

Aus dem Institut für Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. O. Jansen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

**ANALYSE UND VERGLEICH VON SOFTWAREPROGRAMMEN ZUR
DATENAUSWERTUNG DER FUNKTIONELLEN
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

KERSTIN HERRE (geb. SCHMIDT)
aus Hamburg

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jansen, Institut für Neuroradiologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Siniatchkin, Klinik für Neuropädiatrie

Tag der mündlichen
Prüfung: 21.06.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel,
den 21.06.2010
gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

1 EINLEITUNG	1
1.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	1
1.1.1. T1-, T2 und T2*- Relaxation.....	2
1.1.2. Bildgewichtung und Kontrast.....	3
1.1.2.1. T1-Gewichtung.....	4
1.1.2.2 T2-Gewichtung.....	4
1.1.3 Lokalisation der MR-Signale	5
1.1.4. MR-Sequenzen.....	6
1.1.4.1 Spin-Echo Sequenz (SE)	6
1.1.4.2. Gradienten-Echo Sequenz (GRE).....	6
1.1.4.3. Echo-Planar Imaging (EPI).....	7
1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	8
1.2.1 Physiologische Grundlagen	8
1.2.2 Bold-Effekt.....	9
1.2.3 funktionelle Magnetresonanztomographie	10
1.2.4 Artefakte.....	11
1.2.4.1 Technisch bedingte Artefakte	11
1.2.4.2 Bewegungsartefakte.....	12
1.2.4.3 Bold-Effekt abhängige Artefakte.....	13
1.2.5 Anwendung und Limitationen der funktionellen Magnetresonanztomographie	13
1.3 fMRT Datenanalyse	15
1.3.1 Preprocessing	15
1.3.1.1 Bewegungskorrektur.....	15
1.3.1.2 Smoothing.....	16
1.3.1.3 Normalisierung	16
1.3.2 Statistische Analyse.....	17
1.3.3 Schwellenwertbestimmung (Dynamic Thresholding)	18
1.3.4 Grafische Darstellung der Ergebnisse	18
1.4 Ziel der Studie	19
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Experimentelles Design	20
2.1.1 Probanden.....	20
2.1.2 Patienten	20
2.1.3 Messbedingungen.....	20
2.1.4 Paradigmen.....	21
2.1.4.1 Motorische Paradigmen	21
2.1.4.2 Sprachparadigmen	22
2.1.5 Datenerfassung	23
2.2 Datenanalyse	24
2.2.1 „SPM 2“ - Statistic Parametric Mapping.....	24
2.2.1.1 „SPM 2“ Preprocessing	24
2.2.1.2 „SPM 2“: Statistisches Modell und Auswertung	25
2.2.2 „I view BOLD“	26
2.2.2.1 „I view BOLD“: Preprocessing	26
2.2.2.2 „I view BOLD“: Statistisches Modell und Auswertung	26
2.2.3 „nordicICE“.....	27
2.2.3.1 „nordicICE“: Preprocessing.....	27
2.2.3.2 „nordicICE“: Statistisches Modell und Auswertung	28
2.2.4 „iPlan Cranial 3.0“ (Brainlab)	28
2.2.4.1 „iPlan Cranial 3.0“: Preprocessing	29
2.2.4.2 „iPlan Cranial 3.0“: Statistisches Modell und Auswertung	29

2.3 Auswertung und Vergleich	30
2.3.1 Definition von Schwellenwerten (Dynamic Thresholding).....	30
2.3.2 Grafische Darstellung der Ergebnisse	30
2.3.2.1 „SPM 2“.....	31
2.3.2.2 „I view BOLD“.....	31
2.3.2.3 „nordicICE“.....	32
2.3.2.4 „iPlan Cranial 3.0“.....	32
2.3.3 Studiendesign	33
2.3.3.1 Auswertung I.....	33
2.3.3.2 Auswertung II.....	35
3 ERGEBNISSE	37
3.1 Ergebnisse der Auswertung I	37
3.1.1 Ergebnisse der Probandenauswertung I „I view BOLD“	37
3.1.2 Ergebnisse der Patientenauswertung I „I view BOLD“.....	39
3.1.3 Ergebnisse der Probandenauswertung I „NordicICE“.....	39
3.1.4 Ergebnisse der Patientenauswertung I „nordicICE“.....	40
3.1.5 Ergebnisse der Probandenauswertung I „iPlan Cranial 3.0“	42
3.1.6 Ergebnisse der Patientenauswertung I „iPlan Cranial 3.0“.....	44
3.1.7 Übersicht Probandenauswertung I: Referenzprogramm=SPM.....	45
3.2 Ergebnisse des Bildvergleichs der Auswertung II	47
3.2.1 Ergebnisse Auswertung II: Übersicht „Press-Button“ Software	49
3.2.1.1 Probandenmessungen	49
3.2.1.2 Patientenmessungen.....	50
3.2.2 Ergebnisse Auswertung II: Softwarevergleich.....	50
3.2.2.1 Ergebnisse Auswertung II „I view BOLD“	51
3.2.2.2 Ergebnisse Auswertung II „NordicICE“.....	52
3.2.2.3 Ergebnisse Auswertung II „iPlanCranial 3.0“	53
4 DISKUSSION	57
4.1 Bewertungen der Software in der praktischen Anwendung	57
4.1.1 „SPM 2“	57
4.1.2 „I view BOLD“	58
4.1.3 „nordicICE“.....	58
4.1.4 „iPlan Cranial 3.0“	59
4.1.5 Zusammenfassende Bewertung der „Press-Button“ Software in der praktischen Anwendung.....	59
4.2 Bewertung des Zeitfaktors bei der Auswertung	60
4.3 Validität der Aussagen der „Press-Button“- Software	62
4.3.1 „I view BOLD“	62
4.3.2 „nordicICE“.....	64
4.3.3 „iPlan Cranial 3.0“	65
4.4 Analyse der „SPM 2“ Auswertung	67
4.5 Nicht auswertbare Datensätze	70
4.6 Bewegungskorrektur	71
5 ZUSAMMENFASSUNG	72
6 LITERATURVERZEICHNIS	75

1 Einleitung

1.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes, diagnostisches Verfahren, das eine Darstellung von Weichteilstrukturen und Organen des menschlichen Körpers ohne den Einsatz ionisierender Strahlung erlaubt.

Die Bildgebung in der Magnetresonanztomographie basiert auf den magnetischen Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Protonenzahl. Für die MRT zur medizinischen Diagnostik ist hierbei das Wasserstoffatom von besonderer Bedeutung, da es am häufigsten im menschlichen Körper in Form von Wasser und im Fettgewebe vorkommt (Schick, 2005, van Geuns et al., 1999, Tress and Brant-Zawadski, 1985, Semmler et al., 1986).

Durch einen Eigendrehimpuls der Wasserstoffkerne um ihre Längsachse (Kernspin) wird durch die Rotation der elektrischen Ladung (Proton) ein geringes Magnetfeld erzeugt. Da die Drehachsen der Atomkerne unter normalen Umwelteinflüssen zufällig im Raum orientiert sind, heben sich die elektrischen Ladungen und die resultierenden magnetischen Felder als Vektoren gegenseitig auf. Unter Einwirkung eines starken äußeren Magnetfeldes (B_0) kommt es jedoch zu einer Ausrichtung der Vektoren entweder in paralleler oder antiparalleler Richtung entlang des Magnetfeldes (B_0). Da die energetisch günstigere parallele Ausrichtung überwiegt, resultiert ein Gesamtmagnetisierungsvektor (M_0) in gleicher Ausrichtung wie das äußere angelegte Magnetfeld (B_0). Zur Vereinfachung im dreidimensionalen Raum wurden hier die Raumachsen eingeführt, mit der Orientierung Z für B_0 . Durch diese vom äußeren Magnetfeld bestimmte Ausrichtung rotieren die Spins nun wie ein Kreisel um die Achse Z. Diese Bewegung wird als Präzession bezeichnet, die Geschwindigkeit der Bewegung als Präzessions- oder Larmorfrequenz. Die Präzessionsfrequenz ist proportional zur Feldstärke des äußeren Magnetfeldes (B_0) (Schick, 2005, Armstrong and Keevil, 1991, Smith and McCarthy, 1992, van Geuns et al., 1999, Kramer, 1984, Semmler et al., 1986). Werden nun elektromagnetische Wellen im Radiofrequenzbereich eingestrahlt (RF-Impuls), deren Frequenz mit der Präzessionsfrequenz der Atomkerne übereinstimmt (Resonanzbedingung), kommt es durch Aufnahme der elektromagnetischen Energie zu einer Anregung der Kernspins. Sie werden aus der energetisch günstigeren, zu B_0 parallelen Anordnung in Richtung eines höher energetischen Zustandes ausgelenkt und präzedieren nicht mehr ungeordnet, sondern in Phase, d.h. synchron. Daraus resultiert, dass auch der

Gesamtmagnetisierungsvektor (M_0) aus seinem zu B_0 parallelen Gleichgewichtszustand ausgelenkt wird. Durch Stärke und Dauer des RF-Impulses kann gesteuert werden, wie weit M_0 aus dem zu B_0 parallelen Gleichgewichtszustand ausgelenkt wird. Um diesen Vorgang genauer beschreiben zu können, zerlegt man den Vektor M_0 in seine zwei Teilkomponenten: die longitudinale Magnetisierung (Längsmagnetisierung, M_z) sowie die transversale Magnetisierung (Quermagnetisierung, M_{xy}). Ein 90° -Impuls bewirkt beispielsweise, dass der Winkel zwischen B_0 und M_0 (Flipwinkel) einen Wert von 90° annimmt. Der Magnetisierungsvektor M_0 liegt dann in der Transversalebene und wird als M_1 oder M_{xy} bezeichnet. Die Quermagnetisierung hat zu diesem Zeitpunkt ihr Maximum erreicht, während die Längsmagnetisierung gleich Null ist. Da die Spins die Präzessionsbewegung nun in Phase ausführen, bilden sie ein rotierendes, magnetisches Feld in der Transversalebene (M_{xy}). Dieses magnetische Feld induziert ein messbares Signal, welches mit Hilfe einer zur M_{xy} -Ebene rechtwinklig positionierten Empfangsspule aufgefangen werden kann. Um die komplexen Vorgänge weiter zu vereinfachen, reduziert man die Magnetisierung nur noch auf den resultierenden Vektor, der nach dem Impuls aus der Z-Achse in die X/Y-Ebene geklappt wurde. Dieses Prinzip nennt man *rotational system* (Armstrong and Keevil, 1991, Smith and McCarthy, 1992, Schick, 2005, van Geuns et al., 1999, Pipe, 1999, Kramer, 1984, Semmler et al., 1986).

1.1.1. T1-, T2 und T2*-Relaxation

Nach Absetzen des RF-Impulses kehren die Spins wieder in die zu B_0 parallele Ausgangsrichtung zurück und geben die aufgenommene Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung an das umliegende Gewebe ab. Das Bestreben der Magnetisierung, wieder in den Gleichgewichtszustand M_0 zurückzukehren, wird als Relaxation bezeichnet (Schick, 2005). Die Längsmagnetisierung nimmt während dieses Vorgangs wieder zu, während sich die Quermagnetisierung verringert. Entsprechend wird auch die Intensität des MR-Signals schwächer (*FID-Free Induction Decay*).

Der Anstieg der Längsmagnetisierung erfolgt dabei entsprechend der logarithmischen Funktion $M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1})$. Die T1-Relaxationskonstante kennzeichnet die Zeit, nach der 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder hergestellt ist.

Der Zerfall der Quermagnetisierung resultiert aus den Wechselwirkungen zwischen den Magnetfeldern der einzelnen Protonenspins. Es entstehen lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die zu Abweichungen der Präzessionsfrequenz der einzelnen Spins führen. Dieser Prozess

wird als Dephasierung oder transversale Relaxation bezeichnet. Die T2-Relaxationskonstante beschreibt ebenfalls entsprechend einer logarithmischen Formel dabei die Zeit, nach der die Quermagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist (Schick, 2005, Armstrong and Keevil, 1991, van Geuns et al., 1999, Tress and Brant-Zawadski, 1985, Kramer, 1984).

Dies ist jedoch der idealisierte Fall im Vakuum. Der Zerfall der Quermagnetisierung findet durch technisch bedingte Magnetfeldinhomogenitäten im statischen Magnetfeld und durch den Körper des Patienten verursachte Feldvariationen im Gewebe tatsächlich schneller statt als T2, was durch die Relaxationskonstante T2* beschrieben wird. Das entsprechende Signal, das mit einer Empfangspule gemessen werden kann, zeigt einen exponentiellen Abfall mit der Zeitkonstante T2* (Schick, 2006b, Stehling et al., 1995, Roberts and Mikulis, 2007, Semmler et al., 1986).

1.1.2. Bildgewichtung und Kontrast

Die oben beschriebenen Relaxationsvorgänge laufen in der Regel unterschiedlich schnell in Längs- und Querrichtung ab und sind für verschiedene Gewebe charakteristisch. Daher werden die Relaxationseigenschaften neben der räumlichen Dichte der Protonen als kontrastgebende Gewebeeigenschaften für die Bildgebung eingesetzt (Schick, 2005). Da T1 und T2 also gewebspezifische Konstanten sind, ist es durch den Einsatz bestimmter Messequenzen (siehe 1.1.4) möglich, im MR-Bild unterschiedliche Gewebskontraste zu erzielen.

In einer Messequenz beschreibt die Echozeit (TE) den Zeitraum vom Anregungsimpuls bis zur Auslesezeit des Echos zwischen zwei 180°-Impulsen. Für einen vollständigen Rohdatensatz eines MR-Bildes ist die Aufnahme nur eines Echos allerdings nicht immer ausreichend, ein Echosignal bildet lediglich eine Zeile des Rohdatensatzes im so genannten k-Raum, in dem alle Informationen der Messung gespeichert werden (siehe 1.1.3). Folglich muss jede Bildschicht für jede Zeile des Rohdatensatzes neu angeregt werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Anregungsimpulsen wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Durch Kombination der beiden Sequenzparameter TE und TR können im MR-Bild unterschiedliche, von den gewebspezifischen Konstanten T1 oder T2 bestimmte Bildkontraste dargestellt werden (Armstrong and Keevil, 1991, Schick, 2005, Smith and McCarthy, 1992, Koutcher and Burt, 1984).

1.1.2.1. T1-Gewichtung

Der T1-Kontrast eines MR-Bildes wird durch die Repetitionszeit (TR) gesteuert. TR wird so kurz gewählt, dass bei einem erneuten Anregungsimpuls noch nicht alle Spins relaxiert sind (ist die T1-Relaxation in allen Geweben abgeschlossen, sind im MR Bild keine T1-Kontraste mehr sichtbar). Da aber nur bereits relaxierte Spins wieder angeregt werden können, hängt die Signalstärke davon ab, wie viele Spins bei einem erneuten RF-Impuls wieder zur Anregung zur Verfügung stehen. Die durch eine kurze TR-Zeit bedingte, unvollständige T1-Relaxation führt also zu einem verminderten Signal im MR-Bild (Sättigung).

Wie viele Spins im TR-Intervall wieder „zurückklappen“ können ist abhängig von der Schnelligkeit der Längsrelaxation, also von der T1-Konstante des Gewebes. In Geweben mit einer schnellen T1-Relaxation (z.B. Fett) liegt vor jedem Anregungsimpuls mehr Längsmagnetisierung vor, so dass ein stärkeres Signal erzeugt wird und das Gewebe im MR-Bild hell erscheint (geringe Sättigung). Wasser mit der längsten T1-Zeit erscheint in T1-gewichteten Aufnahmen dementsprechend dunkel.

Da die Stärke des Signal-Echos darüber hinaus dem T2-Abfall unterliegt, wird auch die Echozeit (TE) kurz gewählt, um diesen Einfluss gering zu halten (Smith and McCarthy, 1992, Koutcher and Burt, 1984, Semmler et al., 1986).

1.1.2.2 T2-Gewichtung

Der T2-Kontrast eines MR-Bildes wird durch die Echozeit (TE) bestimmt. TE muss so lang gewählt werden, dass die Dephasierung der Spins ausreichend fortgeschritten ist, um einen großen T2-Einfluss auf das Bild zu erzielen. Da mit zunehmender Dephasierung die Signalintensität abnimmt, erscheinen Gewebe mit kurzer T2-Zeit und damit schnell fortschreitender Dephasierung im T2-gewichteten Bild dunkel (z.B. weiße Hirnsubstanz). Substanzen mit einer langen T2-Zeit (z.B. Flüssigkeiten) werden entsprechend hell dargestellt.

Um den T1-Einfluss auszuschalten, wählt man bei T2-gewichteten Aufnahmen die Repetitionszeit TR so lang, dass die Spins aller Gewebe ausreichend Zeit haben, bis zum nächsten RF-Impuls wieder vollständig zurückzuklappen (Smith and McCarthy, 1992, Koutcher and Burt, 1984, Semmler et al., 1986).

1.1.3 Lokalisation der MR-Signale

Zur Entstehung eines MR-Bildes ist es notwendig, dass sich jedes aus dem Körpergewebe empfangene MR-Signal räumlich einem bestimmten Volumenelement (Voxel) zuordnen lässt. Um den Ort der Signalentstehung lokalisieren zu können, sind prinzipiell drei aufeinander folgende technische Schritte erforderlich: Schichtselektion, Phasencodierung und Frequenzcodierung.

Im Rahmen der Schichtselektion werden zunächst nur Protonen der darzustellenden Schicht angeregt. Dies wird durch den Einsatz von Gradientenspulen erreicht. Das Magnetfeld B_0 wird dazu von einem Gradientenfeld kontinuierlich abfallender Stärke überlagert, wodurch nur eine Schicht die Resonanzbedingung erfüllt, da die Präzessionsfrequenz von der Stärke des Magnetfeldes B_0 abhängig ist.

Zur Phasencodierung wird ein weiterer Gradient in x- oder y-Richtung zugeschaltet. Dies führt zu einer Änderung der Präzessionsgeschwindigkeit der Spins entlang der sich ändernden Stärke des Magnetfeldes, d.h. die Spins am oberen Rand der Bildmatrix rotieren beispielsweise schneller als die darunter liegenden Spins. Nach Ausschalten des Gradienten rotieren die Spins wieder mit gleicher Frequenz, die Phasenverschiebung bleibt jedoch erhalten (*phase direction*).

Die Frequenzcodierung erfolgt durch das Hinzuschalten eines weiteren Magnetfeldgradienten in der verbleibenden Richtung. Es kommt zu einer Änderung der Präzessionsfrequenz von links nach rechts (*read out direction*) (Smith and McCarthy, 1992, Koutcher and Burt, 1984, van Geuns et al., 1999, Schick, 2006a, Stehling et al., 1995, Schick, 2005).

Die MR-Signale aller Punkte der Bildmatrix besitzen somit jeweils unterschiedliche Phasen und unterschiedliche Frequenzen, die in einen als k-Raum bezeichneten Rohdatenraum eingeordnet und gespeichert werden. Das Echo-Signal jeder Zeile des k-Raumes enthält somit die frequenz- und phasenkodierte Information der einzelnen Bildpunkte in der selektierten Schicht. Durch Anwendung der Fourier-Transformation können diese, in der Messspule als Summensignal aufgefangenen Einzelsignale, zu einem Schichtbild verrechnet werden. Der Grauwert der Bildpunkte entspricht hierbei der Stärke der aus den Volumenelementen der Bildmatrix empfangenen Signale (Schick, 2005, Koutcher and Burt, 1984, van Geuns et al., 1999, Schick, 2006a, Stehling et al., 1995).

1.1.4. MR-Sequenzen

Eine Abfolge von RF-Anregungsimpulsen, das Schalten von Feldgradienten und das Auslesen des MR-Signals wird als Messsequenz bezeichnet.

1.1.4.1 Spin-Echo Sequenz (SE)

Die Spin-Echo Technik basiert auf der Aussendung eines RF-Anregungsimpulses und darauf folgenden 180° -Impulsen sowie den Schritten zur Ortskodierung des MR-Signals. Dabei wird, um die oben beschriebenen, lokalen Magnetfeldinhomogenitäten auszuschalten, die den Zerfall der Quermagnetisierung mit der gewebsspezifischen Konstanten T_2 überlagern und zu einem Abfall mit der schnelleren Zeitkonstante T_2^* führen, im Anschluss an den initialen 90° -Impuls ein 180° -Impuls eingestrahlt. Dadurch wird eine Richtungsänderung der dephasierten Spins in der Transversalebene um 180° herbeigeführt, das heißt die Spins werden in entgegengesetzter Richtung ausgelenkt. Die Kernspins werden durch den 180° -Impuls auch zusätzlich wieder synchronisiert, was zu einer erneuten Zunahme der Quermagnetisierung führt und auch als Rephasierung bezeichnet wird. Das entsprechende, durch die Synchronisation der Kernspins maximal verstärkte Signal wird Spinecho genannt. Dieser Vorgang kann wiederholt werden, so lange die T_2 -Relaxation anhält. Das Signal wird jedoch mit der Zeit schwächer, da es dem T_2 -Abfall unterliegt (van Geuns et al., 1999, Stehling et al., 1995, Schick, 2006b, Kramer, 1984). Die Spin-Echo Sequenz eignet sich besonders zur anatomischen Darstellung von Geweben (Edelman et al., 1994).

1.1.4.2 Gradienten-Echo Sequenz (GRE)

Im Unterschied zur Spin-Echo-Sequenz wird bei der Gradienten-Echo-Sequenz nach dem Anregungsimpuls und den Gradientenschaltungen zur Ortskodierung der zeitaufwendige 180° -Impuls vermieden, um eine schnellere Erzeugung und Aufnahme von Echos zu ermöglichen. Hierbei lässt sich die durch Gradientenschaltungen erzeugte Dephasierung der Quermagnetisierung durch Gradientenumkehr wieder rückgängig machen. Die durch Heterogenität des äußeren Magnetfeldes B_0 , Variation der Suszeptibilität unterschiedlicher Gewebe und chemische Verschiebung hervorgerrufenen Magnetfeldinhomogenitäten (siehe 1.2.4.1) bedingte Dephasierung kann bei dieser Technik jedoch nicht kompensiert werden. Das MR-Bild wird dadurch von der T_2^* -Relaxationskonstante bestimmt und zeigt im

Vergleich zur SE-Sequenz einen schlechteren Kontrast und so genannte Suszeptibilitätsartefakte (Stehling et al., 1995, Schick, 2006b). Klinisch werden GRE-Sequenzen beispielsweise zum Nachweis von Blut eingesetzt (Edelman et al., 1994).

1.1.4.3. Echo-Planar-Imaging (EPI)

Ein sehr schnelles Verfahren zur MR-Bildgebung ist das *Echo-Planar-Imaging* (EPI). Die EPI-Sequenz ist dadurch gekennzeichnet, dass mit nur einem Anregungsimpuls und nachfolgend schnell geschalteter Feldgradienten zur Schichtselektion, zur Phasen- und Frequenzcodierung innerhalb einer T2*-Zerfallskurve eine Reihe von Gradientenechos erzeugt wird, die den Rohdatensatz für ein MR-Bild bilden. Die Voraussetzung hierfür ist ein leistungsfähiges Gradientensystem, das eine schnelle Gradientenumkehr ermöglicht.

Die EPI-Sequenzen eignen sich aufgrund der sehr kurzen Messzeit von 50-100ms pro Bild besonders für das Erfassen physiologischer Parameter bei der funktionellen MR-Bildgebung. Der Nachteil der EPI-Technik besteht wie bei der GRE-Sequenz darin, dass auch bei optimierter Magnetfeldhomogenität im Vergleich zur SE-Sequenz Unschärfen und Suszeptibilitätsartefakte entstehen. Dies gilt insbesondere an Luft-Gewebe-Übergängen, an denen Stoffe mit unterschiedlicher Magnetisierbarkeit aufeinander treffen (Stehling et al., 1995, Schick, 2006b, Edelman et al., 1994).

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie steht seit Anfang der neunziger Jahre ein Verfahren zur indirekten Messung und Lokalisation funktioneller Areale des Kortex mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zur Verfügung (Kwong et al., 1992, Bandettini et al., 1992, Belliveau et al., 1991). Die Entwicklung sehr leistungsfähiger Gradientensysteme und der Einsatz ultraschneller *Echo-Planar-Imaging* (EPI) MR-Sequenzen erlaubt heute eine schnelle Untersuchung des gesamten Gehirns. Die funktionelle Magnetresonanztomographie zeichnet sich gegenüber anderen etablierten Verfahren zur funktionellen Untersuchung des Gehirns (Positronen-Emissions-Computer-Tomographie (PET) (Raichle, 1983, Fox et al., 1986), Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) (Holman and Devous, 1992)) durch ihre Nicht-Invasivität (keine Kontrastmittelgabe erforderlich), fehlende Strahlenexposition, beliebig häufige Wiederholbarkeit und die breitere Verfügbarkeit leistungsfähiger Magnetresonanztomographen aus (Stippich et al., 2002, Schad, 2002).

1.2.1 Physiologische Grundlagen

Bei der Stimulation von Kortexarealen kommt es durch die gesteigerte neuronale Aktivität zu einer Erhöhung der Metabolismusrate im Sinne eines erhöhten Sauerstoff- und Energieverbrauches. Im aktivierten Hirnareal kommt es zu einem Anstieg des cerebralen Blutvolumens (rCBV) und des cerebralen Blutflusses (rCBF). Es wird zusätzlich Sauerstoff in Form von oxygeniertem Hämoglobin (HbO₂) über den arteriellen Schenkel des Kapillarbetts bereitgestellt, wobei mehr Sauerstoff antransportiert wird, als durch die gesteigerte neuronale Aktivität verbraucht werden kann. Somit steigt auch der relative Anteil des oxygeniertem Hämoglobins (HbO₂) im venösen Schenkel des Kapillarbetts an. Während sich nach Absetzen des Stimulus der Sauerstoffverbrauch und der cerebrale Blutfluss schnell normalisieren, bleibt die Erweiterung der Gefäße noch einige Sekunden erhalten, bis der Zustand vor Aktivierung wieder erreicht ist (Ogawa et al., 1993, Fox and Raichle, 1986, Schad, 2002).

1.2.2 Bold-Effekt

Der 1990 von Ogawa et al. beschriebene BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) Effekt (Ogawa et al., 1990a, Ogawa and Lee, 1990, Ogawa et al., 1990b) basiert auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des im Blut enthaltenen oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins. Während das Oxyhämoglobin (HbO₂) diamagnetisch ist, (das Molekül enthält kein magnetisches Moment) besitzt das Desoxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften (der Magnetismus wird durch größere Dichte der magnetischen Kraftlinien in einem Stoff verstärkt) (Pauling and Coryell, 1936, Pauling, 1977). Das Desoxyhämoglobin induziert durch seine paramagnetischen Eigenschaften im umliegenden Gewebe lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die sich auf das Signal im T2*-gewichteten MR-Bild wie folgt auswirken: bei der Aktivierung eines Kortexareals kommt es wie oben beschrieben zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Desoxyhämoglobin zu Oxyhämoglobin zugunsten des Oxyhämoglobins, da mehr Sauerstoff antransportiert wird, als durch die gesteigerte neuronale Aktivität verbraucht wird. Durch Abnahme des Anteils des paramagnetischen Desoxyhämoglobins im venösen Anteil des Kapillarbetts verändern sich entsprechend die durch das Desoxyhämoglobin hervorgerufenen Magnetfeldinhomogenitäten. Daraus resultiert eine langsamere Dephasierung der Protonenspins in der entsprechenden Schicht, die mit einer Signalsteigerung im T2*-gewichteten MR-Bild einhergeht. Der BOLD-Effekt ermöglicht somit eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt des Blutes, der kortikalen Metabolismusrate, des cerebralen Blutflusses (rCBF) und des cerebralen Blutvolumens (rCBV). Das Blut fungiert hierbei als „endogenes Kontrastmittel“ (Ogawa et al., 1993, Fox and Raichle, 1986, Schad, 2002, Logothetis, 2002).

Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus folgt dabei einem charakteristischen zeitlichen Verlauf. Wie oben beschrieben, entsteht durch die gesteigerte neuronale Aktivität im aktivierten Kortexareal ein erhöhter Sauerstoffbedarf. Obwohl der Metabolismus sofort einsetzt, benötigt die Sauerstoffversorgung eine Latenzzeit von 1-2 Sekunden, was die Ursache für den initialen Abfall im Verlauf der Signalintensität darstellt (Ernst and Hennig, 1994). Die eigentliche BOLD-Antwort steigt nach 2-3 Sekunden an und erreicht ihr Maximum 5-6 Sekunden nach Einsetzen des Stimulus. Bei lang anhaltender Stimuluspräsentation steigt die Signalintensität initial meist höher, bevor sich der Wert auf einem ein Plateau einstellt, was als *Overshoot* bezeichnet wird. Ca. 10 Sekunden nach Stimulusende verringert sich die Signalintensität und wird von einem *Post Stimulus Undershoot* gefolgt. Es wird angenommen, dass der so genannte *Undershoot* darauf

zurückzuführen ist, dass das rCBV sich gegenüber den anderen Parametern aufgrund der anhaltenden Weitstellung der Blutgefäße nur langsam normalisiert. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von Desoxyhämoglobin in den erweiterten Blutgefäßen, welches durch die induzierten Magnetfeldinhomogenitäten einen Abfall des MR-Signals verursacht (Buxton et al., 1998, Kruger et al., 1996, Amaro and Barker, 2006, Buxton et al., 2004). Der oben beschriebene, kurvenförmige Verlauf der BOLD-Antwort wird auch als *Hemodynamic Response* oder „hrf-Funktion“ bezeichnet.

1.2.3 funktionelle Magnetresonanztomographie

Ziel der funktionellen Magnetresonanztomographie ist es, diejenigen Gehirnregionen zu identifizieren und lokalisieren, die an der Durchführung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind. Dafür werden bei einer fMRT-Messung die für die Untersuchung relevanten Kortexareale durch geeignete, vom Patienten durchzuführende funktionelle Aufgaben, die einem genauen zeitlichen Ablauf folgen (Paradigmen), stimuliert. Weit verbreitet sind hierbei Untersuchungen während motorischer (Lotze et al., 2000), visueller (Goebel et al., 1998) oder akustischer Stimulation (Binder et al., 1994). Zur Stimuluspräsentation wurden eine Vielzahl von Strategien, wie beispielsweise das Blockdesign oder das Event Related Design entwickelt (Amaro and Barker, 2006).

Während der fMRT-Messung wechseln sich Paradigmen (z.B. Finger zu Daumen Tippen) mit Ruhephasen ab. Es muss darauf geachtet werden, dass die Stimuluspräsentation und Antwortdetektion dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort folgen, so dass eine Beeinflussung durch den *Post Stimulus Undershoot* durch die vorhergehende Aktivierung ausgeschlossen werden kann. Die neuronal aktiven Regionen werden aus dem Unterschied der gemessenen Signalintensitäten unter aktiven Bedingungen und Ruhebedingungen ermittelt. Die Signaldifferenzen zwischen Aktivierungs- und Ruhephasen bewegen sich bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla zwischen 1% und 5% (Bandettini et al., 1992, Purdon and Weisskoff, 1998, Krings et al., 2001, Kwong et al., 1992). Der Signal-Zeit-Verlauf der aktivierten Pixel wird über die signalabhängigen Grauwertänderungen durch Anwendung statistischer Verfahren (General Linear Model, T-Test, Frequenzanalyse, Korrelationsanalyse) zu einer Bildmatrix weiterverarbeitet. Das Ausmaß der Aktivierung sowie die Lokalisation des aktivierten Kortexareals kann anschließend durch Projektion auf den anatomischen Datensatz oder das Standardgehirn nach Talairach grafisch dargestellt werden (Stippich et al., 2002, Schad, 2002, Amaro and Barker, 2006, Forster et al., 1998, Le Bihan, 1996).

1.2.4 Artefakte

1.2.4.1 Technisch bedingte Artefakte

„Rauschen“

Die in der MRT gemessenen Signale der Kernmagnetisierung von Wasserstoffprotonen sind kaum größer als das Hochfrequenzrauschen, das ständig überall vorhanden ist. Die Ursache des Hochfrequenzrauschens liegt in der Wärmebewegung von Materie (z.B. im Patienten, in der Liege, in der Aufnahmespule usw.), die zur Emission elektromagnetischer Strahlung in allen Frequenzbereichen und somit auch im Frequenzbereich der zu messenden Magnetresonanzsignale führt. Die Qualität des empfangenen MR-Signals hängt davon ab, wie sich die Amplitude des gewünschten MR-Signals zur Amplitude des ebenfalls aufgenommenen Rauschens verhält (*signal-to-noise-ratio, SNR*) (Schick, 2005).

Suszeptibilitätsartefakte

Magnetische Suszeptibilität ist die Eigenschaft von Materie, ein äußeres Magnetfeld abzuschwächen (Diamagnetismus) oder zu verstärken (Paramagnetismus), indem sie ein zusätzliches schwaches eigenes Magnetfeld erzeugt. Insbesondere Gewebereiche am Rand zu luftgefüllten Höhlen (Nasennebenhöhlen), Gewebe mit eisenhaltigen Partikeln oder Gewebe, die mit Knochenlamellen durchzogen sind (spongiöses Knochenmark) weisen suszeptibilitätsbedingt deutliche mikroskopische Magnetfeldinhomogenitäten auf. Dies führt für längere Echozeiten zu einer zunehmenden Dephasierung der Signalkomponenten, was mit einem stärkeren Signalabfall in T2-gewichteten Aufnahmen einhergeht. Im Extremfall kann das gemessene Signal eines Pixels aus magnetisch inhomogenem Gewebe komplett verschwunden sein, lange bevor ein wesentlicher Signalabfall durch die transversale Relaxation (T2-Abfall) erfolgt ist (Schick, 2006b, Patton, 1994).

Chemical-Shift Artefakte

Die chemische Verschiebung, ein Effekt der Feldabschirmung durch die Elektronenwolke des Moleküls, führt dazu, dass die in Wasser und Fett enthaltenen Protonen eine unterschiedliche Larmofrequenz besitzen. Da die Ortskodierung auf der Larmofrequenz der Protonen basiert, kommt es durch die chemische Verschiebung zu einer relativen räumlichen Verschiebung von fett- und wasserhaltigen Geweben. Weiterhin können durch die unterschiedlichen Larmofrequenzen Wasser- und Fettprotonen gegensinnige Quermagnetisierungsvektoren aufweisen

und sich gegenseitig bei der Signalaufnahme „auslöschen“. Mit zunehmender Feldstärke nimmt dieser Effekt zu (Schick, 2006b, Patton, 1994, Schick, 2005).

1.2.4.2 Bewegungsartefakte

In der klinischen funktionellen MRT ist der größte Teil der Artefakte auf Bewegung des Patienten während der Datenakquisition zurückzuführen (Seto et al., 2001, Zeffiro, 1996). Bewegungsartefakte treten auf, wenn Voxel mit höherer Signalintensität bewegungsbedingt in Bereiche mit niedrigerer Signalintensität verschoben werden. Daher entstehen bewegungsassoziierte Artefakte bevorzugt an benachbarten Strukturen mit einem hohen Unterschied in der T2*-abhängigen Signalintensität, wie beispielsweise an Luft-Gewebe Übergängen (Krings et al., 2001). Hajnal et al. haben gezeigt, dass schon Bewegungen um einen Bruchteil der Ausdehnung eines Bildpunktes (kleiner als 1mm) zu scheinbaren Aktivierungen führen, die in Wirklichkeit auf Bewegung zurückzuführen sind (Hajnal et al., 1994).

Kopfbewegungen können jedoch nicht nur falsch positive Befunde im Aktivierungsbild erzeugen, sondern auch zur Maskierung einer echten Aktivierung führen. Dies ist der Fall, wenn die Signal-Zeit-Kurve (siehe 1.3.3) eines Pixels durch Bewegung dergestalt beeinflusst wird, dass es zu einer Verschiebung des dem Paradigma entsprechenden Signalverlaufes kommt (Krings et al., 2001).

Die oben beschriebenen Effekte können sowohl durch schnelle, plötzliche Kopfbewegungen als auch langsame Kopfbewegungen während der Messung hervorgerufen werden. Findet die plötzliche Kopfbewegung schneller statt, als die Akquisition eines Bildes dauert, führt dies zu so genannten Ghost-Artefakten in den entsprechenden Schichten (Patton, 1994). In EPI-Sequenzen zeigen sich diese Artefakte jedoch nur selten, da die Datenaufnahme meist weniger als 100ms dauert (Duerk and Simonetti, 1991).

1.2.4.3 Bold-Effekt abhängige Artefakte

Die BOLD-Effekt basierte, funktionelle Magnetresonanztomographie erlaubt die indirekte Messung der neuronalen Aktivität über die Veränderungen des Blutflusses und der Metabolismusrate im aktivierten Kortexareal. Hierbei können Artefakte durch die mit dem aktivierten Areal in Verbindung stehenden Blutgefäße hervorgerufen werden, die im Aktivierungsbild schwer voneinander abzugrenzen sind (*brain or vein*) (Krings et al., 2001, Frahm et al., 1994). Durch tumorbedingte Veränderungen, die mit einer Neovaskularisation einhergehen und sich dadurch der Autoregulation des Gehirns entziehen, kann es im angrenzenden Gewebe zu einer veränderten Bold-Antwort kommen (Holodny et al., 2000). Auch Chemikalien (Koffein, Alkohol) und Pharmazeutika (Kokain) können den Verlauf der BOLD-Antwort beeinflussen (Seifritz et al., 2000, Laurienti et al., 2003, Li et al., 2000).

1.2.5 Anwendung und Limitationen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Möglichkeiten für den klinischen Einsatz zeichnen sich überwiegend in der Therapieplanung speziell vor neurochirurgischen oder radiochirurgischen Eingriffen ab. Vor allem für Risikopatienten mit Tumoren z.B. nahe des Motorkortex oder Sprachzentrums kann die funktionelle MRT in Hinblick auf die Abschätzung des Operationsrisikos für neurologische Defizite, zur Operationsplanung und zur intraoperativen Orientierung Vorteile bieten (Schad, 2002, Stippich et al., 2002, Krings et al., 2001, Pujol et al., 1998, Krings et al., 1998, Roux et al., 1997, Nitschke et al., 1998, Stippich et al., 2003). (Krings et al., 2000). Einen weiteren Beitrag kann die funktionelle MRT in der Diagnostik neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder leisten, so z.B. bei Patienten mit Bewegungsstörungen oder Schizophrenien (Bucher et al., 1997, Wenz et al., 1994). Bei Zustand nach einem Schlaganfall oder traumabedingten Sprach- und Bewegungsstörungen kann die funktionelle Bildgebung zur Überwachung der Wiedererlangung funktioneller Fähigkeiten eingesetzt werden (Le Bihan, 1996).

Derzeit kann die funktionelle MRT noch nicht als klinisch etabliertes diagnostisches Verfahren angesehen werden, da praktikable Stimulationssysteme, standardisierte Untersuchungsprotokolle und für medizinische Anwendungen zugelassene Auswertungsprogramme fehlen, die eine zuverlässige Interpretation von Patientmessungen und eine zeitsparende, teilautomatisierte Datenauswertung erlauben. Auch fehlen bislang prospektive

Studien, die den klinische Nutzen der funktionellen MRT eindeutig belegen (Stippich et al., 2002). Auch über die Funktion der neurovaskulären Kopplung, die die Basis der zu messenden Effekte darstellt, bei zerebralen Erkrankungen oder medikamentöser Therapie ist nur relativ wenig bekannt. Besondere Beachtung muss der Vermeidung bzw. Korrektur von Bewegungsartefakten geschenkt werden (Schad, 2002). Die Kooperation eines Patienten während der Messung zur korrekten Durchführung des Paradigma sowie zur Vermeidung von Bewegung ist für eine aussagekräftige Datenakquisition unverzichtbar.

1.3 fMRT Datenanalyse

1.3.1 Preprocessing

Da die im fMRT gemessenen Signalunterschiede sehr klein (1%-5%) und von Rauschen, Bewegungen und anderen Artefakten (siehe 1.2.4) überlagert sind, ist eine Verbesserung des Signal-Artefakt-Verhältnisses wünschenswert. Aus diesem Grund werden die fMRT- Daten vor der statistischen Auswertung durch das *Preprocessing* aufbereitet. Das *Preprocessing* umfasst die Bewegungskorrektur sowie das so genannte *Smoothing* (Glättung der Daten).

1.3.1.1 Bewegungskorrektur

Coregistrierung und Realignment

Ein Nachverarbeitungsschritt, der bei der BOLD-basierten funktionellen MRT immer angewendet werden sollte, ist die Bewegungskorrektur mit *Coregistrierung* und *Realignment*, da sich wegen der geringen Signalunterschiede schon kleinste Bewegungen auf das resultierende Aktivierungsbild auswirken können (Stippich et al., 2002, Hajnal et al., 1994) (siehe 1.2.4.1.).

Durch die *Coregistrierung* wird zunächst die Position jedes Einzelbildes der Messung im Raum bestimmt und daraus die während der Messung aufgetretenen Verschiebungen der Einzelbilder im Raum errechnet. Die Verschiebungen werden meist anhand von sechs Parametern (der Translation sowie der Rotation um jeweils eine der drei Raumachsen x-, y- und z-Achse) beschrieben. Zur visuellen Kontrolle des Bewegungsverlaufs über die Messzeit wird die Veränderung der Parameter von Bild zu Bild von den meisten Softwareprogrammen in einem Diagramm dargestellt. Verschiebt sich der Kopf des Patienten während einer Messung mehrfach durch plötzliche Bewegungen mehr als 2mm oder rotiert stärker als 0.5mm entlang einer der Raumachsen, so ist diese abrupte Verschiebung nicht mehr mathematisch korrigierbar (Woods et al., 1992).

Anhand der bei der *Coregistrierung* ermittelten Daten erfolgt nun die eigentliche Bewegungskorrektur (*Realignment*). Durch Anwendung eines Bewegungskorrekturalgorithmus können die Einzelbilder so rotiert und verschoben werden, dass wieder eine Deckungsgleichheit zu einem Referenzbild aus der Untersuchungsserie erzielt wird. Der Prozess der *Coregistrierung* und des *Realignments* ohne Größenanpassung und Verzerrung wird auch als *Rigid Body Transformation* bezeichnet.

Reslicing

Während der Datenakquisition für ein funktionelles MR-Bild können einige Sekunden zwischen der Aufnahme der ersten und der letzten Schicht verstreichen. Dies kann sich negativ auf die statistische Auswertung auswirken. Daher werden die Daten im Rahmen des so genannten *Reslicing* so aufbereitet, als seien alle Schichten eines funktionellen MR-Bildes zum gleichen Zeitpunkt aufgenommen worden. Dazu werden einzelne Schichten zeitlich auf einen Referenzzeitpunkt verschoben. Um die Signalintensitäten zu bestimmen, die außerhalb der gemessenen Zeitpunkte liegen, kommen mathematische Verfahren (Interpolation) zur Anwendung.

1.3.1.2 Smoothing

Aufgrund des starken Rauschens in den Bildern weisen die Signalintensitäten eine hohe Varianz auf und haben ohne Glättung eine geringere statistische Aussagekraft. Es sollte daher eine geeignete räumliche Glättung der Rohdaten erfolgen, um Artefakte zu unterdrücken und damit die Qualität der Daten für weitere Arbeitsschritte anzuheben (Stippich et al., 2002). Durch einen Gauß'schen Glättungsalgorithmus werden die Signalintensitäten einander angeglichen. Dies verringert zwar die Ortsauflösung, verbessert aber das Signal zu Rauschen Verhältnis (*Signal to Noise Ratio-SNR*) und somit die statistische Aussagekraft der Daten. Die Stärke der Glättung sollte so gewählt werden, dass der Verlust der Ortsauflösung in einem tolerierbaren Bereich bleibt (Turner et al., 1998).

1.3.1.3 Normalisierung

Da die Anatomie der Gehirnstruktur in Größe und Topographie sehr variabel ist, besteht die Möglichkeit, die Messdaten auf ein normiertes Gehirn als anatomische Referenz zu übertragen, um vergleichende Aussagen innerhalb oder zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen zu ermöglichen. Dieser Prozess wird als Normalisierung bezeichnet. Durch die Normalisierung wird die individuelle Anatomie auf einen standardisierten Raum (MNI-Koordinatensystem) übertragen, so dass gleiche anatomische Strukturen immer an denselben Koordinaten liegen. Zur Einzelfallanalyse, z.B. zur genauen anatomischen Lokalisation bestimmter Strukturen im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik, ist eine Normalisierung nicht sinnvoll, da es zu Abweichungen von der individuellen Anatomie kommt.

1.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse dient der Identifikation von Kortexarealen, die dem Paradigma entsprechend unter Stimulation eine erhöhte Aktivität gegenüber einer Kontrollbedingung aufzeigen. Da die Signaldifferenzen zwischen Ruhe- und Aktivierungsphasen sehr gering und von Rauschen überlagert sind, bedarf es relativ aufwendiger statistischer Verfahren, um die Detektion des gewünschten BOLD-Effektes und gleichzeitig eine Unterdrückung des unerwünschten Rauschens zu ermöglichen.

Bei der statistischen Analyse wird aus den vielen funktionellen Messbildern für jedes Volumenelement (Voxel) der gesamte Signalverlauf über die Messzeit extrahiert. Über das Paradigma wird festgelegt, zu welchen Zeitpunkten welche Bedingungen gemessen werden. Unter Verwendung mathematischer Verfahren kann die Auswertungssoftware die Korrelation für den gemessenen mit dem erwarteten Signalverlauf jedes einzelnen Voxel errechnen, wobei der erwartete Signalverlauf für die entsprechende Bedingung aus dem Paradigma abgeleitet wird.

Die einfachste Methode zur Auswertung der Daten ist die so genannte Subtraktionmethode, die auf Differenzbildung der in Ruhe bzw. unter Stimulationsbedingungen aufgezeichneten MR-Bilder beruht. Dazu werden die aufgenommenen funktionellen Bilder gemäß den Aufnahmebedingungen Ruhe und Stimulation in zwei Gruppen aufgeteilt und voneinander subtrahiert. Die Regionen mit den stärksten Signaländerungen unter Stimulation weisen hierbei die höchsten Intensitäten im Differenzbild auf (Schad, 2002).

Der Nachteil der Subtraktionsmethode besteht jedoch in der fehlenden Zuweisung der Signifikanz an die Regionen. Durch Anwendung statistischer Testverfahren (z.B. Student t-Test, z-Statistik) oder weiterführender mathematischer Verfahren (Korrelationsanalyse, GLM *General Linear Model*) können die Signaländerungen jedoch auf eine signifikante Abweichung von den Mittelwerten hin untersucht werden, um die Zahl der fälschlich als signifikant aktivierten Pixel zu verringern (Baudendistel et al., 1995).

1.3.3 Schwellenwertbestimmung (Dynamic Thresholding)

Im letzten Schritt der statistischen Auswertung muss eine Schwelle gefunden werden, die die einzelnen Voxel beispielsweise entsprechend ihrer t- und p-Werte als signifikant aktiv oder signifikant inaktiv deklariert. Bei der individuellen Schwellenwertbestimmung wird meist so vorgegangen, dass mit dem maximalen Schwellenwert begonnen wird, unter dem keine Aktivierungen aufgezeigt werden. Durch schrittweise Absenkung des Schwellenwertes werden zunächst die Aktivierungen sichtbar, die am stärksten mit dem erwarteten Signalverlauf entsprechend dem Paradigma korrelieren. Mit zunehmender Absenkung des Schwellenwertes steigt die Größe der Cluster an und weitere aktivierte Areale werden sichtbar.

1.3.4 Grafische Darstellung der Ergebnisse

Die als aktiv klassifizierten Voxel werden (z.B. nach Höhe der t-Werte) farbcodiert in einem Aktivierungsbild dargestellt, das einem anatomischen Bild oder einer anderen Sequenz überlagert werden kann, so dass dadurch die anatomische Lokalisation des aktivierten Areals zugeordnet werden kann. Die Darstellung erfolgt meist in axialer Ansicht, einige Softwareprogramme zeigen auch zusätzlich die Schichten in der sagittalen und in der frontalen Ebene an.

Um fälschlich als signifikant detektierte Voxel von echten Aktivierungen abzugrenzen, besteht die Möglichkeit, den gesamten Signalverlauf eines bestimmten Voxel oder Clusters (*ROI-Region Of Interest*) in Abhängigkeit von der Messzeit in einem Diagramm darzustellen (Signal-Zeit-Diagramm). Der visuelle Vergleich des tatsächlichen Signalverlaufes mit dem von Paradigma abhängigen erwarteten Signalverlaufes erlaubt eine Aussage über die Korrelation dieser beiden Parameter. Aus dem Diagramm kann somit abgeleitet werden, ob es sich bei dem im Aktivierungsbild aufgezeigten Voxel um eine echte Aktivierung oder um ein als fälschlich signifikant erkanntes Areal (z.B. durch Artefakte hervorgerufen) handelt.

1.4 Ziel der Studie

Zur Datenauswertung der fMRT existiert eine Vielzahl von Softwareprogrammen, die eine große Bandbreite an Optionen zur Analyse von komplexen Studiendesigns offerieren. Die häufig eingesetzten, etablierten Programme (z.B. AFNI, SPM, Brain Voyager, FSL etc.) nehmen jedoch auch bei geübten Anwendern einen hohen zeitlichen Aufwand zur Datenauswertung in Anspruch. Dies ermöglicht nur schwer eine zeitnahe Analyse der fMRT-Daten im Rahmen des klinischen Routineablaufes, wenn keine speziellen Arbeitsgruppen zur Datenauswertung bereitstehen. Aus dieser Notwendigkeit heraus sind die Hersteller von Magnetresonanztomographen dazu übergegangen, einfach und unkompliziert zu bedienende Softwareprogramme im Sinne von „Press-Button“ Lösungen anzubieten, die eine schnelle Auswertung der Datensätze auch von ungeübten Softwareanwendern zulassen.

Mit der vorliegenden Studie soll ein Qualitätsvergleich zwischen drei Softwareprogrammen, die im Sinne von „Press-Button“ Ansätzen arbeiten und einem wissenschaftlich etabliertem Referenzprogramm zur Auswertung von Daten der klinischen funktionellen Magnetresonanztomographie vorgenommen werden. Als Referenzprogramm wird die Berechnung der Daten mit der MATLAB-Applikation „Statistical Parametric Mapping“ („SPM 2“ - Wellcome Department of Imaging, Institute of Neurology, University College London 2003) durchgeführt. Zum Vergleich werden die „Press-Button“-Programme „I view BOLD“ (Philips), die Auswertungssoftware „nordicICE“ (Nordic NeuroLab-NNL, Nordic Imaging Lab-NIL) sowie das Programm „iPlan Cranial 3.0“ (Brainlab) herangezogen.

Der Vergleich der grafischen Darstellung der Ergebnisse bei definierten Schwellenwerten im Aktivierungsbild soll dabei Aufschluss über folgende Fragestellungen geben:

- sind Unterschiede in den klinischen Aussagen der drei Auswertungsprogramme festzustellen?
- worauf sind diese Unterschiede ggf. zurückzuführen?
- Wie sind die Programme hinsichtlich der Benutzerfreundlichkeit und dem Zeitfaktor zu bewerten?
- Stellen die sog. „Press-Button“ Lösungen eine Alternative in der klinischen Routinediagnostik zu einem wissenschaftlich etablierten Softwareprogrammen dar?
- welche Schlüsse lassen sich für die klinische Anwendung und Limitationen der entsprechenden Auswertungsprogramme ableiten?

2 Material und Methoden

2.1 Experimentelles Design

2.1.1 Probanden

Für die vorliegende Studie wurden zehn rechtshändige, männliche Probanden ohne neurologische oder allgemeine Vorerkrankungen untersucht. Das Alter der Probanden lag zwischen 23 und 25 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 24 Jahre, neun Monate. Die Teilnehmer wurden über die Zielsetzung der Studie sowie Risiken der Untersuchungsmethode aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.1.2 Patienten

Es wurden die funktionellen MRT-Datensätze von zehn Patienten (sieben männlich, drei weiblich) mit tumorösen Veränderungen der Hirnstruktur randomisiert ausgewählt und in die Studie miteinbezogen. Die Untersuchungen wurden im Verlauf des Jahres 2007 durchgeführt. Das Lebensalter der Patienten lag zwischen 21 Jahren und 56 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 40 Jahre, zwei Monate. Die Patienten wurden über die befundabhängige Zielsetzung der Untersuchung und mögliche Risiken aufgeklärt.

2.1.3 Messbedingungen

Die Messbedingungen der Probandenuntersuchung entsprachen den Messbedingungen des klinischen Routineeinsatzes. Vor Beginn der Messung wurde jeder Proband bzw. Patient genau in das durchzuführende Paradigma eingewiesen und mit der visuellen Stimuluspräsentation vertraut gemacht. Die für das motorische Paradigma durchzuführenden Bewegungen von Hand, Fuß und Zunge wurden von den Probanden bzw. Patienten vor der Untersuchung aktiv eingeübt. Ebenso fand ein Probelauf zum Verständnis und zur Durchführung des jeweiligen Sprachparadigmas statt.

Die Teilnehmer wurden zur Vermeidung von Bewegungsartefakten dazu angehalten, während der Messung möglichst ruhig zu liegen. Der Kopf wurde in der Messspule zusätzlich mit Schaumstoffkeilen stabilisiert.

Die visuelle Stimuluspräsentation erfolgte über einen sieben Zoll Monitor (IFES, xyz...), der für die Untersuchten gut sichtbar auf der Kopfspule platziert war. Während der motorischen Messungen wurde durch eine Glasscheibe kontrolliert, ob das Paradigma von den Teilnehmern korrekt ausgeführt wurde. Der Kontakt zu den Probanden bzw. Patienten sowie Instruktionen zu den durchzuführenden Paradigmen wurden über eine Gegensprechanlage vermittelt. Die Probanden führten alle sechs Paradigmen (siehe 2.1.4) in randomisierter Abfolge durch (erst motorische Paradigmen, darauf folgend Sprachtests oder umgekehrt), um Bias durch physische oder mentale Ermüdung zu vermeiden. Die Patientenuntersuchungen umfassten Sprachparadigmen als auch motorische Paradigmen und orientierten sich am Befund sowie an der Lokalisation der Läsion. Es wurden bei den 10 Patienten insgesamt 30 Messungen aufgezeichnet, davon 14 Sprachtests und 16 motorische Messungen.

2.1.4 Paradigmen

Bei den durchgeführten Paradigmen handelte es sich um seit Jahren in der Neuroradiologie etablierte fMRT-Aufgabenstellungen, die bereits bei mehreren hundert Patienten angewandt wurden.

2.1.4.1 Motorische Paradigmen

Das Paradigma zur Handmotorik entsprach einem Blockdesign, das sich alternierend aus sechs aktiven Phasen und sechs Ruhephasen zusammensetzte. Jedes der motorischen Paradigmen wurde mit einer Aktivitätsphase begonnen und endete mit einer Ruhephase, um dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort Rechnung zu tragen (siehe 1.2.3). Die sechs aktiven Phasen wurden nochmals abwechselnd in jeweils drei Aktivitätsphasen der rechten bzw. linken Hand untergliedert, so dass das Paradigma dem Verlauf: Hand rechts, Ruhe, Hand links, Ruhe, Hand rechts, Ruhe usw. folgte. Die sechs aktiven Phasen hatten jeweils eine Dauer von 30 Sekunden (10 Scans), die Dauer der sechs Ruhephasen betrug jeweils 18 Sekunden (6 Scans). Daraus ergab sich eine gesamte Messzeit von 288 Sekunden (4,8 Minuten), die insgesamt 96 Scans beinhaltete. Bei der Bedingung „Hand“ wurden die Untersuchten instruiert, eine repetitive Faustschluss- bzw. Faustöffnungsbewegung

durchzuführen. Die Frequenz (1Hz) und die Dauer der Bewegung wurden durch ein im entsprechenden Rhythmus aufleuchtendes Symbol vorgegeben (IFES, xyz...).

Das Paradigma zur Fußmotorik entsprach dem Blockdesign des Handparadigmas in Hinblick auf die Abfolge und die Dauer der Aktivitäts- und Ruhephasen gemäß dem Verlauf: Fuß rechts, Ruhe, Fuß links, Ruhe, Fuß rechts, Ruhe, Fuß links usw. Die Bedingung „Fuß“ beinhaltete das abwechselnde Strecken und Beugen der Zehen. Durch die Beschränkung der Bewegung auf die Zehen sollte eine zu starke Körperbewegung, wie sie beim Beugen des gesamten Fußes auftreten könnte, vermieden werden. Auch hier wurde die Bewegung synchron zu einem in der entsprechenden Frequenz aufleuchtenden Symbol durchgeführt.

Das Paradigma zur Zungenmotorik entsprach ebenfalls einem Blockdesign, setzte sich aber im Gegensatz zur Hand- bzw. Fußmotorik aus nur vier alternierenden Aktivitäts- und Ruhephasen zusammen. Die Dauer der einzelnen Intervalle betrug für Aktivitäts- und Ruhebedingung je 30 Sekunden (10 Scans), woraus eine Gesamtmesszeit von 240 Sekunden (4 Minuten) mit 80 Scans für das Paradigma „Zunge“ resultierte. Während der Aktivitätsphasen bestand die Aufgabe des Patienten bzw. Probanden darin, mit der Zungenspitze eine kreisende Bewegung am Gaumen hinter den mittleren beiden Schneidezähnen auszuführen.

2.1.4.2 Sprachparadigmen

Die Sprachparadigmen wurden ebenso wie die Untersuchungen zur motorischen Funktion in einem Blockdesign präsentiert. Die Bedingung „Sprache“ gliederte sich in sechs Aktivitäts- und sechs Ruhephasen, wobei das Paradigma mit einer aktiven Phase begonnen wurde und mit einer Ruhephase endete. Die Dauer der einzelnen Phasen betrug jeweils 30 Sekunden (10 Scans), die Gesamtzeit für einen Messdurchlauf somit 360 Sekunden (6 Minuten, 120 Scans). Zur Untersuchung der Sprachbildung und Sprachfunktion kamen drei verschiedenen Tests zur Anwendung.

Beim so genannten „LBS“- Tests wurden Großbuchstaben auf dem auf der Kopfspule befindlichen Monitor eingeblendet. Die Präsentation der Buchstaben erfolgte in einem zeitlichen Abstand von jeweils 10 Sekunden, d.h. es wurden drei Buchstaben pro Aktivitätsphase gezeigt. Die Patienten bzw. Probanden hatten die Aufgabe, zu den dargestellten Buchstaben eine Reihe von Substantiven zu bilden, die mit dem entsprechenden Buchstaben beginnen sollten (z.B. L-Löwe, B-Baum usw.). Die Substantive sollten bei allen Sprachtests nur erdacht und nicht laut ausgesprochen werden, um zusätzliche motorische

Aktivierungen und durch die muskuläre Aktivität verursachte Bewegungsartefakte zu vermeiden. In den Ruhephasen wurde ein Fadenkreuz als Fixationspunkt präsentiert.

Die Bedingung „Verben Generieren“ beinhaltete das Einblenden von Substantiven, zu denen der Proband bzw. Patient ein inhaltlich passendes Verb assoziieren sollte, wie beispielsweise Herd-kochen, Auto-fahren usw. Die Substantive wurden in einem zeitlichen Abstand von jeweils zwei Sekunden eingeblendet, was 15 Wörtern pro Aktivitätsphase entspricht.

Zur Durchführung des Tests „Wortgruppen“ wurde dem Untersuchten via Monitor ein Oberbegriff präsentiert, zu dem verschiedene Unterbegriffe gefunden werden sollten, z.B. Tiere-Elefant, Puma usw., Städte-London, Berlin usw. Das Einblenden der Oberbegriffe fand in einem Abstand von 10 Sekunden statt, es wurden drei Oberbegriffe pro Aktivitätsphase gezeigt.

Sowohl die motorischen als auch die Sprachparadigmen wurden mit den „IFIS-System“ unter der Programmierumgebung „E-Prime“ durchgeführt.

2.1.5 Datenerfassung

Alle Messungen wurden an einem 3 Tesla MR-Tomographen (Achieva Philips Best, The Netherlands) mit einer 8-Kanal-„SENSE“-Kopfspule (Philips) durchgeführt. Das entsprechende Tomographiegerät wird in der Neuroradiologie täglich zur Routinediagnostik eingesetzt. Die Datenakquisition erfolgte unter Verwendung einer T2*-sensitiven EPI-Sequenz mit den Parametern TR=3000ms und TE=35ms. Die Schichtdicke betrug 3mm (3x3x3 Voxel), die Matrixgröße 80x80. Entsprechend dem Paradigma wurden 120 Scans (Sprache), 96 Scans (Motorik: Hand/Fuss) oder 80 Scans (Motorik: Zunge) aufgezeichnet.

2.2 Datenanalyse

Zur Datenanalyse der funktionellen MRT- Datensätze von Patienten und Probanden wurden in der vorliegenden Studie vier verschiedene Softwareprogramme herangezogen. Dazu gehörten „SPM 2“ (Wellcome Department of Imaging), „I view Bold“ (Philips), „nordicICE“ (Nordic Neuro Lab- NNL/ Nordic Imaging Lab- NIL), „iPlan Cranial 3.0“ (Brainlab).

Die vom Scanner aufgezeichneten „DICOM“ Dateien wurden mittels der Software „MRIcro“ in das SPM kompatible „ANALYZE“-Format konvertiert. Die im DICOM Format vorliegenden Datensätze wurden über einen „K-PACS“ Server zu den Auswertungseinheiten transferiert.

2.2.1 „SPM 2“ - Statistic Parametric Mapping

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Softwarepaket „SPM 2“ als wissenschaftlich akzeptiertes Referenzprogramm (Wellcome Department of Imaging, Institute of Neurology, University College London 2003) unter Matlab 6.1 (Mathworks 2001). Während „SPM 2“ kostenfrei aus dem Internet zu beziehen ist, stellt Matlab eine kommerziell vertriebene mathematische Software dar, die für das Arbeiten mit „SPM“ unentbehrlich ist.

2.2.1.1 „SPM 2“ Preprocessing

Im Rahmen des *Preprocessing* wurde eine Bewegungskorrektur durchgeführt, die den Prozess der *Coregistrierung* und des *Reslicing* beinhaltet (*Rigid Body Transformation*, siehe 1.3.1). Als mathematisches Verfahren kam hierbei eine „B-Spline“ Methode zur Anwendung. Zur Glättung der Messdaten wurde ein *Smoothing-Kernel* von 8mm angewandt. Eine Normalisierung der Messdaten wurde nicht vorgenommen, da die Auswertung mit den verschiedenen Softwarepaketen unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie der Probanden bzw. Patienten erfolgen sollte.

2.2.1.2 „SPM 2“: Statistisches Modell und Auswertung

Nach Abschluss des *Preprocessing* wurde eine Designmatrix für das statistische Modell erstellt, in die die Bedingungen des Paradigmas (Anzahl der Bilder, Anzahl und Länge der on/off- Phasen, Interscanintervall usw.) einfließen (Tabelle 1). Die erstellte Matrix wurde daraufhin im Grafikfenster des Programms abgebildet.

SPM Philips	Eingaben	Bedeutung
interscan Interval (sec)	3	Zeit zwischen 2 Scans
scans per Session	80	Anzahl der Bilder je Messung
specify Design in scans/sec	scans	Angabe der on/off Phasen anhand von Scans oder Sekunden
select basis set	hrf	Design beruht auf dem Verlauf der „Hemodynamic Response Function“
Model interaction (Volterra)	no	
number of conditions/trials	1	Anzahl der Testkonditionen
name for condition/trial 1	zunge	Name der Bedingung
vector of onsets	0 20 40 60	Beginn der Aktivitätsphasen
Duration (s)	30	Dauer der Aktivitätsphase
Parametric modulation	none	z.B. keine Ermüdungseffekte berücksichtigen

Tabelle 1: Eingaben zur Erstellung der Designmatrix in „SPM 2“ für das Paradigma "Zunge"

Auf diesen Angaben basierend errechnet die Software den erwarteten Signalverlauf über die Zeit (Tabelle 2). Die Einstellungen für diesen Verarbeitungsschritt entsprachen weitestgehend der Standardkonfiguration von SPM.

remove global effects	none
high-pass filter	specify
cutoff period (s)	128
correct for serial correlations	none

Tabelle 2: Eingaben zur Errechnung des Signalverlaufs in „SPM 2“

Zur statistischen Evaluierung der Messergebnisse korrelierte die Auswertungssoftware SPM nun unter Verwendung des *General Linear Model* (GLM) den gemessenen mit dem aus dem Paradigma abgeleiteten, erwarteten Signalverlauf. Für jedes Voxel wurde der t-Wert

berechnet. Hohe t -Werte repräsentierten eine starke Korrelation mit der Bedingung des Paradigmas und wurden somit aus statistischer Sicht als aktiv klassifiziert.

2.2.2 „I view BOLD“

Die kommerzielle Software „I view Bold“ (Philips) war auf der zum MRT-Scanner gehörenden Konsole installiert und erlaubte somit eine „Online-Analyse“ der Daten, noch während die Messung durchgeführt wird. Die Einbindung der Daten konnte über „DICOM“-Export in das „PACS“- System erfolgen.

2.2.2.1 „I view BOLD“: Preprocessing

Zur Vorbereitung der Rohdaten hatte der Untersucher im Programm „I view Bold“ die Option, eine Bewegungskorrektur anzuwählen, die einer *Rigid Body Transformation* entsprach. Es kam hier laut Herstellerangaben das Verfahren einer einfachen Interpolation zur Anwendung. Ein *Smoothing* wurde mit einem Wert von 3mm durchgeführt, was der Dimension eines Voxels entspricht. In „I view Bold“ wurde kein Diagramm zur visuellen Kontrolle des Bewegungsverlaufs entlang der Raumachsen über die Messzeit dargestellt.

2.2.2.2 „I view BOLD“: Statistisches Modell und Auswertung

Die Erstellung der Matrix für die statistische Auswertung wurde in einfacher grafischer Umgebung festgelegt. Dazu wurden die On- und Off-Phasen der Bedingung in einem vorgegebenen Diagramm markiert. „I view Bold“ bot nur die Möglichkeit zur Eingabe von Blockdesigns, die auch abgespeichert werden konnten. Zur statistischen Auswertung orientiert sich der erwartete Signalverlauf nicht am kurvenförmigen Verlauf der hrf-Funktion (*Hemodynamic Response*, siehe 1.2.2), sondern ist als blockartige Rechteckfunktion angelegt. Als statistisches Verfahren kam eine Kreuzkorrelation zur Anwendung, wobei der den Korrelationskoeffizient gleichzeitig als Schwellenwert fungierte.

2.2.3 „nordicICE“

Das kommerzielle Softwarepaket „nordicICE“ des norwegischen Anbieters „Nordic Neuro Lab-NNL/ Nordic Imaging Lab-NIL“ kann über die Installation auf einem handelsüblichen Computer betrieben werden. Es besteht neben der Möglichkeit zu „BOLD-fMRI“-Analyse u.a. auch die Option zur Auswertung und Darstellung von Perfusionsmessungen.

2.2.3.1 „nordicICE“: Preprocessing

Zur Vorbereitung der Daten im Programm „nordicICE“ standen dem Anwender mehrere Optionen zur Verfügung. Diese beinhalteten eine Bewegungskorrektur mit *Coregistrierung* und *Realignment*, eine zeitliche Glättung der Daten (*Slice Time Correction*) im Sinne eines *Reslicing*, eine *Smoothing*-Funktion sowie die Verwendung eines „High-Pass-Filters“ (siehe 1.3.1.1).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Einstellungen entsprachen der vom Hersteller vorgegebenen Konfiguration.

Slice Time Correction	-Interleaved -Ascending -Odd
Motion Correction	yes
Gaussian Smoothing	x 5,8 y 5,8 z 6,6
High-Pass-Filter	wavelength in seconds: 100 000 cutoff frequency in Hz 1E-5

Tabelle 3:Einstellungen zur Vorbereitung der Daten im Programm "nordicICE"

Die Kopfbewegung während der Messzeit entlang der Raumachsen in Form eines Diagramms konnte über die Funktion *Motion Graph* abgerufen werden. Die Eingaben zum *Preprocessing* erfolgten in diesem Programm nach Erstellung der Designmatrix zur statistischen Auswertung, die im nächsten Punkt beschrieben wird.

2.2.3.2 „nordicICE“: Statistisches Modell und Auswertung

Zur Erstellung der Designmatrix zur statistischen Auswertung wurde zunächst der Name des Designs, die Anzahl der Scans sowie die Länge des TR-Intervalls manuell eingegeben. Aus diesen Angaben wurde automatisch die Anzahl der Schichten bestimmt.

Im nächsten Schritt wurden die Parameter des Paradigmas eingegeben. Dazu musste jede Bedingung separat benannt, die *Onsets* (Start der jeweiligen Bedingung), die Dauer der einzelnen Intervalle sowie eine Amplitude in den vorgesehenen Feldfunktionen angegeben werden.

Condition 1	Zunge
Onsets (seconds)	0 60 120 180
Duration (seconds)	30
Amplitude	1

Tabelle 4: Eingaben zur Erstellung der Designmatrix im programm "nordicICE"

Eine Speicherung der Designmatrix für weitere Auswertungen konnte vorgenommen werden. Nach der Fertigstellung der Designmatrix, der Auswahl der *Preprocessing*-Optionen sowie dem Anwählen der Feldfunktion „GLM“ wurde über die Eingabetaste *Process* die statistische Auswertung der Messergebnisse ausgelöst. In Anlehnung an „SPM 2“ wurde auch in „nordicICE“ unter Verwendung des *General Linear Model* (GLM) der gemessene mit dem aus dem Paradigma abgeleiteten, erwarteten Signalverlauf verrechnet und für jedes einzelne Voxel der t-Wert bestimmt.

2.2.4 „iPlan Cranial 3.0“ (Brainlab)

Das kommerzielle Softwareprogramm „iPlan Cranial 3.0“ des Herstellers „Brainlab“ wurde primär zur Neuronavigation entwickelt, bietet aber auch die Möglichkeit zur BOLD-basierten Analyse der funktionellen Magnetresonanztomographie. „iPlan cranial 3.0“ kann auf einem handelsüblichen PC installiert und betrieben werden.

2.2.4.1 „iPlan Cranial 3.0“: Preprocessing

Die Vorbereitung der Daten mit dem Programm „iPlan Cranial 3.0“ beinhaltet wie auch in den anderen Programmen eine Bewegungskorrektur im Sinne einer *Rigid Body Transformation*. Die Bewegung des Patienten in Form von Translation und Rotation entlang der x-, y- und z-Achse wurden automatisch in einem Diagramm dargestellt. Es bestand zusätzlich die Option, die Glättung der Daten im Sinne eines *Gaussian Smoothing* vorzunehmen. Der Wert des *Smoothing-Kernel* wurde hierbei automatisch durch die Software bestimmt.

2.2.4.2 „iPlan Cranial 3.0“: Statistisches Modell und Auswertung

Zur statistischen Auswertung der vorbereiteten Daten in „iPlan Cranial 3.0“ waren lediglich die Funktionsfelder „fMRI Bold-Analysis“ sowie „GLM“ als Voreinstellung anzuwählen. Die Designmatrix für das Paradigma wurde visuell durch die Anordnung von Balken, die die On- bzw. Off-Phasen der Bedingung symbolisieren, in einem vorgegebenen Diagrammfenster bestimmt. Im Programm „iPlan Cranial 3.0“ war die Erstellung einer Designmatrix nur im Sinne eines Blockdesigns möglich, die für weitere Auswertungen abgespeichert werden konnte. Nach Eingabe der Designmatrix erfolgt die statistische Auswertung der Daten. Die Berechnung der Daten erfolgte wie auch in den oben genannten Programmen „SPM2“ sowie „nordicICE“ unter Verwendung des General Linear Model (GLM), auch hier wird für jedes Voxel der t-Wert bestimmt.

2.3 Auswertung und Vergleich

2.3.1 Definition von Schwellenwerten „Dynamic Thresholding“

Zur Definition von Schwellenwerten wurden als Referenz jeweils die Probandendaten herangezogen, bei denen die geringste Aktivität beim jeweiligen Motorischen- oder Sprachparadigma in den primär motorischen Arealen bzw. dem sprachassoziierten Kortex nachzuweisen war. Die Schwelle wurde schrittweise bis zu dem Wert abgesenkt, bei dem die aktivierten Areale gerade noch sichtbar waren. In den Programmen „SPM 2“, „nordicICE“ sowie „iPlan Cranial 3.0“ erfolgte die Filterung über das Variieren der t- bzw. p-Werte, im Softwareprogramm „I view BOLD“ über die Veränderung des Kreuzkorrelationskoeffizienten. Die Schwellenwerte wurden individuell für jedes Paradigma innerhalb der verschiedenen Softwarepakete definiert (Tabelle 5). Die so festgelegten Schwellenwerte wurden zur Auswertung und zum Vergleich sämtlicher Patienten- bzw. Probandendaten in der vorliegenden Studie angewandt.

Paradigma	SPM 2.0	I view Bold	nordicICE	iPlan cranial
Hand	8.2	0.47	6,1	8,0
Fuss	10.5	0.6	8,2	9,0
Zunge	8.2	0.65	9,9	4,0
LBS	8.2	0.4	7,9	5,4
Verben Generieren	8.2	0.4	7,9	5,4
Wortgruppen	6.9	0.4	6,5	7,7

Tabelle 5: Schwellenwerte

2.3.2 Grafische Darstellung der Ergebnisse

Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse wurden in allen Programmen die Aktivierungsbilder der original T2*-gewichteten Aufnahme als anatomisches Referenzbild unterlegt. Die aktivierten Areale wurden in allen Softwareprogrammen als farbcodierte Voxel dargestellt.

2.3.2.1 „SPM 2“

In „SPM 2“ wurden die als aktiv klassifizierten Voxel nach Höhe ihrer t-Werte abgebildet. Die Darstellung erfolgte einerseits als *Glassbrain* in coronaler, sagittaler und axialer Ansicht, in der die Voxel entsprechend ihrer Aktivierung in einer Abstufung von Grautönen gezeigt wurden. Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit zur Darstellung der einzelnen Schichten die Einstellung *Sections* gewählt. Hier wurden die aktivierten Voxel zusätzlich in coronaler, sagittaler und axialer Ansicht in T1-gewichteten Bildern dargestellt. Es galt die Konvention, dass in coronalen Ansichten die linke Gehirnhälfte links abgebildet wird, in sagittaler Aufsicht der Lobus frontalis rechts liegt und in der frontalen Ansicht die linke Hirnhälfte links gezeigt wird.

Zur Darstellung des Signalverlaufs über die Zeit wurde das separat zu installierende Tool *Marsbar* eingesetzt, das ebenso wie „SPM 2“ kostenfrei aus dem Internet zu beziehen war. Es war nur möglich, den Signalverlauf eines lokalen Maximums innerhalb eines Clusters als *ROI-Region of Interest* darzustellen. Über einen mehrstufigen Eingabeprozess kam es zur Anzeige des entsprechenden Signal-Zeit-Verlaufs im Grafikfenster, die vorher angewählte Lokalisation der *ROI* wurde dann parallel nicht mehr angezeigt.

2.3.2.2 „I view BOLD“

Die Darstellung der Aktivierungen im Programm „I view BOLD“ erfolgte in axialer Ansicht in einzelnen Schichten. Es bestand die Möglichkeit, mehrere Schichtbilder gleichzeitig neben- und übereinander abzubilden. Die Aktivierungen wurden nach Höhe des Kreuzkorrelationskoeffizienten farbcodiert dargestellt. Für das Programm „I view BOLD“ galt die konventionelle radiologische Bestimmung, dass die linke Gehirnhälfte rechts abgebildet wird.

Um den Signalverlauf über die Zeit anzuzeigen, war die entsprechende *ROI* manuell oder mit einer vorgegebenen Ellipsenform einzukreisen und die *Time-Course* Funktion anzuwählen. Es war hierbei möglich, in allen Bereichen des Aktivierungsbildes eine *ROI* zu analysieren.

2.3.2.3 „nordicICE“

Im Softwareprogramm „nordicICE“ wurden die als aktiv klassifizierten Voxel in axialer Ansicht nach Höhe ihrer t-Werte angezeigt. Es war auch in „nordicICE“ eine getrennte Darstellung mehrerer Schichten gleichzeitig möglich. In „nordicICE“ galt die radiologische Konvention, dass die linke Gehirnhälfte rechts abgebildet wird.

Zur Darstellung des *Time-Course*-Diagramms wurde eine beliebige *ROI*, die auch hier nicht unbedingt in einem Aktivierungsbereich liegen musste, eingegrenzt. Die Anzeige des Diagramms erfolgte sofort in einem separat angelegten Grafikfenster.

2.3.2.4 „iPlan Cranial 3.0“

Die Darstellung der Ergebnisse in „iPlan cranial 3.0“ erfolgte in vier parallel angezeigten Fenstern als axiale, sagittale und coronale Ansicht. Zusätzlich wurde in „iPlan Cranial 3.0“ eine Oberflächenrekonstruktion des Kortex dargestellt.

Die Voxel wurden anhand der Höhe ihrer t-Werte angezeigt, wobei der t-Wert über eine Scrollbar variierbar war. Es bestand die Möglichkeit, bestimmte Bereiche, wie z.B. Randartefakte, auszublenden. Auch in diesem Programm wurde entsprechend der radiologischen Konvention die linke Gehirnhälfte rechts abgebildet. Eine Darstellung einer *ROI* als Signal-Zeit-Diagramm war durch Umkreisen der entsprechenden aktivierten Areale möglich, es erfolgte eine direkte Anzeige des Signalverlaufs über die Zeit in einem Diagrammfenster. Zur visuellen Vereinfachung waren die Aktivitätsblöcke innerhalb des Diagramms farbig unterlegt.

2.3.3 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde ein Vergleich der Aktivierungen innerhalb der einzelnen Schichten zwischen dem wissenschaftlich etablierten Referenzprogramm „SPM 2“ und den Softwarepaketen der kommerziellen Anbieter durchgeführt. Der Vergleich der Ergebnisse erfolgte gemäß den zuvor definierten Schwellenwerten für die einzelnen Programme. Cluster, die einen Verlauf über mehrere Schichten aufzeigten, wurden nicht mehrfach gelistet. Im Rahmen des Bildvergleiches erfolgte die tabellarische Aufzeichnung aller vom Programm „SPM 2“ abweichenden Aktivierungen und der dazugehörigen Signal-Zeit-Verläufe. Durch die anschließenden Auswertungen I und II wurde die Verlässlichkeit der Aussagen der „Press-Button“ Programme im Vergleich zu „SPM 2“ bewertet. Es wurden bestehende Zusammenhänge, ggf. auftretende Regelmäßigkeiten und Schwachpunkte innerhalb und zwischen den einzelnen Auswertungsprogrammen betrachtet. Zusätzlich wurden die einzelnen Programme hinsichtlich ihrer Benutzerfreundlichkeit, in Bezug auf den Zeitfaktor und das allgemeine Handling beurteilt. Es wurde Kontakt zu den einzelnen Herstellern der Computerprogramme aufgebaut und diese wurden über den Softwarevergleich im Rahmen der vorliegenden Studie in Kenntnis gesetzt.

2.3.3.1 Auswertung I

In Auswertung I erfolgte die Aufzeichnung sämtlicher vom Referenzprogramm „SPM 2“ abweichenden Aktivierungen für die einzelnen Messungen zu den verschiedenen Paradigmen für jedes Softwareprogramm getrennt. Zusätzlich wurde die Validität der von „SPM 2“ abweichenden Aktivierungen durch Aufzeichnung und Bewertung der Signal-Zeit-Verläufe geprüft und vermerkt.

In der Auswertung I wurden Aktivierungen als „richtig positiv“ bewertet, die in „SPM 2“ und dem jeweiligen Vergleichsprogramm deckungsgleich auftraten. Eine „falsch positive“ Aktivierung lag vor, wenn diese zusätzlich zu den Übereinstimmungen im Vergleichsprogramm angezeigt wurde, nicht aber in „SPM 2“ auftrat. Eine „falsch negative“ Aktivierung wurde nicht im Vergleichsprogramm angezeigt, war jedoch in „SPM 2“ vorhanden (Tabelle 6).

Definition	Anzeige der Aktivität in den Programmen
Richtig positiv	SPM2 + Vergleichsprogramm +
Falsch positiv	SPM2 - Vergleichsprogramm +
Falsch negativ	SPM2 + Vergleichsprogramm -

Tabelle 6: Übersicht der Definitionen für Auswertung I

Da die exakte Anzahl richtig positiver Aktivierungen aufgrund ihrer Vielzahl besonders bei den Sprachtests nicht eindeutig zu erfassen war sowie falsch positive und falsch negative Aktivierungen in einigen Datensätzen auch kombiniert auftraten, wurden in der Auswertung I nicht die einzelnen abweichenden Aktivierungen betrachtet, sondern zusammenfassend die gesamte Messung zu einem Paradigma bewertet. Eine Messung wurde insgesamt als „richtig positiv“ eingestuft, wenn eine 100% Übereinstimmung mit dem Goldstandard „SPM 2“ bestand. Zu den „falsch positiven“ Messungen wurden die Datensätze gerechnet, die neben den Übereinstimmungen noch zusätzliche Aktivierungen aufwiesen, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden (nach Definition in Tabelle 6 zusätzliche „falsch positive“ Aktivierungen). Eine zusammenfassend bewertete „falsch negative“ Messung lag vor, wenn in den Ergebnissen der Vergleichsprogramme neben den Übereinstimmungen mit dem Referenzprogramm Aktivierungen nicht angezeigt wurden, die jedoch in „SPM 2“ zu finden waren (nach Definition in Tabelle 6 „falsch negative“ Aktivierungen). Waren in einem Datensatz zusätzliche „falsch positive“ und „falsch negative“ Aktivierungen vergesellschaftet, so wurde diese Messung entsprechend als „falsch positiv und falsch negativ“ bewertet (Tabelle 7). Ferner wurde auch der prozentuale Anteil nicht auswertbarer Messungen erfasst.

Bewertung der Messung	Anzeige in der Messung
Richtig positiv	Vergleichsprogramm stimmt mit SPM 2 zu 100% überein
Falsch positiv	Vergleichsprogramm enthält zusätzlich zu den Übereinstimmungen Aktivierungen, die in SPM 2 nicht vorhanden sind
Falsch negativ	Vergleichsprogramm zeigt neben den Übereinstimmungen Aktivierungen nicht an, die in SPM 2 vorhanden sind
Falsch positiv und falsch negativ	Vergleichsprogramm enthält neben Übereinstimmungen zusätzlich falsch positive und falsch negative Aktivierungen

Tabelle 7: Definitionen zur Bewertung der Messungen in Auswertung I

2.3.3.2 Auswertung II

Durch das zusätzliche Überprüfen der Signal-Zeit-Verläufe der von „SPM 2“ abweichenden Aktivierungen in der Auswertung I deutlich, dass Areale im Vergleichsprogramm auftraten, die nicht zwar nicht in „SPM 2“ angezeigt wurden (in Auswertung I „falsch positiv“), deren Signal-Zeit-Diagramme jedoch belegten, dass es sich um „echte“ Aktivierungen im Vergleichsprogramm handelte. Umgekehrt traten auch Anzeigen im Referenzprogramm „SPM 2“ auf, die im Vergleichsprogramm nicht dargestellt wurden (in Auswertung I „falsch negativ“), deren Signal-Zeit-Verläufe zeigten, dass es sich um nicht „echte“ Aktivierungen in „SPM 2“ handelte.

Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, wurde in einem zweiten Auswertungsschritt daher der Verlauf der Signal-Zeit-Kurve des entsprechenden aktivierten Areals (*ROI-Region of Interest*) als Referenz für die Bewertung der Aktivierungen zu Grunde gelegt. Dementsprechend wurden die falsch positiven und falsch negativen Aktivierungen aus Auswertung I in Auswertung II anhand der Signal-Zeit-Verläufe neu bewertet (Tabelle 8 und 9).

Kurvenverlauf	Anzeige der Aktivität in SPM2 +	Anzeige der Aktivität in „Press-Button“ X -
ROI + (echte Aktivierung)	Richtig positiv für SPM 2	Falsch negativ für X
ROI - (falsche Aktivierung)	Falsch positiv für SPM 2	Richtig negativ für X

Tabelle 8: Bewertungsschema AuswertungII für die falsch negativen Aktivierungen aus Auswertung I

Kurvenverlauf	Anzeige der Aktivität in SPM2 -	Anzeige der Aktivität in „Press-Button“ X+
ROI + (echte Aktivierung)	Falsch negativ für SPM 2	Richtig positiv für X
ROI - (falsche Aktivierung)	Richtig negativ für SPM 2	Falsch positiv für X

Tabelle 9:: Bewertungsschema AuswertungII für die falsch positiven Aktivierungen aus Auswertung I

Demnach wäre beispielsweise eine falsch negative Aktivierung aus Auswertung I (Anzeige in „SPM 2“+, im Vergleichsprogramm-), die einen positiven Signal-Zeit-Verlauf aufweist (*ROI+*) auch in Auswertung II als „falsch negativ“ für das Vergleichsprogramm X zu

bewerten. Gleichzeitig stellte die im Beispiel beschriebene Aktivierung eine richtig positive Anzeige für „SPM 2“ dar. Wäre der Signal-Zeit-Verlauf der falsch negativen Aktivierung aus Auswertung I im umgekehrten Fall negativ (*ROI-*), wäre diese Aktivierung als richtig negative Anzeige für das „Press-Button“ Programm X sowie als falsch positive Aktivierung für „SPM 2“ zu bewerten.

In der Auswertung II wurde für Probanden- und Patientenmessungen getrennt eine Gesamtübersicht erstellt, aus der hervor geht, wie viel Prozent der in Auswertung I zunächst als „falsch positiv“ und „falsch negativ“ erfassten Aktivierungen insgesamt durch die „Press-Button“ Programme aufgrund des Signal-Zeit-Verläufe doch als „richtig positiv“ und „richtig negativ“ erkannt werden konnten.

Zusätzlich erfolgte für Probanden- und Patientenmessungen eine differenzierte Darstellung, wie viel Prozent der in Auswertung II gefundenen richtig positiven sowie richtig negativen Aktivierungen, die in „SPM 2“ falsch angezeigt wurden, durch welches der „Press-Button“ Programme detektiert werden konnten.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Auswertung I

3.1.1 Ergebnisse der Probandenauswertung I „I view BOLD“

Durch die Auswertungsergebnisse für die motorischen Messungen war festzustellen, dass beim Paradigma „Hand“ nur eine geringe Übereinstimmung von 25% mit dem wissenschaftlich etablierten Referenzprogramm „SPM 2“ vorlag. 60% der Auswertungen waren durch zusätzliche falsch positive Aktivierungen gekennzeichnet, 10% enthielten neben den Übereinstimmungen auch „falsch negative“ Aktivierungen und zudem 5% der Messungen beide Arten von falsch angezeigten Aktivierungen.

Die Auswertung des Paradigmas „Fuß“ ergab eine Übereinstimmung von 50% mit dem Referenzprogramm, die verbleibenden Ergebnisse enthielten zusätzlich zu 25% auch falsch positive Befunde, außerdem zu 5% falsch negative Aktivierungen sowie zu 15% beide Arten falscher Befunde. 5% der Messungen waren nicht auswertbar.

Die motorische Untersuchung des Paradigmas „Zunge“ wies eine Übereinstimmung mit dem „SPM 2“ von 30% auf, die übrigen Messungen enthielten darüber hinaus zu 20% auch falsch positive Befunde, in 10% der Fälle ebenso falsch negative Aktivierungen sowie zu 30% zusätzliche falsch positive und falsch negative Befunde vergesellschaftet. 10% der Datensätze waren nicht auswertbar.

Die Auswertungsergebnisse des Sprachtests „LBS“ zeigten eine Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm von 20%. Weitere 60% der Ergebnisse wiesen darüber hinaus falsch positive Aktivierungen auf, rein falsch negative Befunde traten nicht auf, in 20% der Fälle lag eine Kombination aus zusätzlichen falsch positiven bzw. falsch negativen Aktivierungen vor.

Für die Aufgabenstellung „Verben generieren“ war eine Deckungsgleichheit mit „SPM 2“ zu 20% zu verzeichnen, außerdem lag eine hohe Rate an falsch positiv angezeigten Aktivierungsarealen von 70% vor. 10% der Messungen enthielten auch falsch negative Aktivierungen, eine Kombination aus falsch positiven bzw. negativen Ergebnissen trat nicht auf.

Für das Paradigma „Wortgruppen“ war eine Übereinstimmung von nur 10% mit dem Referenzprogramm „SPM 2“ festzustellen, 60% der Messungen enthielten zusätzlich falsch positive Anzeigen, ausschließlich falsch negative Befunde traten nicht auf, falsch positive und

falsch negative Aktivierungen kombiniert waren zusätzlich zu den Übereinstimmungen in 30% der Fälle vertreten. Insgesamt waren die Auswertungen mit der Software „I view BOLD“ durch das häufige Auftreten von Randartefakten gekennzeichnet (Abbildung 1).

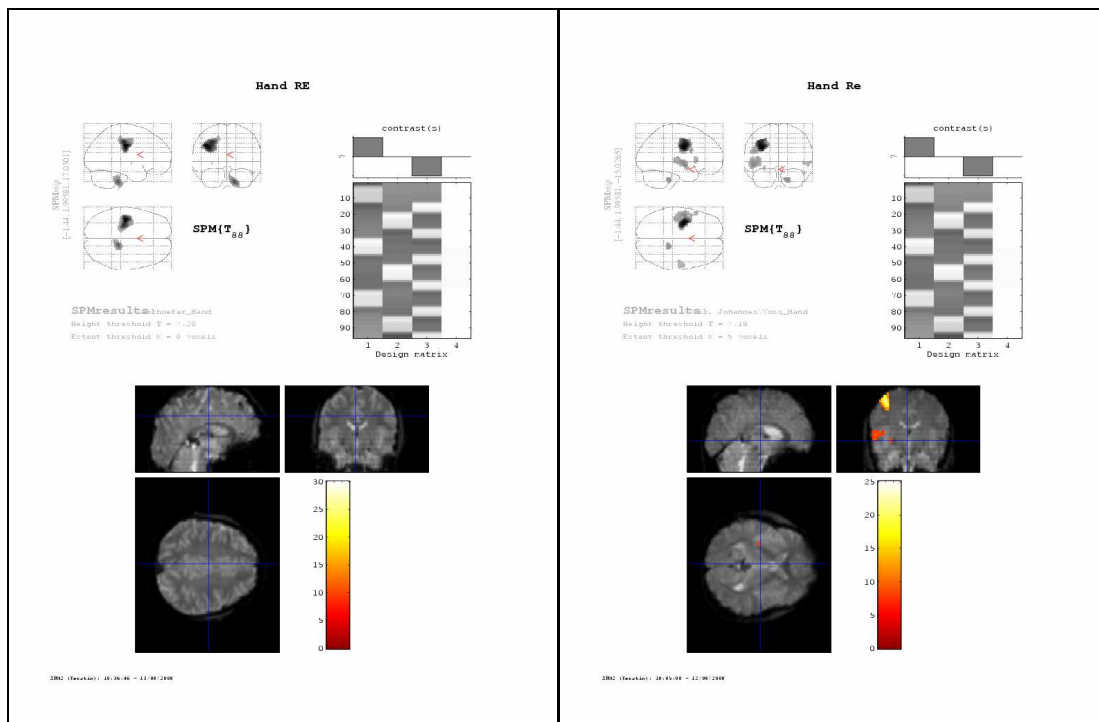
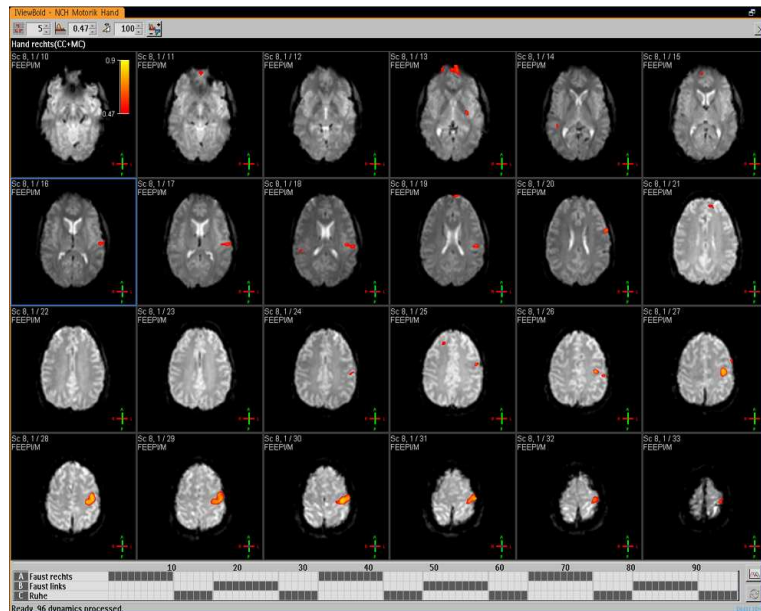


Abbildung 1: Beispiel für eine „I view BOLD“ Auswertung die im Vergleich mit den entsprechenden Schichten der „SPM 2“-Auswertung zusätzlich zum Handareal falsch positive Aktivierungen sowie Randartefakte aufweist.

3.1.2 Ergebnisse der Patientenauswertung I „I view BOLD“

Bei den Patientenmessungen zum motorischen Handparadigma wiesen nur 8% der Ergebnisse eine Deckungsgleichheit mit dem wissenschaftlich akzeptierten Referenzprogramm „SPM 2“ auf. 50% der Auswertungen enthielten außerdem falsch positive Befunde, ausschließlich falsch negative Befunde traten nicht auf. In 25% der Auswertungsergebnisse waren zusätzlich falsch positive mit falsch negativen Befunden vergesellschaftet, 17% der Aufzeichnungen waren nicht auswertbar.

Beim Paradigma „Fuß“ war keine reine Übereinstimmung mit dem Referenzprogramm nachweisbar, zu 50% lagen zusätzliche falsch positive Befunde vor, die verbleibenden 50% der Ergebnisse enthielten auch falsch negative Aussagen, die Kombination beider Arten falscher Befunde kam nicht vor.

Die Auswertung der Sprachtests ergab ebenfalls keine Übereinstimmung mit „SPM 2“, beim „LBS“ Tests waren 50% der Messungen zusätzlich von falsch positiven Ergebnissen überlagert, die andere Hälfte konnte aufgrund zu starker Artefakte nicht ausgewertet werden.

Bei der Aufgabenstellung „Verben Generieren“ wiesen 33% der Messungen über die Übereinstimmungen hinaus auch falsch positive Aktivierungen auf, 17% enthielten zusätzlich auch falsch negative Ergebnisse. Die verbleibenden 50% der Untersuchungen konnten durch Vorliegen von Artefakten nicht ausgewertet werden.

3.1.3 Ergebnisse der Probandenauswertung I „nordicICE“

In der Auswertung I der Probandenmessungen mit dem Softwareprogramm „nordicICE“ war für das Paradigma Hand eine Übereinstimmung von 15% mit dem Referenzprogramm festzustellen (Abbildung 2). 40% der Messungen enthielten außerdem falsch positive Befunde, 20% zusätzliche falsch negative Anzeigen und bei 25% lag zudem eine Kombination aus beidem vor.

Das Paradigma „Fuß“ wies eine Deckungsgleichheit mit „SPM 2“ von 30% auf, lediglich 5% der Ergebnisse waren darüber hinaus durch falsch positive Anzeigen überlagert, 30% mit falsch negativen Befunden sowie 25% der Messungen mit falsch positiven und falsch negativen Anzeigen vergesellschaftet. 30% der Messungen zur Fußmotorik waren nicht auswertbar.

Das Paradigma Zunge zeigte zu 20% eine Übereinstimmung mit dem Referenzprogramm, jeweils 20% der Messungen enthielten zusätzliche falsch positive Aktivierungen, falsch

negative Befunde und die Kombination aus beidem. 20% der Messungen waren wegen fehlender Aktivität nicht auswertbar.

Beim Sprachtest „LBS“ bestand zu 10% eine Übereinstimmung mit „SPM 2“, zu 10% enthielten die Messungen außerdem falsch positive Befunde, zu 30% zusätzlich falsch negative Anzeigen sowie zu 40% die Kombination aus beidem. 10% der Messungen konnten nicht ausgewertet werden.

Für das Paradigma „Verben Generieren“ konnte keine reine Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm festgestellt werden, falsch positive Befunde lagen zusätzlich zu 30%, falsch negative zu 40% sowie falsch positive mit falsch negativen Anzeigen kombiniert zu 30% vor.

Für den Sprachtest „Wortgruppen“ war ebenfalls keine ausschließliche Deckungsgleichheit mit „SPM 2“ zu verzeichnen. 60% der Ergebnisse waren außerdem mit falsch positiven Aktivierungen assoziiert, zu 20% lagen auch falsch negative Aktivierungen vor, in 20% der Fälle waren zusätzlich zu den Übereinstimmungen falsch positive und falsch negative Befunde vergesellschaftet vorhanden.

3.1.4 Ergebnisse der Patientenauswertung I „nordicICE“

Die Ergebnisse der Auswertung der Patientendaten mit dem Softwareprogramm „nordicICE“ ergaben für das Paradigma Hand eine Übereinstimmung von 8% mit dem Referenzprogramm „SPM 2“. 33% der Messungen enthielten zudem falsch positive Befunde, weitere 8% auch falsch negative Anzeigen und 33% zusätzlich falsch positive sowie falsch negative Aktivierungen. 17% der Aufzeichnungen waren nicht auswertbar.

Die Messungen zum Paradigma „Fuß“ ergaben keine reine Übereinstimmung mit „SPM 2“, bei 25% der Aufzeichnungen lagen auch falsch positive Befunde vor, in 50% der Ergebnisse ebenso falsch negative Befunde und im Rahmen der verbleibenden 25% eine Mischung aus beidem.

Für den Sprachtest „LBS“ konnte ebenfalls keine Übereinstimmung mit dem Referenzprogramm gefunden werden, 50% der Daten waren von zusätzlichen falsch positiven Aktivierungen überlagert, 38% enthielten außerdem falsch positive und falsch negative Befunde, 12% der Ergebnisse waren aufgrund zu geringer Aktivität nicht auswertbar.

Auch für das Paradigma „Verben“ war keine ausschließliche Deckungsgleichheit mit „SPM 2“ feststellbar, 67% der Messungen enthielten außerdem falsch positive Anzeigen, falsch

negative Befunde traten isoliert nicht auf, 33% der Ergebnisse waren mit falsch positiven und falsch negativen Aktivierungen assoziiert.

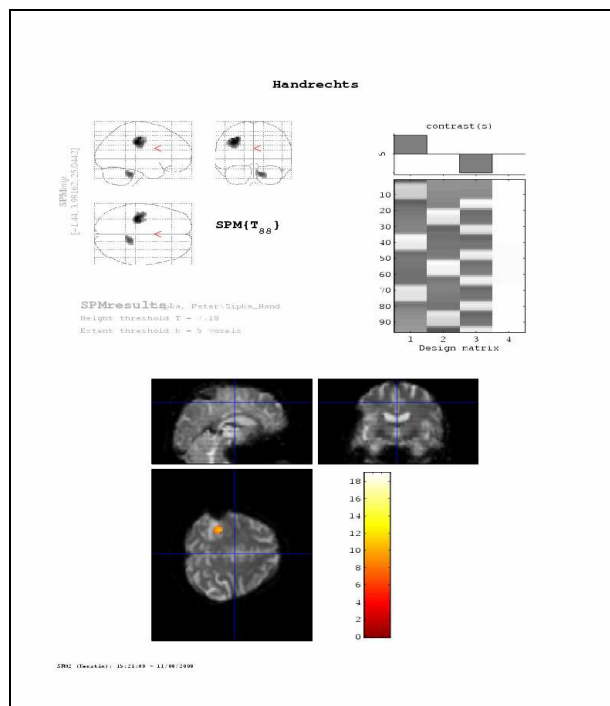
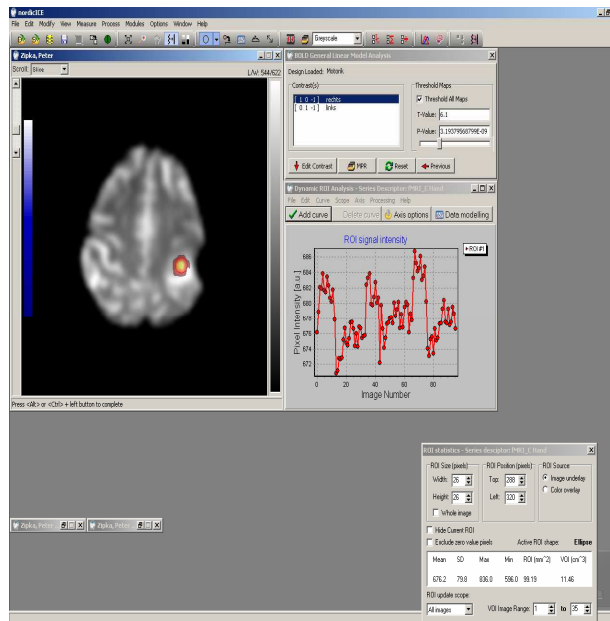


Abbildung 2: Beispiel für eine Auswertung zum Paradigma „Hand“, in dem eine sehr gute Deckungsgleichheit von „nordICE“ mit dem Referenzprogramm „SPM 2“ besteht.

3.1.5 Ergebnisse der Probandenauswertung I „iPlan Cranial 3.0“

Die Übereinstimmung mit dem wissenschaftlich etablierten Referenzprogramm „SPM 2“ in der Probandenauswertung I mit dem Programm „iPlan Cranial 3.0“ lag im Bereich der motorischen Messung „Hand“ bei 40% (Abbildung 3). Falsch positive Befunde lagen zusätzlich in 20% der Auswertungen vor, falsch negative Aktivierungen waren außerdem in 35% der Fälle zu verzeichnen. Die verbleibenden 5% der Messungen enthielten zu den Übereinstimmungen auch falsch positive sowie falsch negative Anzeigen.

Die Messungen zum Paradigma „Fuß“ ergaben eine Deckungsgleichheit von 15% mit „SPM 2“, 20% der Ergebnisse enthielten zudem falsch positive Befunde, falsch negative Aktivierungen wurden zusätzlich in 35% der Fälle aufgezeigt, falsch positive mit falsch negativen Anzeigen waren außerdem zu 5% vergesellschaftet. 10% der Datensätze zum Fußparadigma konnten nicht ausgewertet werden, da bei definierter Schwelle keine Aktivität nachzuweisen war.

Das Paradigma „Zunge“ zeigte eine Übereinstimmung mit dem Referenzprogramm von lediglich 10%, weitere 50% der Datensätze enthielten auch falsch positive Aktivierungen, falsch negative Aktivierungen traten isoliert nicht auf, sowohl falsch positive als auch richtig negative Aktivierungen wurden außerdem in 10% der Messungen verzeichnet. 30% der Datensätze konnten nicht ausgewertet werden.

Die Auswertung der Sprachtests zeigte deutliche Abweichungen im Vergleich zum Referenzprogramm. Für den Sprachtest „LBS“ war eine Deckungsgleichheit mit „SPM 2“ nur zu 10% feststellbar, 70% der Messungen enthielten darüber hinaus falsch positive Befunde, falsch negative Aktivierungen traten isoliert nicht auf, eine Kombination von zusätzlichen falsch positiven sowie falsch negativen Anzeigen waren in 20% der Ergebnisse zu verzeichnen (Abbildung 4).

Für die Aufgabenstellung „Verben Generieren“ lag eine Übereinstimmung mit dem Goldstandard zu 10% vor, die verbleibenden 90% der Messungen enthielten zudem falsch positive Anzeigen, die anderen Kombinationen kamen nicht vor.

Das Paradigma „Wortgruppen“ wies eine Deckungsgleichheit mit „SPM 2“ von nur 10% auf, zu 40% lagen darüber hinaus auch falsch positive Befunde vor, weitere 30% der Messungen waren zusätzlich durch falsch negative Aktivierungen gekennzeichnet, in 20% der Messungen war zu den Übereinstimmungen noch eine Kombination von falsch positiven und falsch negativen Befunden vorhanden.

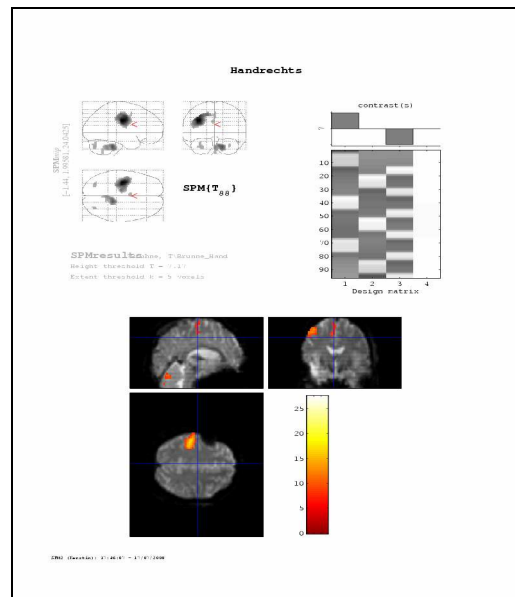
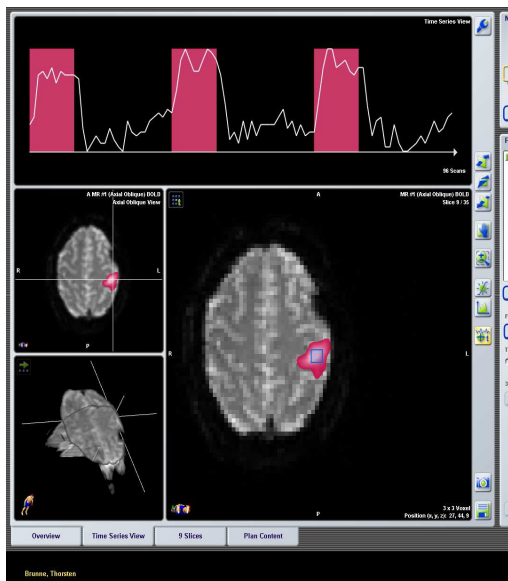


Abbildung 3: Darstellung einer mit dem Referenzprogramm übereinstimmenden Aktivierung für das Paradigma „Hand“ im Programm „iPlan cranial 3.0“ mit einem eindeutig positiv verlaufendem Signal-Zeit-Diagramm.

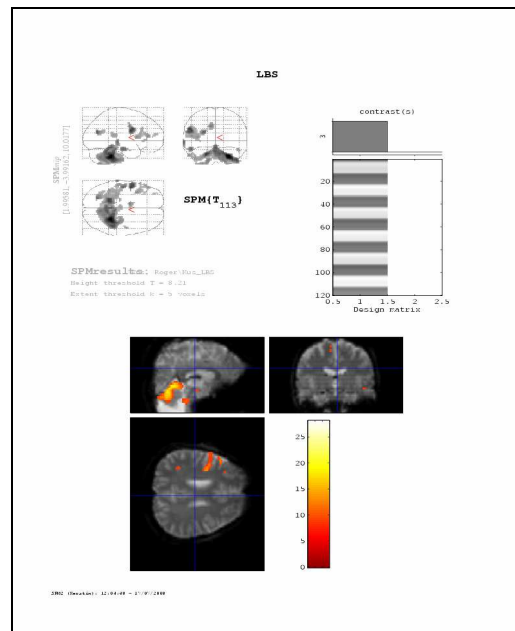
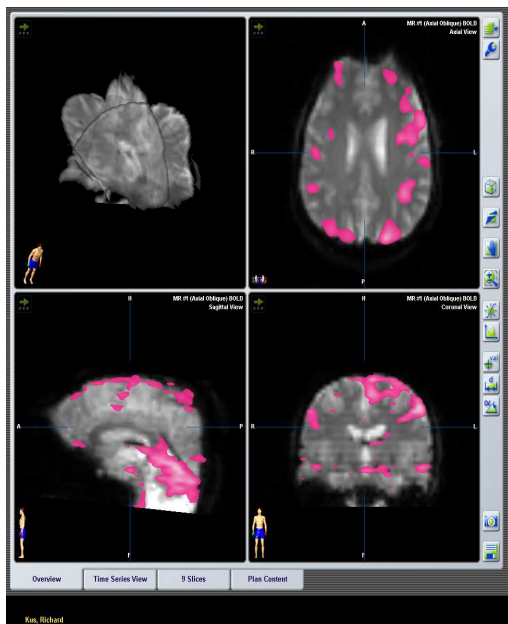


Abbildung 4: Auswertungsergebnis des LBS Sprachtests, in dem in der Auswertung mit „iPlan Cranial 3.0“ multiple falsch positive Anzeigen sowie Randartefakte zu erkennen sind.

3.1.6 Ergebnisse der Patientenauswertung I „iPlan Cranial 3.0“

Die Patientenauswertung I für das Paradigma „Hand“ ergab eine Übereinstimmung mit dem Referenzprogramm „SPM 2“ von 42%. Zusätzliche falsch positive Aktivierungen waren in 8% der Messungen zu verzeichnen, falsch negative Befunde traten des Weiteren in 33% der Fälle auf, falsch positive und falsch negative Aktivierungen vergesellschaftet lagen zudem zu 17% vor.

Für das Paradigma „Fuß“ wurde keine reine Übereinstimmung mit „SPM 2“ gefunden, auch falsch positive Befunde traten isoliert nicht auf. 50% der Messungen enthielten außerdem falsch negative Anzeigen, die verbleibenden 50% der Datensätze waren nicht auswertbar.

Für den Sprachtest „LBS“ war keine Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm feststellbar. 38% der Befunde enthielten darüber hinaus falsch positive Aktivierungen, die verbleibenden 62% der Messungen konnten nicht ausgewertet werden (Abbildung 5).

Die Auswertung des Paradigmas „Verben Generieren“ zeigte ebenso keine ausschließliche Kongruenz mit „SPM 2“, 33% der Ergebnisse wiesen zusätzlich falsch positive Anzeigen auf, falsch negative Aktivierungen waren isoliert nicht vorhanden, falsch positive sowie falsch negative Befunde gemeinsam waren außerdem in 17% der Fälle vorhanden. 50% der Messungen waren nicht auswertbar.

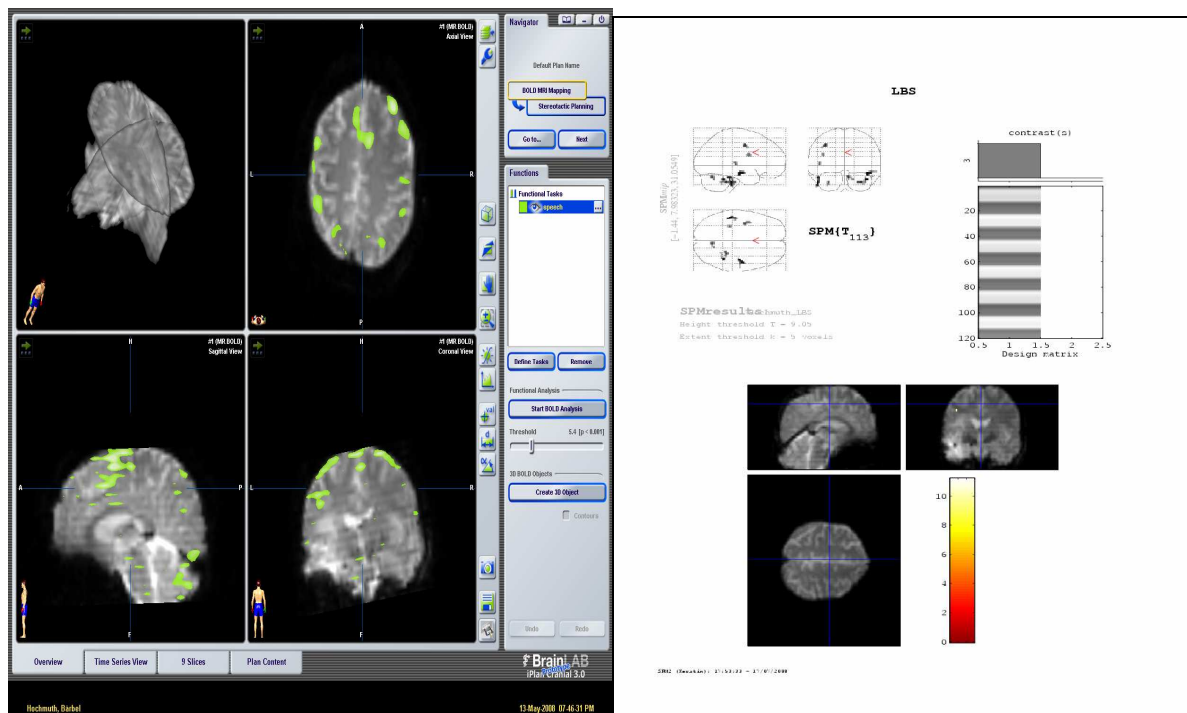


Abbildung 5: Patientendatensatz zum „LBS“ Sprachtest, in dem die „iPlan cranial 3.0“ Auswertung multiple Randartefakte aufweist, die in „SPM2“ in der gleichen Schicht nicht erkennbar sind

3.1.7 Übersicht Probandenauswertung I: Referenzprogramm = „SPM 2“

Messung	Anzahl Messungen gesamt	Richtig positiv SPM + Iview Bold +	Falsch positiv SPM - Iview +	Falsch Negativ SPM+ Iview -	Falsch positiv und Falsch negativ	Nicht auswertbar
Hand	20	25%	60%	10%	5%	0
Fuss	20	50%	25%	5%	15%	5%
Zunge	10	30%	20%	10%	30%	10%
LBS	10	20%	60%	0	20%	0
Verben	10	20%	70%	10%	0	0
Wortgruppen	10	10%	60%	0	30%	0

Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse der Probandenauswertung I für „I view BOLD“

Messung	Anzahl gesamt	Richtig positiv SPM + nordicICE +	Falsch positiv SPM - nordic+	Falsch Negativ SPM+ nordic -	Falsch positiv und Falsch negativ	Nicht auswertbar
Hand	20	15%	40%	20%	25%	0
Fuss	20	30%	5%	30%	5%	30%
Zunge	10	20%	20%	20%	20%	20%
LBS	10	10%	10%	30%	40%	10%
Verben	10	0	30%	40%	30%	0
Wortgruppen	10	0	60%	20%	20%	0

Tabelle 11: Übersicht der Ergebnisse der Probandenauswertung I für „nordicICE“

Messungen	Anzahl gesamt	Richtig positiv SPM + iPlan Cranial +	Falsch positiv SPM - iPlan Cranial+	Falsch Negativ SPM + iPlan Cranial-	Falsch positiv und Falsch negativ	Nicht auswertbar
Hand	20	40%	20%	35%	5%	0
Fuss	20	15%	20%	35%	5%	10%
Zunge	10	10%	50%	0	10%	30%
LBS	10	10%	70%	0	20%	0
Verben	10	10%	90%	0	0	0
Wortgruppen	10	10%	40%	30%	20%	0

Tabelle 12: Übersicht der Ergebnisse der Probandenauswertung I für „i Plan Cranial 3.0“

Übersicht Patientenauswertung I: Referenzprogramm = „SPM 2“

Messung	Anzahl gesamt	Richtig positiv SPM + Iview Bold +	Falsch positiv SPM - Iview +	Falsch Negativ SPM + Iview -	Falsch positiv und Falsch negativ	Nicht auswertbar
Hand	12	8%	50%	0	25%	17%
Fuss	4	0	50%	50%	0	0
Zunge	x	x	x	x	x	x
LBS	8	0	50%	0	0	50%
Verben	6	0	33%	0	17%	50%
Wortgruppen	x	x	x	x	x	x

Tabelle 13: Übersicht der Ergebnisse der Patientenauswertung I für „I view BOLD“

Messung	Anzahl gesamt	Richtig positiv SPM + nordicICE +	Falsch positiv SPM - nordic+	Falsch Negativ SPM + nordic -	Falsch positiv und Falsch negativ	Nicht auswertbar
Hand	12	8%	33%	8%	33%	17%
Fuss	4	0	25%	50%	25%	0
Zunge	x	x	x	x	x	x
LBS	8	0	50%	0	38%	12%
Verben	6	0	67%	0	33%	0
Wortgruppen	x	x	x	x	x	x

Tabelle 14: Übersicht der Ergebnisse der Patientenauswertung I für „nordicICE“

Messung	Anzahl gesamt	Richtig positiv SPM + iPlan Cranial+	Falsch positiv SPM - iPlan Cranial+	Falsch Negativ SPM + iPlan Cranial-	Falsch positiv und Falsch negativ	Nicht auswertbar
Hand	12	42%	8%	33%	17%	0
Fuss	4	0	0	50%	0	50%
Zunge	x	x	x	x	x	x
LBS	8	0	38%	0	0	62%
Verben	6	0	33%	0	17%	50%
Wortgruppen	x	x	x	x	x	x

Tabelle 15: Übersicht der Ergebnisse der Patientenauswertung I für „i Plan Cranial 3.0“

3.2 Ergebnisse des Bildvergleichs der Auswertung II

In der in Abschnitt 3.1 dargestellten Auswertung I wurde gezeigt, dass eine exakte Übereinstimmung zwischen dem wissenschaftlich anerkannten Referenzprogramm „SPM 2“ und dem jeweiligen Vergleichsprogramm zwischen 8% und maximal 50% für die Probanden- und Patientenmessungen zu den verschiedenen Paradigmen bestand. Die übrigen Auswertungen enthielten Abweichungen im Sinne von zusätzlichen Aktivierungen im Vergleichsprogramm (in Auswertung I: „falsch positiv“), die nicht in „SPM 2“ angezeigt wurden oder es traten umgekehrt auch Anzeigen in „SPM 2“ auf, die im Vergleichsprogramm nicht dargestellt wurden (in Auswertung I: „falsch negativ“). Diese nach Auswertung I vermeintlich falschen, vom Referenzprogramm abweichenden Aktivierungen wurden im Rahmen der Auswertung II anhand des Signal-Zeit-Verlaufs auf ihre Validität überprüft und neu bewertet (siehe 2.3.3.2).

Zeigt das Vergleichsprogramm beispielsweise aktive Areale für ein Paradigma an, die in der „SPM 2“ Auswertung in der entsprechenden Schicht nicht nachzuweisen sind (Auswertung I: falsch positiv) und das dazugehörige Signal-Zeit-Diagramm im „Press-Button“ Programm weist einen negativen, vom Paradigma abweichenden Signalverlauf auf, dann würde diese Aktivierung in Auswertung II ebenso als „falsch positiv“ für das Vergleichsprogramm sowie als „richtig negativ für „SPM 2“ erfasst werden (Abbildung 6).

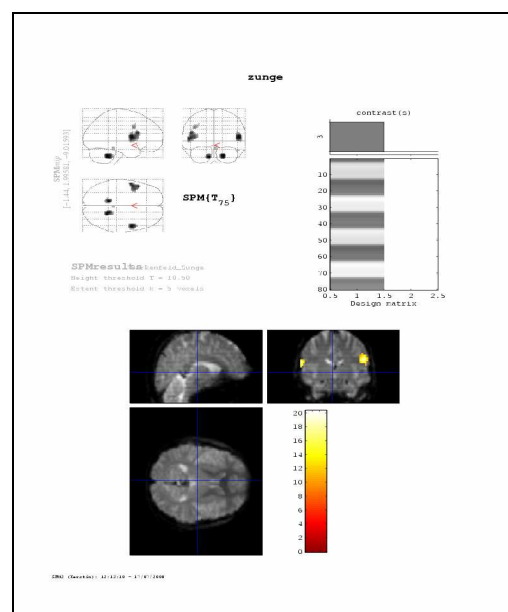
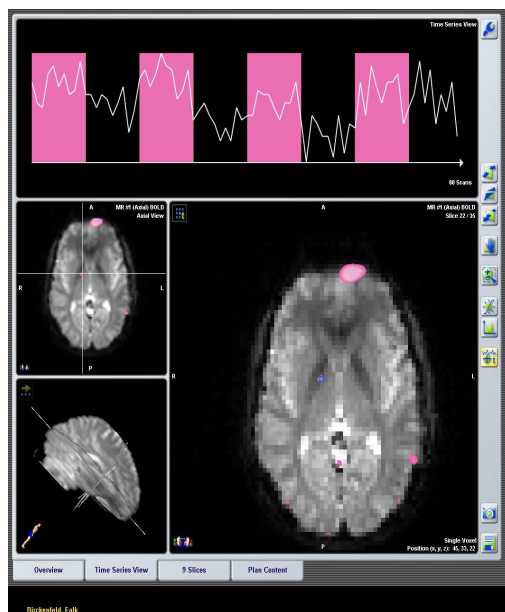


Abbildung 6: Beispiel für eine nach Auswertung II falsch positiv angezeigte Aktivierung in „iPlan Cranial 3.0“ mit negativem Signal-Zeit-Verlauf (Richtig Positive Aktivierung in „SPM 2“.

Sind im umgekehrten Fall im Referenzprogramm „SPM 2“ aktive Areale für ein Paradigma angezeigt, die in der Auswertung des Vergleichsprogramms in der entsprechenden Schicht nicht nachzuweisen sind (Auswertung I: falsch negativ) und das dazugehörige Signal-Zeit-Diagramm in „SPM 2“ weist einen positiven Verlauf auf, dann würde diese Aktivierung in Auswertung als „richtig positiv für „SPM 2“ sowie als „falsch negativ“ für das Vergleichsprogramm bewertet (Abbildung 7).

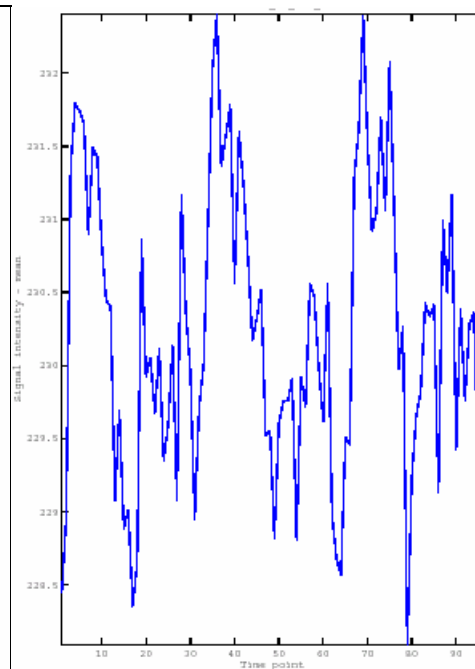
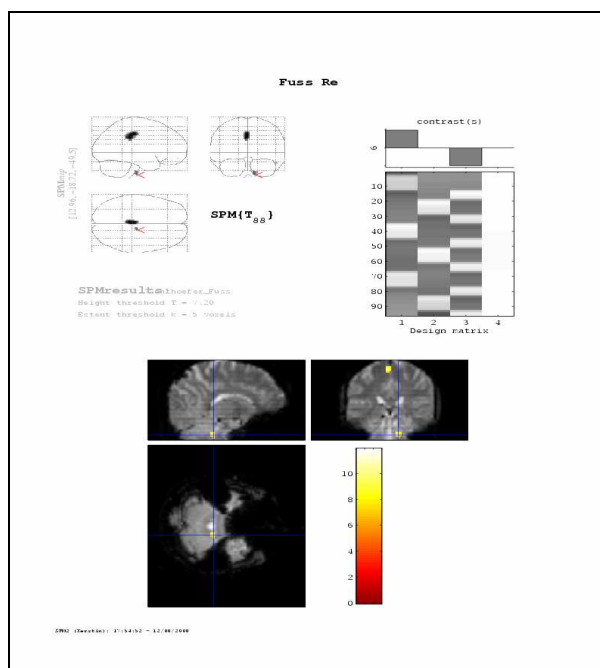
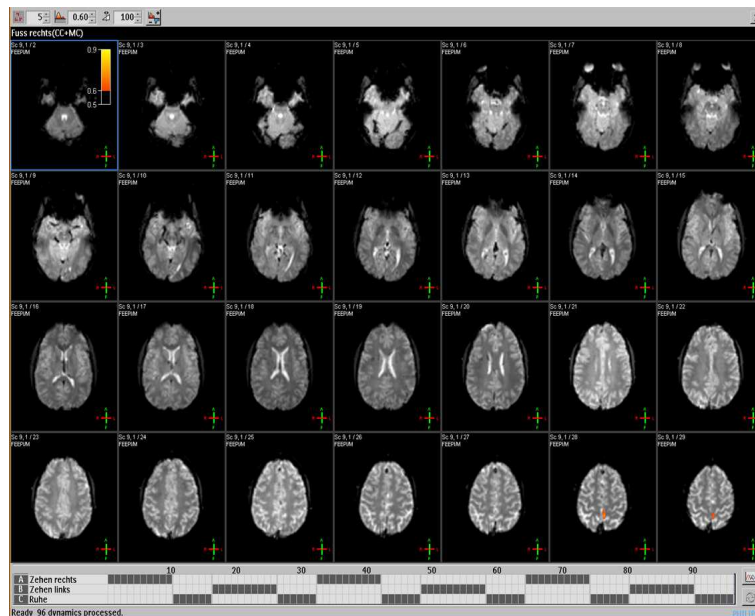


Abbildung 7: Beispiel für eine nach Auswertung II falsch negativ angezeigte Aktivierung in „I view BOLD“ mit positivem Signal-Zeit-Verlauf in „SPM 2“ (richtig positive Aktivierung in „SPM 2“).

3.2.1 Ergebnisse Auswertung II: Übersicht „Press-Button“ Software

3.2.1.1 Probandenmessungen

Die in der Auswertung I gefundenen falsch positiven Aktivierungen (Anzeige in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“), sowie die falsch negativen Aktivierungen (Anzeige in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Software) wurden in Auswertung II mit dem Verlauf des Signal-Zeit-Diagramms als Referenz neu bewertet.

Von den falsch positiven Aktivierungen aus Auswertung I (Anzeige in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) waren in Auswertung II vor allem jene mit positivem Signal-Zeit-Verlauf von Interesse (*ROI+*), da diese in Auswertung II als richtig positive Anzeigen für die „Press-Button“ Programme verzeichnet wurden sowie als falsch negative Anzeigen für „SPM 2“ (echte Aktivierung in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“). Der Anteil dieser durch die „Press-Button“ Software erkannten, richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierung in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) lag für das Paradigma „Fuß“ bei 44%, für die Aufgabenstellung „Hand“ bei 18% sowie für das Paradigma „Zunge“ bei 42%. In den Sprachtests wurden für die Aufgabenstellung „LBS“ 16% der in Auswertung I gefundenen falsch positiven Aktivierungen (Anzeige in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) durch die Vergleichsprogramme in Auswertung II als doch „richtig positiv“ (echte Aktivierung in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) erkannt, für das Paradigma „Verben“ waren es 24% sowie für den Sprachtest „Wortgruppen“ 17%.

Bei der Neubewertung der in Auswertung I gefundenen, falsch negativen Aktivierungen (Anzeige in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Software) waren besonders die Aktivierungen mit negativem Signal-Zeit-Verlauf (*ROI-*) von Interesse, die in Auswertung II als richtig negative Anzeigen für die „Press-Button“ Programme sowie als falsch positive Anzeigen für „SPM 2“ gelistet wurden (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen). Der Anteil der durch Analyse der Signal-Zeit-Verläufe in Auswertung II doch als „richtig negativ“ (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) gefundenen Aktivierungen, betrug für das Paradigma „Hand“ 20%, der entsprechende Wert für die Aufgabenstellung „Fuß“ lag bei 43% und für die Bedingung „Zunge“ bei 0%. Für den Sprachtest „LBS“ wurden 54% der Aktivierungen in Auswertung II als „richtig negativ“ (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in

„Press-Button“ Programmen) erkannt, für das Paradigma „Verben“ lag der Wert bei 62% und für den Sprachtest „Wortgruppen“ betrug der Anteil 42%.

3.2.1.2 Patientenmessungen

In den Patientenmessungen wurden von den in Auswertung I gefundenen, falsch positiven Aktivierungen (Anzeige in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) für die motorischen Paradigmen „Hand“ und „Fuß“ ein Anteil von 47% bzw. 26% anhand der Signal-Zeit-Verläufe in Auswertung II als „richtig positiv“ (echte Aktivierung in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) durch die Vergleichsprogramme erkannt. Für den Sprachtest „LBS“ betrug der Anteil der durch die „Press-Button“ Programme verzeichneten richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierung in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) 51%, für die Aufgabenstellung „Verben generieren“ lag der entsprechende Wert bei 41%.

Von den in Auswertung I erfassten, falsch negativen Aktivierungen (Anzeige in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Software) wurde in Auswertung II ein Anteil von 20% für das Paradigma „Fuß“ anhand der Signal-Zeit-Verläufe doch als „richtig negativ“ (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) für die „Press-Button“ Software bewertet. Für das Paradigma „Hand“ ergab sich ein Wert von 32%. Für die Sprachtests konnten durch Auswertung II der Patientenmessungen für die Aufgabenstellung „LBS“ 67% der in Auswertung I falsch negativen Anzeigen als doch „richtig negativ“ (Anzeige in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Software) für die „Press-Button“ Software erkannt werden, für das Paradigma „Verben“ lag der Anteil bei 25%.

3.2.2 Ergebnisse Auswertung II: Softwarevergleich

Unter 3.2.1 wurden sämtliche in Auswertung II durch die „Press-Button“ Programme gefundenen richtig positiven sowie richtig negativen Aktivierungen dargestellt („richtig positiv“ in Auswertung II: echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden, „richtig negativ“ in Auswertung II: falsche Aktivierungen in „SPM 2“, die korrekterweise durch die „Press-Button“ Software nicht angezeigt wurden).

In einem weiteren Auswertungsschritt wurde nun differenziert betrachtet, mit welchem der in der vorliegenden Studie getesteten „Press-Button“ Programme diese richtig positiven und richtig negativen Anzeigen aufgedeckt werden konnten.

3.2.2.1 Ergebnisse Auswertung II „I view BOLD“

Vom Gesamtanteil aller durch die Vergleichsprogramme detektierten, richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierung in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) der Probandenmessungen konnten zum Paradigma „Fuß“ 17%, zum Paradigma „Verben“ 15% sowie zur Aufgabenstellung „Wortgruppen“ 12% durch das Softwareprogramm „I view BOLD“ gefunden werden. Für die Bedingungen „Hand“, „Zunge“ und „LBS“ gelang es mit „I view BOLD“ nicht, echte Aktivierungen auszumachen, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden.

Richtig negative Aktivierungen (falsche Aktivierungen in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) konnten mit „I view BOLD“ in den Probandenmessungen für das Paradigma „Hand“ zu einem Anteil von 35% und für den Sprachtest „LBS“ zu 11% nachgewiesen werden. Für die restlichen Aufgabenstellungen „Fuß“, „Zunge“, „Verben“ und „Wortgruppen“ wurden durch das Programm „I view BOLD“ keine richtig negativen Aktivierungen in Auswertung II angezeigt.

In den Auswertungen der Patientenmessungen gelang das Aufzeigen richtig positiver Areale in Auswertung II (echte Aktivierungen in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) durch die Software „I view BOLD“ nur für die motorischen Paradigmen. Für die Bedingung „Fuß“ lag der Anteil bei 11%, für die Aufgabenstellung „Hand“ wurde ein Wert von 7% verzeichnet. Für die Sprachtests „LBS“ und „Verben“ wurden mit „I view BOLD“ keine richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierungen in „Press-Button“ Software, keine Anzeige in „SPM 2“) gefunden.

Auch das Auffinden richtig negativer Aktivierungen (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) war nur im Bereich der motorischen Messungen möglich. Für das Paradigma „Fuß“ lag der von „I view BOLD“ gefundene Anteil bei 25%, auf die Bedingung „Hand“ entfiel ein Anteil von 8% aller richtig negativen Anzeigen aus Auswertung II. Für die Sprachtests „LBS“ und „Verben“ wurden mit „I view BOLD“ keine richtig negativen Aktivierungen (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) identifiziert.

3.2.2.2 Ergebnisse Auswertung II „nordicICE“

Die Auswertung II der Probandenmessungen ergab, dass der Anteil der richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden), die durch „nordicICE“ detektiert wurden, für das Paradigma „Fuß“ bei 67% lag, für das Paradigma „Hand“ betrug der entsprechende Wert 77%, für die Bedingung „Zunge“ 35%. Die Analyse der Sprachtests ergab, dass 50% aller durch die „Press-Button“ Programme detektierten, richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) für das Paradigma „LBS“ mit „nordicICE“ gefunden wurden, für das Paradigma „Verben“ lag der Anteil bei 30% sowie für die Aufgabenstellung „Wortgruppen“ bei 76%.

Richtig negative Aktivierungen (falsche Aktivierungen in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) wurden für die Bedingung „Fuß“ zu 56% mit „nordicICE“ aufgezeigt, für das Paradigma „Hand“ zu 20%, für das Paradigma „Zunge“ wurden keine richtig positiven Areale registriert.

Für die Patientenmessungen konnte ein Anteil von 89% der durch die „Press-Button“ Programme angezeigten, richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) für das Paradigma „Fuß“ mit „nordicICE“ gefunden werden, für das Paradigma „Hand“ lag der Anteil bei 80%. Die Werte für die Sprachtests ergaben einen Anteil der durch „nordicICE“ identifizierten richtig positiven Anzeigen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, keine Anzeige in „SPM 2“) von 71% für die Aufgabenstellung „LBS“ sowie einen Wert von 82% für das Paradigma „Verben“.

Der Anteil richtig negativer Aktivierungen (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen), die durch das Programm „nordicICE“ gefunden wurden, betrug für das Paradigma „Fuß“ 50%, der entsprechende Wert für die Bedingung „Hand“ lag bei 15%. Im Rahmen beider Sprachtests „LBS“ und „Verben“ wurden alle (100%) der in Auswertung II gefundenen richtig negativen Areale (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) mit „nordicICE“ aufgedeckt (Abbildung 8).

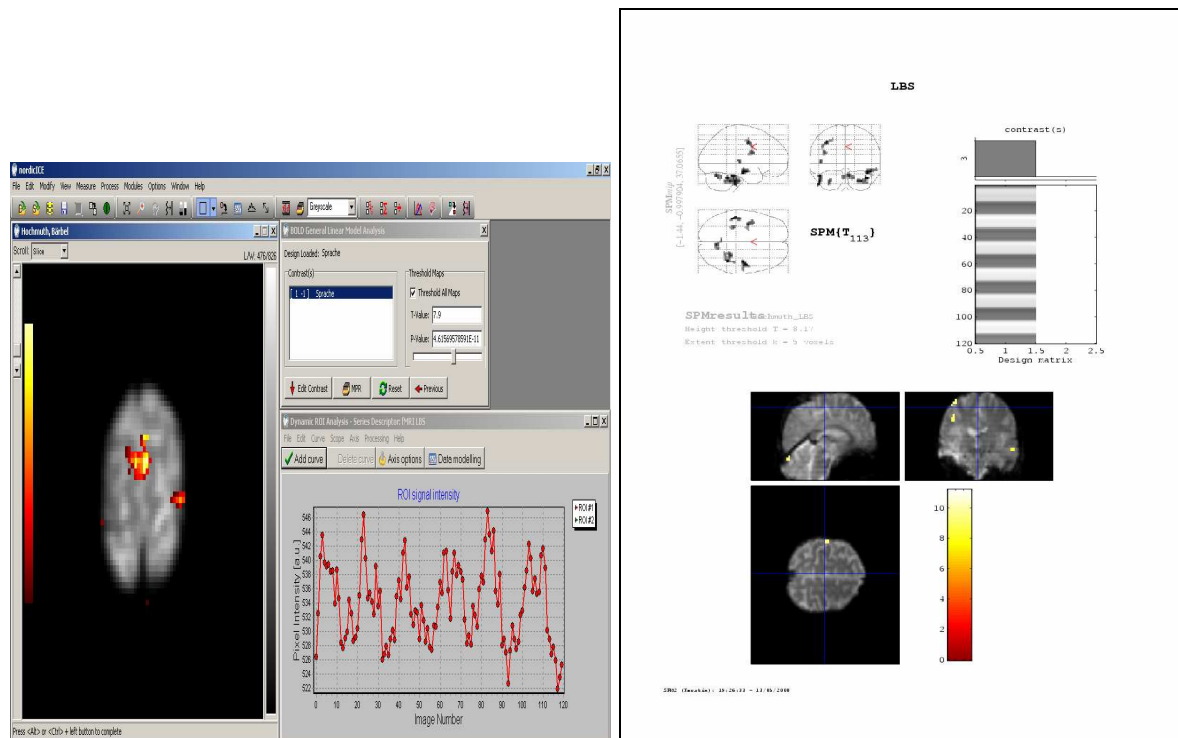


Abbildung 8: Die Abbildung zeigt ein umfangreiches aktives Areal im Bereich der SMA mit positivem Signal-Zeit-Verlauf bei einem Sprachtest, das in „SPM2“ nicht angezeigt wurde

3.2.2.3 Ergebnisse Auswertung II „iPlanCranial 3.0“

Mit dem Programm „iPlanCranial 3.0“ gelang es in Auswertung II der Probandenmessungen einen Anteil von 17% aller durch die „Press-Button“ Programme gefundenen, richtig positiven Areale (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) für das Paradigma „Fuß“ aufzuzeigen, für das Paradigma „Hand“ lag der Anteil bei 23% sowie für die Aufgabenstellung „Zunge“ bei 65%. In der Analyse der Sprachtests wurden mit „iPlanCranial 3.0“ 50% der richtig positiven Aktivierungen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) für das Paradigma „LBS“ angezeigt, für die Aufgabenstellung „Verben“ lag der Wert bei 55% sowie für den Sprachtest „Wortgruppen“ bei 12%.

Richtig negative Aktivierungen (falsche Aktivierungen in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) konnten mit „iPlanCranial 3.0“ in der Auswertung II der Probandenmessungen für das Paradigma „Fuß“ zu 44% gefunden werden, für das Paradigma „Hand“ betrug der Anteil 45%. Für die Bedingung „Zunge“ wurden keine richtig negativen Areale mit „iPlanCranial 3.0“ angezeigt. Für den Sprachtest „LBS“ lag der Anteil richtig negativer Aktivierungen (falsche Aktivierungen in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“

Programmen) bei 22%, für das Paradigma „Verben“ konnten keine richtig negativen Areale mit „iPlanCranial 3.0“ aufgezeigt werden, für den Sprachtest „Wortgruppen“ lag der Anteil bei 85%.

Die Auswertung II der Patientenmessungen ergab für das Softwareprogramm „iPlanCranial 3.0“ einen Anteil richtig positiv detektierter Aktivierungen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) von 13% für das Paradigma „Fuß“, für das Paradigma „Hand“ wurden keine richtig positiven Areale mit „iPlanCranial 3.0“ gefunden. Die Höhe der Anteile richtig positiver Aktivierungen bei den Sprachtests lag beim Paradigma „LBS“ bei 29%, für die Aufgabenstellung „Verben“ bei 18%. Von denen in Auswertung II durch die „Press-Button“ Software gefundenen, richtig negativen Arealen (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) entfiel ein Anteil von 25% im Rahmen des Paradigmas „Fuß“ auf das Programm „iPlanCranial 3.0“, für das Paradigma „Hand“ betrug der entsprechende Wert 67%. Für die beiden Sprachtests „LBS“ und „Verben“ konnten mit „iPlanCranial 3.0“ keine richtig negativen Aktivierungen in Auswertung II nachgewiesen werden.

Übersicht Auswertung II: Referenz = Signal-Zeit-Diagramm

	Falsch positiv in Auswertung I		Falsch negativ in Auswertung I	
	ROI - Falsch positiv für „Press-Button“	ROI+ Richtig positiv für „Press-Button“	ROI + Falsch negativ für „Press-Button“	ROI- Richtig negativ für „Press-Button“
	Richtig negativ für „SPM 2“	Falsch negativ für „SPM 2“	Richtig positiv für „SPM 2“	Falsch positiv für „SPM 2“
Fuß	56%	44%	80%	20%
Hand	82%	18%	57%	43%
Zunge	58%	42%	100%	0%
LBS	84%	16%	46%	54%
Verben	76%	24%	38%	62%
Wortgruppen	83%	17%	58%	42%

Tabelle 16: Übersicht der prozentualen Anteile zum Auffinden richtig positiver sowie richtig negativer Areale durch die „Press-Button“ Software für die Probandenmessungen.

	Falsch positiv in Auswertung I		Falsch negativ in Auswertung I	
	ROI - Falsch positiv für „Press-Button“	ROI+ Richtig positiv für „Press-Button“	ROI + Falsch negativ für „Press-Button“	ROI- Richtig negativ für „Press-Button“
	Richtig negativ für „SPM 2“	Falsch negativ für „SPM 2“	Richtig positiv für „SPM 2“	Falsch positiv für „SPM 2“
Fuß	53%	47%	80%	20%
Hand	74%	26%	68%	32%
Zunge	x	x	x	x
LBS	49%	51%	33%	67%
Verben	59%	41%	75%	25%
Wortgruppen	x	x	x	x

Tabelle 17: Übersicht der prozentualen Anteile zum Auffinden richtig positiver sowie richtig negativer Areale durch die „Press-Button“ Software für die Patientenmessungen.

Auswertung II: Softwarevergleich

	Richtig positiv Auswertung II ROI+			Richtig negativ Auswertung II ROI+		
	IviewBOLD	NordicICE	iPlanCranial	IviewBOLD	NordicICE	iPlanCranial
Fuß	17%	67%	17%	0%	56%	44%
Hand	0%	77%	23%	35%	20%	45%
Zunge	0%	35%	65%	0%	0%	0%
LBS	0%	50%	50%	11%	67%	22%
Verben	15%	30%	55%	0%	100%	0%
Wortgr.	12%	76%	12%	0%	15%	85%

Tabelle 18: Softwarevergleich: Anteil (%) gefundener richtig positiver und richtig negativer Aktivierungen in Auswertung II: Probanden

	Richtig positiv Auswertung II ROI+			Richtig negativ Auswertung II ROI+		
	IviewBOLD	NordicICE	iPlanCranial	IviewBOLD	NordicICE	iPlanCranial
Fuß	11%	89%	0%	25%	50%	25%
Hand	7%	80%	13%	8%	15%	67%
Zunge	x	x	x	x	x	x
LBS	0%	71%	29%	0%	100%	0%
Verben	0%	82%	18%	0%	100%	0%
Wortgr.	x	x	x	x	x	x

Tabelle 19: Softwarevergleich: Anteil (%) gefundener richtig positiver und richtig negativer Aktivierungen in Auswertung II: Patienten

4 Diskussion

4.1 Bewertungen der Software in der praktischen Anwendung

4.1.1 „SPM 2“

Zur Auswertung funktioneller MRT-Datensätze mittels der Software „SPM 2“ war ein mehrstufiger, komplizierter Prozess nötig, da das Programm sehr viele Optionen zur Datenanalyse offerierte. Ohne umfangreiche Vorkenntnisse ist die Anwendung des Programms „SPM 2“ schwer möglich. Vor der Analyse war es erforderlich, die Messdaten in das „SPM 2“ kompatible *Analyze*-Format zu konvertieren. Die Benutzeroberfläche von „SPM 2“ war durch die Trennung in drei unabhängige Fenster relativ aufwendig aufgebaut. Jeder Bearbeitungsschritt (*Preprocessing*, Erstellen der Designmatrix, statistische Auswertung und grafische Darstellung der Ergebnisse) erforderte die Eingabe mehrerer Parameter, bis die eigentliche Berechnung der Daten erfolgen konnte. Eine Speicherung der Designmatrix für nachfolgende Auswertungen war jedoch möglich. Der Arbeitsschritt des *Dynamic Thresholding* gestaltete sich sehr aufwendig, da jede Veränderung des Schwellenwertes manuell eingegeben und im Zuge dessen alle Parameter zur grafischen Darstellung der Ergebnisse erneut angegeben werden mussten. Für die Analyse der Signal-Zeit-Diagramme kam eine zusätzliche Toolbox zum Einsatz, die eine separate Installation erforderte. Als negativer Aspekt der „SPM 2“ Auswertung ist die Analyse der Signal-Zeit-Diagramme zu nennen, da hier die Analyse auf lokale Maxima begrenzt war. Erwartet der Untersucher eine Aktivität außerhalb dieser Areale, muss der Schwellenwert entsprechend abgesenkt werden, bis die gesuchte Region im Volumen erscheint. Weiterhin erwies sich als unpraktisch, dass das Signal-Zeit-Diagramm im Grafikfenster angezeigt, die dazugehörige angewählte Lokalisation der *ROI* jedoch ausgeblendet wurde. Daher musste die Lokalisation des untersuchten Areals vor Anzeige des Diagramms vermerkt werden, um ein erneutes, zeitaufwendiges Aufrufen der Region zu vermeiden, falls ein erneuter Abgleich mit der Anatomie erforderlich war.

4.1.2 „I view BOLD“

Die Software „I view BOLD“ stellte sich im Rahmen der vorliegenden Studie als benutzerfreundliches Programm dar. Durch Ankoppelung an die Konsole des MR-Tomographen erlaubte die Software eine „Online-Analyse“ der Messdaten, noch während die Messung durchgeführt wurde. Die Eingabe der Designmatrix war unkompliziert durch Festlegung der On- und Off-Phasen in einem einfachen grafischen Umfeld durchführbar. Zur Datenvorbereitung und zur statistischen Evaluation bestanden keine weiteren Optionen, es lagen entsprechende Voreinstellungen durch die Software vor. Dies gewährleistete einen schnellen Eingabeprozess. Die Berechnung der Rohdaten nahm die meiste Zeit im Rahmen der Datenanalyse in Anspruch. Die Möglichkeit zur Darstellung mehrerer Schichten innerhalb eines Bildschirmfensters erwies sich als anschaulich und praktikabel.

Zur Analyse der *ROI* standen verschiedene Tools zur Eingrenzung zur Verfügung. Die Anzeige des Signal-Zeit-Diagramms erfolgte jedoch nicht sofort, sondern wurde Schritt für Schritt über einen längeren Zeitraum aufgezeichnet, was die genauere Betrachtung der Signal-Zeit-Kurven zu einem langwierigen Prozess machte.

4.1.3 „nordicICE“

Das Softwareprogramm „nordicICE“ unterschied sich von den Vergleichsprogrammen dahingehend, dass die Auswertungsschritte eine deutliche Anlehnung an „SPM 2“ aufwiesen. Insgesamt war der Eingabeprozess jedoch einfacher und übersichtlicher als in „SPM 2“ gehalten. Die Eingabe der Designmatrix als erster Schritt der Analyse gestaltete sich relativ aufwendig, da sämtliche Parameter des Paradigmas manuell eingegeben werden mussten. Eine Speicherung der Matrix war jedoch möglich. Die weitere Datenverarbeitung wurde über das Anwählen von Optionsfeldern gesteuert, die Funktionen zum *Preprocessing* und zur statistischen Analyse waren hierbei offensichtlich an „SPM 2“ orientiert. Die Benutzeroberfläche war insgesamt ansprechend und übersichtlich angelegt. Wie in „SPM 2“ wurde auch hier mit einer parallelen Anzeige mehrerer Fenster gearbeitet, die sich jedoch in einem zentralen „Hauptfenster“, das mit einer entsprechenden Menüleiste ausgestattet war, befanden. Die Abfolge der Datenverarbeitungsschritte war für den Benutzer logisch nachvollziehbar aufgebaut. Das *Dynamic Thresholding* wurde durch Bedienung über eine Scrollbar vereinfacht. In „nordicICE“ war es möglich, mehrere Paradigmen gleichzeitig in

einem Aktivierungsbild anzeigen zu lassen, beispielsweise „Hand rechts“ und „Hand links“, die dann farblich voneinander abgegrenzt dargestellt wurden.

Zur Aufzeichnung der Signal-Zeit-Diagramme bot „nordicICE“ im Gegensatz zu „SPM 2“ die Möglichkeit, aktive Areale auch außerhalb der lokalen Maxima zu analysieren. Nach Eingrenzen der *ROI* erschien das entsprechende Signal-Zeit-Diagramm sofort in einem separat eingeblendeten Fenster. Ein direktes Verschieben der *ROI* im Aktivierungsbild war möglich, entsprechend änderte sich dann der Diagrammverlauf. Dies erlaubte eine sehr praktische und schnell durchführbare Analyse der Signal-Zeit-Diagramme.

4.1.4 „iPlan Cranial 3.0“

Die Software „iPlan Cranial 3.0“ stellte sich auch für den ungeübten Benutzer als besonders einfach anzuwendendes Programm dar. Die Benutzeroberfläche war übersichtlich gestaltet und nahezu selbsterklärend. Es bestanden keine weiteren Optionen zum *Preprocessing* sowie zur statistischen Analyse der Daten, was den Eingabeprozess schnell und unkompliziert gestaltete. Auch die Eingabe der Designmatrix über die Anordnung und Verschiebung von Balken in einem Diagramm war einfach angelegt und sofort visuell kontrollierbar. Das Einstellen der Schwellenwerte über eine Scrollbar erwies sich im Arbeitsschritt des *Dynamic Thresholding* als schnell und praktikabel. Die Darstellung der Aktivierungen in drei Ebenen erleichterte die Lokalisation der aktivierten Areale.

Die Analyse des Signalverlaufes über die Zeit in definierten Arealen war in „iPlan Cranial 3.0“ in allen Bereichen des Gehirns möglich. Die Anzeige des Diagramms erfolgte sofort nach Eingrenzen der *ROI*, die farbige Unterlegung der Aktivitätsphasen im Diagramm wurde einerseits als hilfreich, z.T aber auch als zur Missinterpretation verleitend empfunden.

4.1.5 Zusammenfassende Bewertung der „Press-Button“ Software in der praktischen Anwendung

Zusammenfassend betrachtet wurde deutlich, dass alle „Press-Button“ Programme in der praktischen Anwendung deutlich einfacher zu bedienen waren als „SPM 2“. Vergleicht man die „Press-Button“ Programme untereinander, so war der Eingabeprozess der Parameter zur Datenanalyse in den Programmen „I view BOLD“ und „iPlan Cranial 3.0“ einfacher zu handhaben als in „nordicICE“, da diese Software in Anlehnung an „SPM 2“ mehr Optionen zur Berechnung der Daten offerierte und die Eingabe der Designmatrix etwas komplizierter

gestaltet war. Zur Analyse der *ROI* erwiesen sich die Programme „nordicICE“ und „iPlan Cranial 3.0“ als besonders praktikabel, da das zu analysierende Areal einfach einzugrenzen war und die Anzeige des dazugehörigen Signal-Zeit-Diagramms sofort erfolgte. Die Software „I view BOLD“ hatte hierbei den Nachteil, dass die *ROI* durch die zur Verfügung stehenden Tools unpraktisch festzulegen war und das Signal-Zeit-Diagramm nur langsam aufgezeichnet wurde.

Hieraus lässt sich ableiten, dass insgesamt gesehen das Programm „iPlan Cranial 3.0“ am einfachsten in der praktischen Anwendung zu handhaben ist, während die Programme „I view BOLD“ und „nordicICE“ die oben beschriebenen Einschränkungen aufweisen.

4.2 Bewertung des Zeitfaktors bei der Auswertung

Die Analyse der Messdaten mittels „SPM 2“ nahm im Vergleich zu allen „Press-Button“-Ansätzen auch durch den routinierten Anwender mit Abstand den höchsten Zeitaufwand in Anspruch. Die Ursache hierfür liegt vor allem an den komplizierten, mehrstufigen Eingabemodalitäten, die für jeden einzelnen Verarbeitungsschritt erforderlich waren. Besonders zeitintensiv erwies sich hierbei das *Dynamic Thresholding* durch die immer zu wiederholende, manuelle Eingabe zur Darstellung der Ergebnisse. Das während des *Preprocessing* durchgeführte *Realignment* sowie die Glättung der Rohdaten erforderte ebenfalls mehrere Minuten allein zur Berechnung der Daten.

Die Software „I view BOLD“ bot insgesamt eine schnelle Datenanalyse, die größte Zeitspanne nahm die Berechnung der Rohdaten in Anspruch. Die Betrachtung der *ROI* Regionen erforderte im Vergleich zu den anderen „Press-Button“-Ansätzen ebenfalls einen hohen Zeitaufwand, da das Signal-Zeit-Diagramm nicht sofort dargestellt, sondern nur langsam aufgezeichnet wird.

Im Vergleich zu „SPM 2“ bot „nordicICE“ eine schnellere, übersichtlichere Datenauswertung, obwohl die Programmfunktionen und Datenverarbeitungsschritte an „SPM 2“ angelehnt waren. Der größte Zeitaufwand wurde für die Eingabe der Designmatrix benötigt, die weitere Verarbeitung sowie die Berechnung der Daten wurden im Rahmen von „nordicICE“ am schnellsten umgesetzt. Die Auswertung der Messergebnisse war somit im Vergleich zu den anderen Programmen am schnellsten mit „nordicICE“ durchführbar, wenn die Designmatrix bereits vorlag. Die Signal-Zeit-Diagramme der *ROI* Regionen wurden sofort angezeigt.

Auch das Softwareprogramm „iPlan Cranial 3.0“ ermöglichte im Vergleich zu „SPM 2“ eine schnellere Datenverarbeitung. Dies resultierte vor allem daraus, dass zur Analyse nur die Voreinstellungen *fMRI Bold-Analysis* sowie *GLM* einzugeben waren und dazu keine weiteren Unteroptionen existierten. Die Erstellung der Designmatrix durch Anordnung und Verschieben von Balken in einem Signalverlauf-Zeit-Diagramm erwies sich ebenso als zeitsparend, da auf eine aufwendigere Eingabe der On- und Off-Phasen des Paradigmas in Sekunden für jede einzelne Bedingung verzichtet werden konnte. Den zeitaufwendigsten Schritt im Rahmen des Programms „iPlan Cranial 3.0“ stellte die Berechnung der Bewegungskorrektur dar.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Software „nordicICE“ die schnellste Datenberechnung gewährleistete, wenn die Designmatrix bereits vorlag. Die Geschwindigkeit zur Berechnung der Daten mit den Programmen „iPlan Cranial 3.0“ und „I view BOLD“ war vergleichbar, wobei „I view BOLD“ einen erhöhten Zeitbedarf für die Erstellung der Signal-Zeit-Diagramme benötigte.

4.3 Validität der Aussagen der „Press-Button“ Software

Zur Analyse funktioneller Daten existieren eine Reihe etablierter Softwareprogramme (z.B. FSL, SPM, Brain Voyager, AFNI etc.), die frei im Internet verfügbar sind, wobei in der Literatur kein Konsens besteht, welche Software sich am besten zur Auswertung der funktionellen Messungen eignet (Amaro and Barker, 2006). Alle der oben genannten Programme haben jedoch gemein, dass die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse nur mit speziellen Vorkenntnissen möglich ist und einen hohen Zeitaufwand erfordert. Im Gegensatz dazu bieten die im Rahmen der Studie getesteten „Press-Button“ Ansätze der verschiedenen kommerziellen Softwareanbieter die Möglichkeit einer schnellen und überschaubaren Analyse von Datensätzen der funktionellen Magnetresonanztomographie im klinischen Routineablauf. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass die Programme unterschiedliche Ergebnisse produzierten und dass eine unregelmäßige Deckungsgleichheit mit dem wissenschaftlich akzeptierten Referenzprogramm „SPM 2“ bestand. Die Softwareprogramme müssen hierbei jedoch differenziert betrachtet werden, da sie durch verschiedene Eigenschaften in der Anwendung sowie in der Interpretation der Ergebnisse gekennzeichnet sind.

4.3.1 „I view BOLD“

Die Auswertung I mittels „I view BOLD“ zeigte bei den Probandenmessungen eine Übereinstimmung mit „SPM 2“ von maximal 50%, im Vergleich zu den anderen Auswertungsprogrammen war dies die höchste Deckungsgleichheit mit „SPM 2“, die in der gesamten Auswertung I erzielt werden konnte. Für die motorischen Messungen lagen die Übereinstimmungen zwischen 10% und maximal 50%, die Sprachtests wiesen insgesamt geringere Werte zwischen 10% und 20% auf. Während der Auswertung I der Patientenmessungen wurde deutlich, dass nur eine Übereinstimmung mit dem Referenzprogramm für das Paradigma „Hand“ in Höhe von 8% nachgewiesen werden konnte, was jedoch auch bei den Auswertungsergebnissen der anderen „Press-Button“ Programme der Fall war. Als negativer Aspekt war auffällig, dass „I view BOLD“ im Vergleich zu den anderen Softwareprogrammen in Auswertung I bei Probanden- und Patientenmessungen am häufigsten falsch positive Ergebnisse (Anzeige nur in „Press-Button“ Programmen abweichend von „SPM 2“) produzierte, was für das Paradigma „Hand“ sowie im Rahmen der Sprachtests besonders deutlich wurde. Diese falsch positiven Anzeigen waren weitestgehend

auf Bewegungsartefakte zurückzuführen (siehe 4.6). Falsch negative Anzeigen (keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen abweichend vom Referenzprogramm) traten dagegen weniger als in den Vergleichsprogrammen auf.

Die Auswertung II verdeutlichte im Hinblick auf das Auffinden richtig positiver Areale (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) sowie richtig negativer Aktivierungen (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen), dass sich die Software „I view BOLD“ nicht gegen die Vergleichsprogramme behaupten konnte. Der Anteil der in Auswertung II richtig positiven sowie richtig negativen Aktivierungen, die mit der Software „I view BOLD“ gefunden werden konnten, liegt mit einer Höhe von maximal 35% deutlich unter den Werten der Vergleichsprogramme. Für die Hälfte aller Messungen konnten sogar überhaupt keine richtig negativen oder richtig positiven Areale mit „I view BOLD“ ausgemacht werden.

Die Ursache für das schlechte Abschneiden der Software „I view BOLD“ im Vergleich ist u.a. in der statistischen Analyse der Messdaten zu suchen, die mit einfacheren mathematischen Methoden als die Vergleichsprogramme arbeitet. Hier orientiert sich beispielsweise der erwartete Signalverlauf zur Berechnung der Rohdaten nicht am kurvenförmigen Verlauf der hrf-Funktion (*Hemodynamic Response*), sondern ist als einfache Rechteckfunktion angelegt. Im Vergleich zu den anderen Programmen kommt bei der Zuweisung der Signifikanz eine Kreuzkorrelationsanalyse und nicht das GLM (*General Linear Model*) als weiterführendes mathematisches Verfahren zum Einsatz.

Aufgrund der gehäuften Anzeigen falsch positiver Areale in Auswertung I sowie die nur selten gefundenen richtig positiven bzw. negativen Aktivierungen mit der Software „I view BOLD“ in Auswertung II ist der klinische Routineeinsatz des Programms in Frage zu stellen. Die oben beschriebene Problematik kann sich unmittelbar negativ auf die neurochirurgische Planung auswirken, indem echte Aktivierungen für den Chirurgen unsichtbar bleiben und Areale mit falsch positiver Aktivierung fälschlicherweise geschont werden.

Als weiterer negativer Aspekt ist zu bemerken, dass die Aktivierungsbilder der „I view BOLD“ Auswertungen häufig bewegungsassoziierte Randartefakte aufwiesen. Besonders deutlich wurde dies in der Auswertung der Patientendaten. Hier zeigte sich, dass die Hälfte der Sprachtests aufgrund von Artefakten nicht ausgewertet werden konnte, was auf eine unzureichende Bewegungskorrektur zurückzuführen ist (siehe 4.6). Ohne differenzierte Betrachtung der ROI durch Aufzeichnung der Signal-Zeit-Verläufe ist die Integration der Software „I view BOLD“ in die klinische Routinediagnostik daher kritisch zu bewerten.

4.3.2 „nordicICE“

In der Auswertung I konnte das Softwareprogramm „nordicICE“ für die Probandenmessungen insgesamt keine überzeugende Deckungsgleichheit mit dem dem Referenzprogramm „SPM 2“ erzielen, wie es auch bei den anderen „Press-Button“ Ansätzen der Fall war. Die Werte für die Übereinstimmung mit „SPM 2“ lagen zwischen 10% und 30%. Die Sprachtests wiesen hierbei größere Abweichungen als die motorischen Aufgabenstellungen auf, für zwei der drei Sprachparadigmen war überhaupt keine Übereinstimmung feststellbar. Die Ergebnisse der Probandenauswertung I mit „nordicICE“ zeigten im Vergleich zu den anderen Programmen am wenigsten falsch positive Aktivierungen (Anzeige nur in „Press-Button“ Programmen abweichend von „SPM 2“), es waren aber am häufigsten falsch positive sowie falsch negative Anzeigen (keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen abweichend vom Referenzprogramm) in der Kombination vertreten.

Für die Patientenmessungen der Auswertung I konnte wie auch bei den Vergleichsprogrammen nur eine Übereinstimmung für das Paradigma „Hand“ festgestellt werden. Im Unterschied zu den anderen Programmen war auch die Patientenauswertung I mit „nordicICE“ durch das häufige Auftreten von falsch positiven mit falsch negativen Anzeigen in der Kombination gekennzeichnet. Falsch positive Aktivierungen traten bei der Patientenauswertung im Vergleich zu „I view BOLD“ im geringeren Umfang auf, jedoch häufiger im Vergleich zu „iPlan Cranial 3.0“.

Bei den Ergebnissen der Auswertung II ist hervorzuheben, dass es mit „nordicICE“ gelang, den größten Anteil richtig positiver Anzeigen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) sowie richtig negativer Aktivierungen (falsche Aktivierungen in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) zu identifizieren. Besonders deutlich wurde dies in der Patientenauswertung II, in der die mit „nordicICE“ detektierten richtig positiven Areale für alle Paradigmen einen Anteil zwischen 71% und 89% ausmachten und damit deutlich über den Werten der Vergleichsprogramme lagen. Der Anteil der mit „nordicICE“ gefundenen, richtig negativen Anzeigen (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) war ebenso bis auf den Wert für das Paradigma „Hand“ im Vergleich am höchsten. Für die Sprachtests „LBS“ und „Verben“ konnten sogar 100% aller richtig negativen Aktivierungen mit „nordicICE“ aufgezeigt werden. Diese Gegebenheit ist von klinischer Relevanz, da es zu unmittelbaren Auswirkungen auf die neurochirurgische Planung kommen kann. Es ist hierbei jedoch zu

bedenken, dass primär noch keine Möglichkeit besteht, um sicher zwischen „realer“ neuronaler Aktivität und Überaktivierung, die durch Artefakte hervorgerufen wird, zu differenzieren. Weiterhin ist festzuhalten, dass in den Auswertungsergebnissen mit „nordicICE“ die geringste Anzahl an Artefakten zu verzeichnen war, was die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse im Vergleich zu den anderen Programmen deutlich positiver erscheinen lässt. Diese Feststellungen führen im Rahmen der vorliegenden Studie zu der Einschätzung, dass der Software „nordicICE“ nach entsprechender Weiterentwicklung das größte Potential zuzusprechen ist, sich in der klinischen Diagnostik zur Analyse funktioneller MRT-Datensätze als Alternative zu „SPM 2“ oder ähnlichen Programmen zu etablieren.

4.3.3 „iPlan Cranial 3.0“

In der Probandenauswertung I konnte mit dem Programm „iPlan cranial 3.0“ isoliert für das motorische Paradigma „Hand“ mit einem Wert von 40% die höchste Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm „SPM 2“ erzielt werden. In der „iPlan Cranial 3.0“ Auswertung war auffällig, dass sich besonders die Werte für das „Paradigma“ Hand positiv von den weiteren Paradigmen abhoben. Für alle weiteren Paradigmen waren die Ergebnisse der „iPlan Cranial 3.0“ Probandenauswertung I hinsichtlich der Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm im Vergleich zu den anderen Programmen am geringsten.

Auch im Rahmen der Patientenauswertung I wurde die mit 42% höchste Übereinstimmung isoliert für das Paradigma „Hand“ nachgewiesen. Für alle weiteren Aufgabenstellungen wurden keine Übereinstimmungen gefunden, wie es auch bei den Auswertungsergebnissen der anderen Softwareprogramme der Fall war. Die Patientenauswertung I mit „iPlan Cranial 3.0“ zeigte im Vergleich am wenigsten falsch positive Befunde (Anzeige nur in „Press-Button“ Programmen abweichend von „SPM 2“). Als negativer Aspekt war jedoch zu bemerken, dass der Anteil nicht auswertbarer Datensätze im Rahmen der „iPlan Cranial 3.0“ Auswertung am höchsten war.

Die Auswertung II zeigte hinsichtlich des Auffindens richtig positiver Aktivierungen (echte Aktivierungen in der „Press-Button“ Auswertung, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden) sowie richtig negativer Areale (falsche Aktivierungen in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen), dass mit dem Programm „iPlan Cranial 3.0“ im Vergleich zu „I view BOLD“ mehr echte Aktivierungen identifiziert werden konnten. Im Vergleich mit der Software „NordicICE“ konnte sich „iPlan Cranial 3.0“ jedoch nicht durchsetzen.

Als zusätzlich negativer Gesichtspunkt besonders im Bereich der Probandenmessungen war festzustellen, dass in den Auswertungen einiger Datensätze mit „iPlan Cranial 3.0“ Artefakte zu verzeichnen waren, die in den Ergebnissen der Vergleichsprogramme in so massiver Form und Verteilung nicht auftraten. Dies wurde besonders beim Paradigma „Zunge“ und den Sprachtests deutlich. Die Art und Ursache dieser Artefakte lässt sich hierbei nicht sicher belegen. „iPlan Cranial 3.0“ bietet zwar die Möglichkeit, bestimmte, durch Artefakte überlagerte Bereiche auszublenden, was jedoch zu einer Manipulation der Ergebnisse führen kann, wenn nicht im Einzelnen geprüft wurde, ob sich auch echte Aktivierungen in den entsprechenden Regionen befinden.

4.4 Analyse der „SPM 2“ Auswertung

Das Heranziehen der Signal-Zeit-Diagramme als Referenz für die Bewertung der Validität einer Aktivierung in Auswertung II führte dazu, dass auch Aktivierungen in „SPM 2“ als nicht echt identifiziert wurden. Eine richtig negative Aktivierung in Auswertung II bezogen auf die „Press-Button“ Software (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) bedeutete im Umkehrschluss, dass diese Aktivierung gleichzeitig als falsch positive Aktivierung in der „SPM 2“ Auswertung zu verzeichnen war. Der Anteil dieser falsch positiven Anzeigen in „SPM 2“ am Gesamtanteil aller zwischen Referenzprogramm und „Press-Button“ Software abweichenden Aktivierungen für die verschiedenen Paradigmen lag für die Probandenmessungen zwischen 0% und 62%, für die Patientenmessungen zwischen 20% und 67%. Die Sprachtests waren hierbei häufiger durch falsch positive Aktivierungen bezogen auf „SPM 2“ beeinträchtigt als die motorischen Messungen. Für den klinischen Bezug bedeutet dies, dass bis zu 67% der Aktivierungen innerhalb einer Messung in der „SPM 2“-Auswertung falsch sein können!

Eine Ursache für die Anzeige falsch positiver Aktivierungen in „SPM 2“ kann das Auftreten zufälliger Signalanstiege, so genannter *Random Spikes* im Signal-Zeit-Diagramm darstellen. Diese können in der statistischen Analyse zu Anomalien in der Verteilung der t- bzw. z-Werte führen und damit Artefakte hervorrufen (Abbildung 9).

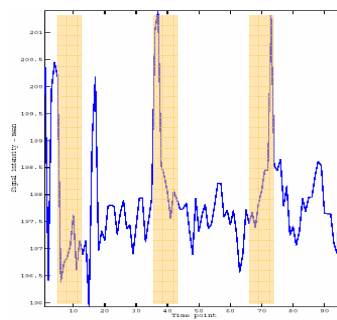


Abbildung 9: Beispiel für das Auftreten von *Random Spikes* im Signal-Zeit-Diagramm

Eine weitere Ursache für die falsch positiven Anzeigen in „SPM 2“ (falsche Aktivierung in „SPM 2“, keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen) kann die Kopfbewegung des Patienten passend zu den Stimulationsphasen des Paradigmas darstellen (*task-related motion*). Stimulationsassoziierte Bewegungsartefakte können Aktivierungen vortäuschen, was zu falsch hohen BOLD Signalen oder zur Fehllokalisation führen kann (Hajnal et al., 1994, Hoeller et al., 2002, Seto et al., 2001) (Abbildung 10).

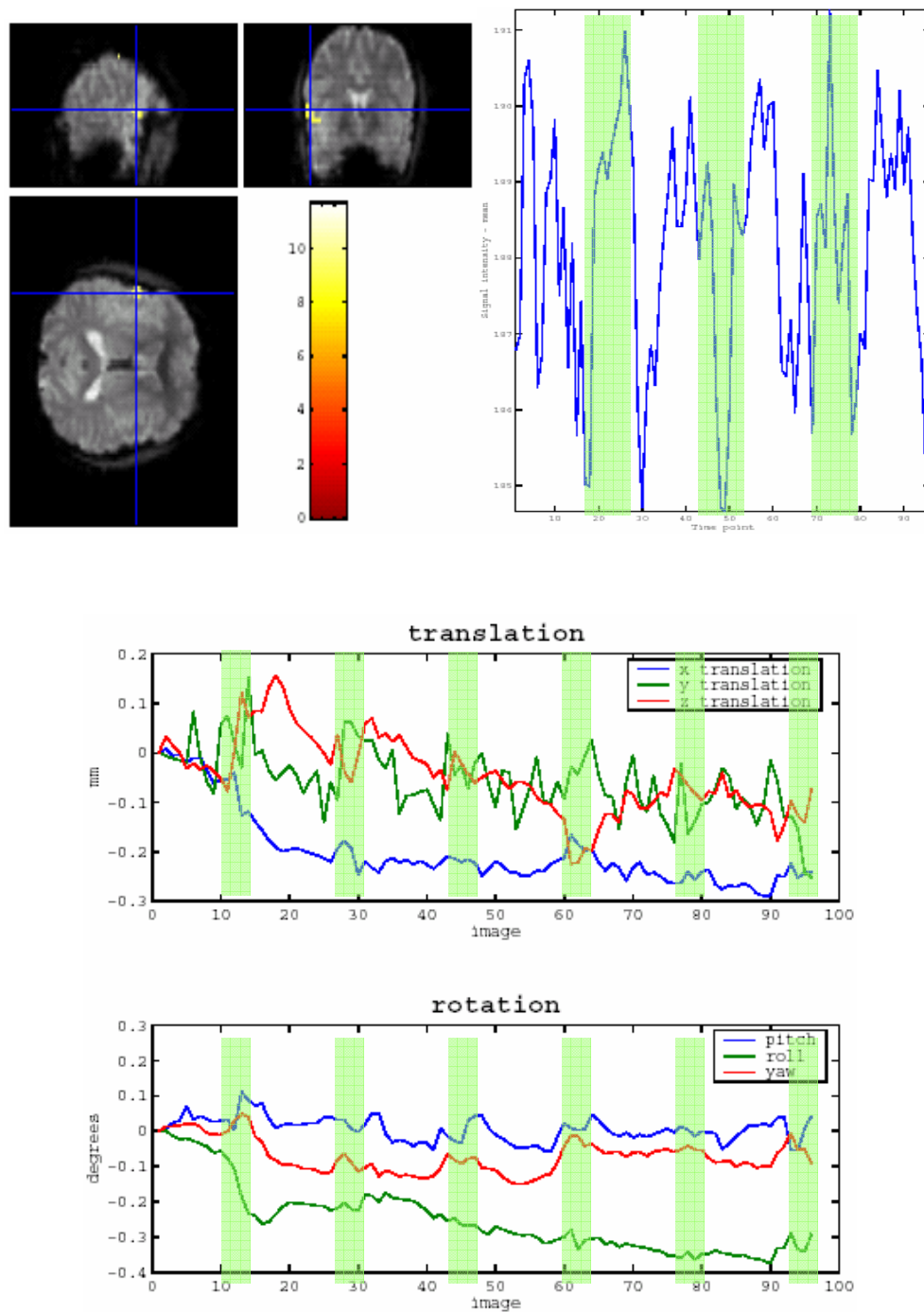


Abbildung 10: Stimulusassoziierter Bewegungsverlauf eines Patienten während der Messung mit falsch positiver Anzeige in der „SPM 2“ Auswertung mit dazugehörigem Signal-Zeit-Diagramm

In Auswertung II konnten durch Analyse der Signal-Zeit-Verläufe auch zusätzlich falsch negative Anzeigen bezogen auf „SPM 2“ gefunden werden. Diese Aktivierungen wurden nicht in „SPM 2“ aber in einem oder mehreren der Vergleichsprogramme aufgezeigt, wobei das Signal-Zeit-Diagramm belegte, dass es sich um „echte“ Aktivierungen in den „Press-button“ Auswertungen handelte (richtig positive Aktivierungen bezogen auf „Press-Button“

Software). Falsch negative Anzeigen bezogen auf „SPM 2“ waren insgesamt häufiger als die oben beschriebenen falsch positiven Befunde in der „SPM 2“ Auswertung zu verzeichnen. Der Anteil dieser falsch negativen Befunde bezogen auf „SPM 2“ am Gesamtanteil aller zwischen Referenzprogramm und „Press-Button“ Software abweichenden Aktivierungen lag für die Probandenmessungen für die verschiedenen Paradigmen zwischen 16% und 44%, für die Patientenmessungen zwischen 26% und 51%. Folglich bedeutet dies beispielsweise für die Patientenmessungen, dass nach Analyse des Signal-Zeit-Diagramms bis zu 51% der echten Aktivierungen in den „Press-Button“ Auswertungen durch „SPM 2“ nicht erkannt wurden!

Auch falsch negative Befunde können durch Kopfbewegungen erzeugt werden, wenn der Signal-Zeit-Verlauf eines Pixels durch Bewegung dergestalt beeinflusst wird, dass es zu einer Verschiebung des dem Paradigma entsprechenden Signalverlaufes und so zur Maskierung einer echten Aktivierung kommt (Krings et al., 2001). Eine genauere Analyse der falsch negativen Aktivierungen, die in „SPM 2“ nicht dargestellt wurden, war nicht möglich, da ein Signal-Zeit-Diagramm in „SPM 2“ nur für lokale Maxima innerhalb eines aktiven Arealis angezeigt werden konnte.

Primär besteht noch keine Möglichkeit, um zwischen „echter“ neuronaler Aktivität und Überaktivierung, die durch Artefakte hervorgerufen wird, zu differenzieren (Aguirre et al., 1998). Es wurden Methoden entworfen und diskutiert, um den Effekt von Störungen in den Messdaten und deren Einfluss auf die Ergebnisse gering zu halten. Dazu gehören beispielsweise mathematische Modelle wie die *Global Normalization* (Gavrilescu et al., 2002), *ReML regression Parameters* (Diedrichsen and Shadmehr, 2005) oder *Random Field Methods* (Friston et al., 1991). Die Wahl der Methode hängt vom angenommenen Ursprung der Artefakte ab. Neben der Reduktion der Artefakte durch mathematische Ansätze spielt die Analyse des Signal-Zeit-Diagramms in der Auswertung funktioneller Daten eine essentielle Rolle. Die Betrachtung des Signalverlaufs über die Zeit lässt Rückschlüsse auf die Entstehung und den Einfluss von Artefakten in den Messdaten auf die Ergebnisse zu und stellt somit den vielleicht wichtigsten Bestandteil der Auswertung dar (Krings et al., 2001).

4.5 Nicht auswertbare Datensätze

In der Analyse der Probandenmessungen waren drei Datensätze zum Paradigma „Fuß“ sowie zwei Datensätze zum Paradigma „Zunge“ in keinem der „Press-Button“ Programme auswertbar, da bei definierter Schwelle keine Aktivität in den entsprechenden anatomischen Regionen vorlag. Nur durch Absenken des Schwellenwertes lies sich eine annähernde Deckungsgleichheit mit den Ergebnissen aus „SPM 2“ erzielen. Diese Vorgehensweise birgt jedoch die Gefahr, dass zusätzlich zu den „echten“ Aktivierungen auch zunehmend falsch positive Ergebnisse (Anzeigen in den „Press-Button“ Programmen abweichend vom Goldstandard) angezeigt werden, die nur über Analyse des Signalverlaufs über die Zeit näher zu differenzieren sind.

Im Rahmen der Patientenauswertung wurde deutlich, dass besonders häufig die Sprachtests, allen voran der „LBS“ Test, nicht ausgewertet werden konnten. Dies war auf das Vorliegen massiver Artefakte zurückzuführen, die bei einigen Patienten die gesamten Messungen durchzogen. Allgemein war im Rahmen der Sprachparadigmen festzustellen, dass im Vergleich zu den motorischen Aufgabenstellungen deutlich mehr Aktivierungen außerhalb der anatomisch zu erwartenden Areale zu verzeichnen waren. Bei den „Press-Button“ Programmen war dies noch stärker der Fall als in „SPM 2“. Die Ursache hierfür ist in der Beteiligung umfangreicher Netzwerke an der Sprachbildung zu suchen, die weit über die definierten Sprachareale hinaus verzweigt sind. Die klinische Untersuchung der Sprachareale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie stellt daher nach wie vor eine Herausforderung dar, da im besten Fall eine Darstellung eines Komplexes sprachassoziierter Strukturen gelingen kann. Bei der praktischen Durchführung der Sprachtests kommt erschwerend hinzu, dass eine visuelle Kontrolle des Patienten zur korrekten Durchführung der zum Teil anspruchsvollen Paradigmen nicht möglich ist, da die gesuchten Wörter nur erdacht und nicht ausgesprochen werden sollten, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. In der vorliegenden Studie konnte im Rahmen der Auswertung I der Patientenuntersuchungen mit den getesteten „Press-Button“ Programmen für die Sprachtests keine Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm nachgewiesen werden. Daraus lässt sich ableiten, dass zur Analyse der Sprachtests der Einsatz von „Press-Button“ Software zurzeit noch nicht sinnvoll erscheint. Es besteht jedoch auch im Rahmen der Untersuchung der Sprachareale mit den gängigen Auswertungsprogrammen die größte Notwendigkeit zur zusätzlichen Analyse der Signal-Zeit-Diagramme, um „reale“ Aktivität von Artefakten abzugrenzen.

4.6 Bewegungskorrektur

Die Bewegungskorrektur der Softwareprogramme nimmt einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der Auswertungsergebnisse, da so bewegungsassoziierte Artefakte weitestgehend vermieden werden können. Die Bewegungsartefakte zeigten sich in den Aktivierungsbildern vor allem in Form von randständigen Aktivierungsbereichen, die zu außerhalb der kortikalen Areale lagen. Die Auswertungen der Probanden- sowie der Patientenmessungen mit „SPM 2“ zeichneten sich positiv dadurch aus, dass bewegungsassoziierte Randartefakte nur vereinzelt auftraten. Dies wird durch die hervorragende Bewegungskorrektur in „SPM 2“ erreicht, die einen entsprechend hohen Zeitaufwand im Rahmen des *Preprocessing* in Anspruch nimmt. Auch die Auswertungen des Programms „nordicICE“ waren im Vergleich zu „I view BOLD“ und „iPlan Cranial 3.0“ durch deutlich weniger Bewegungsartefakte gekennzeichnet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Bewegungskorrektur des Programms „nordicICE“ wie auch in „SPM 2“ eine *Coregistrierung* mit *Alignment* mit mathematisch aufwendigeren Verfahren (z.B. *B-Spline*) beinhaltet. Diese Anforderung sollte prinzipiell jede Auswertungssoftware für funktionelle Magnetresonanztomographie erfüllen (Hajnal et al., 1994, Stippich et al., 2002).

Das Vorliegen massiver Bewegungsartefakte machte die Auswertung einiger Datensätze der Patientenmessungen unmöglich. Es war festzustellen, dass hierbei die Datensätze bestimmter Patienten betroffen waren, die während der Datenakquisition in allen Messungen keine gute Mitarbeit zeigten. Hier liegt die Schwelle zur Anwendbarkeit der funktionellen Magnetresonanztomographie in der klinischen Diagnostik, die unbedingt eine sehr gute Compliance des Patienten voraussetzt (Le Bihan, 1996). Eine hochwertige Bewegungskorrektur kann die Auswertung durch Bewegungsartefakte überlagerter Messungen ermöglichen, die sonst ggf. verworfen werden müssten. Wenn jedoch eine gute Mitarbeit des Untersuchten vorlag, so dass durch Körperbewegung verursachte Bewegungsartefakte weitestgehend vermieden werden konnten, wie es bei den Probandenmessungen der Fall war, waren die Aussagen der einzelnen Programme untereinander vergleichbar, auch wenn insgesamt keine zufrieden stellende Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm „SPM 2“ erreicht werden konnte. Diese Sachverhalte zeigen, dass der Bewegungskorrektur im Rahmen der Vorbereitung funktioneller Daten zur statistischen Analyse eine entscheidende Rolle zuzuschreiben ist.

5 Zusammenfassung

Die Durchführung klinischer funktioneller MRT-Untersuchungen sowie die Auswertung und Interpretation der Daten erfordern Spezialkenntnisse und sind mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden. Vor diesem Hintergrund wurden die in der vorliegenden Studie getesteten „Press-Button“ Ansätze verschiedener Softwareanbieter entwickelt, die eine schnelle und unkomplizierte Auswertung funktioneller Datensätze im klinischen Routineablauf ermöglichen sollen.

Es konnte bestätigt werden, dass alle getesteten „Press-Button“ Programme im Vergleich zu dem wissenschaftlich akzeptierten Programm „SPM 2“ eine deutlich schnellere und benutzerfreundliche Datenanalyse zulassen, die schnellste Auswertung war hierbei mit dem Programm „nordicICE“ möglich.

Die „Press-Button“ Programme produzierten eine unregelmäßige, nicht zufrieden stellende Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm „SPM 2“. Diese lag bei den Probandenauswertungen zwischen 10% und maximal 50%. Im Rahmen der Patientenauswertung konnte mit allen „Press-Button“ Programmen eine Übereinstimmung mit „SPM 2“ nur für das Paradigma „Hand“ festgestellt werden. Die Messungen zu den anderen Paradigmen waren immer durch falsch positive Aktivierungen (Anzeige nur in „Press-Button“ Programmen abweichend von „SPM 2“), seltener durch falsch negative Aktivierungen (keine Anzeige in „Press-Button“ Programmen abweichend vom Referenzprogramm) oder einer Kombination aus beidem überlagert. Insgesamt betrachtet lag eine bessere Übereinstimmung bei den motorischen Paradigmen im Vergleich zu den Sprachtests vor.

Jedes der getesteten Softwareprogramme war durch individuelle Vor- und Nachteile hinsichtlich der Anwendung, Interpretation und Validität der Ergebnisse gekennzeichnet. Die Software „I view BOLD“ zeigte hierbei am häufigsten falsch positive Ergebnisse in Auswertung I an, also zusätzliche Aktivierungen abweichend von „SPM 2“. Die maximale Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm lag bei 50%. Das Auffinden echter Aktivierungen, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden sowie falscher Aktivierungen in „SPM 2“ in der Auswertung II gelang mit der Software „I view BOLD“ deutlich seltener als mit den Vergleichsprogrammen. Zusätzlich waren die Ergebnisse der „I view BOLD“ Auswertung durch das häufige Vorkommen von Bewegungsartefakten beeinträchtigt. Das schlechte Abschneiden der Software „I view BOLD“ im Vergleich ist vorwiegend auf die

unzureichende Bewegungskorrektur sowie die statistische Analyse mittels Kreuzkorrelation zurückzuführen.

Mit dem Programm „nordicICE“ war eine maximale Deckungsgleichheit von 30% mit dem Referenzprogramm „SPM 2“ in Auswertung I zu verzeichnen. Die Software „nordicICE“ konnte sich jedoch positiv von den Vergleichsprogrammen abheben, da es im Vergleich am häufigsten mit „nordicICE“ gelang, echte Aktivierungen zu detektieren, die in „SPM 2“ nicht angezeigt wurden sowie falsche Aktivierungen in „SPM 2“ aufzudecken. Bewegungsassoziierte Artefakte waren in den „nordicICE“ Auswertungen seltener als in den anderen „Press-Button“ Programmen vorhanden. Das Programm „iPlan Cranial 3.0“ konnte eine maximale Deckungsgleichheit mit dem Referenzprogramm von 42% in Auswertung I erzielen. Im Rahmen der Probanden- und Patientenauswertung I und II war deutlich, dass besonders gute Werte für das Paradigma „Hand“ verzeichnet werden konnten. Hinsichtlich des Auffindens echter Aktivierungen, die in „SPM 2“ nicht auftraten sowie des Aufdeckens falscher Aktivierungen in „SPM 2“, konnte sich „iPlan Cranial 3.0“ im Vergleich mit „I view BOLD“ deutlich behaupten, im Vergleich mit „nordicICE“ hielt „iPlan Cranial 3.0“ jedoch nicht stand. Besonders im Bereich der Probandenmessungen war festzustellen, dass in den Auswertungen einiger Datensätze mit „iPlan Cranial 3.0“ Artefakte zu verzeichnen waren, die in den Ergebnissen der Vergleichsprogramme in so massiver Form und Verteilung nicht auftraten.

Das Heranziehen der Signal-Zeit-Diagramme als Referenz für die Bewertung der Validität einer Aktivierung in Auswertung II führte dazu, dass auch Aktivierungen in „SPM 2“ als nicht echt identifiziert wurden, die auf stimulusassoziierte Bewegungsartefakte oder das Auftreten zufälliger Signalanstiege (*Random Spikes*) zurückgeführt werden können. Zusätzlich wurden auch echte Aktivierungen in „SPM 2“ nicht angezeigt, die nur in den „Press-Button“ Programmen gefunden wurden, was ebenfalls durch Kopfbewegung während der Messung verursacht werden kann. Als Konsequenz für die „SPM 2“ Auswertung ergibt sich, dass bei der Interpretation von Messergebnissen bedacht werden muss, dass auch in „SPM 2“ sowohl falsche Aktivierungen angezeigt werden können als auch echte Aktivierungen unentdeckt bleiben.

In den Aktivierungsbildern der „Press-Button“ Software waren insgesamt deutlich mehr Artefakte als in der „SPM 2“ Auswertung zu verzeichnen, die vorwiegend aus der Bewegung des Patienten während der Messung resultieren. Dies machte die Auswertung einiger Datensätze unmöglich, wobei hier die Schwelle zur Anwendbarkeit in der klinischen Routinediagnostik zu suchen ist, die unbedingt eine sehr gute Compliance des Patienten

voraussetzt. Wenn jedoch eine gute Mitarbeit des Patienten vorlag, so dass durch Körperbewegung verursachte Bewegungsartefakte weitestgehend vermieden werden konnten, waren die Aussagen der einzelnen Programme untereinander vergleichbar. Bei der Weiterentwicklung der „Press-Button“ Ansätze sollte daher besonders die Optimierung der Bewegungskorrektur im Vordergrund stehen.

„Press Button“ Lösungen für die Auswertung funktioneller MR-Daten können zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen zuverlässigen Ersatz zu wissenschaftlich etablierten Programmen wie „SPM 2“ darstellen. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass mit keinem der hier geprüften Programme verlässliche, dem Referenzprogramm entsprechende Ergebnisse produzierbar sind. Es wurden jedoch auch bei der „SPM 2“ Auswertung fehlerhafte Anzeigen identifiziert. Die Analyse des Signalverlaufs einzelner Aktivierungen über die Zeit bleibt daher unerlässlich, um die Validität der einzelnen Aktivierungen bewerten zu können und stellt somit den wichtigsten Punkt bei der Datenauswertung der funktionellen Magnetresonanztomographie dar. Obwohl das Signal-Zeit-Diagramm wichtige Hinweise auf den Einfluss von Abweichungen im Signal-Zeit-Verlauf auf die Ergebnisse liefern kann, ist zu bedenken, dass primär noch keine Möglichkeit besteht, um sicher zwischen „realer“ neuronaler Aktivität und Überaktivierung, die durch Artefakte hervorgerufen wird, zu differenzieren.

6 Literaturverzeichnis

- AGUIRRE, G. K., ZARAHN, E. & D'ESPOSITO, M. (1998) The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. *Neuroimage*, 8, 302-306.
- AMARO, E. & BARKER, G. J. (2006) Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*, 60, 220-232.
- ARMSTRONG, P. & KEEVIL, S. F. (1991) Magnetic resonance imaging--1: Basic principles of image production. *BMJ*, 303, 35-40.
- BANDETTINI, P. A., WONG, E. C., HINKS, R. S., TIKOFSKY, R. S. & HYDE, J. S. (1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 25, 390-397.
- BAUDENDISTEL, K., SCHAD, L. R., FRIEDLINGER, M., WENZ, F., SCHRODER, J. & LORENZ, W. J. (1995) Postprocessing of functional MRI data of motor cortex stimulation measured with a standard 1.5 T imager. *Magn Reson Imaging*, 13, 701-707.
- BELLIVEAU, J. W., KENNEDY, D. N., MCKINSTRY, R. C., BUCHBINDER, B. R., WEISSKOFF, R. M., COHEN, M. S., VEVEA, J. M., BRADY, T. J. & ROSEN, B. R. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254, 716-719.
- BINDER, J. R., RAO, S. M., HAMMEKE, T. A., YETKIN, F. Z., JESMANOWICZ, A., BANDETTINI, P. A., WONG, E. C., ESTKOWSKI, L. D., GOLDSTEIN, M. D. & HAUGHTON, V. M. (1994) Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Ann Neurol*, 35, 662-672.
- BUCHER, S. F., SEELOS, K. C., DODEL, R. C., REISER, M. & OERTEL, W. H. (1997) Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 41, 32-40.
- BUXTON, R. B., ULUDAG, K., DUBOWITZ, D. J. & LIU, T. T. (2004) Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, 220-233.
- BUXTON, R. B., WONG, E. C. & FRANK, L. R. (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med*, 39, 855-864.
- DIEDRICHSEN, J. & SHADMEHR, R. (2005) Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage*, 27, 624-634.
- DUERK, J. L. & SIMONETTI, O. P. (1991) Theoretical aspects of motion sensitivity and compensation in echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1, 643-650.
- EDELMAN, R. R., WIELOPOLSKI, P. & SCHMITT, F. (1994) Echo-planar MR imaging. *Radiology*, 192, 600-612.
- ERNST, T. & HENNIG, J. (1994) Observation of a fast response in functional MR. *Magn Reson Med*, 32, 146-149.
- FORSTER, B. B., MACKAY, A. L., WHITTALL, K. P., KIEHL, K. A., SMITH, A. M., HARE, R. D. & LIDDLE, P. F. (1998) Functional magnetic resonance imaging: the basics of blood-oxygen-level dependent (BOLD) imaging. *Can Assoc Radiol J*, 49, 320-329.
- FOX, P. T., MINTUN, M. A., RAICHLE, M. E., MIEZIN, F. M., ALLMAN, J. M. & VAN ESSEN, D. C. (1986) Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature*, 323, 806-809.
- FOX, P. T. & RAICHLE, M. E. (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 1140-1144.

- FRAHM, J., MERBOLDT, K. D., HANICKE, W., KLEINSCHMIDT, A. & BOECKER, H. (1994) Brain or vein--oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed*, 7, 45-53.
- FRISTON, K. J., FRITH, C. D., LIDDLE, P. F. & FRACKOWIAK, R. S. (1991) Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11, 690-699.
- GAVRILESCU, M., SHAW, M. E., STUART, G. W., ECKERSLEY, P., SVALBE, I. D. & EGAN, G. F. (2002) Simulation of the effects of global normalization procedures in functional MRI. *Neuroimage*, 17, 532-542.
- GOEBEL, R., KHORRAM-SEFAT, D., MUCKLI, L., HACKER, H. & SINGER, W. (1998) The constructive nature of vision: direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *Eur J Neurosci*, 10, 1563-1573.
- HAJNAL, J. V., MYERS, R., OATRIDGE, A., SCHWIESO, J. E., YOUNG, I. R. & BYDDER, G. M. (1994) Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med*, 31, 283-291.
- HOELLER, M., KRINGS, T., REINGES, M. H. T., HANS, F. J., GILSBACH, J. M. & THRON, A. (2002) Movement artefacts and MR BOLD signal increase during different paradigms for mapping the sensorimotor cortex. *Acta Neurochir (Wien)*, 144, 279-284.
- HOLMAN, B. L. & DEVOUS, M. D. (1992) Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med*, 33, 1888-1904.
- HOLODNY, A. I., SCHULDER, M., LIU, W. C., WOLKO, J., MALDJIAN, J. A. & KALNIN, A. J. (2000) The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21, 1415-1422.
- KOUTCHER, J. A. & BURT, C. T. (1984) Principles of imaging by nuclear magnetic resonance. *J Nucl Med*, 25, 371-382.
- KRAMER, D. M. (1984) Basic principles of magnetic resonance imaging. *Radiol Clin North Am*, 22, 765-778.
- KRINGS, T., REINGES, M. H., ERBERICH, S., KEMENY, S., ROHDE, V., SPETZGER, U., KORINTH, M., WILLMES, K., GILSBACH, J. M. & THRON, A. (2001) Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 749-760.
- KRINGS, T., REUL, J., SPETZGER, U., KLUSMANN, A., ROESSLER, F., GILSBACH, J. M. & THRON, A. (1998) Functional magnetic resonance mapping of sensory motor cortex for image-guided neurosurgical intervention. *Acta Neurochir (Wien)*, 140, 215-222.
- KRINGS, T., TOPPER, R., REINGES, M. H., FOLTYS, H., SPETZGER, U., CHIAPPA, K. H., GILSBACH, J. M. & THRON, A. (2000) Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: a functional MRI study. *Neurology*, 54, 524-527.
- KRUGER, G., KLEINSCHMIDT, A. & FRAHM, J. (1996) Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex. *Magn Reson Med*, 35, 797-800.
- KWONG, K. K., BELLIVEAU, J. W., CHESLER, D. A., GOLDBERG, I. E., WEISSKOFF, R. M., PONCELET, B. P., KENNEDY, D. N., HOPPEL, B. E., COHEN, M. S. & TURNER, R. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 5675-5679.
- LAURIENTI, P. J., FIELD, A. S., BURDETTE, J. H., MALDJIAN, J. A., YEN, Y.-F. & MOODY, D. M. (2003) Relationship between caffeine-induced changes in resting

- cerebral perfusion and blood oxygenation level-dependent signal. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24, 1607-1611.
- LE BIHAN, D. (1996) Functional MRI of the brain principles, applications and limitations. *J Neuroradiol*, 23, 1-5.
- LI, S. J., BISWAL, B., LI, Z., RISINGER, R., RAINEY, C., CHO, J. K., SALMERON, B. J. & STEIN, E. A. (2000) Cocaine administration decreases functional connectivity in human primary visual and motor cortex as detected by functional MRI. *Magn Reson Med*, 43, 45-51.
- LOGOTHETIS, N. K. (2002) The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357, 1003-1037.
- LOTZE, M., ERB, M., FLOR, H., HUELSMANN, E., GODDE, B. & GRODD, W. (2000) fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuroimage*, 11, 473-481.
- NITSCHKE, M. F., MELCHERT, U. H., HAHN, C., OTTO, V., ARNOLD, H., HERRMANN, H. D., NOWAK, G., WESTPHAL, M. & WESSEL, K. (1998) Preoperative functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the motor system in patients with tumours in the parietal lobe. *Acta Neurochir (Wien)*, 140, 1223-1229.
- OGAWA, S. & LEE, T. M. (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 16, 9-18.
- OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. & TANK, D. W. (1990a) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868-9872.
- OGAWA, S., LEE, T. M., NAYAK, A. S. & GLYNN, P. (1990b) Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14, 68-78.
- OGAWA, S., MENON, R. S., TANK, D. W., KIM, S. G., MERKLE, H., ELLERMANN, J. M. & UGURBIL, K. (1993) Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*, 64, 803-812.
- PATTON, J. A. (1994) MR imaging instrumentation and image artifacts. *Radiographics*, 14, 1083-1096.
- PAULING, L. (1977) Magnetic properties and structure of oxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74, 2612-2613.
- PAULING, L. & CORYELL, C. D. (1936) The Magnetic Properties and Structure of the Hemochromogens and Related Substances. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22, 159-163.
- PIPE, J. G. (1999) Basic spin physics. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 7, 607-627.
- PUJOL, J., CONESA, G., DEUS, J., LOPEZ-OBARRIO, L., ISAMAT, F. & CAPDEVILA, A. (1998) Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J Neurosurg*, 88, 863-869.
- PURDON, P. L. & WEISSKOFF, R. M. (1998) Effect of temporal autocorrelation due to physiological noise and stimulus paradigm on voxel-level false-positive rates in fMRI. *Hum Brain Mapp*, 6, 239-249.
- RAICHLE, M. E. (1983) Positron emission tomography. *Annu Rev Neurosci*, 6, 249-267.
- ROBERTS, T. P. L. & MIKULIS, D. (2007) Neuro MR: Principles. *J Magn Reson Imaging*.
- ROUX, F. E., RANJEVA, J. P., BOULANOUAR, K., MANELFE, C., SABATIER, J., TREMOULET, M. & BERRY, I. (1997) Motor functional MRI for presurgical evaluation of cerebral tumors. *Stereotact Funct Neurosurg*, 68, 106-111.
- SCHAD, L. R. (2002) [Functional magnetic resonance tomography (fMRI). 1: Basic principles and measuring techniques]. *Radiologe*, 42, 659-666.

- SCHICK, F. (2005) [The bases of magnetic resonance tomography.]. *Radiologe*, 45, 69-88.
- SCHICK, F. (2006a) [MRT sequences. Part I.]. *Radiologe*, 46, 615-627.
- SCHICK, F. (2006b) [Sequences in MRI : Part II.]. *Radiologe*, 46, 803-820.
- SEIFRITZ, E., BILECEN, D., HANGGI, D., HASELHORST, R., RADU, E. W., WETZEL, S., SEELIG, J. & SCHEFFLER, K. (2000) Effect of ethanol on BOLD response to acoustic stimulation: implications for neuropharmacological fMRI. *Psychiatry Res*, 99, 1-13.
- SEMMLER, W., BECKER, J., SCHUSTER, M., KRAMER, K. D. & FELIX, R. (1986) [Principles of the clinical application of magnetic resonance tomography (MRT) in oral medicine. I: Basic principles of MRT]. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir*, 10, 31-45.
- SETO, E., SELA, G., MCILROY, W. E., BLACK, S. E., STAINES, W. R., BRONSKILL, M. J., MCINTOSH, A. R. & GRAHAM, S. J. (2001) Quantifying head motion associated with motor tasks used in fMRI. *Neuroimage*, 14, 284-297.
- SMITH, R. C. & MCCARTHY, S. (1992) Physics of magnetic resonance. *J Reprod Med*, 37, 19-26.
- STEHLING, M. K., NITZ, W. & HOLZKNECHT, N. (1995) [Fast and ultra-fast magnetic resonance tomography. Basic principles, pulse sequences and special properties]. *Radiologe*, 35, 879-893.
- STIPPICH, C., HEILAND, S., TRONNIER, V., MOHR, A. & SARTOR, K. (2002) [Functional magnetic resonance imaging: Physiological background, technical aspects and prerequisites for clinical use]. *Rofo*, 174, 43-49.
- STIPPICH, C., KRESS, B., OCHMANN, H., TRONNIER, V. & SARTOR, K. (2003) [Preoperative functional magnetic resonance tomography (FMRI) in patients with rolandic brain tumors: indication, investigation strategy, possibilities and limitations of clinical application]. *Rofo*, 175, 1042-1050.
- TRESS, B. M. & BRANT-ZAWADSKI, M. (1985) Nuclear magnetic resonance imaging. Basic principles. *Med J Aust*, 142, 21-24.
- TURNER, R., HOWSEMAN, A., REES, G. E., JOSEPHS, O. & FRISTON, K. (1998) Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res*, 123, 5-12.
- VAN GEUNS, R. J., WIELOPOLSKI, P. A., DE BRUIN, H. G., RENSING, B. J., VAN OOIJEN, P. M., HULSHOFF, M., OUDKERK, M. & DE FEYTER, P. J. (1999) Basic principles of magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis*, 42, 149-156.
- WENZ, F., SCHAD, L. R., KNOPP, M. V., BAUDENDISTEL, K. T., FLOMER, F., SCHRODER, J. & VAN KAICK, G. (1994) Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magn Reson Imaging*, 12, 975-982.
- WOODS, R. P., CHERRY, S. R. & MAZZIOTTA, J. C. (1992) Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr*, 16, 620-633.
- ZEFFIRO, T. (1996) Clinical functional image analysis: artifact detection and reduction. *Neuroimage*, 4, 95-9100.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. O. Jansen für die Vergabe des Themas sowie Herrn Dr. S Ulmer für die sehr gute Betreuung und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn S. Wolff für die Einführung in das Programm „SPM 2“ und die Organisation der Messungen sowie bei den Studenten der Zahnmedizin, die sich als Probanden für die Studie zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Kerstin Schmidt

geboren am 17.03.1978 in Hamburg

Vater: Willi Hinrich Schmidt, Systemanalytiker

Mutter: Monika Maria Schmidt, geb. Eckel, Systemanalytikerin

Schulbildung

1984 - 1988	Gertrud- Lege- Schule, Reinbek
1988 - 1997	Gymnasium im Schulzentrum Glinde
1997	Abitur

Hochschulstudium Universität Hamburg

1997 - 2000	Vorklinisches Studium
1998	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte
2000	Zahnärztliche Vorprüfung
2003	Zahnärztliche Prüfung

Zahnärztliche Tätigkeit

2003 -2004	Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. J. Schneekloth, Hamburg
------------	---

Kieferorthopädische Weiterbildung

2005-2007	Weiterbildungsassistentin in der Gemeinschaftspraxis S. Mühlstädt/ Dr. G. Behrends, Neumünster
2007-2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Direktor: Prof. Dr. H. Fischer-Brandies
21.05.08	Anerkennung zur Fachzahnärztin für Kieferorthopädie
Seit 01.07.08	Niedergelassen in Gemeinschaftspraxis Dr. Joos& Partner Hamburg