesetzt, bis für die  $\bar{w}_j$  Konvergenz erreicht ist (1). Dieses Verfahren wird in der vorliegenden Arbeit verwendet.

## **5.3 Eigener kombinierter Ansatz**

In der vorliegenden Arbeit wurden beide Verfahren miteinander kombiniert: Zunächst erfolgte eine Korrelationsanalyse der Daten. Alle Pixel, die einen bestimmten Schwellwert überschritten, wurden dann der minimal free energy Vektorquantisierung zugeführt. Dies ist eine effektive Methode zur Datenreduktion, wie sie auch in der Literatur vorgeschlagen wurde (20).

### **5.3.1 Korrektur von Bewegungsartefakten**

Die Gewinnung der funktionellen Bilddaten erfolgte über einen Zeitraum bis zu einer Stunde. Deswegen mußte besonders auf Artefakte geachtet werden, die durch Bewegungen des Kopfes während der Messungen entstehen. Wichtig war dabei die entsprechende Lagerung und Fixierung wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben. Durch die Berechnung von Subtraktionsbildern unmittelbar im Anschluß an die Bildakquisition war eine ad-hoc-Kontrolle über das Ausmaß von Bewegungsartefakten möglich, so daß einzelne Messungen wiederholt werden konnten.

Zur genauen Analyse der Kopfmitbewegungen während der Meßzyklen wurden die Parameter Translation und Rotation bestimmt. Dazu diente das Programm AIR (AIR 2.0; R.P. Woods, Los Angeles, Californien, USA), das den sog. Woods-Algorithmus benutzt (64). Hierbei wird jedes Bild einer Schichtposition mit dem mittleren Bild der Meßserie verglichen. Das Programm reduziert die beiden zu vergleichenden Bilder auf Areale mit ähnlicher Helligkeitsverteilung und beschreibt deren Umrisse. Durch Vergleich dieser Areale in beiden Bildern werden die Verschiebungs- und Drehungsvektoren generiert.

Mit Hilfe dieser Parameter erfolgte ein „Realignment“ der Einzelbilder zur Bewegungskorrektur. Da bei diesem Vorgang jeweils die oberste und unterste Schicht abgeschnitten wurde, standen für die weitere Verarbeitung pro Datensatz 8 bewegungskorrigierte Schichten zur Verfügung.

Um für eine spätere statistische Auswertung möglichst artefaktfreie Aufnahmen zu erhalten, wurde die technische Qualität der Aufnahmen nach

einem kombinierten Score bewertet. Hierfür wurden die Parameter Translation (Verschiebung in x-, y- und z-Richtung) sowie die Rotation in den 3 Raumrichtungen berechnet.

Bei einer Voxelgröße von 1,88 x 1,88 x 3 mm (x,y,z) wurden Verschiebungen in jeweils eine Richtung um weniger als 0,5 Pixel mit einem Score von 0 bewertet, zwischen 0,5 und 1 Pixel mit einem Score von 1 und größer 1 Pixel mit einem Score von 2.

Die Rotation wurde mit 0 klassifiziert bei Abweichungen in einer Raumrichtung kleiner 0,5 Grad, mit 1 bei Abweichung zwischen 0,5 Grad und 1 Grad, und mit 2 bei Abweichung größer 1 Grad.

Darüberhinaus wurde die Stetigkeit von Translation und Rotation im Zeitverlauf anhand der erzeugten Kurvenverläufe ermittelt.

Schließlich wurde jeder Datensatz nach Anwendung des AIR-Korrekturprogramms visuell von 2 unabhängigen Beobachtern hinsichtlich der Ausprägung von nicht eliminierten Bewegungsartefakten beurteilt (siehe Tab. 5.3-1). Bei Abweichungen wurde ein dritter Beobachter hinzugezogen und im Konsens entschieden.

	0	1	2
Translation	< 0,5 Pixel	0,5 – 1 Pixel	> 1 Pixel
Rotation	< 0,5 Grad	0,5 – 1 Grad	> 1 Grad
Kurvenverlauf	stetig	stetig mit 1 Zacke	mehrere Zacken
Visueller Aspekt	Keine Bewegungsartefakte	Geringe Bewegungsartefakte	Starke Bewegungsartefakte

*Tabelle 5.3-1: Punktescore zur Klassifizierung der Datensätze gemäß ihrer Qualität*

Anhand dieses Punktescores wurden Qualitätsklassen berechnet: Als Klasse 1 mit guter technischer Qualität wurden Datensätze mit einem Gesamtscore von 0 – 1 eingestuft (Abbildung 5.3-1).

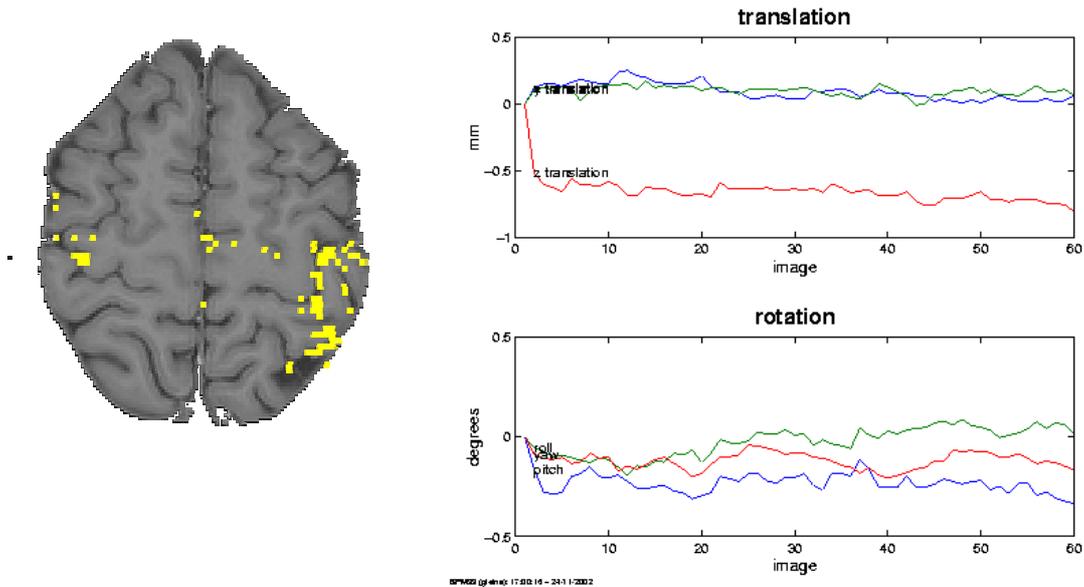


Abbildung 5.3-1: Beispiel für einen Datensatz mit minimalem Bewegungseinfluß (Datensatz Nr.3 AG Druck rechts)

In Klasse 2 wurden Untersuchungen mit einem Score von 2 – 3 zusammengefaßt, die nur geringgradig durch Bewegungsartefakte beeinträchtigt waren (Abbildung 5.3-2).

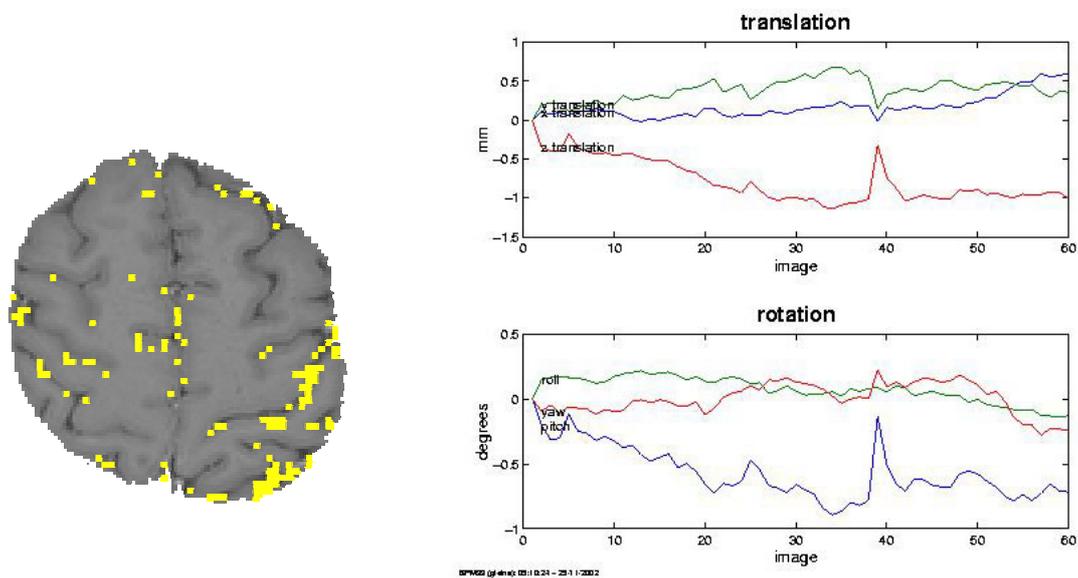


Abbildung 5.3-2: Beispiel für einen Datensatz mit mäßigem Bewegungseinfluß (Datensatz Nr.25 SR Frequenz rechts)

Klasse 3 bilden die Datensätze mit einem Score größer 4, die erhebliche Bewegungsartefakte aufwiesen, welche durch Bewegungskorrekturprogramme nicht ausreichend eliminiert werden konnten (Abbildung 5.3-3).

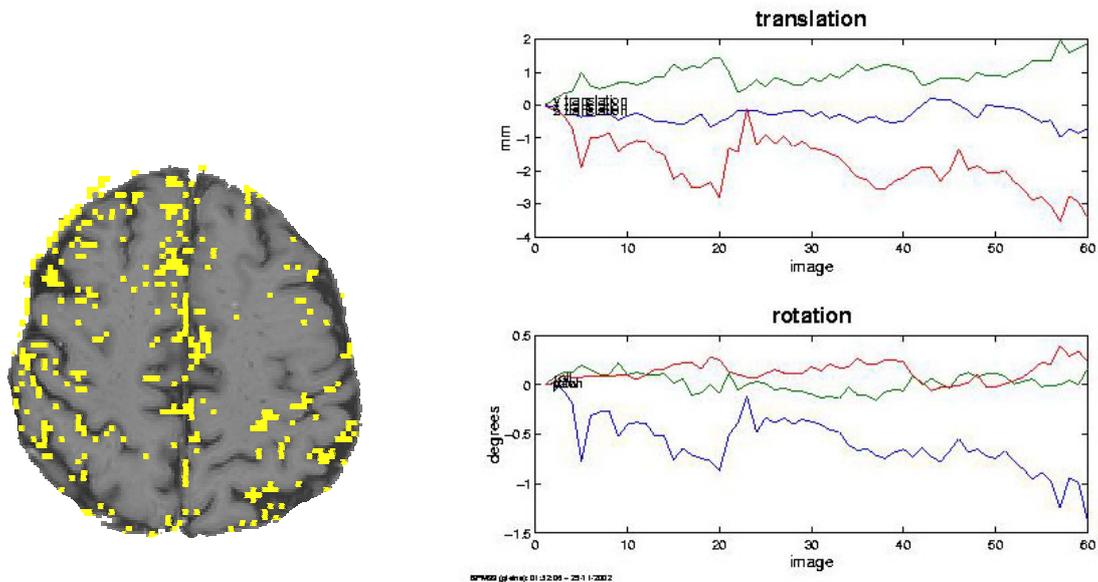


Abbildung 5.3-3: Beispiel für einen Datensatz mit starkem Bewegungseinfluß (Datensatz Nr.8 UM Druck rechts)

### 5.3.2 Transformation und Datenreduktion

Zur weiteren Nachverarbeitung wurden Programme verwendet, die mit der Entwicklungsoberfläche IDL 5.1 und 5.2 der Firma Research Systems, Inc. Boulder, Colorado geschrieben wurden. Die Schnittbilder lagen im DICOM-Format vor und wurden zunächst in ein IDL-kompatibles Format gebracht. Daraufhin wurde zur Datenreduktion das Gehirn segmentiert, indem in jeder der insgesamt 10 Schichten interaktiv mit der Maus eine ROI umfahren wurde, die das Gehirn vollständig enthielt.

### 5.3.3 Korrelationsanalyse mit Schwellwert

Anschließend wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Als aktivierte Areale wurden all jene Pixel gewertet, deren Korrelationskoeffizient über einem Schwellwert von  $cc \geq 0,4$  lagen. Dieser Schwellwert wurde empirisch so gewählt, daß das Hintergrundrauschen nahezu eliminiert war.

### 5.3.4 Anwendung der Vektorquantisierung

Auf diese in der Korrelationsanalyse als aktiviert gewerteten Pixel wurde das künstliche neuronale Netz zur Mustererkennung angewendet. Hierzu wurde jede pixelspezifische SI-Kurve mittelwertbefreit. Auf eine Normierung der Signalintensitätskurven wie vielfach in der Literatur üblich (63) wurde

verzichtet, um den Einfluss der Signalamplitude zu berücksichtigen. Hierzu wurde eine Implementierung der minimal free energy Vektorquantisierung in der Programmiersprache verwendet (13, 62, 63) (vgl. Kapitel 5.2.5).

Das Ergebnis der Vektorquantisierung sind die sogenannten „Codebuchvektoren“ und „Pixelcluster“:

**Codebuchvektoren:** Das Programm ordnet die einzelnen SI-Zeitreihen aller Pixel nach dem Verfahren der minimalen Distanz einer Menge von prototypischen Signalverläufen, den Codebuchvektoren, zu. In unserem Fall wurde eine Anzahl von 9 Codebuchvektoren gewählt (Abb. 5.3-4).

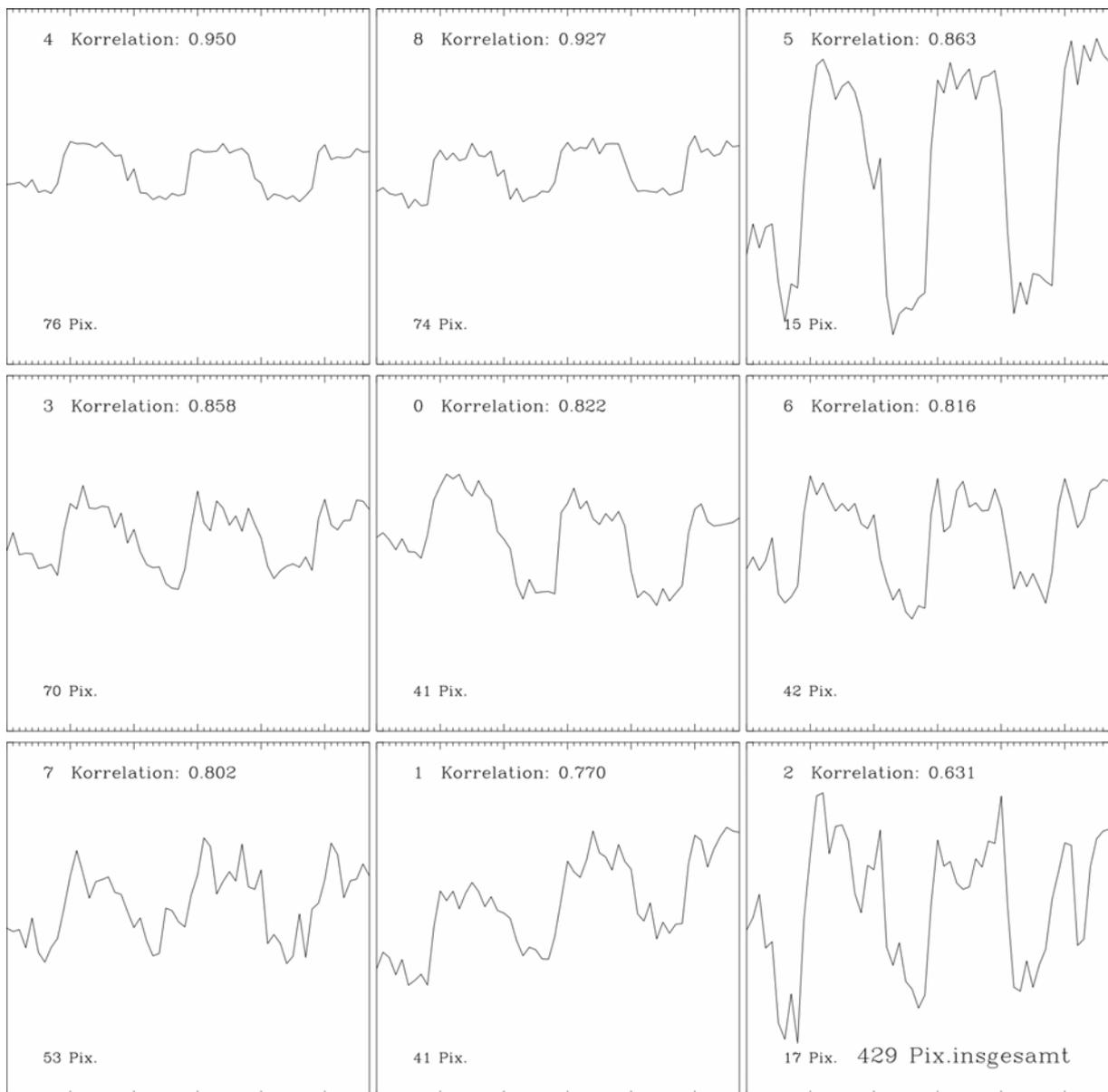


Abbildung 5.3-4: Die Anzahl der jedem Codebuchvektor zugehörigen Pixel ist angegeben. Zudem wurde die Korrelation der prototypischen Signalverläufe zur Musterkurve für jeden Codebuchvektor errechnet.

**Pixelcluster:** Die den jeweiligen Codebuchvektoren zugeordneten Pixel werden den zugehörigen morphologischen Schichten überlagert (Abb. 5.3-5).

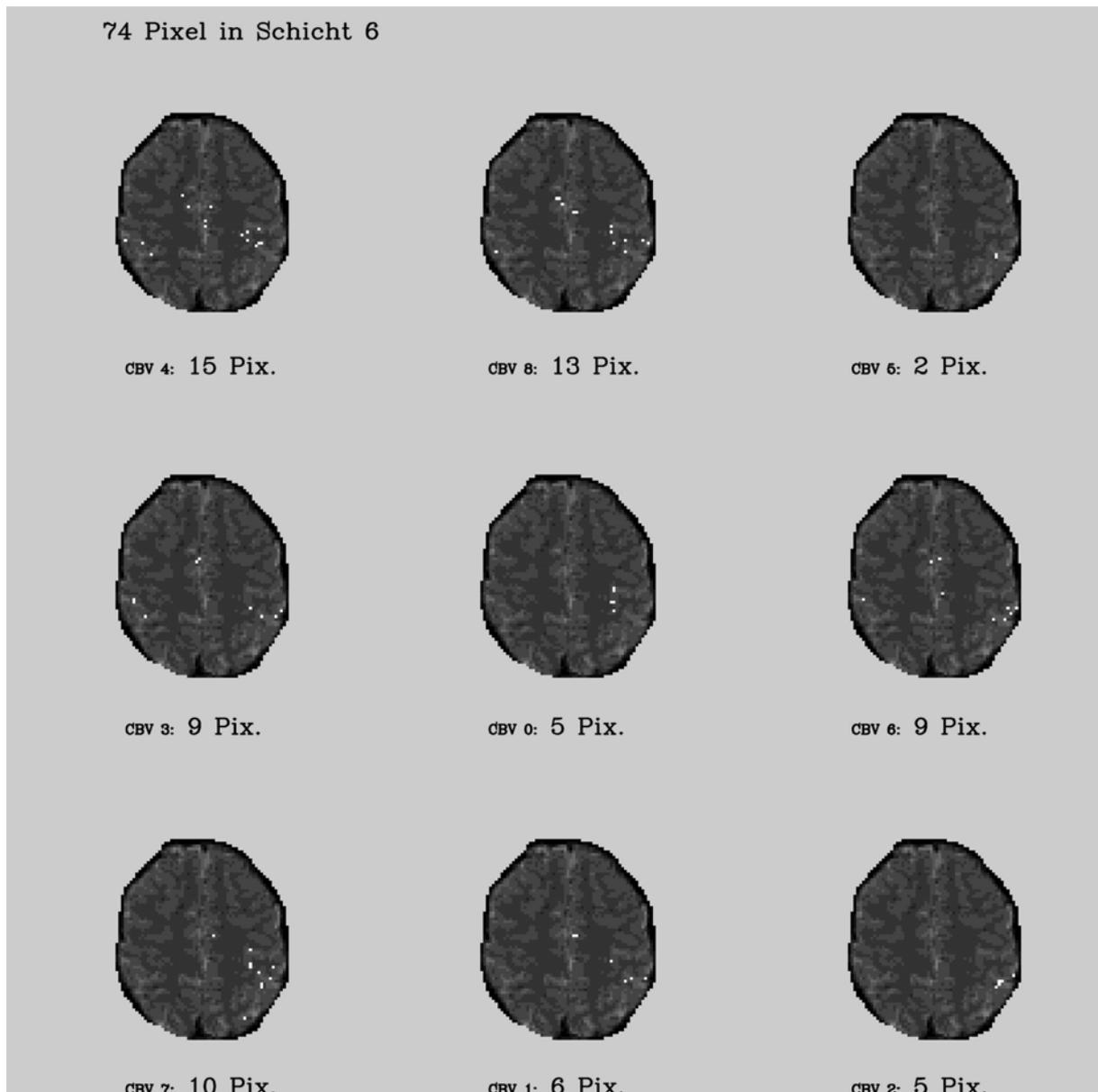


Abbildung 5.3-5: Pixelcluster für 1 von 10 ausgewerteten Schichten.

## 5.4 Statistische Auswertung

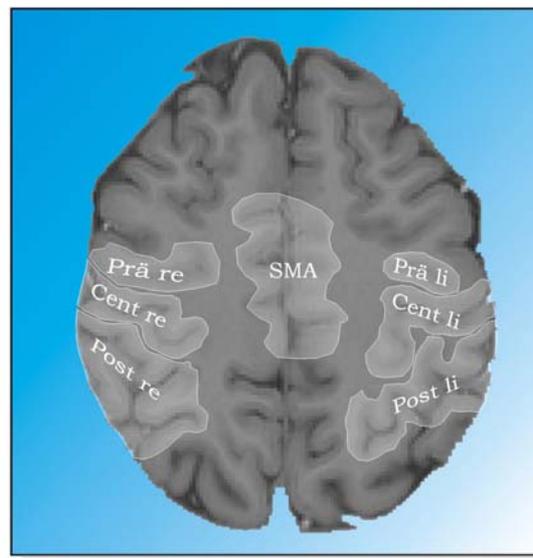
### 5.4.1 Quantitative Analyse durch ROIs

Es wurden interaktiv Regions of Interest (ROIs) im dreidimensionalen Datensatz festgelegt, indem auf jeder einzelnen Schicht mit der Computermaus die in Frage stehenden anatomischen Areale umfahren wurden. So konnten Ausdehnung und Signalanstieg der innerhalb dieser ROIs befindlichen Aktivierungen quantifiziert werden. Das Auswerte-

programm ermittelt dabei die Anzahl der überschwellig aktivierten Voxel in einer ROI. Diese werden nach ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten Codebuchvektoren unterschieden. Gleichzeitig wird der Mittelwert ihres relativen Signalanstiegs sowie deren mittlerer Korrelationskoeffizient errechnet.

#### **5.4.2 Festlegung der ROIs anhand anatomischer Landmarken**

Auf allen axialen morphologischen Bildern wurden ROIs anhand anatomischer Strukturen definiert (Abb. 5.4-1). Hierbei wurden jeweils für die linke und rechte Hemisphäre folgende ROIs festgelegt: Präzentral, Zentral und Postzentral (Sulcus mit jeweils angrenzenden Gyri). In der Medianregion wurde das supplementäre motorische Areal markiert.



*Abbildung 5.4-1: Regions Of Interest zur Bewertung der aktivierten Areale. Prä: Präzentralregion, Cent: Zentralregion, Post: Postzentralregion jeweils rechts und links, SMA: Supplementäres motorisches Areal.*

#### **5.4.3 Statistik**

Die aus den primären Bilddaten gewonnenen Parameter wurden mittels eines Statistikprogramms analysiert. Hierzu verwendeten wir das Softwarepaket SPSS (SPSS 11.5 für Windows, SPSS INC. Chicago Illinois). Hiermit wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Zur Evaluation von Gruppenunterschieden wurde der T-Test bzw. der einfaktorielles ANOVA-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  verwendet.

# 6 Ergebnisse

## 6.1 Resultate der Korrelationsanalyse

Nach Bildgewinnung, Bewegungskorrektur mittels AIR und Korrelationsanalyse wurde in jedem dreidimensionalen Datensatz zunächst die Gesamtzahl der Pixel mit einem Korrelationskoeffizienten größer oder gleich 0,4 bestimmt (Tabelle 6.1-1). Diese wurden einer anschließenden Vektorquantisierung zugeführt.

Probanden-Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Motor. Fertigkeit	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
						Aktiv. Pixel Gesamt	Qualität						
1	CR	W	28	R	1	419	1	820	1	1032	2	725	1
2	ME	W	39	R	1	975	2	928	2	356	1	982	3
3	AG	W	23	R	1	429	1	803	2	649	2	518	1
4	EH	W	30	R	2	1812	3	521	1	175	1	624	1
5	UM	W	32	R	2	403	1	707	1	551	2	877	1
6	CH	W	48	R	2	1083	2	1521	3	697	1	746	1
7	GL	W	39	R	3	454	1	774	1	458	1	780	1
8	UM	W	46	R	3	2401	3	4060	3	2339	3	4941	3
9	TF	W	28	R	3	1781	3	1234	2	373	1	652	1
10	MN	M	26	R	1	435	1	471	1	269	1	427	1
11	MD	M	30	R	1	987	2	670	1	427	1	473	1
12	CV	M	29	R	1	98	1	182	1	244	1	249	1
13	FH	M	33	R	2	760	1	514	1	291	1	976	2
14	RM	M	39	R	2	359	1	632	1	1561	2	783	1
15	AS	M	31	R	2	559	1	1340	2	727	1	645	1

16	CM	M	34	R	3	1804	3	4570	3	611	2	864	2
17	ML	M	25	R	3	692	1	892	1	976	1	2522	3
18	PK	M	28	R	3	977	1	1608	2	894	2	574	1
19	SR	W	29	L	3	1624	2	1482	3	1059	2	807	1
20	SW	W	40	L	3	1106	1	1932	2	564	1	857	1
21	JB	M	26	L	1	406	1	528	1	1088	1	616	1
22	DH	M	31	L	2	457	2	935	2	515	1	376	2
23	MK	M	31	L	2	433	3	625	2	647	1	779	1
24	CL	M	26	L	2	569	2	911	3	835	2	864	2

*Tabelle 6.1-1: Anzahl der aktivierten Pixel (Korrelationskoeffizient  $\geq 0,4$ ) und Bewertung der technischen Qualität der Datensätze.*

Demnach wurden bei den 56 Datensätzen der Klasse 1 im Mittel  $585 \pm 230$  Pixel (Range von 98 bis 1106 Pixel) der Clusteranalyse zugeführt. 26 Datensätze der Klasse 2 enthielten durchschnittlich  $976 \pm 386$  Pixel (Range 376 bis 1932); in 14 Datensätze der Klasse 3 fanden sich im Mittel  $2254 \pm 1321$  Pixel (Range 433 bis 4941).

Die anschließende Vektorquantisierung erfolgte für alle Datensätze, jedoch wurde zur statistischen Beurteilung die Qualität der Datensätze berücksichtigt.

Ein typisches Beispiel für die Darstellung des kortikalen Aktivierungsmusters mittels Kreuzkorrelation bei Bewegung der rechten Hand mit starkem Druck ist in Abbildung 6.1-1 dargestellt: Alle Pixel, die über dem Schwellwert von 0,4 liegen, sind den morphologischen Bildern überlagert. Man erkennt vor allem Aktivierungen in der Zentral- und Postzentralregion der linken, kontralateralen Hemisphäre. Geringere Aktivierungen sind in der ipsilateralen Zentralregion und Postzentralregion nachweisbar. Deutliche Aktivierungen finden sich auch in der supplementären Motorregion.

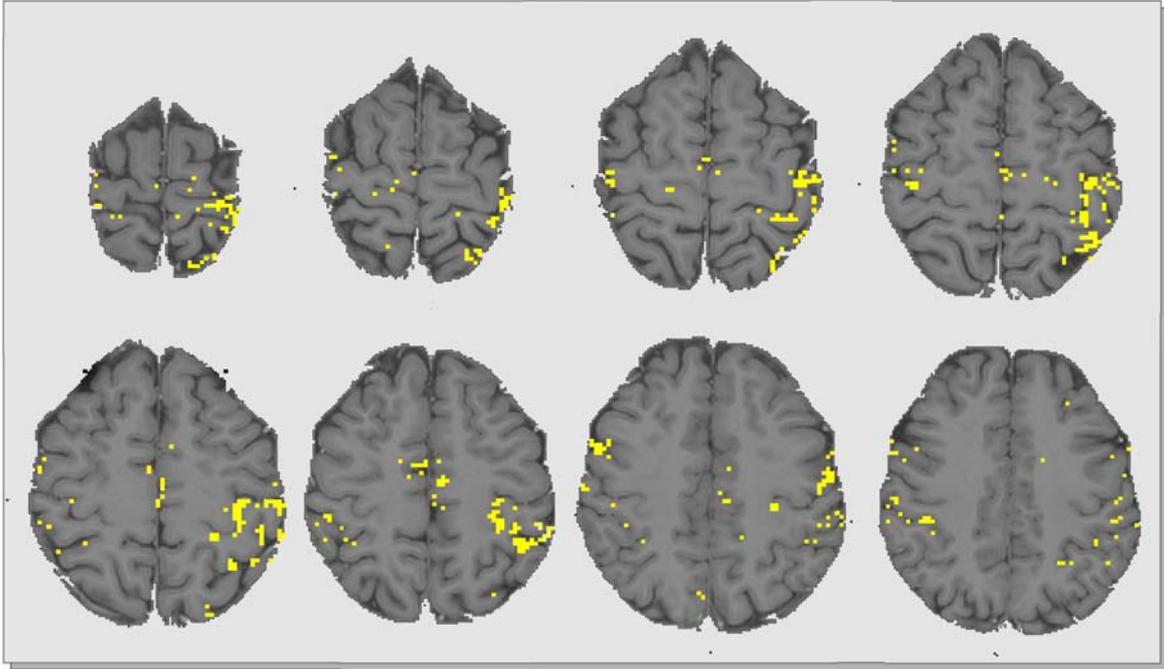


Abbildung 6.1-1: Ergebnis der Kreuzkorrelation (Proband Nr.3, AG) mit einem Schwellwert von  $cc \geq 0,4$  bei Bewegung der rechten Hand mit starkem Druck (Ansicht der Schnittbilder von caudal).

## 6.2 Resultate der Vektorquantisierung

Wie oben erwähnt, ist das Ergebnis der Vektorquantisierung eine Menge von prototypischen Signalverläufen, die sogenannten Codebuchvektoren. In unserem Fall wurde eine Anzahl von 9 Codebuchvektoren gewählt. Darüberhinaus kann zu jedem einzelnen Codebuchvektor eine zugehörige Menge von Pixeln (sogenannte Pixelcluster) auf dem anatomischen Überlagerungsbild dargestellt werden.

Ein typisches Beispiel der Codebuchvektoren ist in Abbildung 6.2-1 dargestellt. Es ist das Ergebnis der Vektorquantisierung des in Abbildung 6.1-1 gezeigten Datensatzes.

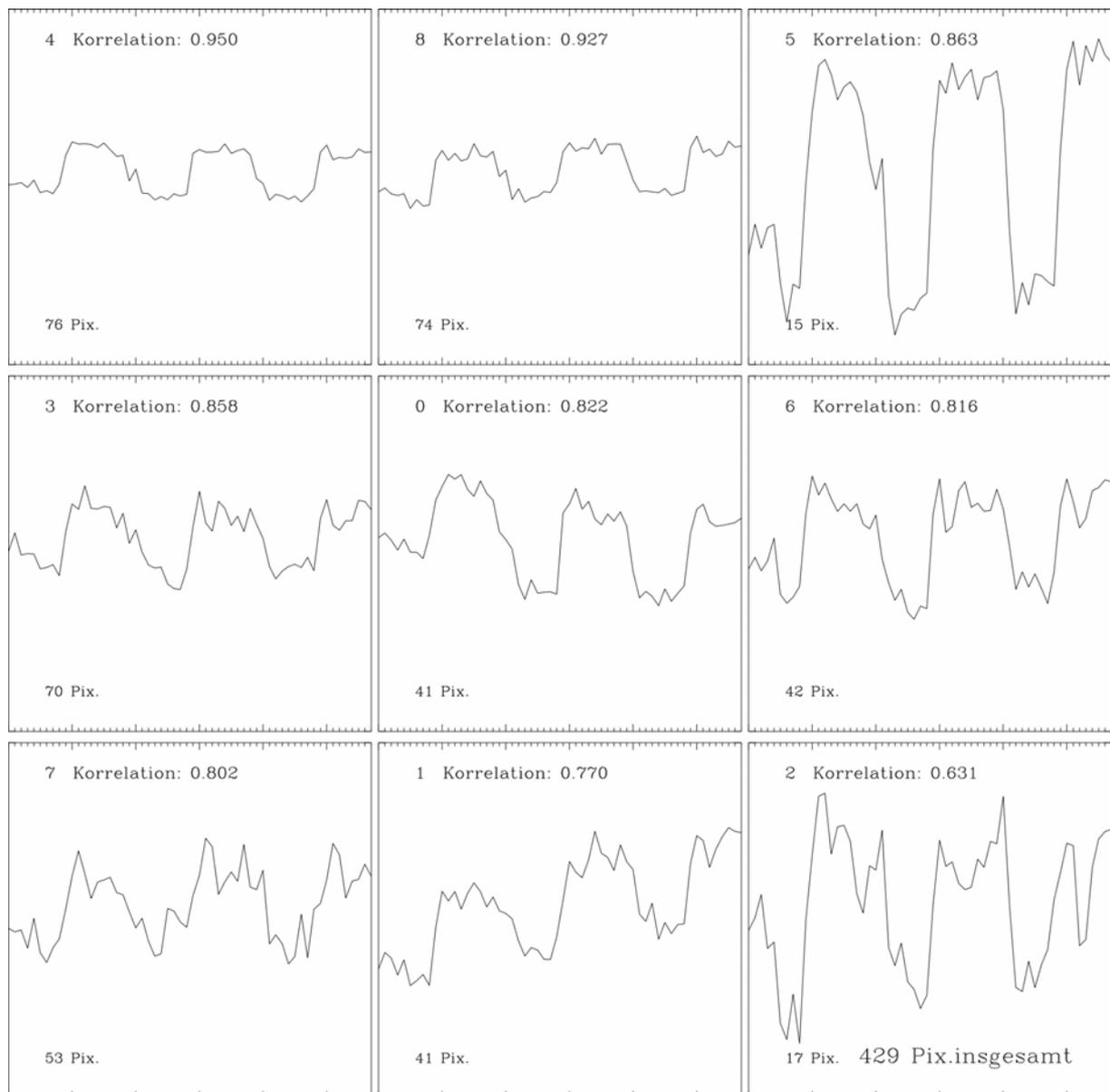


Abbildung 6.2-1: Ergebnis der Vektorquantisierung (Proband Nr.3, AG). Darstellung der 9 Codebuchvektoren.

Die Codebuchvektoren zeigten Unterschiede hinsichtlich ihrer Korrelation zur Musterkurve sowie hinsichtlich ihrer Signalamplitude. Zudem zeigten manche Codebuchvektoren einen Trend ihres Signalverlaufs.

Daher führten wir eine Zuordnung dieser unterschiedlichen Kurventypen zu morphologischen Strukturen unter Verwendung der Pixelcluster durch (Abb. 6.2-2).

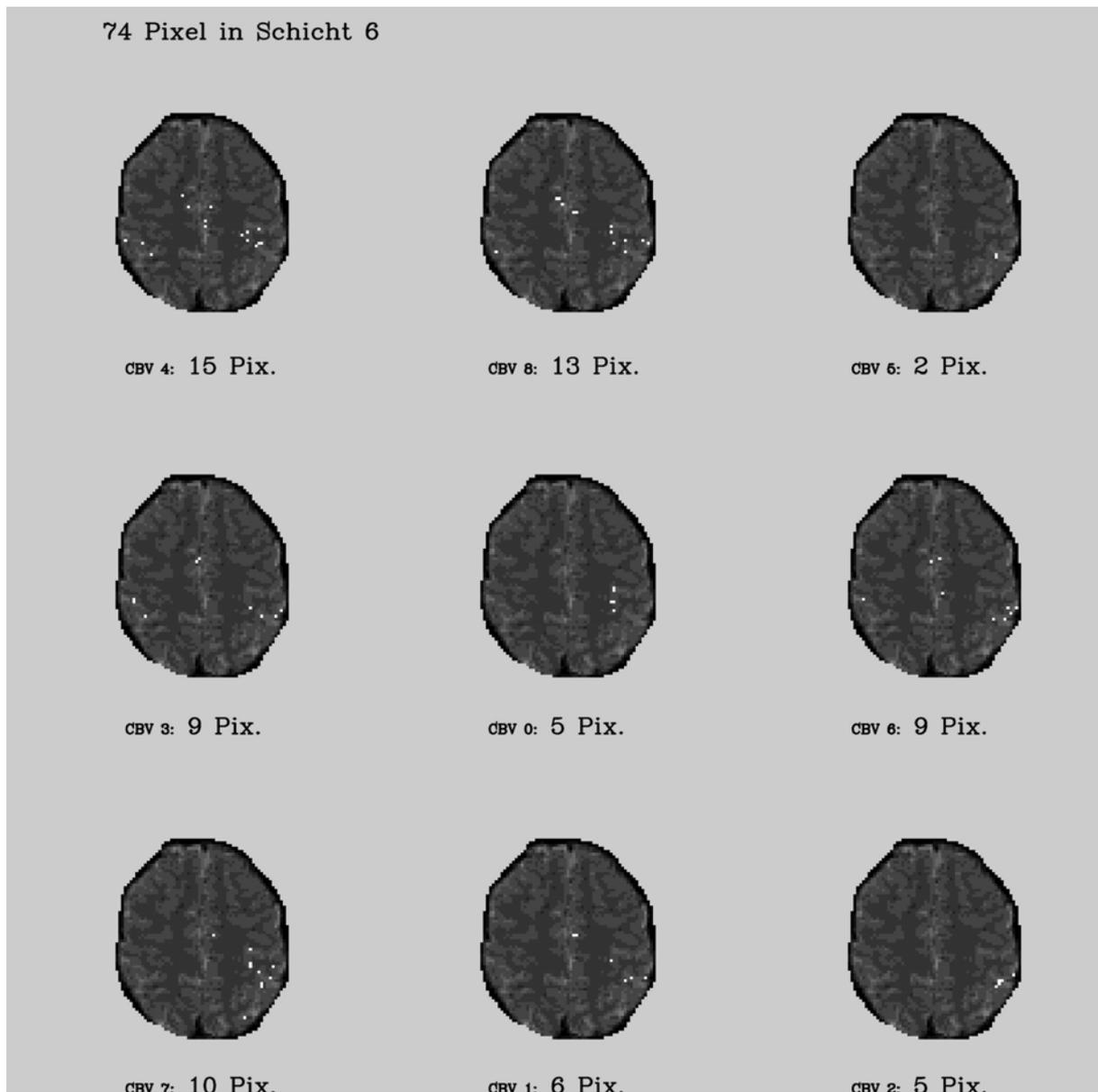


Abbildung 6.2-2: Pixelcluster der Schicht 6 (Proband Nr.3, AG)

Es zeigte sich, daß Codebuchvektoren mit niedriger Amplitude, jedoch sehr hoher Korrelation zur Musterkurve kortikalen Aktivierungen zugeordnet werden konnten (Abbildung 6.2-3).

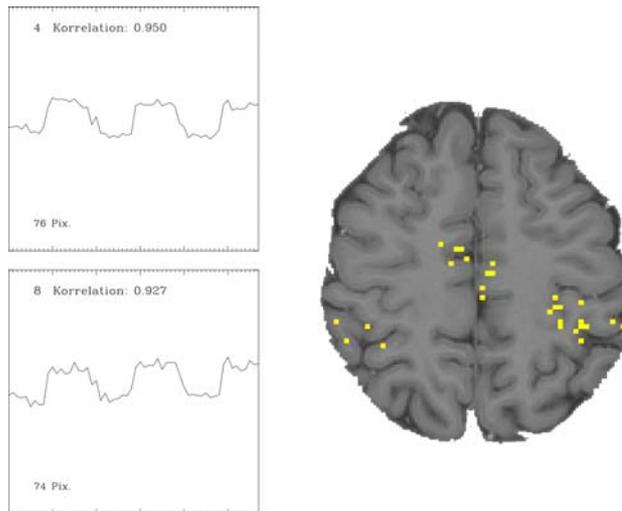


Abbildung 6.2-3: Die zu den Codebuchvektoren 4 und 8 gehörigen Pixel zeigen die kortikalen Aktivierungen (Proband Nr.3, AG)

Dagegen konnten Codebuchvektoren mit hohen Amplituden Gefäßstrukturen im Verlauf der Sulci zugeordnet werden. Auch Codebuchvektoren mit einem positiven Trend korrelierten mit größeren Gefäßen (Abbildung 6.2-4 und 6.2-5).

Codebuchvektoren mit einem unruhigen Kurvenverlauf und verstärktem Rauschen entsprachen Pixeln, die ringförmig um die Gehirnoberfläche angeordnet waren und somit als Artefakte identifizierbar waren (Abb. 6.2-6).

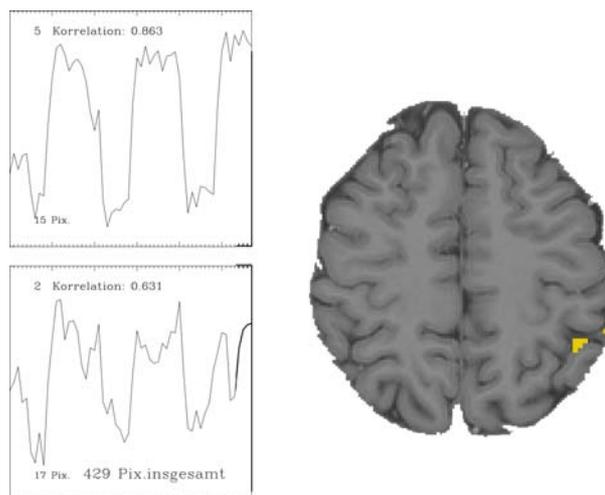


Abbildung 6.2-4: Die zu den Codebuchvektoren 5 und 2 gehörigen Pixel liegen in großen Gefäßen (Proband Nr.3, AG)

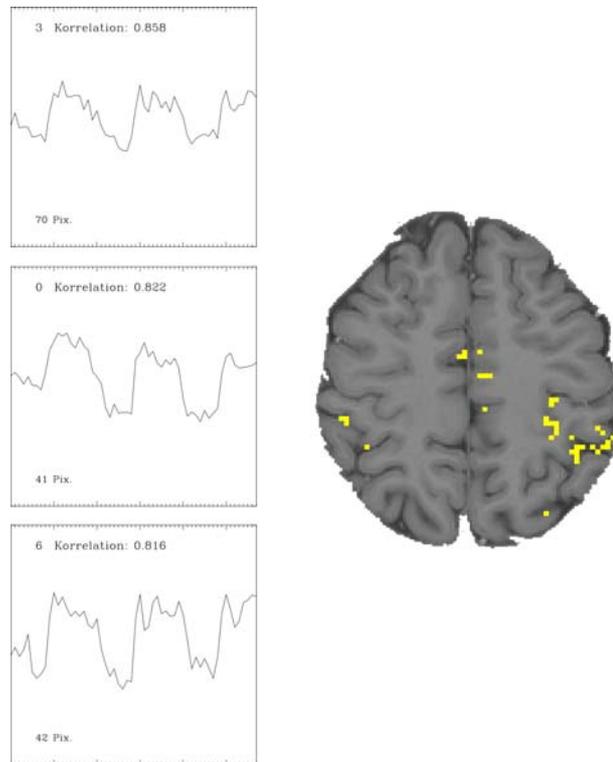


Abbildung 6.2-5: Die zu den Codebuchvektoren 3,0 und 6 gehörigen Pixel zeigen Aktivierungen im Verlauf der Sulci entsprechend kleinen, rindennahen Gefäßen (Proband Nr.3, AG).

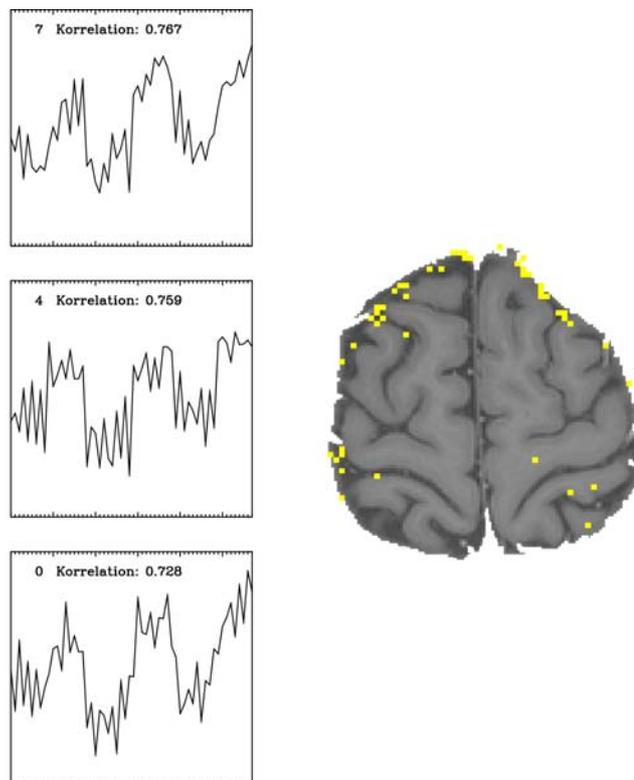


Abbildung 6.2-6: Die zu den Codebuchvektoren 0,4 und 7 gehörigen Pixel zeigen ringförmig um das Gehirn angeordnete Bewegungsartefakte (Proband Nr.1, CR).

Um eine statistische Analyse durchführen zu können, wurden die Codebuchvektoren aller Probanden und aller Paradigmen anhand ihres Kurvenverlaufes den 3 Gruppen kortikale Aktivierung, vaskuläre Aktivierung oder Artefakt zugeordnet. Diese Einteilung wurde von 2 unabhängigen Beobachtern vorgenommen und durch Darstellung der zugehörigen Pixelcluster anhand ihrer anatomischen Lage verifiziert.

Anhand dieser Einteilung berechneten wir in der Gesamtgruppe der Probanden Mittelwerte für die Korrelation der Codebuchvektoren in den verschiedenen Hirnregionen und bezogen auf die unterschiedlichen Paradigmen (Tabelle 6.2-1).

Analysiert man alle als kortikal zugeordneten Pixel, ergibt sich im Mittel eine Korrelation der Codebuchvektoren zur Musterkurve von  $0,89 \pm 0,04$ .

Der Mittelwert der vaskulär zugeordneten Pixel lag bei  $0,75 \pm 0,05$ . Der Mittelwert bei Artefakten berechnete sich zu  $0,74 \pm 0,08$ .

Damit ergibt sich eine signifikant höhere Korrelation der Codebuchvektoren zur Musterkurve bei kortikalen Pixeln im Vergleich zu vaskulären Pixeln und zu Artefakten (gepaarter t-Test: jeweils  $p < 0,001$ ).

Korrelationen der Codebuchvektoren kortikal	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Zentral rechts	,89	,05	,89	,04	,88	,04	,90	,03
Zentral links	,89	,04	,90	,04	,88	,05	,90	,03
Präzentral rechts	,89	,04	,90	,04	,88	,04	,90	,03
Präzentral links	,89	,03	,90	,04	,89	,04	,90	,04
Postzentral rechts	,89	,04	,89	,04	,88	,04	,90	,03
Postzentral links	,89	,03	,89	,04	,87	,06	,90	,03
SMA	,89	,03	,90	,04	,88	,06	,90	,03

Korrelationen der Codebuchvektoren vaskulär	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Zentral rechts	,73	,06	,78	,05	,73	,06	,77	,04
Zentral links	,75	,06	,77	,05	,75	,06	,76	,04
Präzentral rechts	,75	,06	,76	,05	,73	,05	,76	,05
Präzentral links	,75	,07	,77	,06	,74	,06	,77	,03
Postzentral rechts	,73	,06	,76	,05	,73	,06	,76	,04
Postzentral links	,74	,05	,77	,04	,74	,06	,75	,04
SMA	,75	,06	,77	,05	,74	,06	,77	,04

Korrelationen der Codebuchvektoren Artefakte	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Zentral rechts	,73	,06	,74	,09	,74	,13	,71	,10
Zentral links	,73	,07	,76	,06	,73	,11	,75	,09
Präzentral rechts	,73	,07	,77	,04	,74	,11	,71	,10
Präzentral links	,73	,07	,78	,05	,74	,12	,75	,11
Postzentral rechts	,72	,07	,74	,08	,76	,13	,75	,10
Postzentral links	,73	,06	,76	,09	,75	,12	,70	,11
SMA	,73	,06	,76	,09	,74	,13	,75	,09

Tabelle 6.2-1: Gesamtgruppe aller Probanden. Mittlere Korrelationen der Codebuchvektoren gruppiert nach kortikaler oder vaskulärer Zuordnung bzw. Artefakten.

Berechnet man dagegen die Korrelationskoeffizienten der Zeitreihen aller einzelnen Pixel und bildet wiederum deren Mittelwerte, so ergibt sich eine wesentlich geringere Korrelation zur Musterkurve in allen 3 Gruppen (siehe Tabelle 6.2-2). Der Gesamtmittelwert für kortikale Pixel betrug  $0,47 \pm 0,04$ , für vaskuläre Pixel  $0,52 \pm 0,06$  und für Artefakte  $0,50 \pm 0,06$ . Damit waren die kortikalen Pixel in der Einzelanalyse sogar niedriger korreliert als vaskuläre Pixel und Artefakte. Dementsprechend liegen in der Kreuzkorrelationsanalyse die Gefäßstrukturen höher über dem Schwellwert und werden dadurch stärker betont.

Korrelationen der Einzelzeitreihen kortikal	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung
Zentral rechts	,46	,02	,50	,03	,44	,02	,48	,06
Zentral links	,49	,02	,47	,02	,51	,02	,46	,08
Präzentral rechts	,46	,02	,48	,04	,49	,04	,46	,06
Präzentral links	,47	,03	,47	,04	,47	,02	,46	,07
Postzentral rechts	,46	,02	,48	,03	,46	,03	,46	,06
Postzentral links	,47	,02	,47	,02	,52	,02	,45	,08
SMA	,47	,01	,48	,03	,50	,02	,46	,08

Korrelationen der Einzelzeitreihen vaskulär	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Zentral rechts	,50	,04	,58	,04	,49	,04	,56	,06
Zentral links	,57	,04	,52	,05	,57	,05	,53	,05
Präzentral rechts	,50	,06	,52	,07	,50	,04	,49	,08
Präzentral links	,52	,04	,53	,06	,51	,04	,53	,07
Postzentral rechts	,49	,03	,54	,05	,48	,04	,51	,08
Postzentral links	,53	,04	,52	,05	,53	,04	,49	,10
SMA	,52	,03	,53	,04	,52	,04	,52	,09

Korrelationen der Einzelzeitreihen Artefakte	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Zentral rechts	,49	,02	,53	,05	,44	,08	,50	,11
Zentral links	,55	,02	,50	,05	,51	,09	,50	,03
Präzentral rechts	,47	,04	,50	,05	,49	,05	,47	,11
Präzentral links	,49	,04	,50	,05	,47	,11	,48	,04
Postzentral rechts	,48	,02	,51	,05	,46	,06	,47	,12
Postzentral links	,51	,03	,48	,05	,52	,08	,43	,12
SMA	,50	,03	,51	,03	,50	,11	,53	,08

Tabelle 6.2-2: Gesamtgruppe aller Probanden. Mittlere Korrelationen der Einzelzeitreihen gruppiert nach kortikaler oder vaskulärer Zuordnung bzw. Artefakten.

Schließlich wurden noch die mittleren Signalanstiege zwischen Ruhe und Aktivierung für alle Pixel berechnet. Für die Berechnung der Signalanstiege wurden die Zeitreihen der einzelnen Pixel aus den bewegungskorrigierten Bilddaten zugrunde gelegt. Hierbei erfolgte eine einheitliche Skalierung der Signalintensitätswerte. Dabei ergab sich für alle kortikalen Pixel eine mittlere Signalamplitude von  $0,047 \pm 0,006$ , für alle vaskulären Pixel von  $0,074 \pm 0,018$  und für Artefakte von  $0,064 \pm 0,016$ . Somit lag bei kortikalen Pixeln eine signifikant niedrigere Amplitude als bei vaskulären Pixeln oder Artefakten vor (gepaarter t-Test: jeweils  $p < 0,001$ ). Die entsprechenden Werte in den verschiedenen Hirnregionen bei den unterschiedlichen Paradigmen sind in Tabelle 6.2-3 dargestellt.

Insgesamt lassen sich demnach die durch Clusteranalyse definierten kortikalen Pixel sowohl hinsichtlich ihrer Signalamplitude als auch ihrer Codebuchvektoren signifikant von vaskulären Aktivierungen und Artefakten unterscheiden.

Relativer Signalanstieg der Einzelzeitreihen kortikal	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
	Zentral rechts	,046	,005	,051	,007	,045	,005	,048
Zentral links	,052	,007	,048	,009	,048	,005	,047	,003
Präzentral rechts	,045	,005	,047	,006	,043	,005	,044	,005
Präzentral links	,049	,007	,048	,009	,042	,003	,049	,010
Postzentral rechts	,047	,005	,050	,008	,045	,004	,046	,004
Postzentral links	,047	,004	,049	,008	,046	,003	,046	,004
SMA	,049	,004	,048	,007	,045	,004	,046	,005

Relativer Signalanstieg der Einzelzeitreihen vaskulär	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
	Zentral rechts	,076	,020	,086	,016	,065	,017	,078
Zentral links	,089	,020	,080	,025	,080	,011	,073	,007
Präzentral rechts	,064	,017	,071	,021	,064	,007	,067	,017
Präzentral links	,075	,017	,078	,023	,071	,015	,074	,018
Postzentral rechts	,071	,015	,080	,026	,062	,010	,071	,012
Postzentral links	,077	,017	,081	,030	,071	,009	,068	,010
SMA	,071	,012	,073	,023	,068	,010	,067	,010

Relativer Signalanstieg der Einzelzeitreihen Artefakte	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
	Zentral rechts	,059	,009	,063	,013	,058	,006	,086
Zentral links	,073	,015	,065	,018	,066	,014	,064	,015
Präzentral rechts	,057	,008	,059	,014	,055	,001	,069	,008
Präzentral links	,062	,017	,064	,013	,057	.	,059	,017
Postzentral rechts	,063	,012	,065	,016	,059	,011	,086	,033
Postzentral links	,067	,021	,064	,019	,056	,006	,081	,019
SMA	,062	,016	,061	,009	,063	.	,058	,006

*Tabelle 6.2-3: Gesamtgruppe aller Probanden. Mittelwerte der relativen Signalintensitätsanstiege gruppiert nach kortikaler oder vaskulärer Zuordnung bzw. Artefakten.*

### 6.3 Statistische Analyse mittels Vektorquantisierung

Im weiteren wurde die Anzahl der Pixel analysiert, die durch Vektorquantisierung als kortikal, vaskulär oder Artefakt klassifiziert wurden. Zunächst wurde eine Analyse der Gesamtgruppe aller Probanden durchgeführt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl aktivierter Pixel innerhalb von anatomisch definierten Regions of Interest (Zentral, Präzentral, Postzentral, SMA) sind in den Tabellen 6.3-1 bis 6.3-4 für alle Pixel und aufgeschlüsselt nach kortikal, vaskulär und Artefakten entsprechend der Clusteranalyse angegeben.

Gesamtgruppe Alle Pixel	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Zentral rechts	32	26	123	44	27	22	104	44
Zentral links	106	35	43	31	95	35	46	37
Präzentral rechts	21	19	35	29	24	16	35	28
Präzentral links	22	21	22	25	26	26	26	35
Postzentral rechts	61	45	134	80	45	30	104	63
Postzentral links	108	53	79	66	90	55	74	68
SMA	77	45	98	64	70	48	104	44

Tabelle 6.3-1: Mittelwerte und Standardabweichungen der aktivierten Pixel innerhalb von anatomisch definierten Regions of Interest für alle Pixel  $cc \geq 0.4$  in der Korrelationsanalyse.

Gesamtgruppe Kortikale Pixel	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Zentral rechts	13	11	50	25	13	10	47	24
Zentral links	46	19	17	11	45	20	18	12
Präzentral rechts	10	11	16	13	11	7	16	15
Präzentral links	10	11	8	7	11	11	11	14
Postzentral rechts	21	16	46	31	21	15	41	28
Postzentral links	41	28	30	24	37	24	28	22
SMA	38	26	40	22	36	26	43	39

Tabelle 6.3-2: Mittelwerte und Standardabweichungen der aktivierten Pixel innerhalb von anatomisch definierten Regions of Interest für alle kortikalen Pixel in der Clusteranalyse.

Gesamtgruppe Pixel in Gefäßen	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Zentral rechts	12	12	51	22	13	14	47	20
Zentral links	51	23	16	10	47	21	21	16
Präzentral rechts	7	6	12	11	12	11	14	14
Präzentral links	9	9	8	10	13	14	11	13
Postzentral rechts	31	28	62	40	23	21	51	24
Postzentral links	57	24	31	26	49	32	35	32
SMA	30	18	37	20	31	24	35	23

Tabelle 6.3-3: Mittelwerte und Standardabweichungen der aktivierten Pixel innerhalb von anatomisch definierten Regions of Interest für alle vaskulären Pixel in der Clusteranalyse.

Gesamtgruppe Artefakte	Druck rechts		Druck links		Frequenz rechts		Frequenz links	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
	Zentral rechts	7	13	21	43	2	7	9
Zentral links	8	13	11	28	4	11	6	18
Präzentral rechts	4	6	8	15	2	7	5	12
Präzentral links	3	5	6	17	3	8	4	13
Postzentral rechts	9	15	26	56	2	7	12	31
Postzentral links	10	17	17	48	6	15	11	31
SMA	9	15	21	49	4	11	13	45

*Tabelle 6.3-4: Mittelwerte und Standardabweichungen der aktivierten Pixel innerhalb von anatomisch definierten Regions of Interest für alle als Artefakte identifizierte Pixel in der Clusteranalyse.*

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden zusätzlich Diagramme bezogen auf die einzelnen Hirnregionen angefertigt (Abb. 6.3-1 bis 6.3-4).

### **6.3.1 Gesamtgruppe Zentralregion**

Zunächst erfolgte eine Analyse der Aktivierungsmuster in der Gesamtgruppe der Probanden (n = 24). Bei Handbewegung einerseits mit maximalem Druck und andererseits mit maximaler Geschwindigkeit zeigte sich ein Aktivitätsanstieg (angegeben als Anzahl der aktivierten Pixel) in der Zentralregion der kontralateralen Hirnhemisphäre.

Zusätzlich war jeweils eine Koaktivierung in der ipsilateralen Hirnhemisphäre zu beobachten. Dies traf sowohl für die Gesamtzahl der aktivierten Pixel in der Zentralregion zu als auch für eine isolierte Betrachtung der kortikal gelegenen Aktivierungen.

Betrachtet man lediglich die kortikal gelegenen Pixel, so zeigte die Ausdehnung der kontralateralen Aktivierungen bei maximalem Druck und maximaler Frequenz keinen signifikanten Unterschied.

Der prozentuale Anteil der ipsilateralen Koaktivierungen im Vergleich zu den jeweils kontralateralen Aktivierungen betrug 28% bzw. 29% bei starker bzw. schneller Bewegung der rechten Hand, und 34% bzw. 38% bei starker bzw. schneller Bewegung der linken Hand. Somit zeigte sich bei beiden Paradigmen eine etwas ausgeprägtere Koaktivierung bei Bewegung der linken Hand. Durch die Clusteranalyse wurden Artefakte identifiziert, die dadurch aus der Analyse der kortikalen Aktivierungen herausgenommen werden konnten. In der Gesamtgruppe, die Datensätze der Klasse 1 bis 3 enthielt, betrugen die Artefakte in Bezug zur kontralateralen kortikalen Aktivierung zwischen 9% und 42% und waren besonders ausgeprägt bei forcierten Bewegungen der linken Hand.

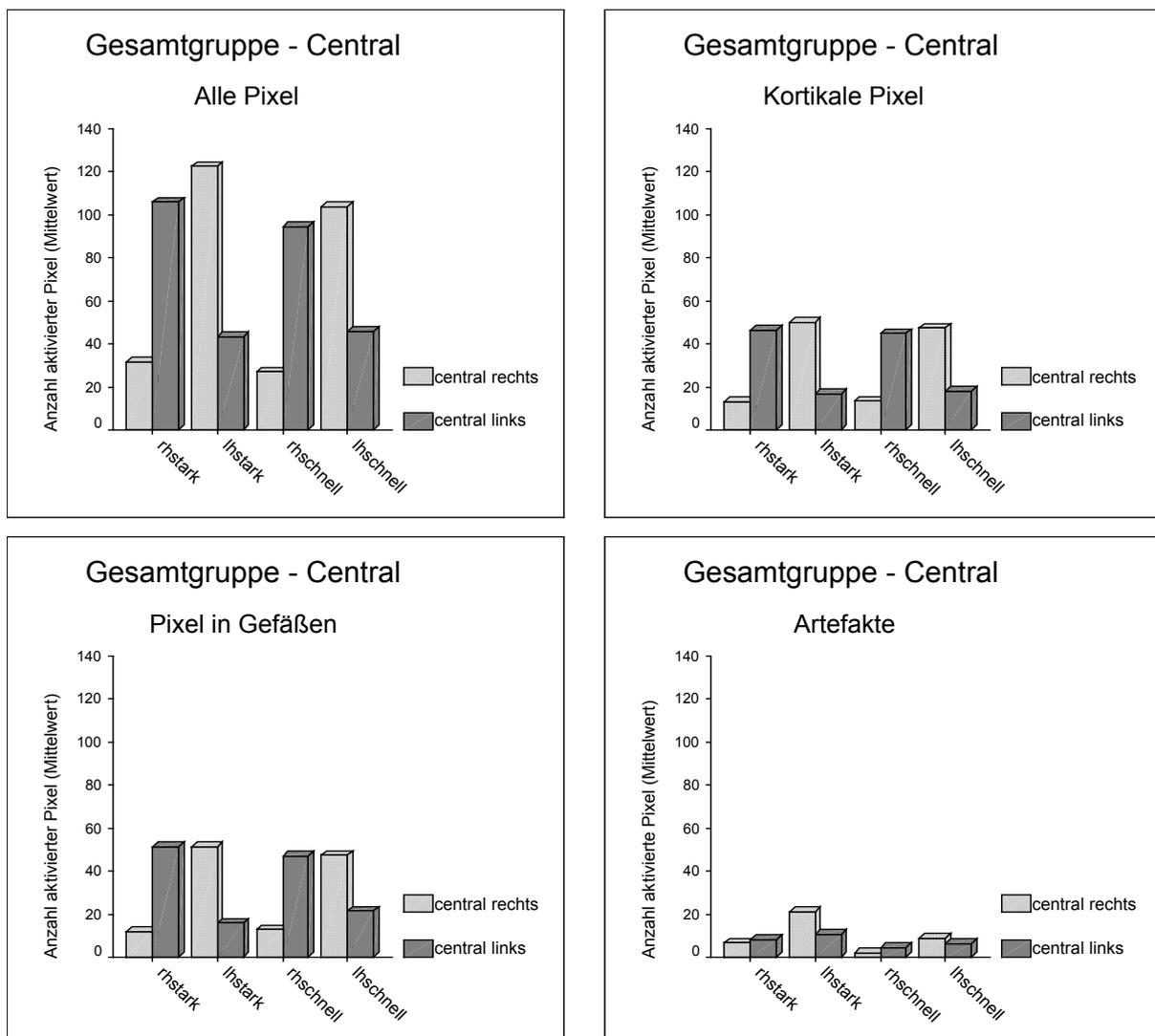


Abbildung 6.3-1: Mittelwerte der aktivierten Pixel innerhalb der Zentralregion als Ergebnis der Kreuzkorrelation (alle Pixel) und der Clusteranalyse (kortikale und vaskuläre Pixel, Artefakte)

### 6.3.2 Gesamtgruppe Postzentralregion

In der Postzentralregion zeigten sich bei Betrachtung der kortikalen Pixel keine Unterschiede in den Aktivierungen der kontralateralen Hemisphäre bei beiden Paradigmen. Dabei wurden die Unterschiede bei Betrachtung aller Pixel durch die Subtraktion der Artefakte bereinigt. In der Postzentralregion lag die Ausdehnung der kontralateralen, kortikalen Aktivierungen in derselben Größenordnung wie in der Zentralregion. Der prozentuale Anteil der ipsilateralen Koaktivierungen war postzentral jedoch ausgeprägter als zentral, und betrug 51% bzw. 57% bei starker bzw. schneller Bewegung der rechten Hand und 65% bzw. 68% bei starker bzw. schneller Bewegung der linken Hand. Auch hier zeigte sich bei beiden Paradigmen eine etwas ausgeprägtere Koaktivierung bei Bewegung der linken Hand.

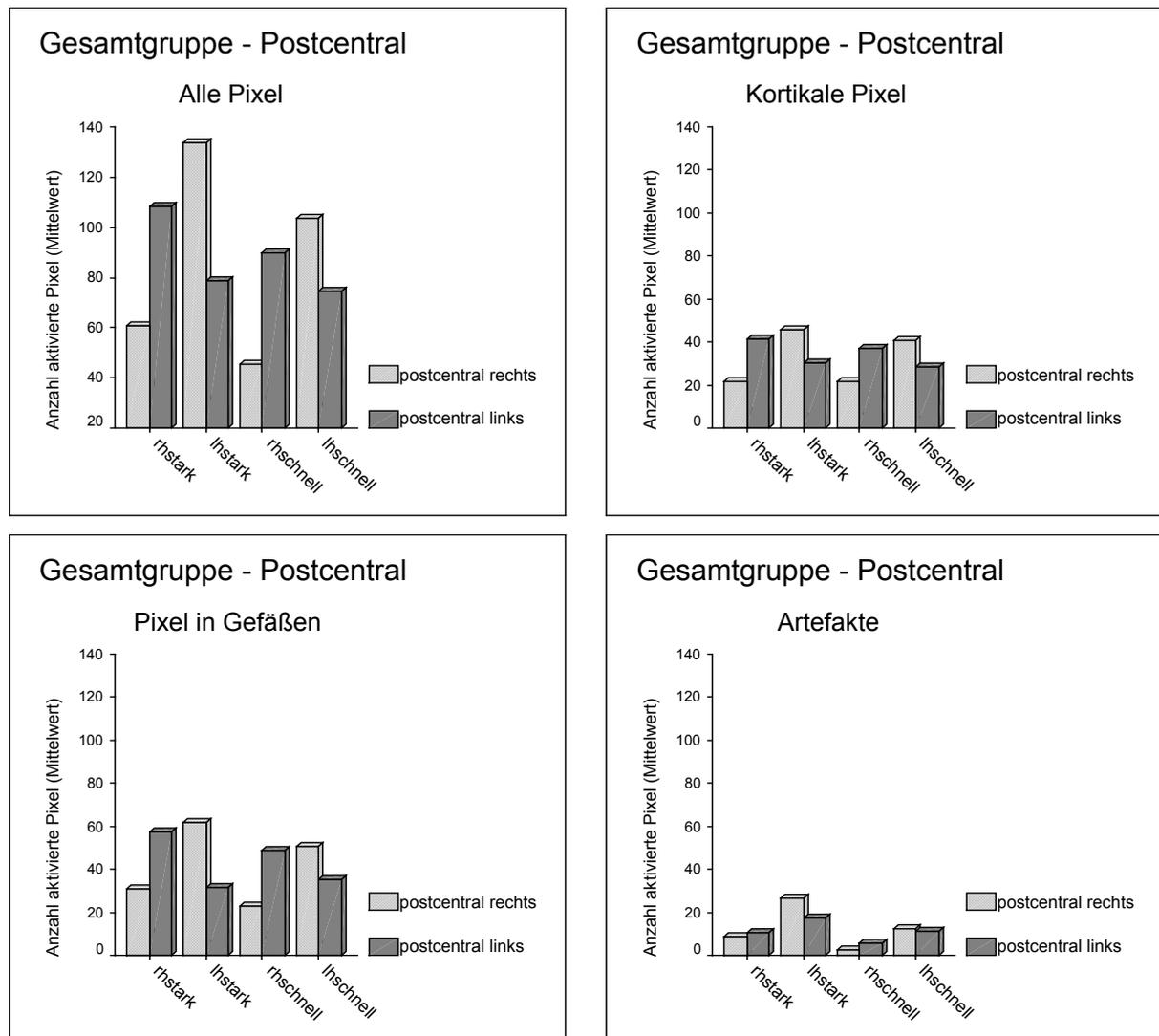


Abbildung 6.3-2: Mittelwerte der aktivierten Pixel innerhalb der Postzentralregion als Ergebnis der Kreuzkorrelation (alle Pixel) und der Clusteranalyse (kortikale und vaskuläre Pixel, Artefakte)

### 6.3.3 Gesamtgruppe Präzentralregion

In der Präzentralregion zeigte sich insgesamt eine deutlich geringere Aktivierung als Zentral und Präzentral (beachte unterschiedliche Skalierung). Bei Bewegungen der rechten Hand zeigte sich sowohl bei maximalem Druck wie auch bei maximaler Frequenz eine seitengleiche Aktivierung in der Präzentralregion beider Hemisphären. Bei Bewegungen der linken Hand findet sich eine stärkere Aktivierung der rechten Präzentralregion. Diese Beobachtung bleibt auch nach Abzug der Artefakte bestehen. Während die ipsilateralen Aktivierungen bei Bewegung der linken Hand im selben Niveau liegen wie bei Bewegung der rechten Hand, erscheint die kontralaterale Aktivierung bei Bewegung der linken Hand verstärkt.

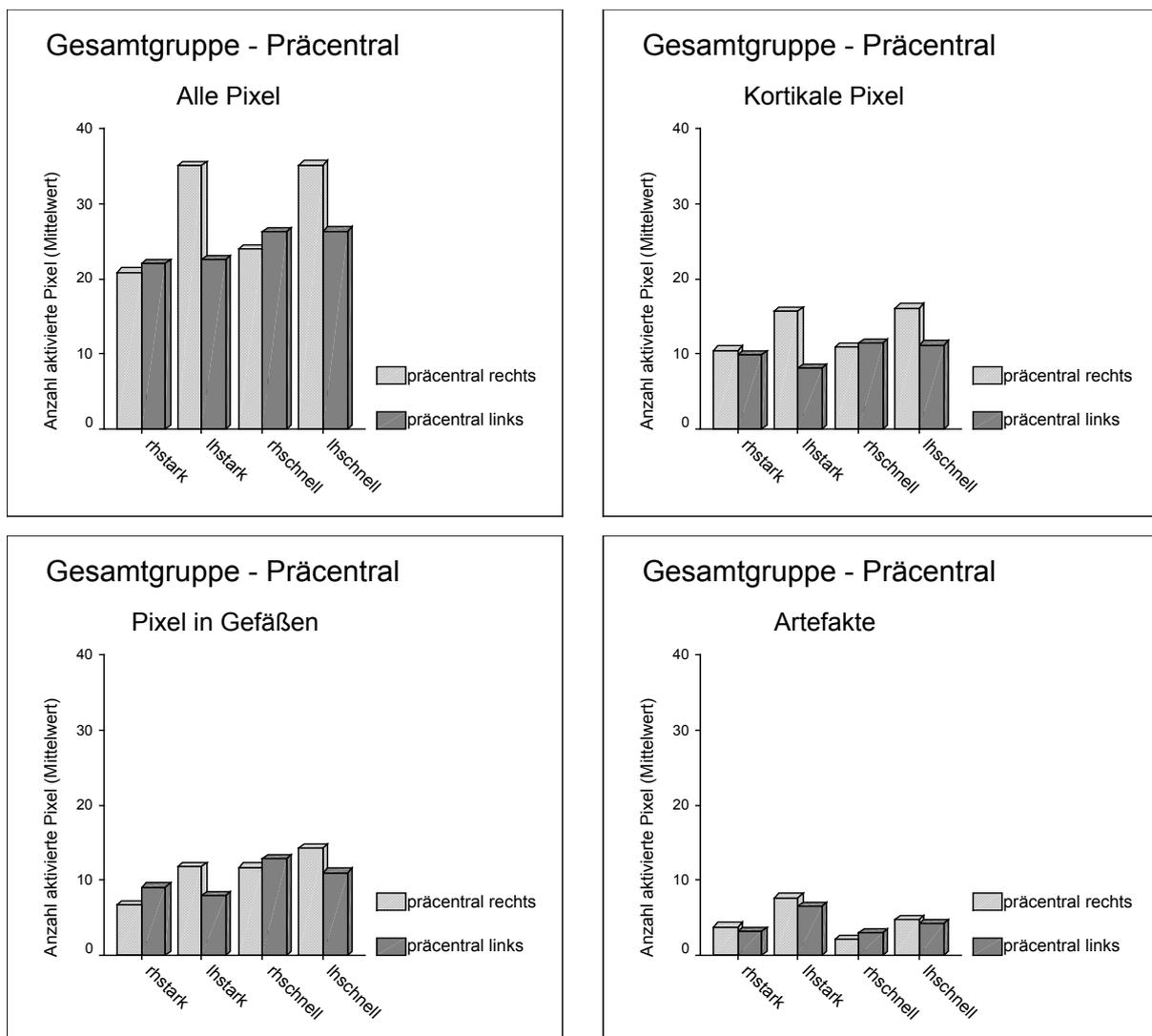


Abbildung 6.3-3: Mittelwerte der aktivierten Pixel innerhalb der Präzentralregion als Ergebnis der Kreuzkorrelation (alle Pixel) und der Clusteranalyse (kortikale und vaskuläre Pixel, Artefakte)

### 6.3.4 Gesamtgruppe Supplementäre Motorregion

Bei Bewegungen der linken Hand (in der Mehrzahl der Fälle die nicht-dominante Hand) fanden sich auch in der SMA mehr Artefakte als bei Bewegungen der rechten Hand. Nach Abzug der Artefakte von den Gesamtpixeln waren die kortikalen Aktivierungen in der supplementären Motorregion bei allen Paradigmen gleich ausgeprägt.

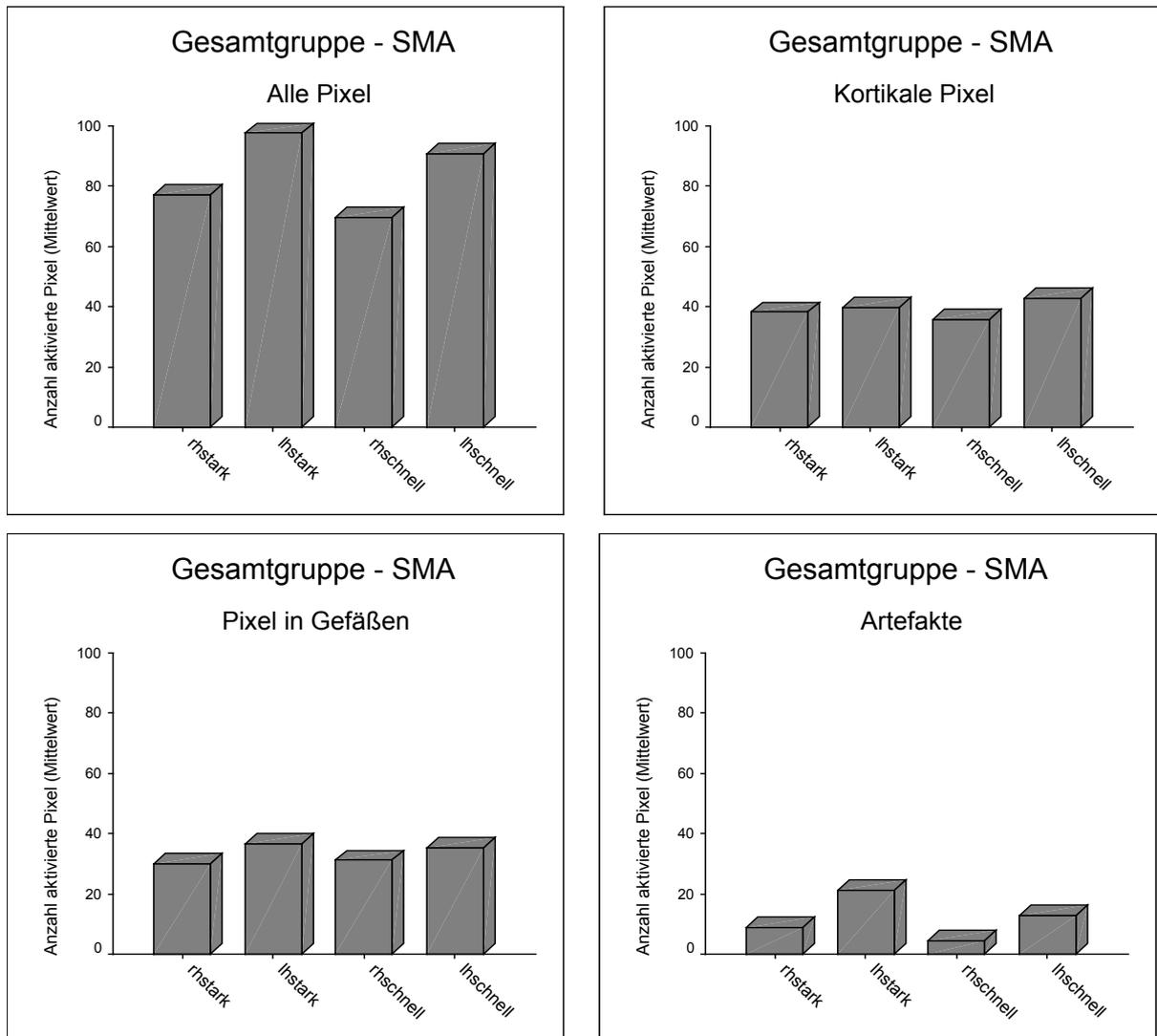


Abbildung 6.3-4: Mittelwerte der aktivierten Pixel innerhalb der Supplementären Motorregion als Ergebnis der Kreuzkorrelation (alle Pixel) und der Clusteranalyse (kortikale und vaskuläre Pixel, Artefakte)

### 6.3.5 Qualitätskontrolle durch Clusteranalyse

Die Analyse der Gesamtgruppe zeigt, daß die Elimination von Artefakten die Aussagekraft der Ergebnisse entscheidend beeinflusst. Um die Effektivität der Artefakt-Eliminierung zu überprüfen, wurden zum Vergleich Datensätze

hoher Qualität (Klasse 1) herangezogen. In dieser Gruppe war der Anteil der Artefakte erwartungsgemäß niedriger und betrug in Bezug zur kontralateralen kortikalen Aktivierung zwischen 0% und 9%. Im Vergleich der Qualitätsgruppe 1 zur Gesamtgruppe zeigte sich bei Betrachtung aller Pixel ein gleichmäßigeres Aktivierungsmuster bei beiden Paradigmen in der weniger artefaktbelasteten Gruppe. Nach Clusteranalyse fand sich bei Betrachtung ausschließlich der kortikalen Aktivierungen in der Zentralregion kein signifikanter Unterschied zwischen der Gesamtgruppe und der Qualitätsgruppe 1 (vgl. Abb. 6.3-5). Somit führte die Clusteranalyse zu einer effektiven Elimination der Artefakte.

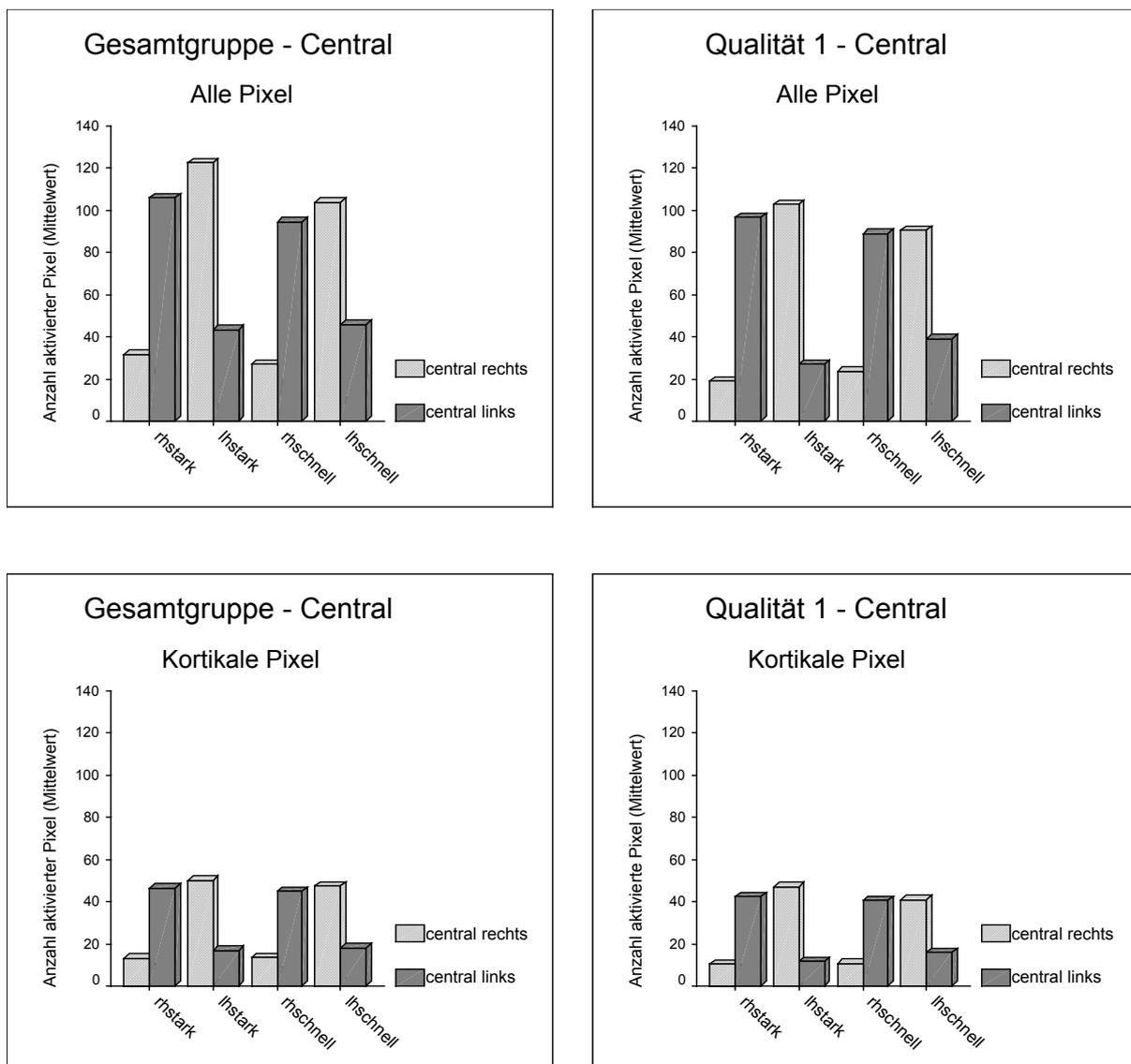


Abbildung 6.3-5: Gegenüberstellung der Mittelwerte der aktivierten Pixel innerhalb der Zentralregion als Ergebnis der Kreuzkorrelation (alle Pixel) und der Clusteranalyse (kortikale Pixel) in der Gesamtgruppe und der Qualitätsgruppe 1.

### 6.3.6 Untergruppenanalyse nach Händigkeit

Zur Untergruppenanalyse wurden ausschließlich die in der Clusteranalyse als kortikal definierten Pixel verwendet.

In der **Zentralregion** fand sich bei den Rechtshändern (N = 18) bei beiden Paradigmen sowohl bei Bewegung der rechten als auch der linken Hand eine relativ konstante kontralaterale Aktivierung (Abb. 6.3-6). Die ipsilaterale Mitaktivierung lag im Mittel bei 34%. Dabei betrug der prozentuale Anteil an ipsilateraler Aktivierung bei starkem Druck der rechten Hand 28%, der linken Hand 36%, bei hoher Frequenz der rechten Hand 29% und der linken Hand 44%.

Die kontralateralen Aktivierungen waren bei den Linkshändern (N = 6) insgesamt etwas höher und besonders beim Paradigma mit starkem Druck uneinheitlicher. Der prozentuale Anteil der ipsilateralen Mitaktivierung lag jedoch ähnlich wie bei den Rechtshändern im Mittel bei 30%. Dabei betrug der prozentuale Anteil an ipsilateraler Aktivierung bei starkem Druck der rechten Hand 31%, der linken Hand 32%, bei hoher Frequenz der rechten Hand 33% und der linken Hand 25%.

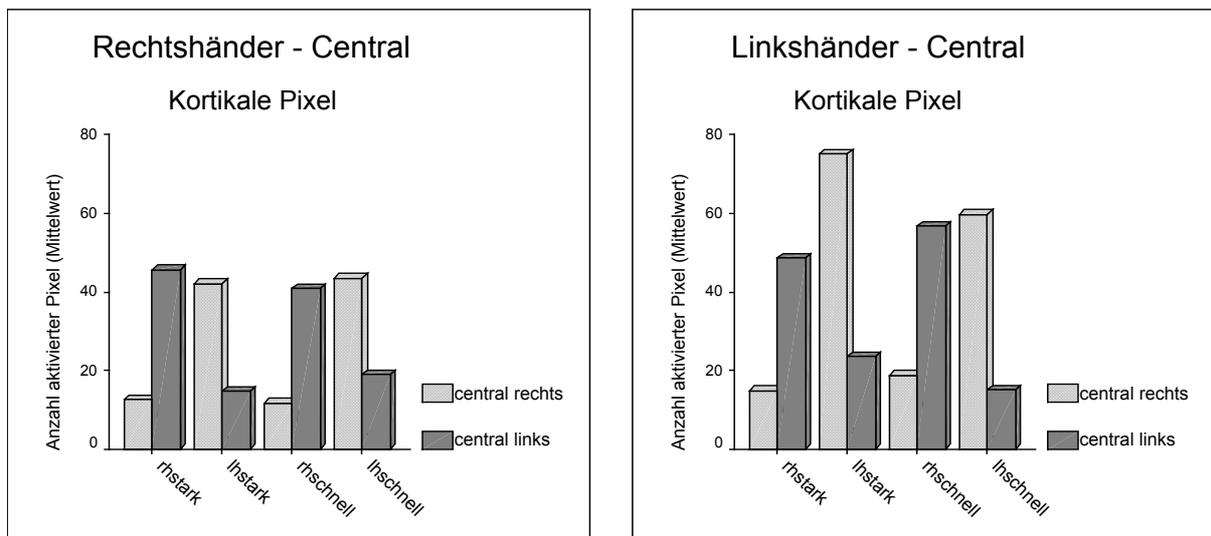


Abbildung 6.3-6: Aktivierungen in der Zentralregion von Rechts- und Linkshändern im Vergleich

In der **Postzentralregion** (Abb. 6.3-7) fand sich bei den Rechtshändern eine weitgehend ausgeglichene Aktivierung der kontralateralen Hemisphäre bei beiden Paradigmen. Bei den Rechtshändern ergab sich in der Postzentralregion ein höherer Anteil an ipsilateraler Koaktivierung (im Mittel 66%) im Vergleich zur Zentralregion. Dabei betrug der prozentuale Anteil an ipsilateraler Aktivierung bei starkem Druck der rechten Hand 64%, der linken Hand 68%, bei hoher Frequenz der rechten Hand 58% und der linken Hand 74%. Demnach war die Koaktivierung etwas ausgeprägter bei Bewegungen der linken Hand, insbesondere bei hoher Frequenz.

Die Linkshänder zeigten insgesamt höhere kontralaterale Aktivierungen beim Paradigma mit starkem Druck als die Rechtshänder; während die Aktivierungen bei hoher Frequenz etwa im selben Niveau lagen. Der prozentuale Anteil der ipsilateralen Koaktivierung betrug in dieser Gruppe im Mittel 53%. Dabei betrug der prozentuale Anteil an ipsilateraler Aktivierung bei starkem Druck der rechten Hand 29%, der linken Hand 66%, bei hoher Frequenz der rechten Hand 62% und der linken Hand 53%. Hier fand sich keine eindeutige Seitenbetonung.

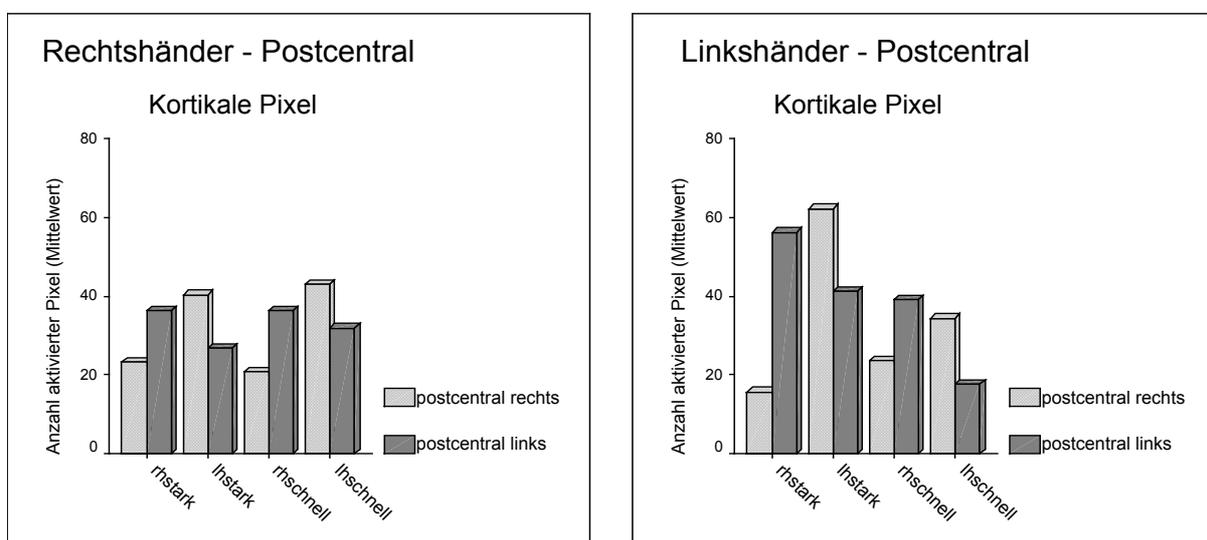


Abbildung 6.3-7: Aktivierungen in der Postzentralregion von Rechts- und Linkshändern im Vergleich

In der **Präzentralregion** (Abb. 6.3-8) war bei den Rechtshändern bei Bewegungen der linken Hand sowohl mit maximalem Druck als auch mit maximaler Frequenz die kontralaterale, also rechtshirnige Seite verstärkt aktiviert im Vergleich zur ipsilateralen Präzentralregion.

Bei Bewegungen der rechten Hand mit starkem Druck zeigte sich eine seitengleiche Aktivierung der Präzentralregion beidseits. Dabei betrug der prozentuale Anteil an ipsilateraler Aktivierung bei starkem Druck der rechten Hand 100%, der linken Hand 57%, bei hoher Frequenz der rechten Hand 73% und der linken Hand 69%.

Bei den Linkshändern fand sich dagegen bei allen Aufgaben eine stärkere Aktivierung der rechtshirnigen Präzentralregion unabhängig davon, mit welcher Hand die Bewegung ausgeführt wurde. Dabei betrug der prozentuale Anteil an ipsilateraler Aktivierung bei starkem Druck der rechten Hand 123%, der linken Hand 47%, bei hoher Frequenz der rechten Hand 146% und der linken Hand 63%.

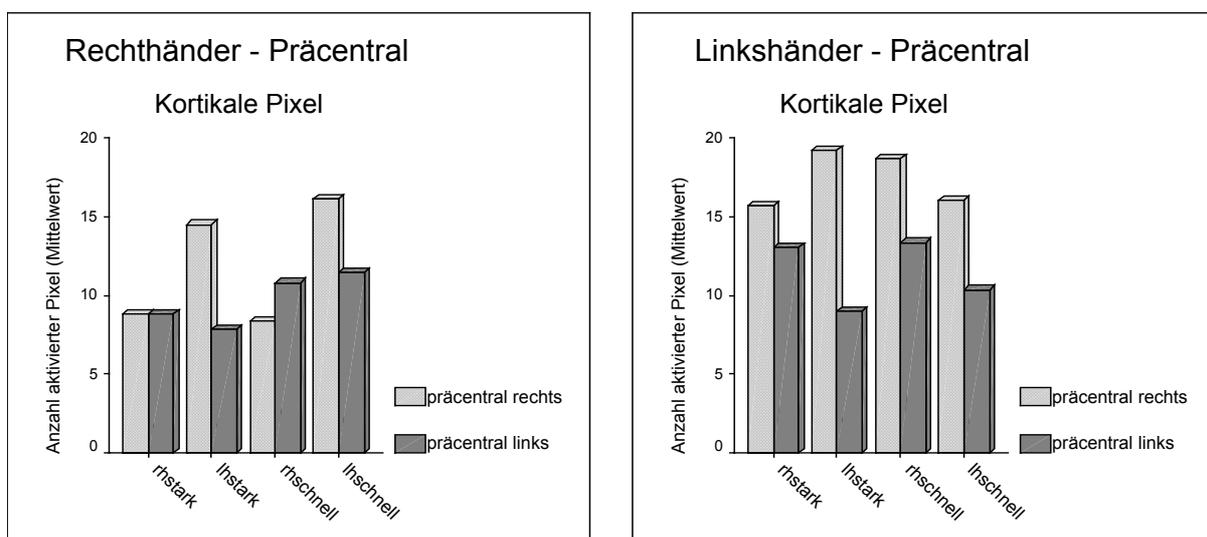


Abbildung 6.3-8: Aktivierungen in der Präzentralregion von Rechts- und Linkshändern im Vergleich

In der **supplementären Motorregion** (Abb. 6.3-9) fanden sich insgesamt bei den Linkshändern etwas ausgeprägtere Aktivierungen als bei den Rechtshändern. Es waren jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Paradigmen zu erheben. Allenfalls war bei Rechtshändern die Aktivierung der SMA bei schneller Bewegung der linken Hand etwas betont.

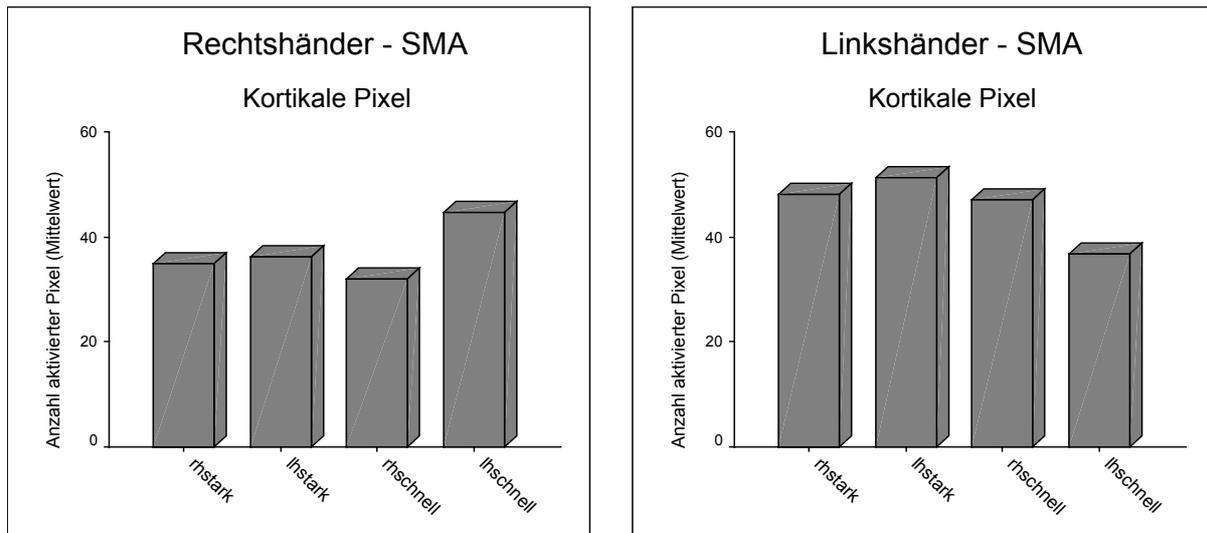


Abbildung 6.3-9: Aktivierungen in der supplementären Motorregion von Rechts- und Linkshändern im Vergleich

### 6.3.7 Untergruppenanalyse nach motorischen Fertigkeiten

Um den Einfluss von motorischen Fertigkeiten zu prüfen, wurden die Probanden in drei Gruppen unterteilt. Probanden der Gruppe 1 hatten keine spezielle motorische Ausbildung. Probanden der Gruppe 2 hatten in ihrer Kindheit motorische Fertigkeiten wie das Spielen eines Instruments trainiert, übten diese derzeit jedoch nicht mehr aus. Dagegen trainierten die Probanden der Gruppe 3 diese motorischen Fertigkeiten regelmäßig. Für diese Gruppenanalyse wurden ausschließlich Rechtshänder berücksichtigt.

In Tabelle 6.3-5 bzw. 6.3-6 sind die Meßwerte für Druck und Frequenz während Ausübung der verschiedenen Paradigmen angegeben.

Beim Paradigma mit starkem Druck ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied in der Frequenz der Tastenanschläge. Dabei war der auf die Tastatur ausgeübte Druck in Gruppe 1 und 2 gleich, Gruppe 3 erzielte mit

der rechten Hand leicht höhere und mit der linken Hand deutlich höhere Druckwerte.

Bei der Frequenz-Aufgabe war der Tastendruck in allen Gruppen weitgehend gleich. Dagegen war die Frequenz von Gruppe 3 deutlich höher als die der beiden anderen Gruppen, wobei es zwischen Gruppe 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede gab.

Rechtshänder Druckwerte	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Rechte Hand stark	4,8	1,5	4,8	2,2	5,0	1,2
Linke Hand stark	4,4	1,3	4,5	2,0	5,5	1,1
Rechte Hand schnell	2,0	1,2	1,9	1,5	1,8	1,7
Linke Hand schnell	1,8	1,3	2,0	1,5	1,7	1,6

*Tabelle 6.3-5: Meßwerte des auf die Tastatur ausgeübten Drucks während der verschiedenen Paradigmen, gruppiert nach den motorischen Fertigkeiten der Probanden.*

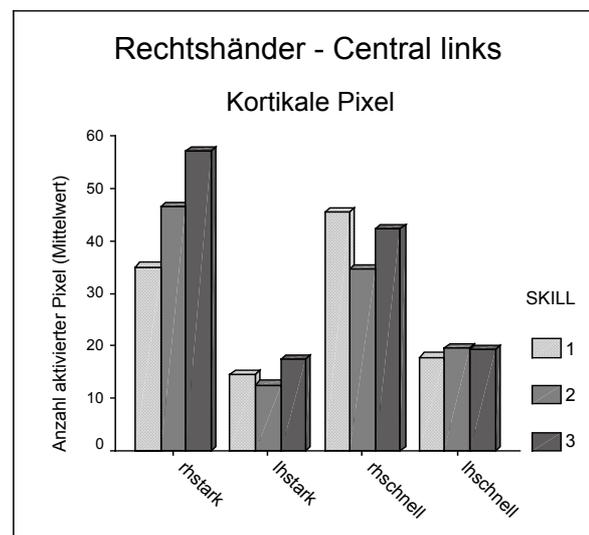
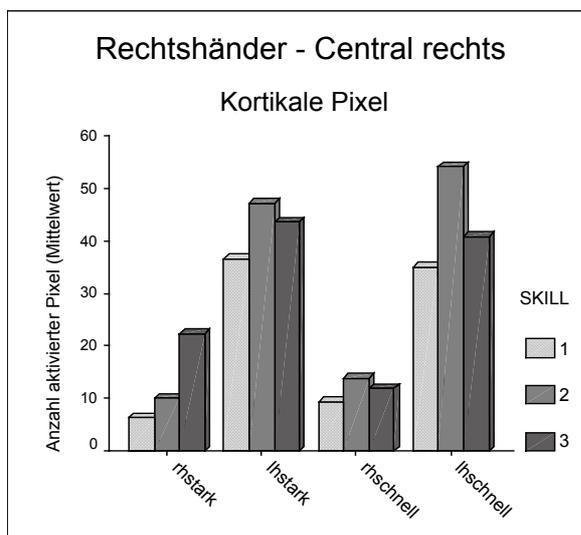
Rechtshänder Frequenzwerte (Hz)	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung
Rechte Hand stark	1,6	0,4	1,3	0,8	1,5	0,8
Linke Hand stark	1,6	0,4	1,3	0,8	1,3	0,5
Rechte Hand schnell	3,2	0,9	2,7	0,9	4,1	1,2
Linke Hand schnell	3,5	1,1	2,8	0,9	4,0	1,3

*Tabelle 6.3-6: Frequenz der Tastenanschläge während der verschiedenen Paradigmen, gruppiert nach den motorischen Fertigkeiten der Probanden.*

Bei **starkem Druck** mit der rechten Hand zeigte sich in allen untersuchten Regionen eine zunehmende Ausdehnung der kortikalen Aktivierung mit Zunahme der motorischen Fertigkeiten (Abb. 6.3-10). Dies betraf sowohl die kontralateralen als auch die ipsilateralen Areale. Ähnlich verhielt es sich auch bei starkem Druck mit der linken Hand.

Bei **hoher Frequenz** der Fingerbewegungen zeigte sich in der supplementären Motorregion ebenfalls eine zunehmende kortikale Aktivierung mit Zunahme der motorischen Fertigkeiten. In den anderen Regionen, insbesondere Zentral und Postzentral war dieser Effekt jedoch nicht nachweisbar.

In der Zentralregion erreichten die Untrainierten bei den Schnelligkeitsaufgaben ähnliche oder sogar höhere Werte als bei den entsprechenden Druckaufgaben. Die Trainierten wiesen insbesondere bei schnellen Bewegungen der rechten Hand geringere Aktivierungen auf als beim Druckparadigma.



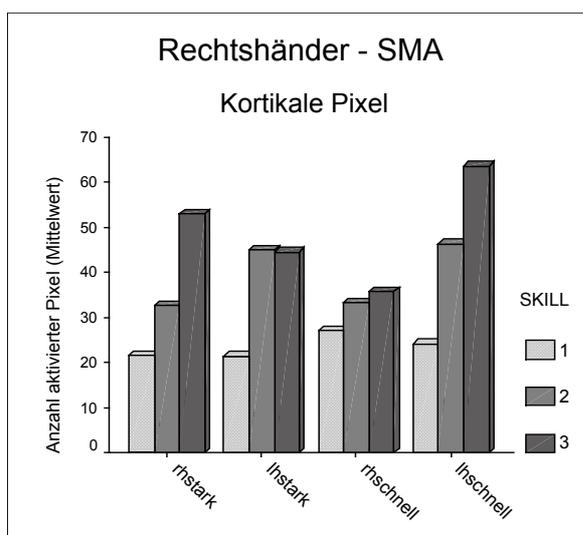
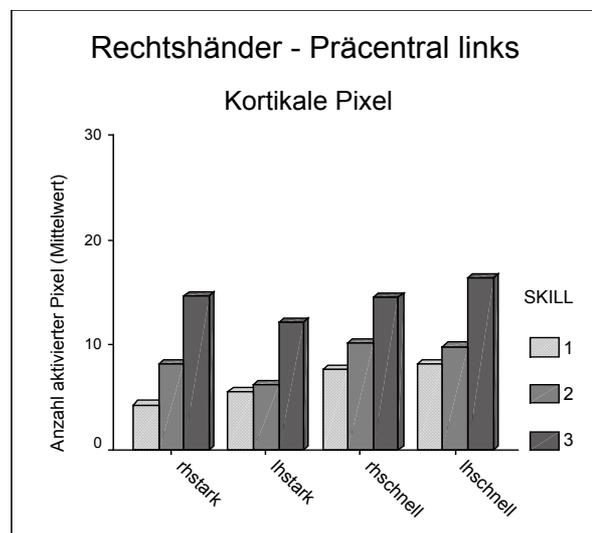
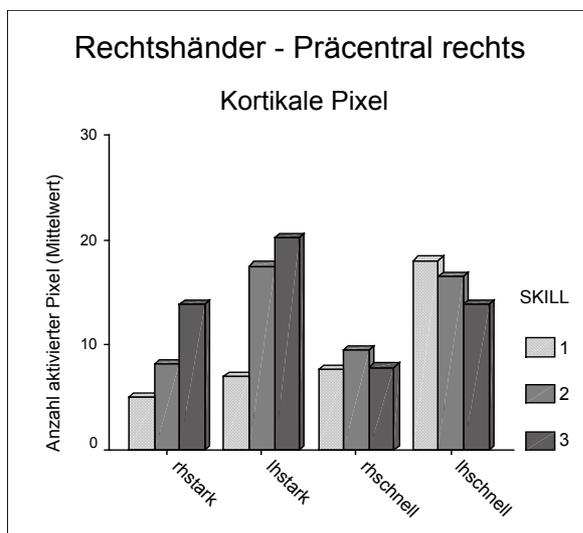
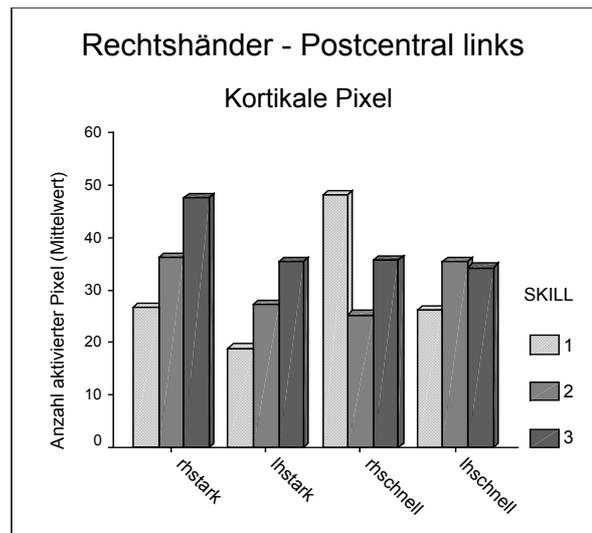
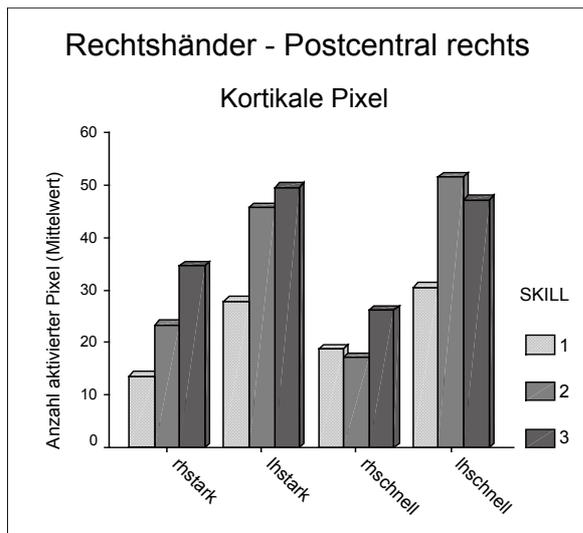


Abbildung 6.3-10: Aktivierungen in den einzelnen Regionen, gruppiert nach motorischer Fertigkeit der Probanden.

# 7 Diskussion

---

## 7.1 Methodenkritik

In der vorliegenden Arbeit werden die beiden Auswertetechniken Kreuzkorrelationsanalyse und Vektorquantisierung (VQ) miteinander kombiniert, um die aktivierten kortikalen Areale bei Fingerbewegungen darzustellen. Ein wesentlicher Unterschied der VQ gegenüber der Kreuzkorrelation ist der Umstand, daß die Stimulusfunktion nicht bekannt sein muß und daß morphologisch ähnliche Pixel-Zeitreihen zusammengefaßt werden.

Als erstes stellte sich die Frage, welche VQ-Methode angewendet werden sollte. Prinzipiell stehen hierarchische Methoden wie der minimal free energy VQ-Algorithmus und nicht hierarchische Methoden wie Self-Organizing-Maps (SOMs) oder Fuzzy-Clustering zur Verfügung. Dabei unterscheidet sich die minimal free energy VQ von den anderen Methoden durch die Möglichkeit der Datenexploration in verschiedenen Auflösungsstufen, was mitunter vorteilhaft sein kann (63). Ein weiterer Vorteil im Vergleich zu anderen Verfahren besteht in der höheren Qualität der Vektorquantisierungsergebnisse bezüglich quantitativer Kostenfunktionen, vgl. detaillierte Analyse bei Wismüller et al. 2002 (63), sowie Untersuchungen des Konvergenzverhaltens (21). Schließlich bietet die minimal free energy VQ den Vorteil einer hohen Reproduzierbarkeit, d.h. im Vergleich zu anderen Verfahren ist die Abhängigkeit der Ergebnisse von gewählten Anfangsbedingungen für den VQ-Prozeß geringer. Daher kam in der vorliegenden Arbeit der minimal free energy VQ zur Anwendung.

Des weiteren stellte sich die Frage, ob die Datenanalyse im Gegensatz zu unserem kombinierten Ansatz ausschließlich mittels Vektorquantisierung durchgeführt werden sollte.

Dabei wird zunächst die theoretische Frage, wie die Anzahl der Codebuchvektoren grundsätzlich festgelegt werden sollte, kontrovers diskutiert. Wird die Anzahl zu klein gewählt, so können interessierende Phänomene, die nur eine kleine Untergruppe von Pixeln betreffen, nicht mit hinreichender Cluster-Auflösung dargestellt werden. Wenn die Anzahl zu groß gewählt wird, besteht die Gefahr, daß durch eine zu starke Subklassifizierung Zusammenhänge unerkannt bleiben (14, 17, 63). Letztendlich läßt diese Frage sich nicht allgemeingültig beantworten, da eine vernünftige Definition der Clusteranzahl die Kenntnis der Datenstruktur und die spezifischen Ziele der Datenanalyse berücksichtigen muß. Hierbei handelt es sich um ein fundamentales, ungelöstes Problem unüberwachten Lernens, die sogenannte „Clustervalidität“ (43). Im Hinblick auf eine detaillierte Analyse des Clustervaliditätsproblems auf dem Gebiet der fMRT-Datenanalyse verweisen wir auf Lange 2003 (33) und Möller 2002 (45).

In einem Pilotversuch wendeten wir die VQ auf die Gesamtzahl der Zeitreihen an. Hierbei verwendeten wir bis zu 100 Codebuchvektoren, auf die die Menge aller Pixel abgebildet wurde. Es zeigte sich aber, daß diejenigen Zeitreihen, die mit der motorischen Aufgabe korrelierten, nur in 1 bis 2 Codebuchvektoren zusammengefasst wurden. Dagegen wurden fast alle Codebuchvektoren für die Abbildung von nicht korrelierten Zeitreihen, die also nicht den motorischen Arealen entsprachen, verwendet. Für unsere Fragestellung, die auf eine Subklassifizierung der aktivierten Areale des Motorkortex abzielte, erschien diese Methode nicht rationell. Eine Aufteilung der aktivierten Areale in eine größere Zahl von Codebuchvektoren wäre nur durch eine Steigerung der Gesamtzahl der Codebuchvektoren zu erreichen gewesen. Das hätte zunächst eine wesentliche Erhöhung der Rechenzeit zur Folge gehabt. Zudem wäre die neurophysiologische Interpretation der Datenmenge für den klinischen Anwender kaum praktikabel gewesen. Deswegen entschieden wir uns für eine Vorselektion der auszuwertenden Pixel mittels Korrelationsanalyse. Dieses Verfahren steht in Einklang mit vergleichbaren Ansätzen in der Literatur, z.B. Goutte 1999 (20).

Für diese Vorselektion der Pixel wurde nach der Korrelationsanalyse ein Schwellwert festgelegt. Wir wollten die aktivierten Hirnareale möglichst

sensitiv erfassen. Daher wählten wir einen möglichst niedrigen Schwellwert, bei dem gerade eben das Hintergrundrauschen unterdrückt wurde. Dieser lag empirisch bei  $cc \geq 0,4$ . Bei diesem Schwellwert konnten wir in der anschließenden Vektorquantisierung kortikal gelegene Pixel von vaskulären Pixeln unterscheiden.

Im Mittel ergaben sich bei dem von uns gewählten Schwellwert von  $cc \geq 0,4$  pro Datensatz ca. 900 überschwellige Pixel, die anschließend der Clusteranalyse zugeführt wurden. Hierbei erwiesen sich 9 Codebuchvektoren empirisch als geeignete Anzahl.

Ein wesentliches Problem bestand darin, zu entscheiden, ob die rohen Signalintensitätszeitreihen für die Clusteranalyse verwendet werden sollten oder ob geeignet zu wählende Vorverarbeitungsschritte durchgeführt werden sollten. Da lediglich *Signalintensitätsänderungen* für die fMRT-Analyse von Bedeutung sind, wird im Allgemeinen eine Mittelwertbefreiung der Signalintensitätskurven durchgeführt, um den Effekt unterschiedlicher gewebsspezifischer Bildgebungseigenschaften zu eliminieren. Auch in dieser Arbeit wurde daher mittelwertbefreit.

Ein zweiter denkbarer Vorverarbeitungsschritt ist die Normierung der Zeitreihen vor der Anwendung eines Clusteringverfahrens. Die Frage, ob eine solche Normierung durchgeführt werden sollte, ähnelt dem Problem der Wahl zwischen Kreuzkorrelation und Kreuzkovarianz bei der konventionellen modellbasierten fMRT-Analyse. Interessiert man sich ausschließlich für die Signaldynamik unabhängig von der Amplitude, so sollte eine Normierung der Zeitreihen durchgeführt werden. Diese führt jedoch zu einer künstlichen Verstärkung des Rauschens bei Zeitreihen mit niedriger Amplitude. Außerdem kann die Amplitudeninformation wertvoll für die physiologische oder klinische Interpretation der Analyseergebnisse sein. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Normierung der Signalintensitätszeitreihen verzichtet.

In unserer Auswertung lag die Korrelation der Codebuchvektoren mit der Musterkurve deutlich höher als der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten

der zugehörigen Einzelzeitreihen. Dies war besonders auffällig bei den kortikal gelegenen Aktivierungen, die zudem eine sehr geringe Amplitude des Signalanstiegs zwischen Ruhe- und Aktivierungsbildern aufwiesen. Als Ursache wäre hier ein hohes Rauschen der Einzelzeitreihen anzunehmen, welches durch Mittelung über viele Zeitreihen innerhalb eines Clusters eliminiert wird, wobei im resultierenden Codebuchvektor lediglich die stimulusähnlichen Signalanteile erhalten bleiben. Insbesondere bei geringen Signalamplituden (z.B. kortikal gelegene Aktivierungen) werden mit der Kreuzkorrelation aktivierte Pixel als geringer korreliert eingestuft als Pixel mit hohen Signalamplituden (z.B. Aktivierungen in Gefäßen). Dies kann dazu führen, dass in der Kreuzkorrelation die klinisch interessanten kortikalen Pixel unterschwellig bleiben. Die Gefäßstrukturen mit höheren Korrelationskoeffizienten in der Analyse der Einzelzeitreihen würden dementsprechend stärker betont. Besonders kritisch sind hier Auswerteverfahren zu bewerten, bei denen eine Skalierung der Korrelationskoeffizienten mit der Amplitude des Signalanstiegs erfolgt, wie z.B. in der von Bandettini vorgeschlagenen Kreuzkorrelationsanalyse (3). Damit werden Gefäßstrukturen nach den hier gezeigten Ergebnissen systematisch überbetont.

Durch die Anwendung der Vektorquantisierung ist es dagegen möglich, anhand der prototypischen Codebuchvektoren auch Gruppen von Pixeln mit niedriger Amplitude zu identifizieren, die in ihrer Gesamtheit aber eine hohe Korrelation zur Musterkurve aufweisen. Dadurch bietet die Auswertung mittels Vektorquantisierung die Möglichkeit, kortikal gelegene Aktivierungen selektiv darzustellen. Aufgrund unterschiedlicher Kurvenformen der Codebuchvektoren ist es zudem möglich, Artefakte zu identifizieren, die aufgrund einer gewissen Synchronität mit den Bewegungsabläufen der Paradigmen in der Kreuzkorrelation zur Darstellung kommen.

## 7.2 Neurophysiologische Aussagekraft

Unter Einsatz der Vektorquantisierung gelang es in der vorliegenden Arbeit, die zerebralen Aktivierungen aufzuspalten und somit zwischen kortikalen und intravaskulären Pixeln zu unterscheiden sowie Artefakte zu identifizieren. Dabei konnten wir an unseren Daten zeigen, dass es möglich ist, Artefakte effektiv zu eliminieren.

Somit bot sich uns die Möglichkeit, bei Betrachtung der als kortikal eingestuften Zeitreihen die Hirnaktivität bei Fingerbewegungen neuronennah darzustellen. Damit ist zwar noch keine intraneuronale Aktivität darstellbar, denn durch den BOLD-Kontrast werden Unterschiede der Deoxy-Hb-Konzentration dargestellt (40), d.h. ein extrazelluläres Geschehen abgebildet. Dennoch ist es möglich, mittels VQ wesentlich spezifischer als mittels Kreuzkorrelation neuronennahe Signalveränderungen in den kleinen Gefäßen des Kortex darzustellen.

Wir beobachteten unter Verwendung der VQ keine Aufspaltung von ipsilateralen und kontralateralen Aktivierungen in der primären Motorregion. Auch zwischen primärem und supplementärem motorischen Areal zeigte sich keine Aufspaltung der Codebuchvektoren. Dies ist dadurch zu erklären, daß unseren fMRT-Messungen ein Blockdesign mit einem Intervall von 3 Sekunden zwischen den einzelnen Bildfolgen zugrunde lag.

Die Reaktionszeit auf Neuronenbasis ist wesentlich kürzer (59), so dass hier zur zeitlichen Auflösung der verschiedenen an der motorischen Steuerung beteiligten Areale ein event-related Paradigma erforderlich gewesen wäre.

Wir untersuchten gesunde Probanden unter forcierter Fingerbewegung hinsichtlich Kraft und Geschwindigkeit. Bei allen Messungen wurden hierbei die Kraft und Geschwindigkeit der Fingerbewegungen aufgezeichnet. Ziel war es, das Verhältnis von kontra- und ipsilateralen Aktivierungen in der primären Motorregion zu erfassen sowie die Aktivierungen in anderen Hirnregionen zu quantifizieren. Außerdem sollten Einflußgrößen wie Händigkeit und motorische Fertigkeiten der Probanden analysiert werden.

Zunächst wurden die kortikalen Aktivierungen in der **Zentralregion** untersucht. Verschiedene Autoren fanden bei Bewegungen einer Hand aktivierte Areale im kontralateralen präzentralen Gyrus entlang einer charakteristischen Biegung des Sulcus centralis (24, 41, 25, 67, 68, 69).

Bei Untersuchungen von komplexen Fingerbewegungen fanden sich sowohl bei hoher Frequenz (26, 48) als auch bei starkem Druck (10) zunehmende Aktivierungen in der kontralateralen Zentralregion.

Dabei beobachteten Cramer et al. auch einen Aktivierungsanstieg in der ipsilateralen Zentralregion bei Fingerbewegungen mit zunehmendem Druck. Auch in der eigenen Arbeitsgruppe fanden sich mittels Kreuzkorrelation neben den kontralateralen Aktivierungen in der primären Motorregion verstärkte ipsilaterale Mitaktivierungen bei forcierten Fingerbewegungen (49).

Bei selektiver Betrachtung der mittels Vektorquantisierung definierten kortikalen Aktivierungen fand sich bei Rechtshändern im Mittel ein prozentualer Anteil an ipsilateraler Mitaktivierung von 34%, bei Linkshändern von 30%. Bei Rechtshändern überwog der ipsilaterale Anteil bei forcierten Fingerbewegungen der nicht-dominanten Hand, während bei Linkshändern ein ausgeglichenes Verhältnis vorlag. Dies bestätigt die Beobachtungen verschiedener Arbeitsgruppen, die ebenfalls bei Rechtshändern signifikante ipsilaterale Mitaktivierungen in der Zentralregion vor allem bei Bewegungen der nicht-dominanten Hand fanden (56, 38, 30, 29).

Ergänzend zu den bisherigen Publikationen beobachteten wir bei starkem Fingerdruck eine Abhängigkeit der Ausdehnung aktivierter Areale in der kontra- und ipsilateralen Zentralregion von den vorbestehenden motorischen Fertigkeiten der Probanden. Geübte Probanden aktivierten unter maximalem Fingerdruck größere Areale in der ipsi- und kontralateralen Zentralregion. Bei hoher Frequenz war diese Abhängigkeit nicht nachweisbar. Dementsprechend wiesen die Trainierten insbesondere bei schnellen Bewegungen der rechten Hand geringere Aktivierungen auf als beim Druckparadigma. Dies erklärt sich möglicherweise dadurch, dass Trainierte insgesamt zwar größere motorische Areale besitzen als Untrainierte, wie das Kraftparadigma zeigt, beim Schnelligkeitsparadigma aber das gesamte Areal nicht ganz ausnützen.

In der **Postzentralregion** fanden wir einen höheren Anteil an ipsilateraler Koaktivierung als in der Zentralregion – im Mittel bei Rechtshändern 66% und bei Linkshändern 53%. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von Singh et al. (56). Bei Rechtshändern war in unserer Studie die ipsilaterale Mitaktivierung etwas ausgeprägter bei Fingerbewegungen der nicht-dominanten Hand, insbesondere bei hoher Frequenz. Bei Linkshändern fand sich hier keine eindeutige Seitenbetonung.

Zudem beobachteten wir bei starkem Fingerdruck ähnlich wie in der Zentralregion eine Zunahme der Ausdehnung aktivierter Areale in der kontra- und ipsilateralen Postzentralregion mit steigenden motorischen Fertigkeiten der Probanden. Bei hoher Frequenz war dieser Zusammenhang nicht erkennbar.

Die **supplementäre Motorregion (SMA)** ist für die Steuerung von komplexen Fingerbewegungen verantwortlich (51). Wir fanden insgesamt bei forcierten Fingerbewegungen in der Linkshändergruppe etwas ausgeprägtere Aktivierungen der SMA als bei den Rechtshändern. In beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede der SMA-Aktivierung zwischen den verschiedenen Paradigmen mit starkem Druck und hoher Frequenz zu erheben. Allenfalls fand sich tendenziell eine etwas geringere Aktivierung der SMA bei schnellen Fingerbewegungen der dominanten Hand. Umgekehrt war bei Rechtshändern die Aktivierung der SMA bei schnellen Bewegungen der nicht-dominanten Hand etwas betont.

Bei allen Paradigmen beobachteten wir eine Zunahme der Aktivierung in der SMA mit steigenden motorischen Fertigkeiten der Probanden.

In der **Präzentralregion** fanden sich in unserer Studie insgesamt geringere Aktivierungen als in Zentral- und Postzentralregion. Dabei beschrieb Singh et al. (56) bei einer Gruppe von Rechtshändern einen höheren prozentualen Anteil an ipsilateraler Aktivierung in der Präzentralregion im Vergleich zur Zentralregion. Dies deckt sich mit unseren Resultaten in der Rechtshändergruppe, die vor allem für Bewegungen der rechten Hand ein bilaterales Aktivierungsmuster zeigten. Bei Bewegungen der nicht-

dominanten linken Hand überwog die Aktivierung der kontralateralen Präzentralregion. Im Vergleich zu den Rechtshändern unterschied sich das Aktivierungsmuster der Linkshänder in der Präzentralregion. Auffällig war, daß unabhängig davon, ob die dominante oder nicht-dominante Hand bewegt wurde, jeweils die rechtshirnige Präzentralregion stärker aktiviert wurde. Ähnlich wie in der SMA fand sich auch in der ipsilateralen und der kontralateralen Präzentralregion eine Zunahme der Aktivierungen mit steigenden motorischen Fertigkeiten der Probanden.

Zusammenfassend liefern die gewonnenen Daten bei gesunden Probanden eine Grundlage für die Beurteilung der Aktivierung des Motorkortex. So eignen sich die Daten zum Vergleich mit Patienten z.B. nach Schlaganfall oder mit Mirror Movements (37, 23). Insbesondere ist die Beurteilung der ipsilateralen Mitaktivierungen von besonderer Bedeutung, da bei Patienten in der Rehabilitationsphase nach Schlaganfall ebenfalls eine verstärkte Bilateralität der zerebralen Aktivierungen gefunden wurde (9, 11, 15, 28). Dabei kann durch die Anwendung künstlicher neuronaler Netze auf fMRT-Datensätze die Aussagekraft bezüglich Lokalisation und Ausdehnung kortikaler Aktivierungen verbessert werden.

## 8 Literaturverzeichnis

---

1. Albrecht S. Ein neuronaler Klassifikator für Einzelphoneme. Diplomarbeit Sektion Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München 1995.
2. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25: 390-397.
3. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993; 30(2): 161-173
4. Barth M, Windischberger C, Klarhöfer M, Moser E. Characterization of BOLD activation in multi-echo fMRI data using fuzzy cluster analysis and a comparison with quantitative modeling. *NMR in Biomedicine* 2001; 14: 484-489.
5. Baumgartner R, Somorjai R, Summers R, Richter W, Ryner L. Correlator beware: Correlation has limited selectivity for fMRI data analysis. *NeuroImage* 2000; 12: 240-243.
6. Black P, Jaaskelainen J, Chabrierie A, Golby A, Gugino L. Minimalist approach: functional mapping. *Clin Neurosurg* 2002; 49: 90-102.
7. Bliss TVP, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 1973; 232: 331-356.
8. Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946; 70:460-476.
9. Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KMA: Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 1998; 29: 112-122
10. Cramer SC, Weisskoff RM, Schaechter JD, Nelles G, Foley M, Finklestein SP, Rosen BR: Motor cortex activation is related to force of squeezing. *Human Brain Mapping* 2002; 16: 197-205
11. Cramer SC, Finklestein SP, Schaechter JD, Bush G, Rosen BR: Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements. *J Neurophysiol* 1999; 81: 383-387

12. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. Field focusing nuclear magnetic resonance image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 1977; 9: 97-100.
13. Dersch DR. Eigenschaften neuronaler Vektorquantisierer und ihre Anwendung in der Sprachverarbeitung. Verlag Harri Deutsch, Reihe Physik 1996; 54. ISBN 3-8171-1492-3.
14. Fadili MJ, Ruan S, Bloyet D, Mazoyer B. On the number of clusters and the fuzziness index for unsupervised FCA application to BOLD fMRI time series. *Medical Image Analysis* 2001; 5: 55-67.
15. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA: Longitudinal study of motor recovery after stroke. *Stroke* 2002; 33: 1610-1617
16. Filzmoser P, Baumgartner R, Moser E. A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images. *Magn Reson Imaging* 1999; 17(6): 817-826.
17. Fischer H, Henning J. Neural-network based analysis of MRI time-series. *Magn Reson Med* 1999; 41(1): 124-131.
18. Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC. Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature* 1986; 323: 806-809.
19. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210
20. Goutte C, Toft P, Rostrup E, Nielsen FA, Hansen LK. On Clustering fMRI Time Series. *NeuroImage* 1999; 9: 298-310.
21. Graepel T, Burger M, Obermayer K. Phase transitions in stochastic self-organizing maps. *Physical Review E* 1997; 56 (4): 3876-3890.
22. Hebb DO. *The Organisation of Behavior*. Wiley, New York 1949.
23. Heiss D. Darstellung des motorischen Handareals von gesunden Probanden und Patienten mit kongenitalen Spiegelbewegungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. Dissertation München, Berlin 2002: Logos Verlag.

24. Hlustik P, Solodkin A, Gullapalli RP, Noll DC, Small SL: Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cerebral Cortex* 2001; 11 (4): 312-321
25. Indovina I, Sanes JN: On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area. *NeuroImage* 2001; 13: 1027-1034
26. Jäncke L, Peters M, Himmelbach M, Nösselt T, Shah J, Steinmetz H: fMRI study of bimanual coordination. *Neuropsychologia* 2000; 38: 164-174
27. Jarmasz M, Somorjai RL. Exploring regions of interest with cluster analysis (EROICA) using a spectral peak statistic for selecting and testing the significance of fMRI activation time-series. *Artificial Intelligence in Medicine* 2002; 25: 45-67.
28. Johansen-Berg H, Rushworth MFS, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM: The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Neuroscience* 2002; 99: 14518-14523
29. Kawashima R, Yamada K, Kinomura S, et al: Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. *Brain Res* 1993; 623: 33-40
30. Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellerman JM, Merkle H: Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 1993; 261: 615-617
31. Kloppenburg M. Lokale Hauptkomponentenanalyse in hochdimensionalen Merkmalsräumen – Methoden zur Datenreduktion. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München 1996.
32. Lange O. Mustererkennung in neuronaler Architektur: Raum-zeitliche Analyse funktioneller Kernspintomographiedatensätze des menschlichen Gehirns. Diplomarbeit, Technische Universität, München 1999.
33. Lange O. MRT – Bildverarbeitung durch intelligente Mustererkennungsalgorithmen: Zeitreihenanalyse durch selbstorganisierende Clustersegmentierung. Dissertation LMU München 2003, eingereicht.

34. Lauterbur PC. Image formations by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242: 190-191.
35. Le Bihan D. What to expect from MRI in the investigation of the central nervous system? *C R Acad Sci III* 2000; 323(4): 341-50.
36. Leinsinger G, Hahn K. Indikationen zur bildgebenden Diagnostik. Berlin Heidelberg 2001: Springer-Verlag.
37. Leinsinger GL, Heiss DT, Jassoy AG, Pfluger T, Hahn K, Danek A. Persistent mirror movements: functional MR imaging of the hand motor cortex. *Radiology* 1997; 203(2): 545-52.
38. Li A, Yetkin FZ, Cox R, Haughton VM: Ipsilateral hemisphere activation during motor and sensory tasks. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 651-655.
39. Linde Y, Buzo A, Gray RM. An algorithm for vector quantizer design. *IEEE Transactions on Communications* 1980; 28 : 84-95.
40. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412:150-7.
41. Lotze M, Erb M, Flor H, Huelsmann E, Godde B, Grodd W: fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuro Image* 2000; 13: 1027-1034.
42. Mansfield P, Grannell PK. NMR "diffraction" in solids. *J Phys* 1973; 6:422-426.
43. Milligan GW, Cooper MC. An examination of procedures for determining the number of clusters in a data set. *Psychometrika* 1985; 50: 159-179.
44. Mintun MA, Raichle ME, Martin WRW, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1984; 25: 177-187.
45. Möller U, Ligges M, Georgiewa P, Grünling C, Kaiser WA, Witte H, Blanz W. How to avoid spurious cluster validation? A methodological investigation on simulated and fMRI data. *Journ Neuro Image* 2002.

46. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990a; 14: 68-78.
47. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
48. Rao SM, Bandettini PA, Binder JR, Bobholz JA, Hammeke TA, Stein EA, Hyde JS: Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1996; 16: 1250-1254.
49. Rehnböck C. Funktionelle Magnetresonanztomographie des motorischen Handareals in Abhängigkeit von Kraft und Frequenz der Bewegung bei Gesunden und Patienten nach Schlaganfall. *Dissertationsarbeit an der LMU München* 2003, eingereicht.
50. Reiser M, Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. Berlin Heidelberg 2002; Springer-Verlag.
51. Richter W, Andersen PM, Georgopoulos AP, Kim SG: Sequential activity in human motor areas during a delayed cued finger movement task studied by time-resolved fMRI. *NeuroReport* 1997; 8: 1257-1261.
52. Rose K, Gurewitz E, Fox G. A deterministic annealing approach to clustering. *Pattern Recognition Letters* 1990; 11: 589-594.
53. Rose K, Gurewitz E, Fox GC. Vector Quantization by Deterministic Annealing. *IEEE Transactions on Information Theory* 1992; 4: 1249-1257.
54. Santiago TV, Guerra E, Neubauer JA, Edelman NH. Correlation between ventilation and brain blood flow during sleep. *J Clin Invest* 1984; 73: 497-506.
55. Siesjö BK. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. *J Neural Transm Suppl* 1978; 14: 17-22.
56. Singh LN, Higano S, Takahashi S, Abe Y, Sakamoto M, Kurihara N, Furuta S, Tamura H, Yanagawa I, Fujii T, Ishibashi T, Maruoka S, Yamada S: Functional MR imaging of cortical activation of the cerebral hemispheres during motor tasks. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 275-280.

57. Sokoloff L. Relationship among local functional activity, energy metabolism and blood flow in the central nervous system. *Fed Proc* 1981; 40: 2311-2316.
58. Spitzer M. *Geist im Netz*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2000.
59. Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1995; 7(3): 240-76.
60. Weiller C. Imaging recovery from stroke. *Exp Brain Res* 1998; 123: 13-17.
61. Wismüller A. *Mustererkennung in neuronaler Architektur: Phonemklassifikation in kontinuierlichem Sprachfluß*, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1996.
62. Wismüller A, Dersch DR, Lipinski B, Hahn K, Auer D. A neural network approach to functional MRI pattern analysis – clustering of time-series by hierarchical vector quantization. In L. Niklasson, M. Bodèn and T. Ziemke, editors, *ICANN '98 – Proceedings of the 8th International Conference on Artificial Neural Networks*, Skövde, Sweden. *Perspectives in Neural Computing*, Springer-Verlag, London, Berlin, New York 1998; 2: 123-128.
63. Wismüller A, Lange O, Dersch DR, Leinsinger GL, Hahn K, Pütz B, Auer D. Cluster Analysis of Biomedical Image Time-Series. *Int J Computer Vision* 2002; 46(2): 103-128.
64. Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogra* 1992; 16: 620-633.
65. Yarowsky PJ, Ingvar DH. Neuronal activity and energy metabolism (Symposium summary). *Fed Proc* 1981; 40(9): 2353-2362.
66. Yee S-H, Gao J-H. Improved detection of time windows of brain responses in fMRI using modified temporal clustering analysis. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 17-26.
67. Yousry T, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D et al: Topography of the cortical motor hand area: Prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology* 1995 b; 195: 23-29.

68. Yousry T, Schmid UD, Schmidt D, Heiss D et al. Das motorische Handareal: Nichtinvasiver Nachweis mittels fMRT und operativer Validierung mit kortikaler Stimulation. Radiologe 1995 a; 35: 252-255
69. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P: Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. Brain1997; 120: 141-157

## 9 Danksagung

---

Für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Hahn herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Klinische Radiologie durchzuführen.

Während der Zeit, in der diese Arbeit entstand, spürte ich jederzeit die anteilnehmende Kompetenz und anspornende Erfahrung meiner Betreuerin Frau Dr. med. Gerda Leinsinger für die Strukturierung und Realisierung dieses Vorhabens. Sie stand mit ihren Ideen und Hinweisen stets hilfreich zur Seite. Ich bin ihr hierfür ganz besonders dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Axel Wismüller, der mir den Eintritt in das Reich der Neuronalen Netze verschaffte. Auf seinen Überlegungen und Programmen sowie der Überzeugung, daß sie klinische Erkenntnisse liefern werden, beruht diese Arbeit.

Vielen Kollegen bin ich für ihre Beratung oder Vorarbeit in speziellen Fragen dankbar, so meiner Mit-Doktorandin Carmen Rehnböck, Frau Dr. med. Christine Born, Herrn Dr. med. Dirk Heiss, Herrn Dipl.-Ing. Oliver Lange, Herrn Dipl.-Ing. Johannes Behrens und Herrn cand. med. Philipp Prahns.

Die Stiftung Deutsche Sporthilfe hat mich über lange Jahre hinweg finanziell unterstützt. Dafür bedanke ich mich sehr herzlich.

Mit besonders geduldiger Unterstützung haben mich meine Eltern Karin und Uwe bedacht, die in all den Jahren nie bezweifelt haben, daß diese Arbeit einmal in gebundener Form den Weg durch die Instanzen gehen würde. Sie wissen, wie dankbar ich ihnen dafür bin.

Der letzte Dank gilt meiner Freundin Swantje, ohne deren Verständnis und Anteilnahme diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Sie hat mir Licht und Raum geschaffen.

# 10 Lebenslauf

---

Peer Joechel

Herzogstr. 49

80803 München

geb. 06.03.1967 in Kiel

1973 – 1977	Besuch der Grundschule Dieblich, Rheinland-Pfalz
1977 – 1986	Besuch des Staatl. Eichendorff-Gymnasiums, Koblenz
Juni 1986	Allgemeine Hochschulreife
1986 – 1988	Reserveoffiziersausbildung in der 25. Luftlandebrigade
1988 – 1992	Informatikstudium, Universität Karlsruhe
1991 – 2000	Angehöriger des Deutschen Nationalkaders Bobsport
1992 – 2002	Medizinstudium, LMU München
Februar 1993	Weltmeister 2er-Bob
August 1995	Ärztliche Vorprüfung
August 1996	Erstes Staatsexamen
August 2000	Zweites Staatsexamen
Juni 2002	Drittes Staatsexamen
ab Nov 2002	Arzt im Praktikum, Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Klinikum Garmisch-Partenkirchen