



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR
NEURO- UND BIOINFORMATIK

Norman Scheel

Gehirn im Ruhezustand - Signal oder Rauschen?

Dissertation.



N. Scheel

Aus dem Institut für Neuro- und Bioinformatik
der Universität zu Lübeck
Institutsdirektor: Prof. Dr. Thomas Martinetz

Gehirn im Ruhezustand - Signal oder Rauschen?

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck
— aus der Sektion Informatik/Technik —
vorgelegt von Norman Scheel aus Annaberg-Buchholz.

Lübeck, im Juni 2017

Vorsitzender

Prof. Dr. rer. nat. Heinz Handels

1. Berichterstatter

PD Dr. rer. nat. Amir Madany Mamlouk

2. Berichterstatter

Prof. Dr. rer. nat. Karsten Keller

Tag der mündlichen Prüfung

08.12.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.12.2017

Zusammenfassung

Univariate Analysen anhand von Task-Experimenten, bei denen Probanden im MRT unterschiedliche Aufgaben durchführen, gehören zu den Standardverfahren der Neurowissenschaft. Ein alternatives Paradigma wurde Ende der 1990er Jahre eingeführt: Es ermöglicht Hirnaktivität in Abwesenheit einer speziellen Aufgabe zu untersuchen. Bei diesem sog. Resting-State (rs) liegt ein Proband für ca. 5-10 Minuten im Tomographen. Die Augen sollten hierbei geschlossen sein. Der Proband sollte nicht schlafen und seinen Gedanken freien Lauf lassen. Während dessen wird die Hirnaktivität aufgenommen. Mit unterschiedlichen Verfahren können aus diesen Daten konsistente Netzwerke der Hirnaktivität, sog. Resting-State-Netzwerke (RSNs), extrahiert werden. Die kürzlich eingeführte Multiband-Technologie ermöglicht räumlich, wie zeitlich, hoch aufgelöste funktionelle Aufnahmen, allerdings müssen darauf aufbauende Methoden spezifisch für Multiband-Daten angepasst werden. In dieser Arbeit werden unterschiedliche Vorverarbeitungsstrategien speziell für multivariate Verfahren und Multiband-Daten erweitert und evaluiert. Hierzu wurde RETROICOR, eine Methode zur Regression von Atmungs- und Herzschlagartefakten, für Multiband angepasst und dessen Wirkungsfähigkeit gezeigt. SOCK, ein automatisierter Artefaktkomponentenklassifikator, wurde auf seine Multiband- und Gruppenanalysefähigkeiten überprüft. In der Standardimplementierung sind die Ergebnisse von SOCK auf diesen Daten bereits in einem guten Bereich, es werden jedoch vielversprechende Verbesserungsvorschläge für den Klassifikationsbaum vorgestellt. Darüber hinaus werden Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten in den rs-fMRI-Daten untersucht. Zunächst werden hierzu die Besonderheiten der Support-Vektor-Klassifikation bzw. Regression (SVM bzw. SVR) auf funktionellen Konnektomen beleuchtet. Es wird gezeigt, dass geschlechts-, augenstatus- und altersspezifische Kanten in den Konnektomen zu finden sind. Darüber hinaus wird gezeigt, dass die Wahl und Lokalisation der Knoten für die Konnektomerstellung beliebig ist, so lang es ausreichend viele (mind. ca. 70) sind. In diesem Zusammenhang ist eine entsprechende Matlab-Toolbox für die SVM bzw. SVR auf funktionellen Konnektomen entstanden. Untersuchungen zu Temporal Functional Modes (TFMs) zeigen, dass es eine Altersabhängigkeit der zeitlichen Prozesse im Gehirn gibt. Synchronizitäten einzelner Netzwerke/Modes werden explorativ anhand des Kuramoto-Phasensynchronisationsparameters untersucht. Abschließend werden dimensionale Komplexitätsmaße auf rs-fMRI-Daten, mit einer umfassenden Betrachtung der Vorverarbeitungsschritte, evaluiert und eingeführt. Bei allen Verfahren spielen Artefakte, die auf die Bewegung der Probanden zurückzuführen sind, eine wichtige Rolle. Sie haben einen sehr starken Einfluss auf die Daten und somit auch auf die Ergebnisse multivariater Verfahren. Sie müssen daher in jedem Teil dieser Arbeit speziell betrachtet werden.

Abstract

A common practice in neuroscience is the univariate analysis of task experiments, where subjects are performing diverse tasks inside an MRI scanner. An alternative paradigm was introduced during the late nineties: With resting-state functional MRI (rs-fMRI) it is possible to study brain function without a special task. For about 5-10 min., subjects lie still inside the scanner, eyes closed, but not asleep. While brain activity is recorded, subjects are let their minds wander freely. Using a multitude of methods, it is possible to reliably extract consistent networks of brain function, so called resting-state networks (RSNs). With research progressing, new methods that allow recordings with higher spatial and temporal resolution are emerging in the field. Multi band imaging, also called simultaneous multi slice imaging, allows extremely high spatial and temporal resolutions, but has diverse consequences for pre-processing procedures and multivariate analyses. In this thesis RETROICOR, a method for physiological noise regression (PNR), will be adapted for multi band data. This new procedure effectively reduces physiological noise in multi band data and even in non-noise components. SOCK, an automated classifier for noise components, will be evaluated on multi band data, as well as results from group analyses. As SOCK is able to adapt to these kinds of data, results are quite good, but changes in the classification tree promise even better results. The next topic that will be examined are temporal dependencies in rs-fMRI data. Starting with Support-Vector-Machines and Support-Vector-Regression (SVM and SVR) on functional connectomes, discriminatory edges of gender-, eye-status- and age differences will be shown. Interestingly it does not matter which parcellation strategy for connectome creation is used, as even random points yield significant results. In this context, a Matlab-Toolbox for SVM and SVR on connectomes will be presented. Another way to look at temporal dependencies are independent networks. Recently introduced Temporal Functional Modes (TFMs) will be reproduced and an age dependency will be shown. Network/Mode synchronicity will be examined using the Kuramoto phase synchronisation parameter. The last part of this thesis will introduce dimensional complexity measures on rs-fMRI Data. This will be done by a thorough review of different preprocessing technics and their effects on these measures. Global differences in dimensional brain complexity, due to healthy ageing, will be shown. Generally, artefacts caused by subject motion, play a big role in fMRI data analysis and especially multivariate methods, which can be very susceptible to those kinds of artefacts. Thus subject motion always needs to be accounted for, in every part of this thesis. Diverse strategies to cope with subject motion will be presented and discussed in the context of each chapter.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	fMRI - Schlüssel zum Bewusstsein “?” – “!”	1
1.2	Magnet Resonanz Bildgebung (MRI)	6
	Resting-State fMRI	8
1.3	Methoden, Fortschritte und Fallstricke	11
2	Grundlagen	15
2.1	Vorverarbeitung von rs-fMRI-Daten	15
	Slice-Timing Korrektur	16
	Bewegungskorrektur	17
	Artefakt-Regression	19
	Co-Registrierung	19
	Segmentierung	22
	Normalisierung	24
2.2	Überwachtes Lernen	29
	Support Vector Klassifikation und Regression (SVM / SVR)	30
	Validierung von Klassifikationsergebnissen	33
2.3	Unüberwachtes Lernen	37
	Unabhängigkeitsanalyse	37
	Gruppen-ICA	48
	Dual Regression	49
3	Artefakt oder neuronales Signal?	51
3.1	Automatische Identifikation von Artefakt-Komponenten	53
	Spatially Organized Component Klassifikator - SOCK	54
	Alternative Ansätze	58
3.2	Spezialproblem: physiologische Artefakte	60
	Atmung und Herzschlag	60
	RETROICOR-RVHR für Multiband-fMRI	63
3.3	Datensatz, Vorverarbeitung und Evaluation	65
3.4	Ergebnisse	68
	SOCK für Multiband- und Gruppenanalysen	68

Multiband RETROICOR-RVHR.....	75
3.5 Diskussion	78
Automatische Klassifikation von Artefaktkomponenten	78
Erweiterung von RETROICOR-RVHR für Multiband-fMRI	81
4 Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten	
im rs-fMRI: Konnektome	83
4.1 Funktionelle Konnektome	84
Globale Konnektome	85
Lokale Konnektome	86
4.2 Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen	86
Datensatz und Vorverarbeitung.....	86
Erstes Beispiel: geschlechterspezifische Konnektivitäten.....	88
Zweites Beispiel: Augenstatusklassifikation.....	93
Zusammenfassung und Diskussion.....	99
4.3 Support Vektor Regression auf funktionellen Konnektomen.....	102
Datensatz und Vorverarbeitung.....	102
Beispiel: Regression des Alters	103
Ergebnisse	104
Zusammenfassung und Diskussion.....	107
4.4 Neurodegenerative Erkrankungen und funkt. Konnektome	109
5 Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten	
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke	111
5.1 Von räumlich unabhängigen Netzwerken (RSNs)	
zu Temporal Functional Modes (TFMs).....	113
5.2 TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen	117
Datensatz.....	117
Vorverarbeitung.....	117
Berechnung der TFMs.....	117
Vergleich von Komponenten	119
Ergebnisse	121
5.3 Synchronizität von unabhängigen Netzwerkkomponenten	128
Datensatz, Vorverarbeitung und Berechnung der TFMs.....	128
Kuramoto Modell.....	129
2-Peak-Autokorrelations-Filter	130
Surrogat-Daten	130
Ergebnisse	130
5.4 Zusammenfassung und Diskussion	137

Inhaltsverzeichnis

6	Komplexität des rs-fMRIs	139
6.1	Definitionen	141
	Ω -Entropie	141
	Multivariate Principal Subspace Entropy (MPSE)	142
	Gefensterte Entropiemaße	142
6.2	Datensatz, Vorverarbeitung, Bewegung und Alter	143
6.3	Ergebnisse	148
	Abschätzung von k für MPSE	148
	Komplexität und Alter	153
	Komplexität und Bewegung	154
6.4	Diskussion	160
6.5	Fazit	165
7	Schlussbetrachtung	167
	Glossar	171
	Akronyme	173
	Literaturverzeichnis	175
	weitere Verzeichnisse	195
A	Appendix	205
A.1	Detailbeschreibung FIX	205
A.2	Komplexität	208

Einleitung

1.1. fMRI - Schlüssel zum Bewusstsein “?” – “!”

“Die Suche nach dem Ich” und weiter: “Gemeinsam wollen Neurologen, Informatiker und Psychologen ein Urrätsel der Philosophie lösen: Was ist Bewusstsein?...” so titelt “Der Spiegel” am 15.04.1996. Der damalige US-Präsident Bush erklärt die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts sogar zur “Dekade des Gehirns” und der Spiegel schreibt [57]:

Forscher glauben sich immer näher an die Lösung des größten Menschheitsrätsels heranzutasten: “Wer ist ich?” Es herrscht Aufbruchstimmung. Schon bald, so eine weitverbreitete Erwartung, werde es einem “Einstein des Geistes” gelingen, alles vorhande-	ne Wissen über Hirn und Psyche zu einer vollständigen Theorie des Bewusstseins zusammenzuschweißen. ... Irgendwie müsse beim unentwegten Geplauder der grauen Zellen das Bewusstsein – das Ich – entstehen.
---	---

Magnet Resonanz Tomographie (MRT) wurde als nichtinvasive Bildgebungsmethode ab ca. 1984 in vielen Kliniken eingeführt. Nur sechs Jahre später wurde die funktionelle MR-Bildgebung bzw. Imaging (fMRI) in ersten erfolgreichen Experimenten am Massachusetts General Hospital vorgestellt. Mit einer sequenziellen, technisch aufwändigen, doch schnellen und stabilen Puls-Sequenz, namens **Echo Planar Imaging (EPI)** und unter Zunahme eines Kontrastmittels (Gadolinium) konnte das erste funktionelle MR-Hirnbild (Aktivierungen des visuellen Kortex) erzeugt werden [10].

Bereits sechzig Jahre zuvor wurden die Grundlagen für die kontrastmittelfreie funktionelle MR-Bildgebung gelegt: Linus Pauling vom California Institute of Technology zeigte 1936, dass sich die magnetische Beeinflussbarkeit von Hämoglobin ändert,

je nachdem ob es an Sauerstoff gebunden ist oder nicht [128]. Unter Nutzung dieses Effekts, der auch **Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)** genannt wird, wurden die ersten funktionellen MR-Ergebnisse im Frühjahr 1991 berichtet [10].

Diese und weitere **fMRI**-Ergebnisse der frühen 90er Jahre, führten die MR-Bildgebung in eine völlig neue Richtung: es war nicht nur möglich anatomische Aufnahmen, sondern darüber hinaus nichtinvasiv, relativ hoch aufgelöst, funktionelle Aktivierungskarten zu erstellen. In Folge dessen luden Neurowissenschaftler immer mehr gesunde Probanden ein, um, im Rahmen der Hirnforschung, die merkwürdigsten Dinge im Tomographen zu tun. Im Anschluss wurden spektakuläre farbige Karten erstellt, die im Gegensatz zu den regulären (in Graustufen gehaltenen) anatomischen Aufnahmen, Aufsehen erregten. Eine Revolution hatte begonnen [10]. Schon Mitte der 90er Jahre war einiges über das Bewusstsein bekannt, der Spiegel fasst dies so zusammen [57]:

- Sein Fassungsvermögen ist winzig: Das Bewusstsein vermag nicht mehr als etwa sieben Informationseinheiten gleichzeitig aufzunehmen.
- Es arbeitet geradezu lächerlich langsam: Nicht mehr als rund 40 verschiedene Ereignisse pro Sekunde kann das Bewusstsein unterscheiden – ein durchschnittlicher PC verarbeitet die millionenfache Informationsmenge.
- Es befasst sich nur mit einem verschwindend geringen Teil der im Gehirn ablaufenden Prozesse: Vermutlich nur ein Prozent der Nervenzellen ist an der Verarbeitung von Bewusstseinsinhalten beteiligt.
- Es ist ungewöhnlich träge: Experimente beweisen, dass das Bewusstsein der Wirklichkeit um etwa eine Drittel Sekunde hinterherhinkt.

In dem Artikel heißt es weiter [57]:

Der Fluss des bewussten Erlebens und Handelns, erklärt der Münchener Hirnforscher Ernst Pöppel, sei in Zeitfenster von etwa 30 Millisekunden Dauer eingeteilt. Doch der Mensch treibt in einem kleinen Boot namens "Ich" auf dem unermesslichen Ozean des Unbewussten: Nicht nur Kreislauf, Verdauung oder Hormonhaushalt werden vom Nervensystem dirigiert. Auch die meisten Geräusche, Gerüche, Tastempfindungen und optischen Reize werden unermüdlich registriert, ausgewertet und beurteilt, ohne dass das Bewusstsein damit behelligt würde.

1.1. fMRI - Schlüssel zum Bewusstsein “?” – “!”

Der Spiegel findet hierfür die folgenden Beispiele [57]:

Dringt das Wort “Satz” ins Bewusstsein, so hat das Hirn es längst akustisch vermessen, grammatisch analysiert und über seinen Sinn beratschlagt. Das Ich wird mit diesem Abwägen, Prüfen und Deuten nicht belästigt. Es weiß das Wort augenblicklich richtig einzuordnen, je nachdem, ob ein Tennisstar einen Satz gewinnt, einen Satz nicht versteht oder einen Satz nach vorne macht. Ohne den HochleistungsfILTER im Hirn wäre auch der – glaubt man dem Guinness-Buch der Rekorde – kürzeste Briefwechsel der Menschheitsgeschichte unmöglich gewesen. Im Jahre 1862 war der Dichter Victor Hugo nach dem Erscheinen seines Buches “Les Misérables” aufs Land gefahren, wo ihm aber die Ungewissheit über den Erfolg seines Werkes keine Ruhe ließ. Also schrieb er seinem Verleger: “?” Unvermittelt vermochte das Bewusstsein des Empfängers die Nachricht in den richtigen Zusammenhang zu stellen und ihr damit Bedeutung zu verleihen. Postwendend bekam Hugo die hochbefrie-

digende Antwort: “!”

...“Je pense, donc je suis – Ich denke, also bin ich.” Dieser Satz eines Namenlosen sollte 1637 zu einem der berühmtesten der Philosophie werden. Sieben Jahre später, 1644, erscheint die These noch einmal in lateinischer Sprache – “Cogito, ergo sum” – im Werk des Mannes, der nun endlich seinen Namen preisgibt: René Descartes. ... António Damásio, portugiesischer Neurowissenschaftler und Neurologe fasst seine Gedanken zu dieser These in seinem Buch unter dem Titel “Descartes’ Irrtum” zusammen: Der Franzose irre in seiner “abgrundtiefen Trennung von Körper und Geist”. Während der Philosoph nur in sich selbst Antworten auf die Fragen nach seiner Existenz sucht, sieht der Neurologe bei seiner Arbeit mit Patienten täglich, wie das Sein das Bewusstsein bestimmt. Noch bis kurz vor Drucklegung seines Werks, sagt Damásio, habe er über einen anderen Titel nachgedacht: “Ich bin, also denke ich.”

Diese populärwissenschaftlichen Artikelausschnitte aus dem Spiegel [57] verdeutlichen die Stimmung und Tragweite der Ergebnisse, die den neuen Methoden der Neurowissenschaft in den frühen 90er Jahren zugeschrieben wurden, denn “Funktionelle MR-Bildgebung, auch wenn sie gerade erst entdeckt wurde, war relativ schnell, nichtinvasiv und funktionierte einfach — beeindruckend gut!” [10]. Seit Einführung der funktionellen MR-Bildgebung lag jedoch ein Schatten auf den Ergebnissen, denn die Korrespondenz aus BOLD-Kontrast und neuronaler Aktivität konnte nicht hinreichend geklärt werden. Nach langer Debatte und fundamentalen Erkenntnissen aus multimodalen Studien [109] einigte sich schließlich die Fachgemeinschaft um

die Jahrtausendwende darauf, dass der durch fMRI gemessene BOLD-Kontrast, tatsächlich auf neuronale Aktivität zurückgeführt werden kann [83].

Zwanzig Jahre nach der anfänglichen Euphorie der frühen 1990er Jahre titelt ein relativ desillusionierter Felix Tretter, Neurologe an der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität im Spiegel 09.2014: „Brücke zum Bewusstsein“ und weiter: „Warum es sich lohnt, das Gehirn einzuschalten, bevor man selbiges erforschen will“ [171]. Er schreibt: „Es geht um nichts weniger als die Frage: Was ist der Mensch? Nur sein Gehirn?“ Großprojekte wie das Human Connectome Project oder das mit einer Milliarde Euro ausgestattete Human Brain Project sollen ein wahrhaftiges Computermodell des Menschengehirns liefern. Doch zumindest aus klinischer Sicht fällt seine Bilanz der vergangenen zehn Jahre Hirnforschung nicht besonders positiv aus [171]. Aus seiner Sicht werden vier wichtige Probleme von Neurobiologen gewohnheitsmäßig übergangen oder ungenau beantwortet [171]:

- Was genau ist das Geistige? Schon über das „Bewusstsein“ sind die diversen Hirnforscher sich uneinig. Aus Testergebnissen entsteht im Labor nur eine Karikatur des Bewusstseins. Mit dem Erleben – wie es ist, ein Bewusstsein zu haben, bekannt als Qualia-Problem – hat dies wenig zu tun.
- Die zweite Frage, über die sich Hirnforscher nicht einig sind, lautet: Was genau ist das Gehirn? Meist ist das Großhirn gemeint. Es hat sich aber gezeigt,

dass auch das Kleinhirn bei vielen geistigen Prozessen – Wahrnehmung, Denken, Gedächtnis, Aufmerksamkeit – beteiligt ist. Und was ist mit Hirnstamm und Rückenmark? Wo ist die Grenze? Wer nur das „Gehirn im Tank“ betrachtet, ignoriert, dass der Mensch über die Sinne, seinen Körper und vermittels seiner Sprache verbunden und in eine soziale und kulturelle Umwelt eingebettet ist – er lässt sich nicht auf sein Gehirn reduzieren.

1.1. fMRI - Schlüssel zum Bewusstsein “?” – “!”

- Wo im Gehirn sitzt eigentlich der Geist? Dieses – dritte – Problem der Neurowissenschaften zeigt sich immer dann, wenn es gilt, bestimmte psychische Funktionen im Gehirn zu verorten. In Studien heißt es dann, dass die Gehirnregion X an der psychischen Funktion Y “beteiligt” sei, oder Y in X “verankert”. Hier finden Forscher Korrelationen wie die berühmte Beziehung zwischen Storchenflug und Kindsgeburten – aber verkauft werden sie als ursächliche, als echte Kausalbeziehungen.
- Die vierte Frage, die ins Spiel kommt, lautet: Wie sollten Hirnforscher mit den Ergebnissen ihrer Versuche umgehen? Die experimentelle Methode liefert nur indirekte und höchst unterschiedliche Bilder vom räumlichen und zeitlichen Charakter der jeweiligen Gehirnprozesse. So sind die beliebten bunten Hirnbilder nicht Messungen, sondern Konstruktionen von Konstruktionen: Weil wir da etwas sehen/messen, nehmen wir an, dass da etwas geschieht, das für unsere Messung wichtig sein könnte.

Fast schon resignierend schreibt Tretter weiter:

Wie sollen krankhafte Interaktionen von etwa 100 Milliarden Nervenzellen mit 100 Billionen Synapsen bei Angst oder Depression “verstanden” werden? ... Es gibt eine Vielzahl methodischer Probleme und im Umgang mit den vielfältigen Daten, die neurowissenschaftliche Experimente hervorbringen, sind Physiker und Mathematiker notwendig. Sie werden auch gebraucht, wenn es darum geht, Modelle und Theorien zu entwickeln. Wie sonst lassen sich das Gehirn und seine Funktionen vernünftig simulieren? Und zwar so, dass auch der Neurobiologe und Mediziner auf Anhieb versteht, was da geschieht? [171]

Etwas versöhnlicher beschreibt Peter Bandettini in dem einführenden Artikel zur “20 Jahre fMRI” Jubiläumsausgabe der Zeitschrift *NeuroImage* die Zeit als dynamische Spannung zwischen den Momenten in denen man erstaunt war, was mit fMRI gezeigt werden kann und den Momenten in denen man an die Grenzen oder Probleme von fMRI gestoßen ist [10]. Besonders zu erwähnen sind, in diesem Zusammenhang, drei interessante Veröffentlichungen dieser Grenzen: Zum ersten ist dies eine funktionelle MR-Studie, bei der einem toten Lachs verschiedene emotionale Bilder gezeigt und entsprechend signifikante Voxel gefunden wurden [15]. Diese Studie verdeutlicht wie wichtig eine Korrektur auf multiples Testen ist. Eine viel zu

hohe Falsch-Positiv-Rate (bis zu 70%) im Softwarepaket “AFNI” sorgte vor kurzem für aufsehen [48]. Hier wurde in Gruppenanalysen fälschlicher Weise gegen eine stationäre Gaußverteilung getestet, anstelle die echten Verteilungseigenschaften zu approximieren. Als drittes regt die folgende Studie zum nachdenken an: Mit den gängigen Methoden der Neurowissenschaft soll die Funktionsweise eines Mikroprozessors entschlüsselt werden [95]. Es ist fast erschreckend wie wenig über die auf dem Prozessor laufenden Programme (Donkey Kong und Space Invaders) aufzudecken war und das obwohl (im Gegensatz zum Gehirn) die “anatomische” Struktur des Prozessors (Bauplan) zur Verfügung stand. Klar ist, dass effektive Grenzen im Bereich der bildgebenden Technologie, Sensitivität, Auflösung und wie viel man über neuronale Aktivität hieraus schließen kann, existieren. Dennoch, so Bandettini, sind diese mit den momentan verwendeten Methoden noch lange nicht erreicht: Aktuell befindet sich die Forschungsgemeinschaft noch auf dem steil ansteigenden Teil der Lernkurve, wie das fMRI-Signal am besten zu extrahieren, zu nutzen und zu interpretieren ist [10].

1.2. Magnet Resonanz Bildgebung (MRI)

Bei der MR-Bildgebung lässt bereits der Name vermuten, dass starke Magnetfelder genutzt werden, um Bilder von biologischem Gewebe zu erstellen. Die Stärke dieser Magnetfelder wird in Tesla gemessen. Tomographen bzw. Scanner besitzen heutzutage eine Feldstärke von 3 Tesla, wobei noch bis vor ca. 5 Jahren eine Feldstärke von 1.5 Tesla üblich war. Manche Forschungseinrichtungen arbeiten zur Zeit bereits mit 7 bis 12 Tesla Scannern für Menschen und bis zu 24 Tesla Scannern für Tiere. Zum Vergleich, das Erdmagnetfeld hat ungefähr eine Stärke von 0.00005 Tesla [84]. Der Vorteil von Scannern mit höheren Feldstärken ist, dass es mit diesen möglich ist eine, um ein Vielfaches, höhere Ortsauflösung der Bilder zu erreichen. Nachteil sind die, bei hohen Feldstärken schwer zu kompensierenden, Feldinhomogenitäten, sowie die schnellere Erwärmung von Gewebe während der Messung in diesen Geräten [27]. Grundlegend besteht ein MR-Tomograph aus einer Spule (zumeist aus Niobium-Titan (NbTi)), die mit flüssigem Helium unter einer Temperatur von 12K (-261°C) gehalten wird und somit Supraleitfähigkeit besitzt. Supraleitfähig bedeutet, dass aufgrund der niedrigen Temperatur der innere Widerstand der Spule fast nicht vorhanden ist und der einmal aufgeladene Strom in der Spule quasi unendlich fließen kann. Zur Bildgebung werden innerhalb des Scanners zusätzlich verschiedene Elektromagneten (Gradientenspulen entsprechend der drei Dimensionen, x,y und z), die oszillierende Pulssequenzen erzeugen, verwendet. Abhängig von der Frequenz dieser Pulssequenzen wird Energie von einzelnen Atomkernen aufgenommen. Da Wasserstoff, in Form von Wasser, das am stärksten vertretene Element im

1.2. Magnet Resonanz Bildgebung (MRI)

Körper des Menschen ist, wird die Frequenz der Pulssequenzen zumeist auf die von Wasserstoff ausgerichtet. Die so aufgenommene Energie wird infolge dessen wieder von den Atomkernen abgegeben und mittels Radio-Frequenz-Spulen gemessen. Sie variiert Anhand der Anzahl und Art von emittierenden Nuklei [84].

Im Gegensatz zu der seit den 1920er Jahren existierenden [Elektroenzephalografie \(EEG\)](#), bei der direkt die elektrische Aktivität des Gehirns gemessen wird, misst die funktionelle MR-Bildgebung über den sogenannten [BOLD-Effekt](#) ein Korrelat der Hirnaktivität [83]. Während [EEG](#) eine zeitliche Auflösung von wenigen Millisekunden erreicht, misst [fMRI](#) regulär mit einer [Time to Repeat](#), zu deutsch [Wiederholungszeit im fMRI \(TR\)](#) von wenigen Sekunden. Die Überlegenheit des [EEG](#)s bezüglich der zeitlichen Auflösung wird allerdings von [fMRI](#) bezüglich der räumlichen Auflösung kompensiert: Aufgrund des inversen Problems ist der effektive physiologische Ursprung eines Signals im [EEG](#) nur schwer zu verorten, im [fMRI](#) ist eine genaue Lokalisation aktiver Voxel (reguläre Ortsauflösung von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$) möglich.

Für Aufsehen hat die kürzlich vorgestellte Multiband (MB) Technologie gesorgt [42]. Auch als Simultaneous-Multi-Slice (SMS) Methode bezeichnet, werden hierbei mit einer speziellen Messsequenz, je nach MB-Faktor mehrere Schichten (zumeist zwei bis acht) gleichzeitig aufgenommen und somit um ein Vielfaches höhere Auflösungen (räumlich wie zeitlich) erreicht. Mit dieser Technologie können nun zeitliche Auflösungen im Bereich von 300-600ms erreicht werden, was ein Quantensprung im Vergleich zu den üblichen 2-3s ist. Es eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten der Datenanalyse, allerdings sind Daten, die auf diese Weise erstellt wurden, noch völlig neu, kaum erforscht und insbesondere durch die zeitliche Filterung des [BOLD-Effektes](#) beschränkt. In der Verarbeitung dieser Daten sind spezielle Anpassungen und Kontrollen erforderlich. Zur Erstellung dieser Arbeit stand ein öffentlicher Datensatz zur Verfügung der u.a. Multiband-Aufnahmen enthält, so erhält diese neue Technik in verschiedenen Teilen dieser Arbeit eine besondere Betrachtung.

An dieser Stelle sei auf ein Standardwerk zur Einführung in die Technik der funktionellen Magnet-Resonanz-Bildgebung verwiesen [84]. Es umfasst die technischen Grundlagen der MR-Bildgebung und erklärt gängige neurowissenschaftliche Methoden und Ansätze bezogen auf funktionelle Messungen und die entsprechenden Besonderheiten. Darüber hinaus geben [79, 117] einen guten Überblick zu den Themen der (Medizinischen) Bild- und Signalverarbeitung.

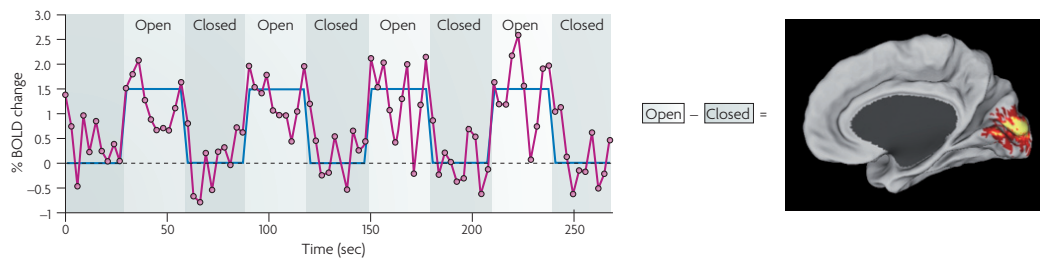


Abbildung 1.1. Beispiel für ein Task-fMRI Experiment, Bild aus [67], dargestellt ist der Kontrast aus den abwechselnden Zuständen Augen auf und Augen zu.

Resting-State fMRI

Der Großteil funktioneller neurowissenschaftlicher Studien beschäftigt sich mit der Reaktion des Gehirns auf eine Aufgabe (Task) oder einen Stimulus: wie bereits erwähnt, laden Neurowissenschaftler Probanden regelmäßig dazu ein die ausgefallensten Dinge im Tomographen zu tun. Es wird kontrastiert wie sich das Gehirn bei einer “Aktion” im Vergleich zum “Ruhezustand” verhält. Dieses Prinzip des Task-fMRI ist in Abbildung 1.1 verdeutlicht: im Experiment ist der Proband während der Messung im Scanner angehalten abwechselnd die Augen zu öffnen und zu schließen, kontrastiert man beide Zustände erhält man die Aktivierung des visuellen Kortex [67]. So betrachtet ist die Aktivität des “ruhenden” Gehirns nichts mehr als zufälliges Rauschen, ähnlich dem schwarz/weiß Rauschen des analogen Fernsehgeräts bei dem kein Sender gefunden wurde. Bekommt das Gehirn nun eine Aufgabe, z.B. Augen öffnen oder schließen, fokussiert sich die sonst zufällige Hirnaktivität auf genau diese Aufgabe [137]. Dabei zeigen aktuellere Forschungsergebnisse etwas ziemlich bemerkenswertes: eine ganze Menge bedeutungsvoller Aktivität passiert gerade dann, wenn sich eine Person zurück lehnt und gar nichts tut [110, 137]. Es hat sich gezeigt, dass wenn unser Bewusstsein ruht, wenn man ruhig sitzt und tagträumt, im Bett liegt und schläft oder gar für eine OP narkotisiert wird, kommunizieren unsere Hirnareale unaufhörlich miteinander [137]. Die Energie die für diese Aktivität verbraucht wird ist sogar 20fach größer als die, die für bewusste Reaktionen auf einen bestimmten äußeren Stimulus verwendet wird [137]. Das Gehirn zeigt also gerade bei Abwesenheit von explizierter Ein- und Ausgabe eine starke, nicht zufällige Aktivität [67]. Funktionelle Aufnahmen im MRT, bei denen die Probanden keine spezielle Arbeitsanweisung erhalten, werden als Resting-State fMRI (rs-fMRI)-Aufnahmen bezeichnet. Die erste Veröffentlichung dieses Paradigmas erfolgte bereits 1995 [24]. Probandenübergreifend konnten anschließend kohärente Tieffrequenzfluktuationen des BOLD-Signals beobachtet werden, die trotz ihrer

1.2. Magnet Resonanz Bildgebung (MRI)

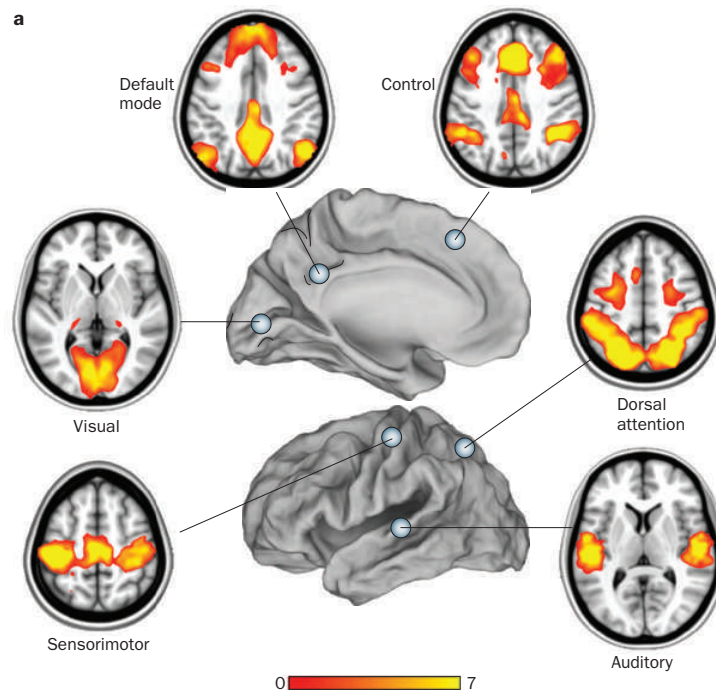


Abbildung 1.2. Resting-state Netzwerke die entsprechend der eingezeichneten Saatpunkte gefunden wurden, Bild aus [194].

hohen Dynamik, konsistente **Resting-State-Networks**, zu deutsch **Ruhe-Netzwerke (RSN)** formen [50]. Abbildung 1.2 zeigt sechs durch Saatpunktverfahren gefundene Resting-State Netzwerke. Bei diesem Verfahren wird die Korrelation zwischen dem Zeitverlauf eines sogenannten Saatpunktvoxels und den Zeitverläufen aller anderen Voxel im Hirn berechnet. Auf diese Weise entsteht eine Hirnkarte von Korrelationskoeffizienten die zeigt welche Voxel stark korrelierte Zeitverläufe besitzen. Setzt man zum Beispiel einen Saatpunkt in ein visuelles Areal erhält man eine Karte des dazugehörigen visuellen Netzwerks. Wählt man einen Voxel im Motorkortex erhält man wie [24] 1995 das Sensorimotorische Netzwerk. Unter Zuhilfenahme einer Datenbank bildgebender funktioneller Studien¹ konnten am **Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB)** tausende von Aktivierungskarten aus aufgabenbasierten Studien mit den Aktivierungskarten aus den Analysen von **rs-fMRI**-Daten verglichen und eine Korrespondenz von aufgabenbasierter und Ruhedynamik der Hirnaktivität gezeigt werden [161]. Insgesamt hat sich in den letzten Jahren eine Einteilung in 14 unterschiedliche Resting-State-Netzwerke etabliert [157]. Diese 14

¹BrainMap, Datenbank funktioneller, aufgabenbasierter Studien, ca. 30.000 Probanden

Netzwerke werden wiederum eingeteilt in sogenannte task-positive Netzwerke und ein task-negatives Netzwerk [68]. Task-positiv bedeutet in diesem Zusammenhang, dass dieses Netzwerk eine Korrespondenz zu einer aufgabenbezogenen Aktivierungskarte hat. Das task-negative Netzwerk ist jedoch eine Kuriosität: Es zeigt vor allem dann starke Aktivität wenn keines der Task-positiven Netzwerke aktiv ist, es kann daher als Basisprogramm oder auch “Default-Mode” des Gehirns bezeichnet werden [68]. Populärwissenschaftlich im Scientific American “Die dunkle Energie des Gehirns” [137] genannt, könnte dieses Netzwerk ein weiteres wichtiges Puzzleteil zum Verständnis des Bewusstseins sein. Es sieht so aus, als würde gerade dieses Netzwerk Basisfunktionen für Gedächtnis und Aufmerksamkeit bereitstellen [137]. Wahrscheinlich spielt es eine kritische Rolle bei der generellen Synchronisation aller Hirnnetzwerke, ähnlich der eines Dirigenten eines Orchesters, ohne den sich die Synchronisation der einzelnen Instrumentengruppen beim Spielen einer Symphonie als äußerst schwierig darstellt. Geht man davon aus, dass das Default-Mode Netzwerk (DMN) das Gehirn für bewusste Aktivität vorbereitet, könnte die Erforschung des Verhaltens dieses Netzwerks tatsächlich Erkenntnisse über die Natur der bewussten Wahrnehmung liefern [137]. Darüber hinaus verspricht der “Blick hinter die Kulissen der tagtäglichen Wahrnehmung”, dass mit der Erforschung des DMN neue Erkenntnisse über Grundlagen neurologischer Krankheiten gewonnen werden können [137]. Patienten müssen sich zudem nicht geistigen Übungen im Scanner unterziehen, denn ohne Task können selbst Patienten untersucht werden, die ansonsten nicht in der Lage wären spezielle Aufgaben im Scanner zu lösen [137]. Bereits jetzt gibt es eine große Studienzahl von Patienten mit Alzheimer, Depression, Autismus und Schizophrenie, bei denen Veränderungen von Verbindungen zu Arealen des DMN gezeigt wurden [194]. *Alzheimer könnte sogar als Krankheit des DMN bezeichnet werden, denn die Zusammenfassung von Arealen, die von Alzheimer betroffen sind, ist fast deckungsgleich zu den Arealen des DMN* [137]. Diese Erkenntnisse können nun als biologische Wegweiser (Marker) für diagnostische Zwecke eingesetzt werden, das Verständnis zu neurologischen Krankheiten und deren Ursachen erweitern und darüber hinaus neue Heilungsstrategien zu Tage fördern. Zudem ist die Langzeitreproduzierbarkeit eine weitere Charakteristik der **RSNs**, so dass diese im Krankheitsverlauf beobachtet werden können [43]. Im Nature Review Artikel [194] “Krankheit und die dunkle Energie des Gehirns” werden die Schlüsselpunkte der **rs-fMRI**-Analyse zusammengefasst:

1.3. Methoden, Fortschritte und Fallstricke

- Der Großteil der vom Gehirn verbrauchten Energie wird der intrinsischen neuronalen Aktivität zugeschrieben.
- Die intrinsische neuronale Aktivität manifestiert sich als spontane Fluktuationen des **BOLD**-Signals und zeigt Synchronizitäten innerhalb neuroanatomisch und funktionell verwandter Hirnregionen.
- Viele unterschiedliche Methoden, jede mit speziellen Vor- und Nachteilen, haben sich etabliert um Synchronizität von intrinsischer neuronaler Aktivität (funktionelle Konnektivität) zu finden.
- Veränderungen der funktionellen Konnektivität wurden in Bezug auf unterschiedlichste neurologische und psychiatrische Erkrankungen gefunden und könnten auf lange Sicht als klinische Biomarker dienen.
- Funktionelle Konnektivität hat das Potential als präoperatives Hirnkartierungswerkzeug eingesetzt zu werden, um Regionen zu identifizieren, die während einer neurochirurgischen Operation gemieden werden sollten.
- Viele Erkenntnisse die mit der Grundlagenforschung zur intrinsischen neuronalen Aktivität erzielt wurden, helfen bei der Interpretation von klinischen Veränderungen bei der Progression neurologischer Erkrankungen.

1.3. Methoden, Fortschritte und Fallstricke

Es gibt eine Vielzahl von Methoden, mit denen **rs-fMRI**-Daten untersucht werden können. Abbildung 1.3 versucht diese in ein grobes Schema von fünf Hauptkategorien zu fassen. Bekannt ist bereits das Saatpunktverfahren mit dem Karten von **RSNs** extrahiert werden können [112]. Weitere kartenbasierte Maße, die in der Literatur Verwendung finden, beschreiben die, bzw. sind verwandt mit der regionalen Homogenität (ReHo [193]) oder der Amplitude von Niederfrequenzfluktuationen (ALFF [197]). Die resultierenden Hirnkarten werden zumeist für statistische Tests von Gruppenunterschieden eingesetzt [168]. Bei Searchlight-Analysen wird mit einem sogenannten “Searchlight” oder Suchlicht jeder Voxel in seiner Umgebung einzeln beleuchtet: Das Searchlight wandert von Voxel zu Voxel und untersucht die zur Umgebung des gerade ausgewählten Voxel, um am Ende eine genauere Information zur Lokalisation multivariater Gruppenunterschiede zu erhalten [104].

Ein Problem in der Analyse von **fMRI**-Daten sind Artefakte. Man kann sich vorstellen, dass, zum Beispiel, Probandenbewegungen einen viel stärkeren Einfluss auf einfache statistische Maße wie Varianz oder Mittelwert haben, als der eigentlich zu

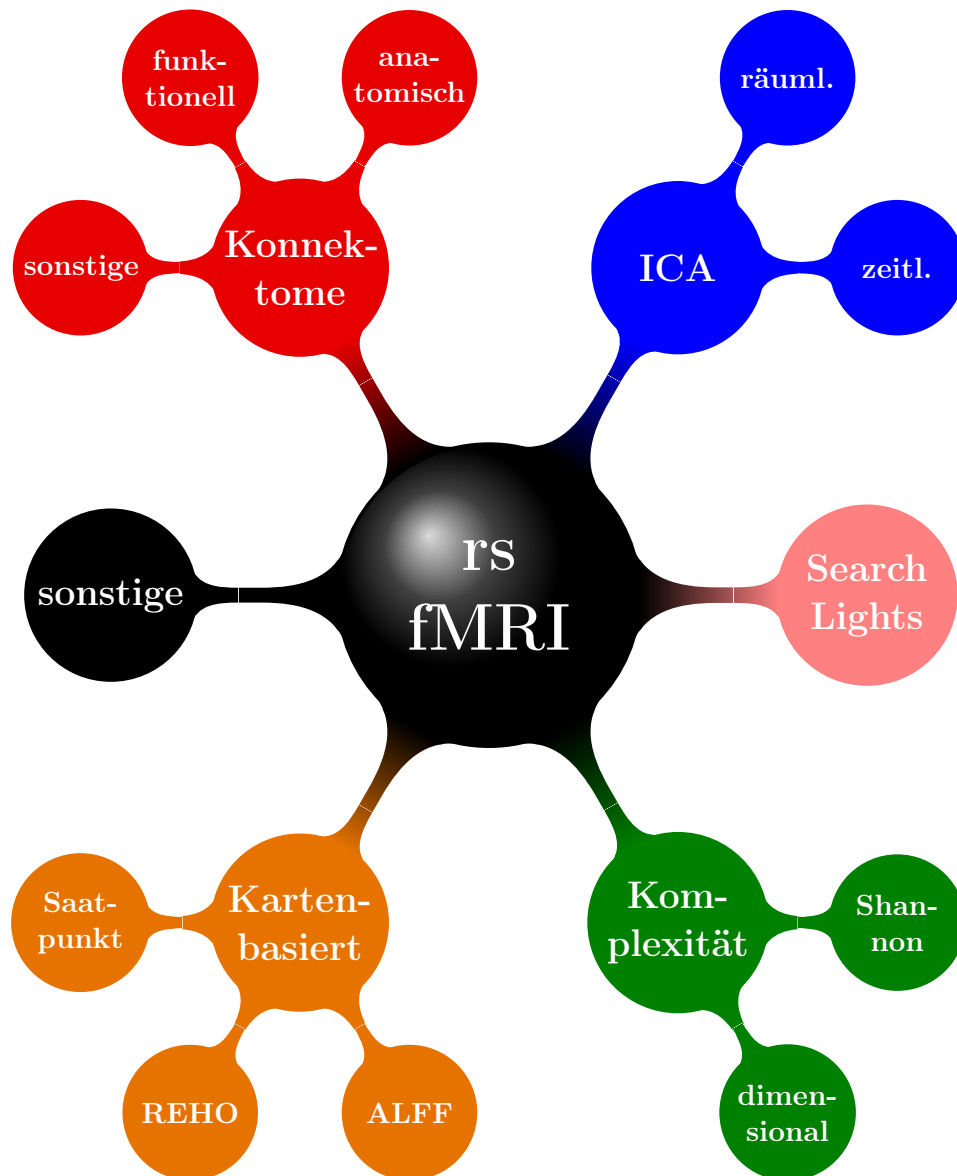


Abbildung 1.3. Entwurf einer Mindmap zur Kategorisierung von Methoden die auf *rs-fMRI*-Daten angewendet werden. Diese ist nicht allumfassend, auch wären andere Zuordnungen denkbar. Dem Leser soll so jedoch eine Einordnung der Methoden der folgenden Kapitel an die Hand gegeben werden.

1.3. Methoden, Fortschritte und Fallstricke

analysierende physiologische Hintergrund. Trotz aufwändiger Vorverarbeitung, Bewegungskorrektur und der Regression der Signale aus Cerebrospinal Fluid (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit, lat. *Liquor cerebrospinalis*) (CSF) und White Matter (Weiße Substanz, lat. *Substantia alba*) (WM) ist das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Grey Matter (Graue Substanz, lat. *Substantia grisea*) (GM) durch Artefakte belastet. Besonders multivariate Verfahren scheinen empfindlich bzgl. systematischer Störungen in den Daten zu sein. In Kapitel 3 sollen unterschiedliche Vorverarbeitungs- und Rauschbeseitigungsmethoden evaluiert werden, um fMRI-Daten für multivariate Verfahren optimal vorzubereiten. Hierzu sind, im Rahmen dieser Arbeit, folgende Veröffentlichungen entstanden [144, 145].

Das Konzept von funktionellen Konnektomen beschreibt die zeitliche Kopplung von Hirnarealen anhand von Pearson Korrelationen gemittelter Zeitverläufe [32]. Konnektome werden zumeist mit Methoden der Graph-Theorie [32, 186] oder maschinellen Lernverfahren [61] untersucht. Kapitel 4 beleuchtet diesbezüglich die Besonderheiten der Support-Vektor-Klassifikation bzw. Regression (SVM bzw. SVR) auf funktionellen Konnektomen. Es wird versucht anhand des Normalenvektors, aus der Klassifikation, Kanten in den Konnektomen zu finden, die den Klassenunterschied erklären. Für die Wahl und Lokalisation der Knoten zur Konnektomerstellung werden unterschiedliche Strategien gegenübergestellt. Hierzu sind, im Rahmen dieser Arbeit, die folgenden Veröffentlichungen entstanden [146, 148, 149, 150]. Eine Veröffentlichung bzgl. einer, in diesem Kontext entstandenen, Matlab-Toolbox befindet sich in Vorbereitung.

RSNs lassen sich, neben dem Saatpunktverfahren, ebenso über eine räumliche Independent Component Analysis [87] (ICA) (hierzu mehr im folgenden Kapitel) berechnen [50]. Wenn auch beide Verfahren konzeptionell unterschiedlich sind, ist es dennoch möglich, bei entsprechend gewählten Saatpunkten, ähnliche Ergebnisse mit beiden zu erzielen [94, 176]. Die Strategie einer zeitlichen ICA hat sich als äußerst schwierig herausgestellt und wird in Kapitel 5 genauer betrachtet. Explorativ werden im zweiten Teil des Kapitels Synchronizitätsbetrachtungen zu den einzelnen zeitlichen Netzwerkkonfigurationen angestellt.

Komplexitätsmaße, die auf rs-fMRI-Daten angewendet werden, sind noch nicht weit verbreitet, allerdings könnten sie sehr zum Verständnis des funktionellen Aufbaus des Gehirns beitragen [163]. Insbesondere dimensionale Komplexitätsmaße [182], wie sie auf EEG Daten eingesetzt werden, sind noch völlig neu für den Einsatz auf rs-fMRI-Daten. Daher beschäftigt sich Kapitel 6 mit der Evaluation des Einflusses von unterschiedlichen Vorverarbeitungsschritten und Kovariaten auf dimensionale Komplexitätsmaße. Eine Veröffentlichung zur Veränderung der dimensional Komplexität (anhand eines normalisierten MPSE-Maßes) bezüglich gesundem altern, befindet sich in Vorbereitung.

Grundlagen

In diesem Kapitel sollen die Grundlagen zur Verarbeitung von funktionellen Resting-State MRI Daten (**rs-fMRI**-Daten) erklärt werden. Zu Beginn gibt es einen Überblick über einzelne Schritte der Datenvorverarbeitung. Im Anschluss werden Methoden des überwachten und unüberwachten Lernens, die im späteren Verlauf dieser Arbeit angewendet werden, im Kontext von **rs-fMRI**-Daten vorgestellt.

2.1. Vorverarbeitung von rs-fMRI-Daten

Um die funktionellen **fMRI**-Daten auszuwerten, bedarf es einer langen Datenvorverarbeitungskette, die ständig an die untersuchten Paradigmen, sowie aufgrund neuer Forschungsergebnisse, angepasst werden muss [41, 84]. Stetige Fortschritte bei den Scanner-Herstellern, sowie die Entwicklung neuer Vorverarbeitungsmethoden, die das Signal zu Rausch Verhältnis verbessern, führen zu einer sich immer wieder ändernden Vorverarbeitungskette. Einige Schritte sind jedoch fundamental und in jeder Vorverarbeitung zu finden, diese sollen im Folgenden erläutert werden. Ebenso sind an dieser Stelle insbesondere [79, 84] zu empfehlen. Für die Auswertung funktioneller MR Studien stehen, je nach Messprotokoll, Hirnbilder aus unterschiedlichen Sequenzen zur Verfügung. Es ist üblich, dass zu den funktionellen Aufnahmen auch anatomische Aufnahmen angefertigt werden. Die funktionellen Aufnahmen zeigen den **BOLD**-Effekt und liegen meist in einer Auflösung von ca. $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ vor. Anatomische Aufnahmen sollen mit dem T1 Kontrast und einer Voxelgröße von ca. $1 \times 1 \times 1\text{mm}^3$ das Gehirn anatomisch möglichst genau abbilden. Beide Modalitäten (funktionell 4D, anatomisch 3D) werden benötigt, um mit unterschiedlichen Verfahren, die im folgenden Vorgelegt werden, die Daten vorzuverarbeiten. MR-Aufnahmen werden Schichtweise aufgenommen, daher sollten als erste Schritte diejenigen ausgeführt werden, die auf den Aufnahmezeitpunkten der einzelnen Schichten basieren. Zum einen ist dies die Regression von physiologischen Parametern wie Atmung und Herzschlag (dazu mehr in Kapitel 3.2). Zum anderen schließt sich daran, je nach Mess-Paradigma, eine “Slice-Timing”-Korrektur

an. Hierbei werden die Aufnahmezeitpunkte der einzelnen Schichten so aufeinander angepasst, dass jedem 3D Volumen der funktionellen Aufnahme, ein einzelner Aufnahmezeitpunkt zugewiesen werden kann. Es folgen Bewegungskorrekturen, die versuchen Bewegungen, die der Proband im Scanner während der Messung ausführt zu kompensieren. Der nächste Schritt ist eine Regression von Störsignalen, die das BOLD-Signal der Grauen Substanz (GM) überlagern bzw. beeinflussen könnten. Bei der Co-Registrierung werden nun die funktionellen und anatomischen Aufnahmen aufeinander registriert, so dass Transformationen, die auf den anatomisch hoch aufgelösten Daten berechnet wurden, auf die funktionellen Aufnahmen übertragen werden können. Die anschließende Segmentierung der anatomischen Aufnahmen erkennt Gewebekanten und erstellt entsprechend probandenspezifische Karten für Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (WM), cerebrospinale Flüssigkeit (CSF), Schädelknochen, Haut und Luft. Diese werden genutzt, um im abschließenden Normalisierungsschritt das Gehirn des Probanden in einen normierten Standardraum zu transformieren, so dass probandenübergreifende Vergleiche und Berechnungen angestellt werden können.

Slice-Timing Korrektur

Die Slice-Timing Korrektur passt Zeitunterschiede, die bei der Aufnahme von unterschiedlichen Schichten eines 3D-Volumens auftreten, volumensspezifisch an [84]. fMRI-Bildgebung ist schichtbasiert: es werden die Schichten eines Volumens aufsteigend bzw. absteigend, jeweils mit einem gewissen Abstand (“Gap”) zwischen den Schichten gemessen, um Sättigungseffekte benachbarter Spins zu verhindern. Alternativ wird häufig, gerade bei rs-fMRI, “interleaved” (ineinander verschachtelt), bzw. im Zeilensprungverfahren gemessen: hierbei werden erst die Schichten mit ungerader und dann die mit gerader Schichtnummer gemessen (bzw. umgekehrt). Auf einen Abstand zwischen den Schichten kann so verzichtet werden und zwischen der Anregung benachbarter Schichten steht die maximale Relaxationszeit zur Verfügung. Unabhängig davon welche Methode verwendet wird, es entsteht immer ein Unterschied zwischen den Aufnahmezeitpunkten der einzelnen Schichten eines Volumens. Über eine Interpolation mit der zur halben Repetitionszeit (TR) gemessenen Referenzschicht werden diese Zeitunterschiede mit der Slice-Timing Korrektur ausgeglichen. Auf diese Weise wird dem aufgenommenem Volumen ein einzelner Aufnahmezeitpunkt zugewiesen [84]. Simulationen und empirische Untersuchungen haben gezeigt, dass gerade task-basierte (insb. für schnelle Event-basierte Tasks) fMRI-Aufnahmen in Standardzeitauflösung von dieser Korrektur profitieren [159]. Für die in dieser Arbeit vorliegenden rs-fMRI-Aufnahmen, die zum Teil mit der Multiband-Technik und einer sehr geringen TR gemessen wurden, ist der Einsatz

2.1. Vorverarbeitung von *rs-fMRI*-Daten

dieser Korrektur nicht erforderlich, da die Zeitunterschiede zwischen den Schichten vernachlässigbar gering werden und das Signal zu Rausch Verhältnis durch die Korrektur nicht verbessert wird [190].

Bewegungskorrektur

Der nächste Schritt ist die Bewegungskorrektur: hierbei wird versucht die Bewegung der Probanden während der Messung auszugleichen. Standardprogramme sind z.B. das Realignment aus **SPM** [4] oder MCFLIRT [91] aus der **FSL** Suite. Beide Verfahren unterscheiden sich nur marginal. Zu Beginn wird ein Volumen aus der Zeitserie als Referenz-Volumen festgelegt (bei **SPM** das erste, bei **FSL** das in der Mitte aufgenommene). Im Anschluss werden mittels Kantenextraktionen rigide Registrierungen von allen verbleibenden Volumen zum Referenzvolumen durchgeführt. Für **FSL** geschieht dies in drei Schritten: als erstes wird ein globales Minimum anhand einer Näherung auf einem Unterraum (Subsample mit einer Voxelauflösung von $8 \times 8 \times 8 \text{mm}^3$) gesucht. Im Anschluss wird dieses Minimum auf einem Unterraum mit einer Voxelauflösung von $4 \times 4 \times 4 \text{mm}^3$ mit zwei weiteren Suchen bei immer strenger werdenden Konvergenzkriterien verfeinert. Mit diesen Ergebnissen werden entsprechend der Translationen in x , y , und z -Richtung, sowie der Rotation um jede dieser Achsen, die sechs rigiden linearen Transformationen für jedes Bild zum Folgebild berechnet. Mittels trilinearen Interpolationsverfahren werden diese Transformationen korrigiert und somit die Bewegung des Probanden ausgeglichen [91].

Weitere Verfahren zur Kompensation von Bewegungsartefakten

Die Bewegung der Probanden hat sich zu einem der größten Probleme der funktionellen MR Bildgebung herausgestellt (siehe Kapitel 3). Besonders hochempfindliche maschinelle Lernalgorithmen können leicht durch Residuen von Bewegungsartefakten beeinflusst werden, was folglich zu falschen Ergebnissen führt. Beispielhaft soll in diesem Zusammenhang der Effekt aufgeführt werden, dass sich männliche Probanden während *rs-fMRI* Messungen signifikant mehr bewegen als weibliche, so dass Klassifikatoren durch Bewegungsartefaktresiduen fehlgeleitet werden und datensatzübergreifend signifikante Klassifikationsergebnisse erreichen, die jedoch nichts über die eigentlichen Hirnaktivitäts- bzw. Konnektivitätsunterschiede aussagen (mehr dazu in Kapitel 4.2). Es konnte gezeigt werden, dass **BOLD** und Bewegung stark korreliert sind, wenn es keine entsprechende Kompensation gibt [132]. Die Ergebnisse der Studie sind in Abbildung 2.1 zusammengefasst. Es ist klar zu erkennen, dass es an Zeitpunkten, für die eine große, plötzliche Bewegung verzeichnet werden kann, auch eine damit korrelierenden Änderung im **BOLD**-Signal vorliegt

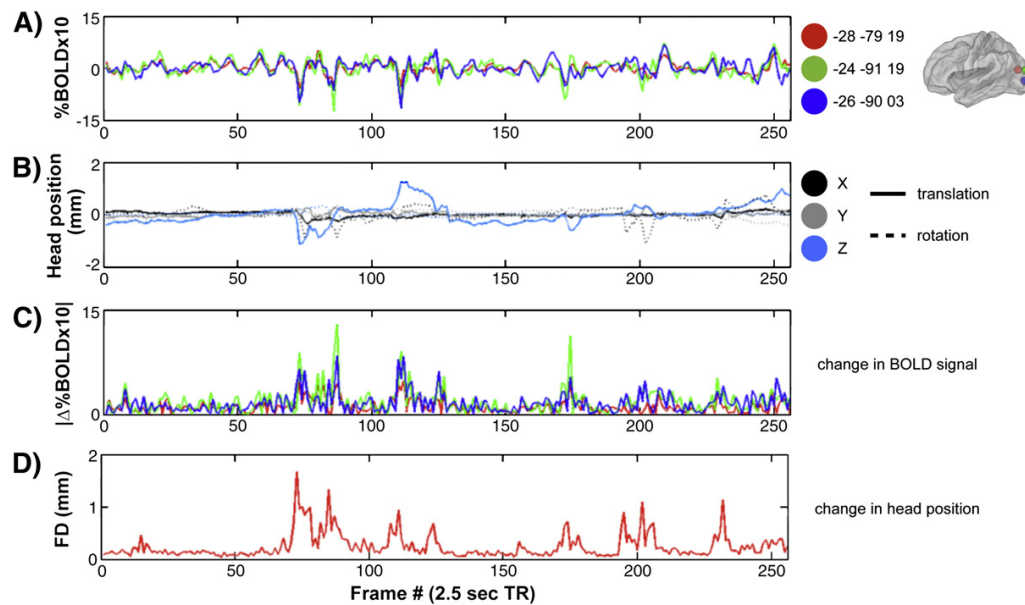


Abbildung 2.1. Zusammenhang von BOLD-Signal und Bewegung, Bild aus [132]

A) Verlauf des BOLD-Signals an drei okzipitalen Koordinaten,

B) Bewegungsparameter für Translation und Rotation,

C) Betrag der BOLD-Signaländerung,

D) Betrag der Kopfbewegung.

Es ist gut zu erkennen wie ähnlich sich die Kurven des BOLD-Signals aus C) und der Veränderung der Kopfposition aus D) sind.

2.1. Vorverarbeitung von *rs-fMRI*-Daten

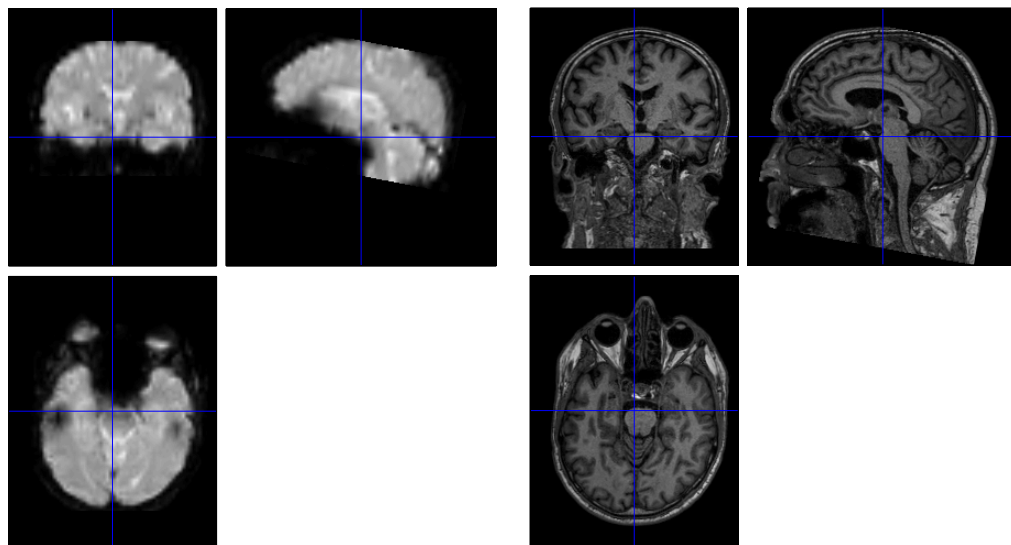
(vgl. Abbildung 2.1 C und D). Zur Kompensation schlagen die Autoren eine Technik namens “**Scrubbing**” vor. Diese kann entweder aggressiv oder weniger aggressiv durchgeführt werden. In der aggressiven Variante werden die Volumen die zum Zeitpunkt einer plötzlichen, großen Bewegung aufgenommen wurden aus den Daten herausgeschnitten und gelöscht. Dies hat zur Folge, dass je nach Häufigkeit dieser Zeitpunkte, alle Probanden nach diesem Schritt unterschiedlich lange Messreihen haben und der zeitliche Kontext verloren geht. In der weniger aggressiven Variante wird in einem Artefaktregressionsschritt ein Regressor eingeführt, der die Daten zu diesen kritischen Zeitpunkten auf Null setzt. Somit bleibt der zeitliche Kontext bestehen und alle Probanden besitzen weiterhin gleich lange Messreihen. Dennoch ist diese Version ebenfalls ein starker Eingriff, der weitreichende Konsequenzen hat und wohl überlegt sein will (siehe Kapitel 6). Darüber hinaus gibt es weitere neue (und erst kürzlich vorgestellte) Verfahren wie SOCK [17], FIX [77], oder AROMA [135], die im späteren Verlauf dieser Arbeit näher beschrieben werden.

Artefakt-Regression

In diesem Schritt werden Artefaktsignale über eine Regression reduziert. Es ist üblich zunächst lineare Trends (zurückzuführen auf der Erwärmung des Scanners während der Messung) und die sechs Bewegungsparameter, die aus den drei Translationen und den drei Rotationen bestehen, als Regressor zu nutzen. Darüber hinaus gibt es die sog. “Friston 24”-Bewegungsparameter diese bestehen aus den sechs ursprünglichen Bewegungsparametern, deren Ableitungen sowie jeweils um einen Zeitschritt nach vorn und hinten verschobene Versionen derer [41]. Weiterhin können in diesem Schritt die vorher beschriebenen Scrubbing-Regressoren eingefügt werden. Es gibt zusätzlich zu den Bewegungsparametern die Signale der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) und der weißen Substanz (WM) die in diesem Schritt standardmäßig maskenbasiert (siehe Segmentierung) extrahiert und regressiert werden, da diese das Signal der grauen Substanz (GM) überlagern bzw. stören und beeinflussen können [41]. Kontrovers diskutiert ist die Regression des globalen Mittelwerts der Daten, da dieser Schritt zur Folge hat, dass in späteren Analysen Deaktivierungen bzw. negative Korrelationen auftreten die konzeptuell neurowissenschaftlich unzureichend erklärt werden können [125].

Co-Registrierung

Regulär werden bei der Aufnahme von fMRI Studien zu den funktionellen Aufnahmen zusätzlich hochauflösende anatomische Aufnahmen vom Gehirn der Probanden gemacht. Während die Ortsauflösung der funktionellen Aufnahmen bei ca.



a. funktionelle Aufnahme

b. hoch aufgelöste anatomische Aufnahme

Abbildung 2.2. Beispiel für Co-Registrierte Daten: die funktionelle Aufnahme (a) mit Ortsauflösung von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ ist Deckungsgleich zur anatomisch hoch aufgelösten Aufnahme (b) mit $1 \times 1 \times 1\text{mm}$

$3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ liegt (siehe Abbildung 2.2a), liegen die anatomischen Bilder meist in einer Ortsauflösung von $1 \times 1 \times 1\text{mm}^3$ vor (siehe Abbildung 2.2b). Zusätzlich zur hohen Ortsauflösung sind diese, aufgrund eines speziellen Kontrasts, besonders dazu geeignet die anatomischen Strukturen des Hirns abzubilden. Um im folgenden Schritt eine Segmentierung der funktionellen Daten anhand der anatomischen Bilder durchführen zu können, müssen die funktionellen Aufnahmen auf die anatomische Aufnahme registriert werden. Diese Registrierung von unterschiedlichen Kontrasten wird üblicher Weise mit einem gemeinsamen Histogramm (engl.: “joint histogram”) und einer Maximierung der gemeinsamen Information (engl.: “mutual information”) durch affine (d.h. rigide sowie Skalierungen und Scherungen) Transformationen erreicht (siehe [79] S. 79 ff.). Abbildung 2.3 zeigt beispielhaft die Histogramme für die in Abbildung 2.2 dargestellten Aufnahmen. Bei sehr genauer Betrachtung ist eine leichte Reduzierung des Grauanteils sichtbar, da allerdings regulär die funktionelle Aufnahme direkt im Anschluss an die anatomische durchgeführt wird, ist meist kein großer Unterschied zwischen den beiden Histogrammen zu erkennen.

2.1. Vorverarbeitung von *rs-fMRI*-Daten

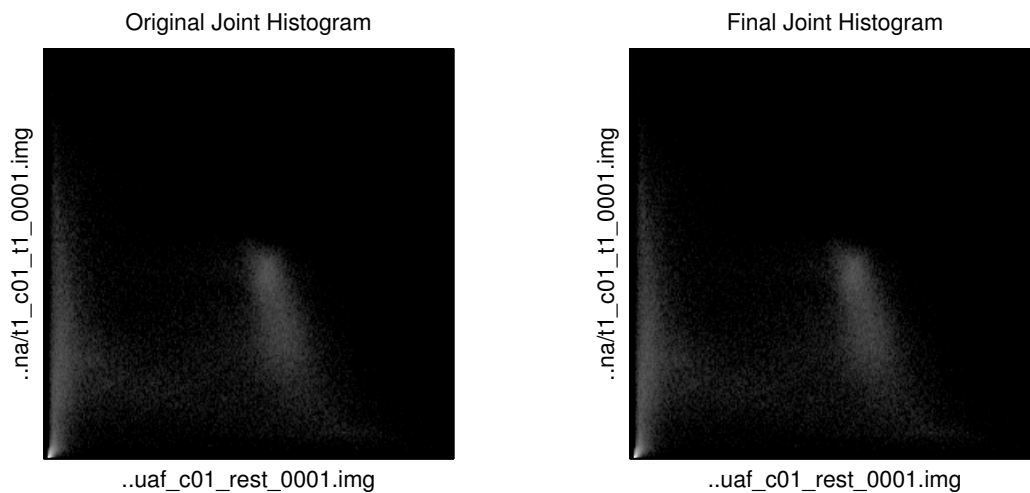


Abbildung 2.3. Gemeinsame Histogramme von funktionellen und anatomischen Aufnahmen, links vor der Co-Registrierung, rechts danach. Auf der x-Achse sind die funktionellen und auf der y-Achse die anatomischen Grauwerte aufgetragen. Quantitativ sollte sich der Grauwertanteil in diesem Histogramm verringern um so deckungsgleicher die Bilder sind. Da beide Bilder bereits vor der Co-Registrierung relativ gut ausgerichtet waren ist der Grauwertunterschied nur bei sehr genauer Betrachtung wahrzunehmen.

Segmentierung

Die Segmentierung dient der automatischen Erkennung der einzelnen Gewebetypen in den anatomischen Aufnahmen, insbesondere der grauen Substanz (GM), der weißen Substanz (WM) und der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF). In diesem Schritt werden die Grundlagen für die darauffolgende Normalisierung gelegt. Für das in dieser Arbeit hauptsächlich eingesetzte “NewSegment” aus SPM [4] empfiehlt es sich, noch vor dem eigentlichen Verfahren, den Ursprung des Koordinatensystems manuell in die Commissura anterior (eine Struktur im Mittelhirn) zu legen. Hierzu wird die vordere Querbahn, die beide Temporallappen miteinander verbindet, in den anatomischen Aufnahmen manuell gesucht und der Ursprung des Koordinatensystems in den entsprechenden Voxel gelegt. Die Koordinatenursprungsverschiebung wird infolge dessen auf alle funktionellen Aufnahmen angewendet. Dieser Schritt ist nicht zwingend notwendig, jedoch führt er zu einer Stabilisierung der Ergebnisse aus Segmentierung und Normalisierung [5].

Bei einer Vorverarbeitung mit FSL [92] wird als erstes eine Extrahierung des Gehirns aus dem umliegenden Gewebe durch das Programm BET ¹ [160] vorgenommen und eine Orientierung anhand der Hirnumrisse gefunden. Daher ist es bei FSL nicht nötig den Ursprung manuell festzulegen. Für SPM sind die Gewebe außerhalb des Gehirns jedoch von großer Wichtigkeit: Es wird unterschieden in Schädelknochen, Kopfhaut und der die Gewebe umgebenden Luft. Diese werden in SPM genutzt um bessere Normalisierungsergebnisse zu produzieren.

Die Segmentierung in SPM basiert auf einem “unified segmentation” Modell, bei dem eine Verzerrungskorrektur und die räumliche Normalisierung mit dem gleichen Modell bewerkstelligt werden [6]. Mittels eines “Expectation-Maximization” (EM)-Algorithmus werden die Parameter eines Gaußschen Mischverteilungsmodells (Gaussian Mixture Model - GMM), dass die einzelnen Gewebe repräsentiert, berechnet. Gewebewahrscheinlichkeitskarten (Tissue Probability Maps - TPMs) geben hierbei mit affinen Transformationen Aufschluss über die Ausgangswahrscheinlichkeit von Gewebetypen. Der NewSegment Ansatz entspricht essenziell dem “unified segmentation” Modell. Allerdings wurden hier Aktualisierungen entsprechend der Mischverhältnisse vorgenommen und ein verbessertes Registrierungsmodell angewendet. Die Erweiterung der TPMs für Nichthirnareale und eine robustere Ausgangsregistrierung verbessern weiterhin die Konvergenzeigenschaften.

In FSL ist das “FMRIB Automated Segmentation Tool” (FAST) für die Segmentierung verantwortlich. FAST basiert auf einem “Hidden Markov Random Field” Modell (HMMRF), das wiederum mit einem Expectation-Maximization-Algorithmus

¹Brain Extraction Tool

2.1. Vorverarbeitung von *rs-fMRI*-Daten

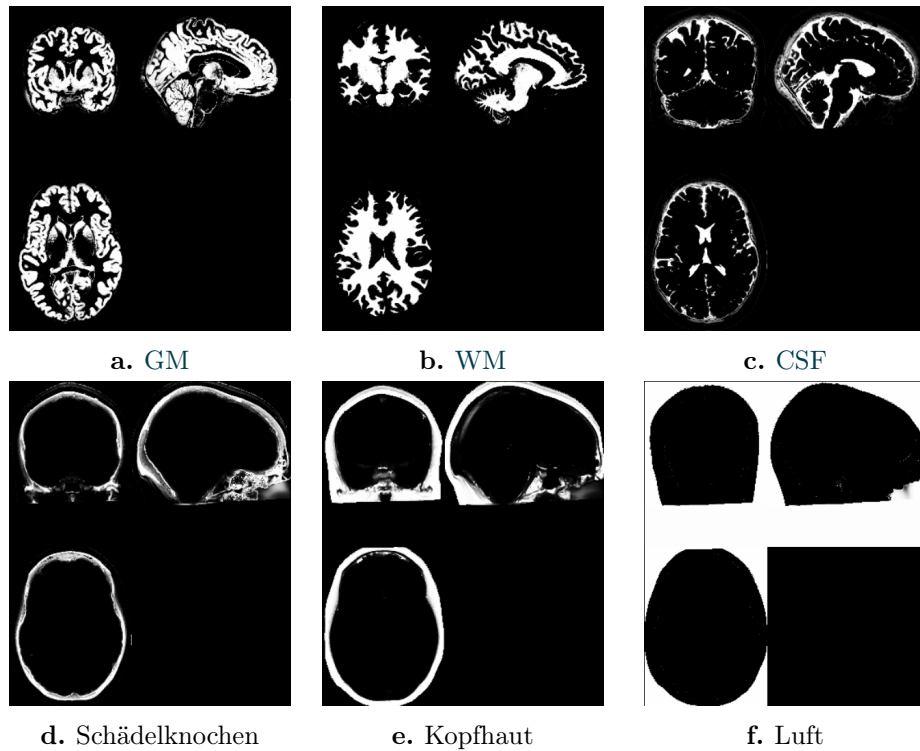


Abbildung 2.4. Beispiel für ein durch SPM-NewSegment segmentiertes anatomisches T1-Bild:

- 2.4a zeigt die graue Substanz (GM) des Gehirns,
- 2.4b zeigt die weiße Substanz (WM) des Gehirns,
- 2.4c zeigt die cerebrospinale Flüssigkeit (CSF),
- 2.4d zeigt die Struktur des Schädelknochens,
- 2.4e zeigt die Kopfhaut und
- 2.4f zeigt die, den Kopf umgebene Luft.

optimiert wird [195]. Das HMRF Modell ist sehr robust und betrachtet auch räumliche Informationen in der lokalen Umgebung für die Segmentierung der Gewebeklassen. Dabei wird das Hirn auf ein Standardhirn registriert und der Algorithmus mit den drei TPMs für GM, WM und CSF gestartet. Während in Vergleichsstudien beide Algorithmen zufriedenstellende Ergebnisse lieferten, war die Segmentierung von SPM im Mittel genauer, konsistenter und robuster [98, 172], daher wird im Folgenden hauptsächlich der NewSegment-Ansatz aus SPM verwendet.

Normalisierung

Die bisherigen Berechnungen fanden immer im sog. “Subject Space”, also im Koordinaten System des einzelnen Probanden statt. Ziel neurowissenschaftlicher Studien ist allerdings ein Vergleich der Hirnaktivitäten über viele unterschiedliche Probanden-(Gruppen) hinweg. Aus diesem Grund müssen nun im Schritt der Normalisierung die einzelnen Probanden in ein einheitliches Koordinatensystem gebracht werden. Als Normative haben sich über die Jahre diverse Atlanten etabliert [63]. Bereits 1909 veröffentlichte Brodmann einen heute immer noch verwendeten anatomischen Atlas zur Einteilung des Gehirns in unterschiedliche Areale [30]. 1934 folgte Kleist mit einem Standardwerk zur Gehirnpathologie, in dem diverse Hirnkarten veröffentlicht wurden [100]. Am Rande sei erwähnt, dass Kleist durch seine Kriegserfahrungen deutliche Fortschritte im Verständnis der Gehirnfunktion erzielen konnte [101]. In der neueren Geschichte hat sich der Talairach-Atlas [167] etabliert. Aufgrund der detaillierten anatomischen Aufteilung wird er häufig benutzt um Ergebnisse aus funktionellen Hirnstudien zu präsentieren.

Das 1993 gegründete “International Consortium for Brain Mapping” (ICBM), besteht aus den vier Hauptforschungsinstituten: University of California, Los Angeles (UCLA), Montreal Neurologic Institute (MNI), University of Texas, San Antonio und dem Institut für Neurowissenschaften und Medizin aus dem Forschungszentrum Jülich. Es entwickelt kontinuierlich, basierend auf MR Aufnahmen, ein probabilistisches Referenzsystem für das menschliche Gehirn. Die erste Version des ICBM Atlas war der MNI305 [62], dieser wurde in zwei Schritten erstellt: Als erstes wurden in T1 gewichteten Aufnahmen von 305 jungen, gesunden Probanden manuell anatomische Regionen anhand des Talairach-Atlas gesucht. Die Regionen der einzelnen Probanden wurden dann mittels der Methode der kleinsten Quadrate linear aneinander angepasst und an der Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior des Talairach-Atlas ausgerichtet. Anschließend ergibt die Mittlung aller so ausgerichteten Aufnahmen aller Probanden eine erste Näherung eines Standardhirns [62]. Im zweiten Schritt wurden die MR-Volumen der einzelnen Probanden automatisiert auf die im ersten Schritt erstellte Mittlung registriert um Reihenfolgeeffekte und manuelle Fehler auszugleichen und um ein schärferes Mittel zu erzeugen [62]. Dieser Schritt erfolgte unabhängig zum Talairach-Atlas. Somit ist das endgültig erzeugte Mittel keine direkte Abbildung des Talairach-Atlas sondern eine Approximation, die MNI305 bzw. MNI-Raum genannt wird [62].

2.1. Vorverarbeitung von *rs-fMRI*-Daten

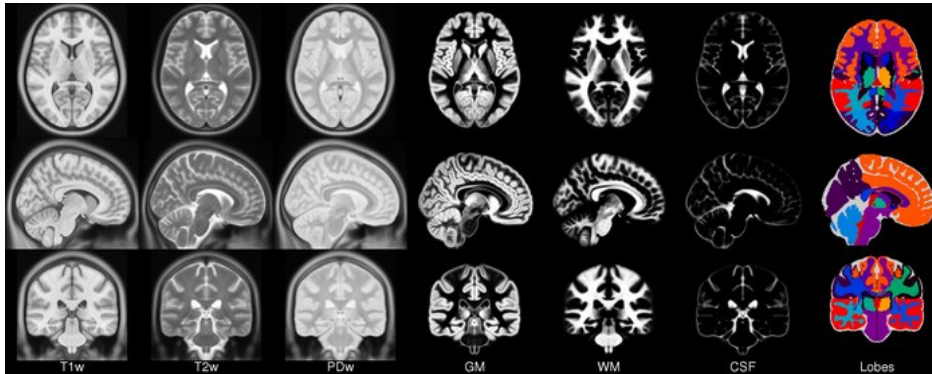


Abbildung 2.5. Beispielsichten der unterschiedlichen Modalitäten
(v.l.n.r.: T1, T2, PD, GM, WM, CSF, Hirnlappen)
ICBM Standardhirn MNI152

Mit den großen Fortschritten in der MR-Bildgebung wurde 2001 eine neue Version des MNI Atlas herausgegeben, bei dem 152 neue Probanden mit größerer Auflösung und verschiedenen Kontrasten (T1, T2 und PD) gemessen wurden (siehe Abbildung 2.5²). Hierbei wurden die Aufnahmen der Probanden linear auf das MNI305 registriert und bildeten die Grundlage für das MNI152 Gehirn. Die aktuellste Version des MNI-Raums ist das MNI152 sechster Generation, bei dem eine Kombination aus linearer und nicht-linearer Bildregistrierung verwendet wurde [76].

Aufbauend auf dem MNI152 wurde 2002 vom MNI der “Automated Anatomical Labeling” (AAL) Atlas veröffentlicht [175]. Dieser teilt, nach anatomischen Gesichtspunkten, jede Hirnhälfte in 45 Regionen. Der Atlas mit den resultierenden 90 Regionen wurde als Toolbox in *SPM* eingeführt und dient seit dem als Standard für die Ortsbeschreibung von Hirnaktivierungen (siehe Abbildung 2.6).

Um nun ein Gehirn vom “Subject-Space” in den Standard MNI-Raum zu “normalisieren” gibt es diverse Methoden, die in einem Übersichtsartikel verglichen wurden [99]. Der grundsätzliche Ansatz ist über die vorangegangene Segmentierung Landmarken im Subject-Space zu finden und diese dann auf das Standard-Hirn zu registrieren. In *FSL* [92] gibt es zwei Toolboxes die für die Registrierung verantwortlich sind: FLIRT und FNIRT wobei FLIRT einen linearen (9 Freiheitsgrade) und FNIRT einen nichtlinearen (ca. 30k Freiheitsgrade) Registrierungsansatz verfolgt.

In *SPM* wurde der “T1-Unified-Segmentation” Ansatz (nicht linear, ca. 1k Freiheitsgrade) vor kurzem durch den “Diffeomorphic Anatomical Registration using

²Quelle: <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>
abgerufen am 23.05.2016

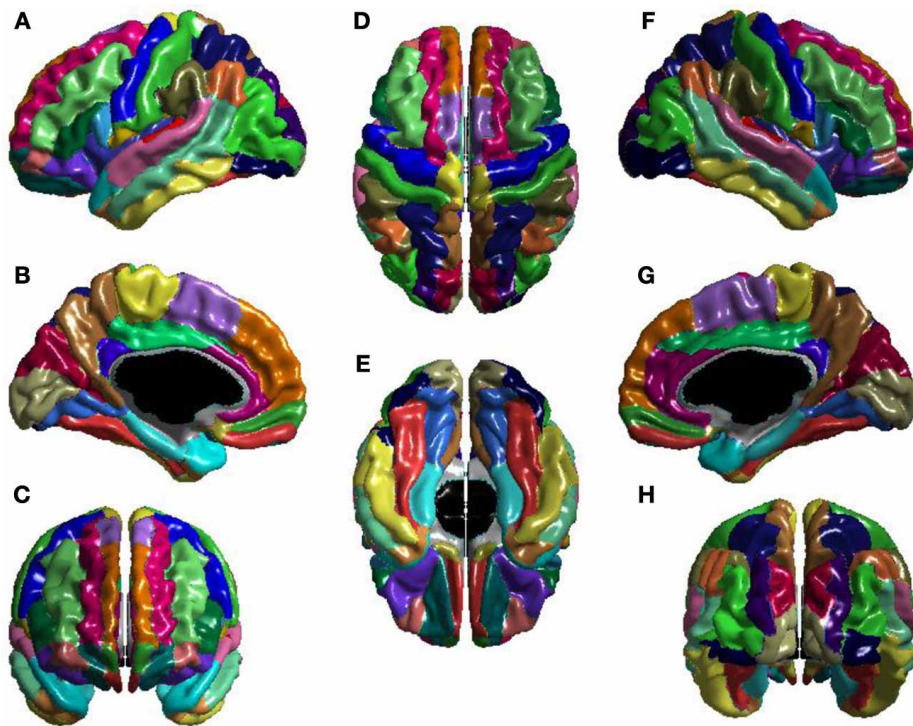


Abbildung 2.6. Die Ansichten des AAL Atlas: (A) lateral links, (B) medial links, (C) anterior, (D) superior, (E) inferior, (F) lateral rechts, (G) medial rechts, und (H) posterior. Jeder Region wurde zufällig eine Farbe zugewiesen, Regionen sind immer räumlich zusammenhängend [107, 175].

2.1. Vorverarbeitung von *rs-fMRI*-Daten

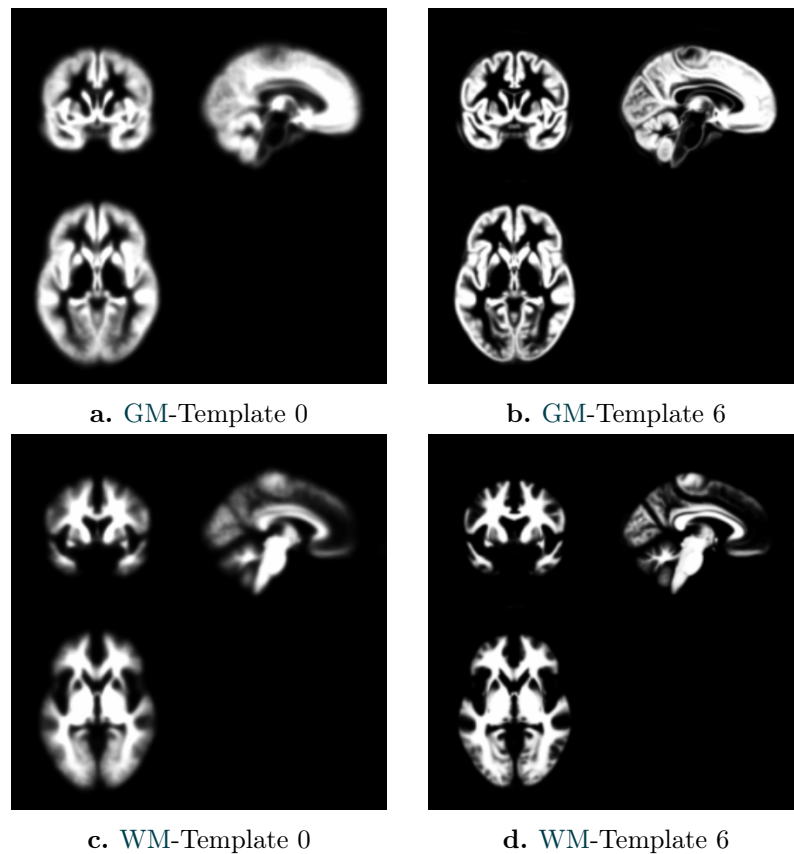


Abbildung 2.7. Gruppentemplates für GM und WM, zu Beginn (2.7a und 2.7c) und nach sechs Iterationen (2.7b und 2.7d) durch DARTEL. Es ist klar zu erkennen, dass die anfänglich noch recht diffusen und unscharfen Karten nach sechs Iterationen deutlich an schärfe und Genauigkeit gewonnen haben.

Exponentiated Lie algebra” (DARTEL) [3] Ansatz (nicht linear, ca. 6.4M Freiheitsgrade) ersetzt um die Berechnungen stabiler zu machen. Während meist nur die Segmentierung von GM, WM und CSF für die Normalisierung genutzt wird, nutzt DARTEL die zusätzlichen Gewebeklassen aus dem NewSegment Algorithmus. Insbesondere durch die Identifikation von Luft-Gewebekanten können Verzerrungen in fMRI Aufnahmen besser modelliert werden [4]. Darüber hinaus wird bei DARTEL für Gruppenanalysen der gesamte Datensatz zusammengefasst normalisiert, um eine noch bessere Korrespondenz der Probanden der Stichprobe untereinander zu erreichen. Abbildung 2.7 zeigt links (2.7a,2.7c) die Gruppenmittelung der GM und WM Segmentierung im ersten Schritt von DARTEL (mit sehr schwacher Regularisierung) und rechts (2.7b,2.7d) nach Abschluss des Algorithmus (mit starker Regularisierung). Es ist deutlich zu erkennen wie die anfänglich noch diffusen Regionen, durch die immer besser werdende Normalisierung, schärfer gezeichnet werden. Da sich im o.g. Übersichtsartikel DARTEL als einer der Besten im Feld herausgestellt hat und FNIRT überlegen ist, wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit hauptsächlich der DARTEL-Ansatz verwendet.

2.2. Überwachtes Lernen

Ein inhärentes Prinzip der Neurowissenschaft ist der Gruppenvergleich: es werden mit bildgebenden Verfahren Daten von unterschiedlichen (Patienten-) Gruppen aufgenommen und im Anschluss verglichen. Dies kann u.a. mittels statistischer und maschineller Lernmethoden geschehen. Bereits für aufgabenbasierte **fMRI**-Studien haben sich maschinelle Lernalgorithmen, insbesondere die **Support-Vektor-Maschine (SVM)**, als sehr aufschlussreich erwiesen [122]. Es wurden die **fMRI**-Aufnahmen eines Experimentes im Block-Design (16 Studenten sahen im Scanner drei unterschiedliche Kategorien von Bildern) mittels einer Support Vector Maschine analysiert. Die **SVM** extrahierte Hirnareale, die auf die unterschiedlichen Kategorien von gezeigten Bildern reagierten. Als Teil des “1000 Functional Connectomes”-Projekts [22] wurde mit dem ADHD-200 Klassifikationswettbewerb (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD bzw. Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom ADHS) das maschinelle Lernen als Methode für die Analyse von **rs-fMRI**-Daten weitgreifend eingeführt und auf die Möglichkeiten bezüglich der Analyse der Hirnfunktionen und Extraktion von Biomarkern aufmerksam gemacht [46]. Als Analogon zum 1000-Genome-Projekt wurde das 1000-funktionelle-Konnektome-Projekt ins Leben gerufen, um eine verständliche Kartierung des menschlichen funktionellen Konnektoms vorzunehmen. Dazu wurden im ersten Schritt **rs-fMRI**-Daten von 1414 Probanden zusammengetragen, die unabhängig in 35 internationalen Forschungseinrichtungen aufgenommen wurden. Diese Datenbank wird ständig mit neuen Datensätzen erweitert. Darauf aufbauend haben internationale Neurowissenschaftler, die sich mit ADHD beschäftigen, das ADHD-200 Konsortium gebildet. Ihr Bestreben ist es einen groß angelegten **rs-fMRI**-Datensatz mit dazugehörigen anatomischen und phänotypischen Daten von Kindern und Jugendlichen mit ADHD zusammenzutragen. Es wurden Daten von 776 Probanden im Alter von 7-21 Jahren (285 Patienten mit ADHD und 491 gesunde Kontrollprobanden) zusammen mit Diagnosestatus, ADHD-Symptomausprägungen, Alter, Geschlecht, Intelligenzquotient und lebenslangem Medikationsstatus veröffentlicht. Um Wissenschaftler aus sämtlichen Forschungsbereichen dazu zu bewegen, sich mit der Krankheit auseinanderzusetzen wurde ein Wettbewerb ins Leben gerufen. Die zwei Hauptziele waren zum einen die Entwicklung neuer Methoden um den individuellen Diagnosestatus anhand der zugehörigen intrinsischen funktionellen und strukturellen Architektur des Gehirns vorherzusagen. Zum anderen ist es das Ziel neue Techniken für die Identifizierung und Extraktion von ADHD-Biomarkern zu entwickeln. Den Teilnehmern des Wettbewerbs gelang es, Methoden zu entwickeln die eine Vorhersage ermöglichen, die signifikant über dem Zufallsniveau liegen und es konnten relevante Unterschiede in der anatomischen Hirnstruktur bzgl. ADHD gefunden werden. Im Anschluss an den Wettbewerb entwickelte sich eine Bewegung, in der maschinelles Lernen mit unzäh-

ligen Problemen und Fragestellungen der Neurowissenschaft konfrontiert worden ist. Eine gute Übersicht zu Maschinenlernverfahren, die auf fMRI-Daten eingesetzt werden, gibt [130]. Da maschinelle Lernsysteme allerdings sehr empfindlich auf Artefakte in den Daten reagieren und Ergebnisse daher nicht immer unbedingt auf den gesuchten Gruppenunterschied zurückzuführen sind, ist es unerlässlich, beim Einsatz dieser Methoden ständige Plausibilitätsüberprüfungen vorzunehmen. Im folgenden werden die Grundlagen der **SVMs** erklärt, um im Anschluss auf die Validierung von Klassifikationsergebnissen einzugehen.

Support Vector Klassifikation und Regression (SVM / SVR)

Der Fluch der Dimensionalität

Während in anderen Disziplinen versucht wird mit Hilfe von Kernel-Tricks Daten in einen höheren Dimensionsraum zu heben um eine bessere Klassentrennung zu erreichen, greift in den Neurowissenschaften fast immer der sog. Fluch der Dimensionalität. Es werden Daten in extrem hohen Dimensionen aufgenommen, so dass es unmöglich ist mehr Datenpunkte zu sammeln als es Dimensionen gibt. Bei einer Voxelauflösung von $2 \times 2 \times 2\text{mm}^3$ besteht ein Gehirn (graue Substanz, inkl. Kleinhirn) aus 185.405 Voxeln, wobei jeder dieser Voxel eine eigene Dimension aufspannt. Eine typische Stichprobengröße n in der Neurowissenschaft sind 20 bis 40 Probanden. Es ist zu erkennen, dass die Voxelanzahl um ein vielfaches größer ist als die Probandenzahl. Daraus kann abgeleitet werden, dass eine lineare Trennung beider Klassen immer möglich ist. Aus diesem Grund werden im folgenden Methoden höherer Ordnung nicht näher betrachtet. Statt dessen wird, zur Beschleunigung der Berechnungen, eine verlustfreie Dimensionsreduktion mittels einer Hauptkomponentenanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3), so dass nur Dimensionen mit einem Eigenwert größer Null betrachtet werden. Es verbleiben $n - 1$ Dimensionen und der Rechenaufwand für maschinelle Lernverfahren wird extrem verringert. Die Bezeichnung als Fluch ist darauf zurückzuführen, dass es zwar immer eine analytische (sogar lineare) Lösung für das Klassifikationsproblem gibt, die Aussagekraft des Ergebnisses jedoch aufwändig geprüft werden muss (siehe Validierung). Die in dieser Arbeit zusammengestellten Ergebnisse basieren auf Berechnungen mit der libSVM Toolbox [39]. In der libSVM ist eine Standardimplementierung der **C-SVM** vorhanden, als Erweiterung zur Trennung der Daten in zwei Klassen gibt es die **Support-Vektor-Regression (SVR)**, bei der die Probanden nicht in zwei Klassen aufgeteilt werden sondern jedem Probanden ein eigener Wert wie z.B. Alter oder andere kontinuierliche klinische Werte zugewiesen werden können. Die libSVM stellt eine Implementierung der ϵ -**SVR** zur Verfügung.

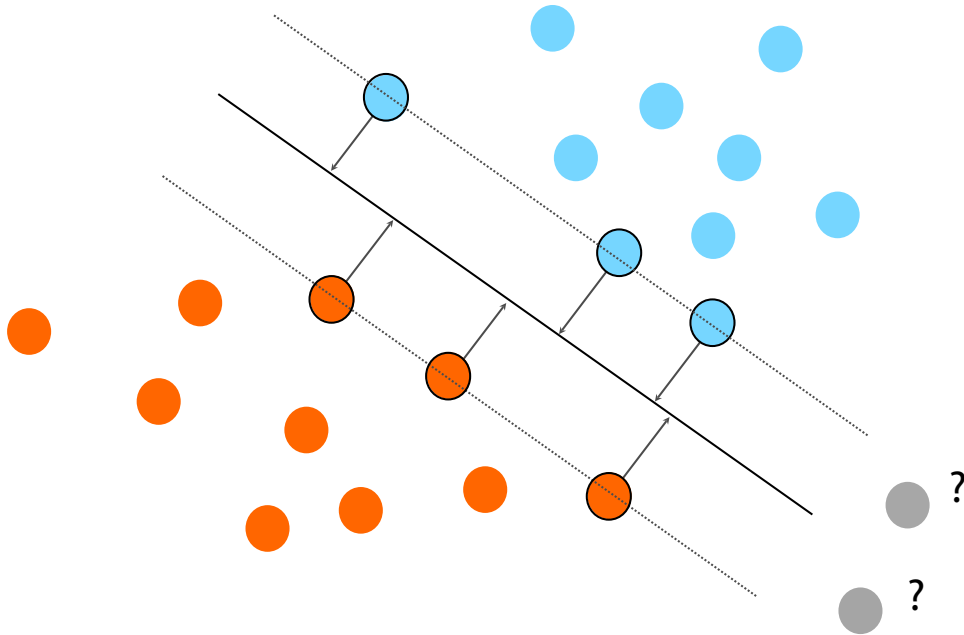


Abbildung 2.8. Klassifikationsproblem bei dem die Zugehörigkeit der grauen Punkte berechnet werden soll. Klasse eins und zwei sind auf die blauen und orangen Trainingspunkte verteilt. Die schwarz umrandeten Punkte stellen die Stützvektoren der *SVM* dar. Die *SVM* maximiert den minimalen Abstand zur Klassifikationsgeraden. Somit sind die schwarz umrandeten Punkte die Stützvektoren, die am dichtesten an der Klassifikationsgeraden liegen und bei denen der Abstand zur Klassifikationsgeraden maximiert wird.

C-Support Vector Klassifikation [25, 39, 47]

Das Klassifikationsproblem, dass durch die **SVM** gelöst werden soll, lässt sich als Optimierungsproblem darstellen. Gesucht ist die Klassifikationsgerade, die optimal, d.h. mit maximalem Abstand der Punkte die am dichtesten an der Klassifikationsgeraden liegen, die Daten in zwei Klassen aufteilt (siehe Abbildung 2.8). Gegeben ist der Feature-Vektor $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$ mit $i = 1, \dots, l$ und ein Zugehörigkeitsvektor $\vec{y} \in \mathbb{R}^l$, so dass $y_i \in 1, -1$ das folgende primäre Optimierungsproblem löst:

$$\begin{aligned} \min_{\vec{w}, b, \vec{\xi}} \quad & \frac{1}{2} \vec{w}^T \vec{w} + C \sum_{i=1}^l \xi_i \\ \text{unter der Bedingung} \quad & y_i (\vec{w}^T \Phi(\vec{x}_i) + b) \geq 1 - \xi_i, \\ & \xi_i \geq 0, i = 1, \dots, l \end{aligned}$$

wobei hier $\Phi(\vec{x}_i)$ eine Funktion ist, die $\vec{x}_i$ in einen höheren dimensional Raum heben kann und $C > 0$ der Regularisierungsparameter ist. Wegen der häufig hohen Dimension des Vektors $\vec{w}$ stellt sich das folgende duale Problem:

$$\begin{aligned} \min_{\vec{\alpha}} \quad & \frac{1}{2} \vec{\alpha}^T Q \vec{\alpha} - \vec{e}^T \vec{\alpha} \\ \text{unter der Bedingung} \quad & \vec{y}^T \vec{\alpha} = 0 \\ & 0 \leq \alpha_i \leq C, i = 1, \dots, l \end{aligned}$$

wobei $\vec{e} = [1, \dots, 1]^T$ der Einheitsvektor und Q eine positiv semidefinite $l \times l$ Matrix mit $Q_{ij} \equiv y_i y_j K(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$ und der Kernelfunktion $K(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \equiv \Phi(\vec{x}_i)^T \Phi(\vec{x}_j)$ ist. Wurde dieses Problem gelöst ergibt sich das optimale $\vec{w}$ durch:

$$\vec{w} = \sum_{i=1}^l y_i \alpha_i \Phi(\vec{x}_i)$$

mit der Entscheidungsfunktion

$$\text{sgn}(\vec{w}^T \Phi(\vec{x}) + b) = \text{sgn} \left(\sum_{i=1}^l y_i \alpha_i K(\vec{x}_i, \vec{x}) + b \right).$$

Die libSVM speichert nun im Vorhersagemodell $y_i \alpha_i \forall i$, b , Klassennamen, Supportvektoren und weitere Informationen wie Kernelparameter für die Klassifikation.

2.2. Überwachtes Lernen

ϵ -Support Vector Regression [39, 178]

Das Zweiklassen Problem der SVM wird nun mit der SVR für Regressionsprobleme erweitert. Gegeben ist eine Menge von Trainingspunkten $(\vec{x}_1, z_1), \dots, (\vec{x}_l, z_l)$, wobei $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$ wieder ein Feature-Vektor und $z_i \in \mathbb{R}^1$ die Zielausgabe (bzw. der Regressionswert) ist. Mit den gegebenen Parametern $C > 0$ und $\epsilon > 0$ ergibt sich die Standardform der Support-Vektor Regression:

$$\begin{aligned} \min_{\vec{w}, b, \vec{\xi}, \vec{\xi}^*} \quad & \frac{1}{2} \vec{w}^T \vec{w} + C \sum_{i=1}^l \vec{\xi}_i + C \sum_{i=1}^l \vec{\xi}_i^* \\ \text{unter der Bedingung} \quad & \vec{w}^T \Phi(\vec{x}_i) + b - z_i \leq \epsilon + \vec{\xi}_i, \\ & z_i - \vec{w}^T \Phi(\vec{x}_i) - b \leq \epsilon + \vec{\xi}_i^*, \\ & \vec{\xi}_i, \vec{\xi}_i^* \geq 0, i = 1, \dots, l \end{aligned}$$

Hierdurch stellt sich das duale Problem:

$$\begin{aligned} \min_{\vec{\alpha}, \vec{\alpha}^*} \quad & \frac{1}{2} (\vec{\alpha} - \vec{\alpha}^*)^T Q (\vec{\alpha} - \vec{\alpha}^*) + \epsilon \sum_{i=1}^l (\alpha_i + \alpha_i^*) + \sum_{i=1}^l z_i (\alpha_i - \alpha_i^*) \\ \text{unter der Bed.} \quad & \vec{e}^T (\vec{\alpha} - \vec{\alpha}^*) = 0 \\ & 0 \leq \alpha_i, \alpha_i^* \leq C, i = 1, \dots, l \end{aligned}$$

mit $Q_{ij} = K(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \equiv \Phi(\vec{x}_i)^T \Phi(\vec{x}_j)$. Nach der Lösung dieses Problems ist die Approximationsfunktion gegeben durch:

$$\sum_{i=1}^l (-\alpha_i + \alpha_i^*) K(\vec{x}_i, \vec{x}) + b$$

Im Modell der libSVM wird entsprechend $\alpha^* - \alpha$ ausgegeben.

Validierung von Klassifikationsergebnissen

Um nun die Güte eines Klassifizierers zu bestimmen gibt es unterschiedliche Möglichkeiten [75, 103, 130, 173]. Die wohl gängigste Methode in den Neurowissenschaften ist die "Leave-One-Out"-Kreuzvalidierung [75, 130]. Aufgrund der geringen Probandenzahl von ca. 30 ist es hier nicht möglich den Datensatz zur Validierung zu teilen, daher wird bei der "Leave-One-Out"-Methode immer ein Proband als Testproband ausgelassen und der Klassifizierer mit den restlichen Probanden trainiert. Im Anschluss wird dann getestet zu welcher Klasse der ausgelassene Proband gehört. Diese Prozedur wird so lange wiederholt bis jeder Proband einmal

ausgelassen wurde und es für jeden Probanden ein Klassifikationsergebnis gibt. Hieraus können nun die Werte für die Richtig-Positiv-Rate, bzw. Sensitivität (RP), Richtig-Negativ-Rate, bzw. Spezifität (RN), Falsch-Positiv-Rate (FP) und Falsch-Negativ-Rate (FN) abgelesen werden. Zusammenfassend gibt die Genauigkeit bzw. “Accuracy”

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{Anzahl der richtig vorhergesagten Probanden}}{\text{Anzahl aller Probanden}} \times 100\%$$

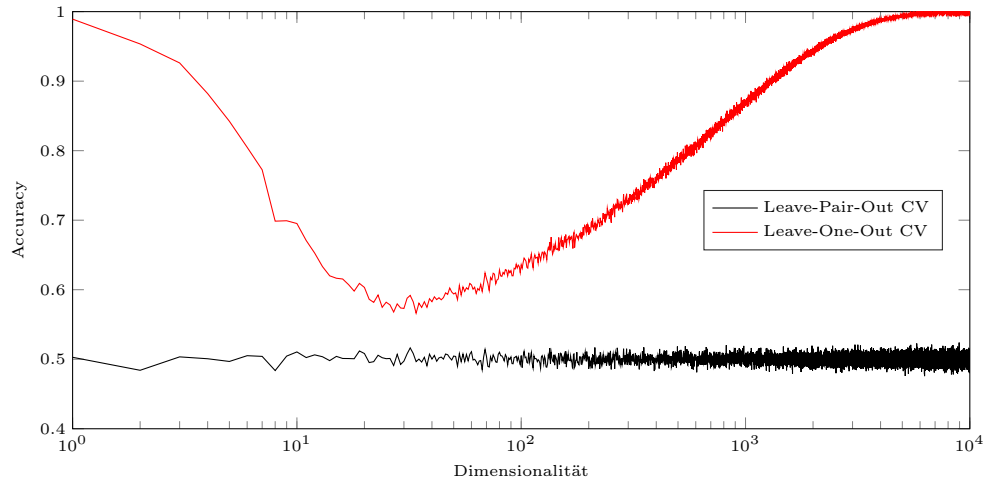
Aufschluss über die Güte des Klassifizierers. Wichtig für die Accuracy ist es, dass beide Klassen die gleiche Größe haben, da es für unterschiedlich große Klassen zu einer Verschiebung im Wertebereich kommt. Um diesen Missstand auszugleichen wurde der Korrelationskoeffizient nach Matthews, bzw. Matthews-Correlation-Coefficient (MCC) eingeführt:

$$MCC = \frac{RP \times RN - FP \times FN}{\sqrt{(RP + FP)(RP + FN)(RN + FP)(RN + FN)}}$$

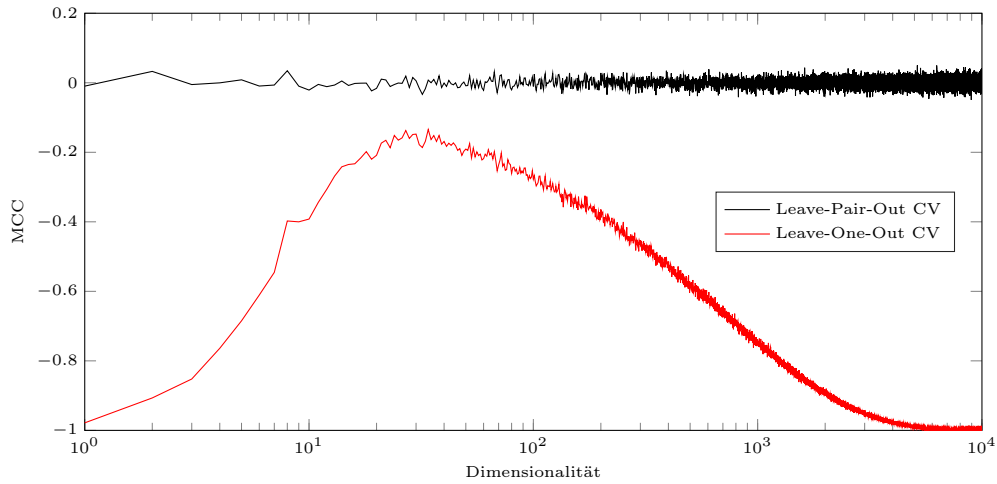
Der MCC ist ein balancierter Korrelationskoeffizient zwischen der echten und der vorhergesagten Klassenzugehörigkeit und hat sich als sehr robustes Maß für die Bewertung binärer Klassifizierer herausgestellt [9]. Der Wertebereich reicht von -1 bis +1 wobei $MCC = +1$ eine ideale, $MCC = 0$ eine nicht vom Zufall zu unterscheidende und $MCC = -1$ eine völlig gegenteilige Vorhersage bedeutet.

Darüber hinaus musste festgestellt werden, dass sich binäre Klassifizierer (insb. die SVM) für das hier vorliegende Szenario von wenigen Datenpunkten in sehr hohen Dimensionen anders verhalten als in niedrigen Dimensionen. Der von Klement et al. untersuchte Gruppengrößenbias hat einen sehr starken Effekt dahin gehend, dass der Klassifizierer immer bevorzugt die von der Anzahl her größere Klasse wählt [102]. Bei gleichgroßen Klassen kommt es daher bei einer Leave-One-Out Kreuzvalidierung in jedem Schritt dazu, dass die Klasse des ausgelassenen Probanden um eins kleiner ist als die Vergleichsklasse. Der Klassifikator weist demzufolge dem ausgelassenen Probanden aufgrund des Gruppengrößenbias die gegenteilige Gruppenzugehörigkeit zu und der MCC strebt gegen -1. Um dieses Verhalten zu untersuchen wurde der Effekt auf Zufallsdaten reproduziert (rote Kurve in Abbildung 2.9). Eine Strategie, die dieses Problem umgeht, ist eine “Leave-Pair-Out” Kreuzvalidierungsstrategie: hierbei wird anstelle eines einzelnen Probandendatensatzes immer ein Probandendatensatzpaar ausgelassen, jeweils eins aus jeder Klasse. Somit ist in jedem einzelnen Kreuzvalidierungsschritt sichergestellt, dass beide Klassen gleich groß bleiben. Zur Gegenüberstellung wurde diese Kreuzvalidierungsstrategie in Abbildung 2.9 (schwarze Kurve) ebenfalls auf Zufallsdaten simuliert. Es ist klar zu erkennen, dass mit der Leave-Pair-Out Strategie auch für sehr hochdimensionale Daten das Zufallsniveau des MCC bei 0 verbleibt und nicht gegen -1 strebt.

2.2. Überwachtes Lernen



a. Accuracy Kreuzvalidierungsvergleich



b. MCC Kreuzvalidierungsvergleich

Abbildung 2.9. Simulation einer **SVM** Klassifikation bei ansteigender Dimensionalität und fester Gruppengröße von $n = 10$. In 2.9a ist zu erkennen, dass die Accuracy für normalverteilte Daten mit zufälliger Zugehörigkeit, bei steigender Dimension und regulärer Leave-One-Out Kreuzvalidierung gegen 1 strebt (rote Kurve). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Leave-Pair-Out Kreuzvalidierung (schwarze Kurve), bei der trotz steigender Dimensionalität die Accuracy auf dem Zufallsniveau 0.5 bleibt. Ähnliches gilt für den **MCC** in 2.9b: für sehr hohe Dimensionen konvergiert eine Leave-One-Out CV gegen -1, während der **MCC** bei einer Leave-Pair-Out CV und steigender Dimensionalität wie gewünscht auf dem Zufallsniveau 0 bleibt.

Nachdem nun mit dem **MCC** und der Leave-Pair-Out Kreuzvalidierung eine robuste Bewertung von Klassifikationsergebnissen in hohen Dimensionen mit wenigen Datenpunkten möglich ist, verbleibt zu zeigen ob die erreichte Klassifikationsgüte signifikant vom Zufallergebnis zu unterscheiden ist. Durch die speziellen Verteilungseigenschaften der Daten kann hier kein Standardabgleich mit einer Normalverteilung geschehen. Selbst wenn der Mittelwert dieser Verteilung bei 0 sichergestellt ist, sind darüber hinaus gehende Verteilungseigenschaften nicht eindeutig bestimmbar. Es führt daher, trotz des immensen Rechenaufwands, kein Weg an so genannten Permutationstests vorbei [75]. Hierbei wird mittels zufälliger Klassenzuweisung die empirische kumulative Zufallsverteilung approximiert. Golland et al. empfehlen mindestens 10.000 Zufallsziehungen um eine valide Verteilungsapproximation zu erhalten.

Es ergibt sich folgendes Iterationsschema um ein Klassifikationsergebnis zu validieren:

- a) Führe die Leave-Pair-Out Kreuzvalidierung mit den echten Klassenzuweisungen durch und berechne den entsprechenden **MCC** (MCC_{CV}).
- b) Berechne die zugehörige empirische kumulative Verteilung, durch Wiederholung von Schritt a) mit mind. 10.000 zufälligen Klassenzuweisungen (MCC_{DIST}).
- c) Berechne den zugehörigen p-Wert:

$$p = \frac{\# (\text{Permutationen mit } MCC_{DIST} \leq MCC_{CV})}{\# (\text{alle Permutationen})}$$

Wobei $\#$ dem Operator für die "Anzahl" und p die empirische Wahrscheinlichkeit beschreibt.

- d) Für den Fall von multiplen statistischen Tests muss eine Korrektur hierfür erfolgen (z.B. eine Bonferroni-Korrektur).

Darüber hinaus können sog. Bootstrap-Verfahren eingesetzt werden um eine Abschätzung der Streuung der Klassifikationsergebnisse zu erhalten [2]. Hierfür wird der erste Schritt des Iterationsschemas mehrfach auf zufällig gewählten Teildatensätzen ausgeführt und eine Statistik über die Streuung der Klassifikationsgüte erhoben [2]. Siehe dazu auch [8, 103, 173]

2.3. Unüberwachtes Lernen

Im vorigen Abschnitt wurde versucht Anhand von externen Informationen, wie Alter oder Geschlecht, bzw. Klasseneinteilungen, wie krank oder gesund, Strukturen in den *rs-fMRI*-Daten zu finden. Im folgenden untersuchen wir nun ohne externe Zusatzinformationen inhärente Strukturen der *rs-fMRI*-Daten.

Im Bereich des unüberwachten Lernens gibt es diverse Ansätze und Algorithmen, um Strukturen in unkategorisierten Daten zu finden. Neben Clusteranalyse-Algorithmen wie z. B. dem k-means [97] oder dem hierarchischen Clustering [71] haben sich Methoden wie die *Principal Component Analysis* [117] (*PCA*), auch Hauptkomponentenanalyse bzw. diskrete Karhunen-Loève-Transformation genannt, die nicht-negative Matrixfaktorisierung [59], sowie insbesondere die *Independent Component Analysis* (*ICA*) [87] für die *rs-fMRI*-Analyse etabliert. Allen voran ist für die *ICA* auf *rs-fMRI*-Daten, die Softwaresuite *FSL*³ zu nennen [92]. Alternative Softwaresuiten sind zudem die auf Matlab basierende *GIFT*⁴-Toolbox [34, 136], oder das kommerzielle *BrainVoyager*⁵ [73]. Allen gemein ist, dass sie die *rs-fMRI*-Daten in räumlich statistisch unabhängige Komponenten zerlegen. Sie unterscheiden sich jedoch etwas in der Berechnung dieser Komponenten und insbesondere in den darauf aufbauenden Gruppenanalysemethoden. Aufgrund der hohen Verbreitung und Akzeptanz der Unabhängigkeitsanalyse in der *rs-fMRI*-Analyse wird im folgenden zunächst das Prinzip der *ICA* [87, 88, 117] in Bezug auf *rs-fMRI*-Daten beschrieben. Im Anschluss wird der Ansatz der probabilistischen *ICA* aus *FSL* vertieft [13, 14, 119]. Eine ausführliche und umfassende Betrachtung der *ICA* ist in [87] zu finden.

Unabhängigkeitsanalyse

Die *ICA* kann als Erweiterung zur *PCA* und Faktorenanalyseverfahren betrachtet werden [87]. Dabei unterscheidet sich die *ICA* von anderen Faktorenanalyseverfahren darin, dass die berechneten Komponenten *statistisch unabhängig* und *nicht-gauß* sein sollen [87]. Hier ist zu erwähnen, dass die Forderung von statistischer Unabhängigkeit eine viel stärkere ist, als die Forderung von Unkorreliertheit (wie es bei der *PCA* der Fall ist) [87]. Sie wurde in den frühen 1980er Jahren für das Modellieren von Neuronalen Netzen eingeführt und ist somit eine relativ neue Technik [87]. Mitte der 1990er Jahre stellten dann diverse Forschergruppen effiziente Algorithmen zur Berechnung der unabhängigen Komponenten vor, die seither erfolgreich im Bereich

³<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>, abgerufen 24.02.2016

⁴<http://mialab.mrn.org/software/gift/index.html>, abgerufen 24.02.2016

⁵<http://www.brainvoyager.com/products/brainvoyager.html>, abgerufen 24.02.2016

der “Blind Source Separation” eingesetzt werden [87]. Bei der blinden Quellentrennung, liegt eine Mischung von Signalen vor, die möglichst gut getrennt werden soll. Das Standardbeispiel hierfür ist das “Cocktail Party Problem”: Man stelle sich eine gut besuchte Party vor, bei der sich viele Menschen gleichzeitig unterhalten. Das Problem, dass nun gelöst werden muss, ist seinem Gegenüber in der Konversation zu folgen und dabei die irrelevanten Konversationen der nebenstehenden Partygäste, sowie Musik und Hintergrundgeräusche auszublenden. Abhängig u. a. vom Alkoholpegel ist dies für das menschliche Gehirn eine mehr oder weniger einfache Aufgabe. Eine Lösung mittels digitaler Signalverarbeitung ist etwas schwieriger zu finden. Mit der ICA lässt sich dieses Problem jedoch lösen, wenn wir davon ausgehen, dass es keine Zeitverzögerungen und Echos im Signal gibt [117].

Betrachten wir die Analyse der rs-fMRI-Daten, haben wir ein sehr ähnliches Problem: Die aufgenommenen Daten sind eine Mischung aus Signalen unterschiedlichen neuronalen Ursprungs, sowie technisch und physiologisch bedingten Störsignalen. Es ist bei fMRI-Daten allerdings möglich, die Unabhängigkeitsanalyse entlang der zeitlichen (temporal ICA (tICA)), aber auch entlang der räumlichen (spatial ICA (sICA)) Dimension durchzuführen [34]. Für die tICA werden, ähnlich zum Cocktail-Party-Problem, zeitlich unabhängige Signale gesucht, während für die sICA räumlich unabhängige Hirnregionen, mit kohärenten Zeitverläufen gesucht werden [34]. Es hat sich gezeigt, dass (wenn auch konzeptuell ein großer Unterschied besteht) die Forderung der Unabhängigkeit entlang der räumlichen Dimension der Daten vielfach stabilere Ergebnisse liefert als die Forderung der Unabhängigkeit entlang der zeitlichen Dimension [23, 35, 129], siehe auch Kapitel 5.1. Daher wird, beim betrachten von rs-fMRI-Daten, hauptsächlich die sICA eingesetzt und soll im Folgenden näher betrachtet werden.

Als weitere Voraussetzung für die Quellsignale der ICA wird die statistische Unabhängigkeit und Nichtgaußheit der Quellsignale gefordert [87]. Selbst wenn eine einzelne gaußverteilte Quelle im Modell kein großes Problem darstellt, ist es im Falle mehrerer gaußverteilter Quellen nicht mehr möglich eine Quellentrennung mittels ICA vorzunehmen. In Bezug auf fMRI-Daten wurde in vielen Studien gezeigt, dass diese regulär nicht Gaußverteilt sind [34]. Das gesuchte neuronale Signal, bei fMRI Studien, ist meist fokal und hat räumlich eine sub-Gaußverteilung [34]. Allerdings gibt es Artefakt-Signale innerhalb des fMRI-Signals, die potentiell eher einer super-Gaußverteilung folgen [34]. Viele Aspekte des fMRI-Signals sind also bekannt und können in das ICA-Modell mit aufgenommen werden, um so für stabile Ergebnisse zu sorgen [34]. Darüber hinaus geht man in der Neurowissenschaft zudem davon aus, dass Hirnnetzwerke unabhängig voneinander agieren (mehr dazu in [162] und Kapitel 5.1 ff.). Die Voraussetzungen für eine ICA auf rs-fMRI-Daten sind somit hinreichend erfüllt, so dass im folgenden einzelne Berechnungsschritte genauer betrachtet werden.

2.3. Unüberwachtes Lernen

Die **sICA** findet also eine Mischmatrix A und eine Matrix $s = (\vec{s}_1, \vec{s}_2, \dots, \vec{s}_n)^\top$ mit den Ursprungssignalen $\vec{s}_i$ aus der Modellannahme:

$$x = As$$

Wobei die Matrix $x = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n)^\top$ den **rs-fMRI**-Aufnahmen für jeden Voxel $\vec{x}_i$ entspricht. Im Gegensatz zum Cocktail Party Problem, bei dem zeitlich unabhängige Komponenten gesucht werden, sind in diesem Zusammenhang die Ursprungssignale $\vec{s}_i$ räumlich statistisch unabhängige Voxelpopulationen, sie werden daher auch als räumliche Karten bezeichnet. Die Mischmatrix A enthält die entsprechenden Ursprungskoeffizienten über die Zeit, die auch als Zeitverlauf der räumlichen Karten bezeichnet werden.

Betrachtet man die Modellannahme genauer, werden zwei Nachteile der **ICA** ersichtlich [87]: Es ist zum einen nicht möglich Varianzen der unabhängigen Komponenten wiederherzustellen. Da A und s unbekannt sind, kann ein skalarer Multiplikator α_i in einer der Quellen $\vec{s}_i$ durch das Teilen der entsprechenden Spalte a_i der Matrix A durch α_i gekürzt werden. Allgemein wird daher häufig für jedes Signal die Varianz auf $E\{\vec{s}_i^2\} = 1$ fixiert. Es verbleibt die Mehrdeutigkeit des Vorzeichens, da eine Multiplikation einer Komponente mit -1 das Modell nicht verändert. Zum anderen kann die Reihenfolge der unabhängigen Komponenten nicht wieder hergestellt werden: Setzt man eine Permutationsmatrix P und ihre Inverse in die Modellannahme ein, ergibt sich: $x = AP^{-1}Ps$. Die Elemente von Ps sind die originalen unabhängigen Variablen $\vec{s}_i$ allerdings in einer anderen Reihenfolge. Die Matrix AP^{-1} ist dementsprechend lediglich eine andere unbekannte Matrix, die das **ICA**-Problem löst. Allgemein betrachtet fallen diese Nachteile jedoch in den meisten Anwendungen der **ICA** kaum ins Gewicht [87], müssen aber bei der Interpretation von Ergebnissen beachtet werden.

Vorbereitung der Daten für die ICA

Um die **ICA** durchzuführen bedarf es zwei vorbereitender Schritte, diese sind nicht zwingend notwendig, vereinfachen jedoch den folgenden Rechenaufwand [87]. Der erste Schritt ist die Zentrierung von x (Abbildung 2.10b). In dem der Mittelwert $m = E\{x\}$ von x abgezogen wird, ist x zentriert und somit mittelwertbefreit.

Der nächste Schritt ist eine Whitening-Transformation (Abbildung 2.10c) bei der die Koeffizienten unkorreliert und eine Varianz von 1 besitzen sollen [87] (vgl. **PCA**). Dazu wird eine lineare Transformation von x durchgeführt, um ein neues, weißes, $\tilde{x}$ zu erhalten, so dass die Kovarianzmatrix von $\tilde{x}$ der Einheitsmatrix entspricht:

$$E\{\tilde{x}\tilde{x}^\top\} = I$$

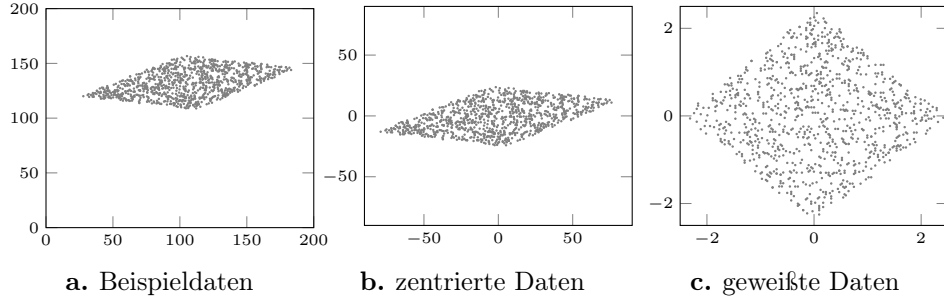


Abbildung 2.10. Vorbereitung der Daten für die ICA

Dies kann mittels einer Eigenwertzerlegung der Kovarianzmatrix $E\{xx^\top\} = EDE^\top$ geschehen, wobei E die orthogonale Matrix der Eigenvektoren von $E\{xx^\top\}$ und D die Diagonalmatrix ihrer Eigenwerte, also $D = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$ ist. $E\{xx^\top\}$ kann direkt aus x berechnet werden und

$$\tilde{x} = ED^{-\frac{1}{2}}E^\top x$$

beschreibt somit die Whitening-Transformation. Hierbei wird $D^{-\frac{1}{2}}$ für alle n komponentenweise berechnet: $D^{-\frac{1}{2}} = \text{diag}(\frac{1}{\sqrt{\lambda_1}}, \dots, \frac{1}{\sqrt{\lambda_n}})$. Bezogen auf das ICA-Modell überführt das Weißen der Daten also die Mischmatrix A in die Matrix $\tilde{A}$, wobei

$$\tilde{x} = ED^{-\frac{1}{2}}E^\top As = \tilde{A}s$$

mit dem Vorteil dass die neue Mischmatrix $\tilde{A}$ orthogonal ist, denn

$$E\{\tilde{x}\tilde{x}^\top\} = \tilde{A}E\{ss^\top\}\tilde{A}^\top = \tilde{A}\tilde{A}^\top = I$$

Hier wird klar, dass das Weißen die Anzahl der zu berechnenden Parameter deutlich reduziert, denn anstelle von n^2 Parametern der originalen Matrix A muss nur die orthogonale Matrix $\tilde{A}$ berechnet werden. Eine orthogonale Matrix besitzt $\frac{n(n-1)}{2}$ Freiheitsgrade [87]. Im zweidimensionalen, z.B., wird eine orthogonale Transformation nur durch einen einzelnen Winkelparameter bestimmt. In größeren Dimensionen besitzt eine orthogonale Matrix nur ungefähr die Hälfte der Freiheitsgrade einer zufälligen Matrix [87]. Somit löst das Weißen der Daten bereits einen erheblichen Teil der ICA und als einfacher Vorverarbeitungsschritt reduziert er den Rechenaufwand des Problems immens. Weiterhin ist es denkbar in diesem Schritt auch die Dimension der Daten zu reduzieren indem wir nur die Eigenwerte λ_j von $E\{xx^\top\}$ betrachten, die eine gewisse Mindestgröße aufweisen und diejenigen, die nahe Null sind, zu verwerfen. Auf diese Weise können Effekte von Rauschen in den Daten minimiert und die Gefahr des “Überlernens” der ICA reduziert werden [88]. Ein

2.3. Unüberwachtes Lernen

weiterer Aspekt, der für die rs-fMRI-Daten in diesem Zusammenhang wichtig wird, ist dass es grundsätzlich für P Datenpunkte in d Dimensionen nur $\min(p-1, d-1)$ Eigenwerte gibt, die größer als Null sind und so die Daten verlustfrei komprimiert werden können. Dies ist z.B. häufig der Fall, wenn man die Dimension der Voxel mit der Dimension der Probanden vergleicht. Im weiteren Verlauf wird angenommen, dass die rs-fMRI-Daten zentriert und geweißt wurden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Tildennotation für $\tilde{A}$ bzw. $\tilde{s}$ gesetzt und an deren Stelle A bzw. s gesetzt.

Finden der unabhängigen Komponenten

Im Anschluss an das Whitening haben wir nun eine orthogonale Basis mit de-korrelierten Hauptachsen, allerdings bedeutet Dekorreliertheit nicht automatisch statistisch unabhängig. Der Schlüssel zur statistischen Unabhängigkeit liegt in der Nicht-Gaußheit: der Zentrale Grenzwertsatz, ein Ergebnis der Wahrscheinlichkeitstheorie sagt aus, dass sich die Verteilung der Summe von Zufallsvariablen immer stärker einer Gaußverteilung annähert als die Verteilungen der einzelnen Zufallsvariablen für sich [87, 117].

Um nun die unabhängigen Komponenten zu berechnen betrachten wir y als eine lineare Kombination aus s_i und den Gewichten aus z_i :

$$y = w^\top x = w^\top A s = z^\top s.$$

Da die Summe aus zwei unabhängigen Zufallsvariablen immer stärker gaußverteilt ist als die Verteilungen der einzelnen Zufallsvariablen, ist $z^\top s$ stärker gaußverteilt als jedes einzelne s_i und wird weniger gaußverteilt wenn es sich einem der s_i annähert. In diesem Fall ist eines der z_i in z ungleich Null (wir nehmen hier o.B.d.A. an, dass die s_i die gleichen Verteilungen haben). Wir können nun den Vektor w als einen Vektor betrachten, der die Nicht-Gaußheit von $w^\top x$ maximiert. Dieser Vektor hat dann im transformierten Koordinatensystem ein entsprechendes z , dass nur eine Nicht-Null-Komponente enthält. Das bedeutet, dass $w^\top x = z^\top s$ einer der unabhängigen Komponenten entspricht.

Zusammenfassend gibt uns also die Maximierung der Nicht-Gaußheit von $w^\top x$ die unabhängigen Komponenten.

Geometrisch betrachtet, dreht die ICA die Daten in Richtung maximaler Nicht-Gaußheit. Dies ist in den Abbildungen 2.11 und 2.12 veranschaulicht: Die Daten entlang der Achsen der orthogonalen Basis aus der PCA nähern sich einer Gaußverteilung (Abbildung 2.11). Werden diese Daten nun gedreht, mit dem Ziel die

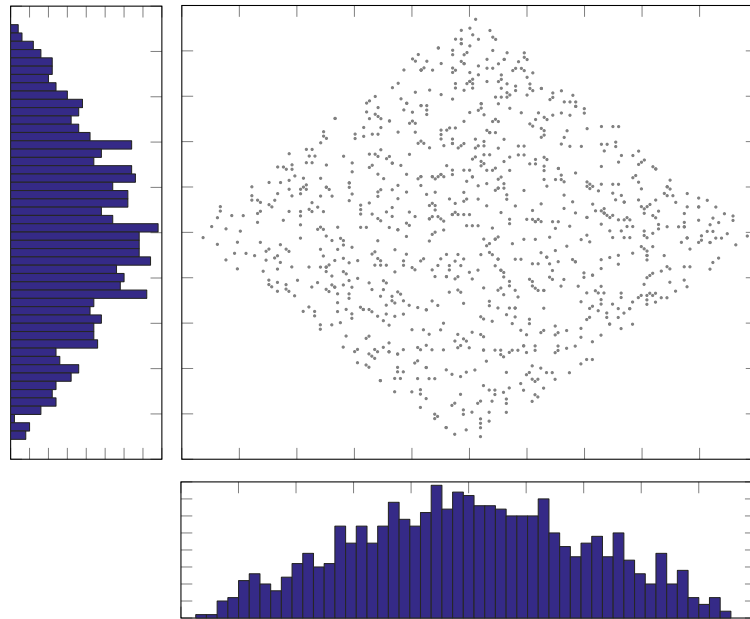


Abbildung 2.11. Histogramme entlang der beiden Dimensionen der geweißten Beispieldaten aus Abbildung 2.10

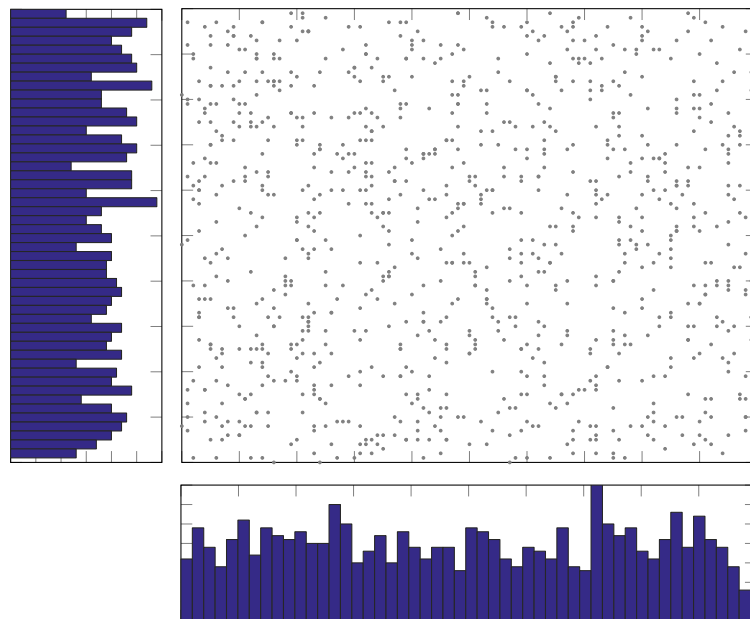


Abbildung 2.12. Drehung der geweißten Beispieldaten in Richtung maximaler Nicht-Gaußheit.

2.3. Unüberwachtes Lernen

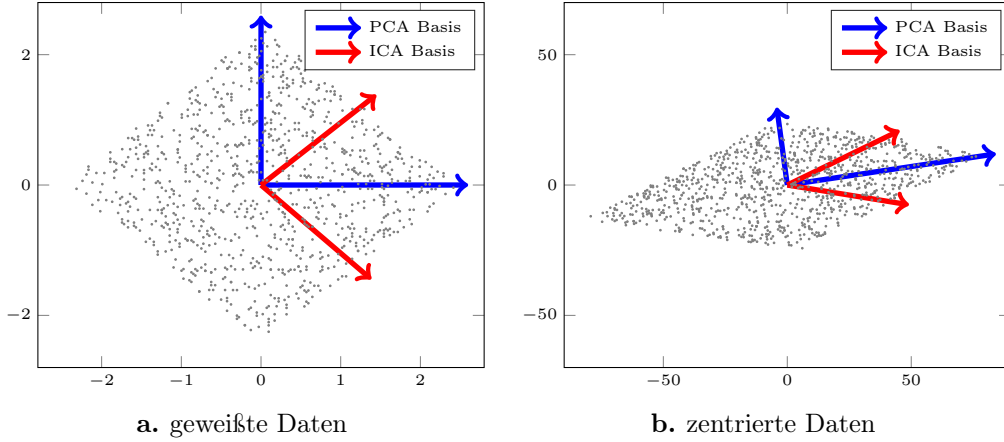


Abbildung 2.13. Beispieldaten aus Abbildung 2.10 mit eingezeichneten Basen aus PCA und ICA, in 2.13a auf den geweißten Daten und in 2.13b rücktransformiert auf die mittelwertbefreiten Originaldaten.

Verteilungen der einzelnen Dimensionen maximal Nicht-Gauß zu machen, konvergiert die Operation entsprechend Abbildung 2.12. Abbildung 2.13a zeigt dann das Endergebnis, in dem die *orthogonalen* Achsen der Hauptkomponentenanalyse und die *statistisch unabhängigen* Achsen aus der Unabhängigkeitsanalyse in die geweißten Ausgangsdaten aus Abbildung 2.10 eingezeichnet wurden. Entsprechend zeigt Abbildung 2.13b die Basen nach der Rücktransformation auf die zentrierten Originaldaten.

Maße für Nicht-Gaußheit

Die Kernoperation zur Zerlegung in unabhängige Komponenten ist die Maximierung der Nicht-Gaußheit. Um diese einer Zufallsvariable y zu messen gibt es unterschiedliche Maße, von denen im Folgenden einige vorgestellt werden [88]. Zur Vereinfachung gehen wir davon aus, dass y geweißt ist.

Kurtose

Die Kurtose ist ein klassisches Maß, das auf der Berechnung des vierten statistischen Moments $E\{y^4\}$ beruht.

$$\text{kurt}(y) = E\{y^4\} - 3(E\{y^2\})^2$$

Entspricht die Verteilung von y einer Gaußverteilung ist $E\{y^4\} = 3(E\{y^2\})^2$. Somit ist die Kurtose für eine gaußverteilte Zufallsvariable gleich Null. Ist die Kurtose

positiv (Super-Gauß) nähert sich y einer Gleichverteilung, ist sie negativ (Sub-Gauß) nähert sich y einer Laplace-Verteilung. Die Suche nach einem geeignetem w kann nun durch die Maximierung von $|\text{kurt}(y)|$ geschehen. Ein Nachteil der Kurtose ist, dass sie durch Ausreißer und Randpunkte stark beeinflusst wird. Zudem ist die Berechnung von robusten Ergebnissen schwierig wenn nur wenig Datenpunkte zur Verfügung stehen.

Negentropy

Die von Shannon in den 1940er Jahren begründete Informationstheorie [155] beschäftigt sich im Kern mit der (differentiellen) Entropie. Diese sagt etwas über den Informationsgehalt einer Zufallsvariablen aus: Um so „zufälliger“, bzw. unvorhersagbarer, diese ist, desto höher ist ihre Entropie. Die Entropie H für eine diskrete Zufallsvariable Y ist definiert als [87, 88]:

$$H(y) = - \sum_i P(Y = a_i) \log P(Y = a_i)$$

wobei a_i alle möglichen Elemente aus Y sind. Erweitert auf kontinuierliche Zufallsvariablen ergibt sich die differentielle Entropie eines Zufallsvektors y mit der Dichtefunktion $f(y)$:

$$H(y) = - \int f(y) \log f(y) dy.$$

Ein weiteres Ergebnis der Informationstheorie ist, dass von allen Zufallsvariablen mit gleicher Varianz eine gaußverteilte Zufallsvariable die größte Entropie besitzt [87, 88]. Um nun die Entropie als Maß für die Nicht-Gaußheit zu adaptieren wird die Negentropie J wie folgt definiert:

$$J(y) = H(y_{\text{Gauß}}) - H(y)$$

wobei $y_{\text{Gauß}}$ eine gaußverteilte Zufallsvariable mit der gleichen Kovarianzmatrix wie y ist. J ist Null wenn y eine gaußverteilte Zufallsvariable ist und immer nicht-negativ. Für diese Definition der Negentropie muss jeweils die entsprechende Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion H berechnet werden. Dies ist technisch leider schwer zu bewältigen. Aus diesem Grund haben sich, in Bezug auf die ICA, zwei Approximationen anhand einer nicht-quadratischen Funktion G etabliert [88]:

$$J(y) \propto [E\{G(y)\} - E\{G(\nu)\}]^2.$$

Hier ist ν eine weiße, gaußverteilte Zufallsvariable. Es ist zu erkennen, dass für den Fall $G(y) = y^4$ diese Approximation dem Ansatz der Kurtose entspricht, allerdings ist es hier durch eine geschickte Wahl von G möglich eine deutlich bessere Näherung der Nicht-Gaußheit zu berechnen, als dies mit der Kurtose möglich ist. Die zwei entsprechenden Approximationen sind wie folgt definiert [88]:

2.3. Unüberwachtes Lernen

$$G_1(u) = \frac{1}{\kappa} \log \cosh \kappa u \text{ und } G_2(u) = -\exp(-u^2/2)$$

mit einer Konstanten κ aus dem Intervall $1 \leq \kappa \leq 2$. Es konnte gezeigt werden, dass mit den Funktionen $G_1(u)$ und $G_2(u)$ eine Approximation der Negentropie gefunden wurde, die einen guten Kompromiss aus Robustheit und entsprechend guter Berechenbarkeit bildet [88].

Äquivalente

Eine weitere Methode aus der Informationstheorie, die zur Berechnung der Nicht-Gaußheit herangezogen wird ist die *Minimierung der Mutual Information*, allerdings kann gezeigt werden, dass diese prinzipiell auf die *Negentropy* zurückgeführt werden kann. Weiterhin hat sich die *Maximum-Likelihood-Methode* etabliert, die äquivalent zur *Mutual Information* ist, sowie das *Infomax-Prinzip*, welches Anhand von neuronalen Netzwerken definiert ist, sich aber ebenso in ein *Mutual Information* Problem überführen lässt. Letztendlich sind alle drei Methoden mit der *Negentropy* verwandt [87, 88] und sollen daher nur am Rande erwähnt sein.

FastICA

Der wohl am häufigsten eingesetzte Algorithmus für die Unabhängigkeitsanalyse ist FastICA [88]. Er basiert auf einem Fixpunkt-Iterationsschema bei dem das Maximum der Nicht-Gaußheit anhand der *Negentropy*-Approximation (siehe vorheriger Abschnitt) gesucht wird. Anstelle von G_1 und G_2 werden hier allerdings die ersten Ableitungen g_1 und g_2 verwendet [88]:

$$g_1(u) = \tanh(\kappa u) \text{ und } g_2(u) = u \exp(-u^2/2)$$

mit $1 \leq \kappa \leq 2$, wobei häufig $\kappa = 1$ angenommen wird. Der Algorithmus ist wie folgt definiert:

1. Wähle einen (zufälligen) Gewichtsvektor w .
2. Aktualisiere w mit $w = E\{xg(w^\top x)\} - E\{g'(w^\top x)\}w$
3. Normiere w mit $w = w/\|w\|$
4. Wenn noch nicht konvergent, wiederhole ab Schritt 2.

Konvergenz bedeutet in diesem Fall, dass altes und neues w auf der selben Achse liegen, ihr Kreuzprodukt also nahe Eins ist. Der Algorithmus konvergiert hier nicht unbedingt gegen einen einzelnen Punkt, da w und $-w$ auf der selben Achse liegen. Dies verdeutlicht nochmal geometrisch, warum eine Wiederherstellung des Vorzeichens nicht möglich ist. Im Gegensatz zu ICA-Standardalgorithmen, die auf einem (stochastischen) Gradientenabstieg basieren und nur ein lineares Konvergenzverhalten haben, besitzt FastICA mindestens ein quadratisches, meistens sogar ein

kubisches Konvergenzverhalten. Darüber hinaus gibt es keine weiteren Parameter die angepasst werden müssen. Durch diese Eigenschaften wird FastICA für viele Anwendungsszenarien attraktiv.

Probabilistische ICA in FSL-MELODIC

Das bis hier beschriebene allgemeine ICA Modell wird nun für die Analyse von **rs-fMRI**-Daten genauer beschrieben und angepasst. Abbildung 2.14 zeigt schematisch die Übertragung des Modells $x = As$ auf **rs-fMRI**-Daten⁶ [14]. Ziel der ICA ist es aus den fMRI-Aufnahmen räumlich statistisch unabhängige Voxelkarten (“spatial maps”) zu extrahieren. Diese Karten beschreiben Voxelpopulationen mit einheitlichem bzw. korreliertem Zeitverlauf (“time courses”), die in ihrer räumlichen Ausbreitung im Gehirn unabhängig sind. Hier sind die 4-D Daten in eine 2-D Matrix überführt worden, in der die Zeilen den Voxeln und die Spalten dem Zeitverlauf der Voxel entsprechen.

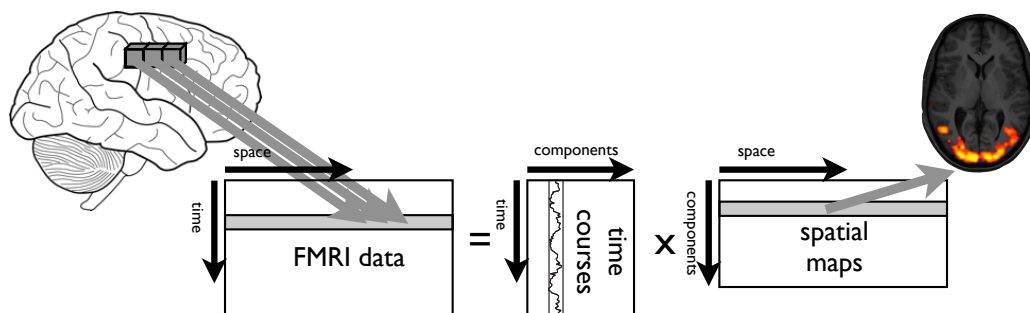


Abbildung 2.14. Repräsentation des ICA-Modells in Bezug auf **rs-fMRI**-Daten

Der in FSL-MELODIC [14] verwendete Ansatz der probabilistischen ICA erweitert das Standard-ICA Modell um einen Term η , der Gaußsches Rauschen der Form $\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 \Sigma_i)$ im Signal modelliert:

$$x = As + \eta$$

Auf diese Weise können Zusatzinformationen über Rauschanteile des Signals mit in die Berechnung der Komponenten einfließen und eine statistische Signifikanzbewertung der Ergebnisse vorgenommen werden.

⁶Bildnachweis:

<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>, abgerufen am 24.02.2016

2.3. Unüberwachtes Lernen

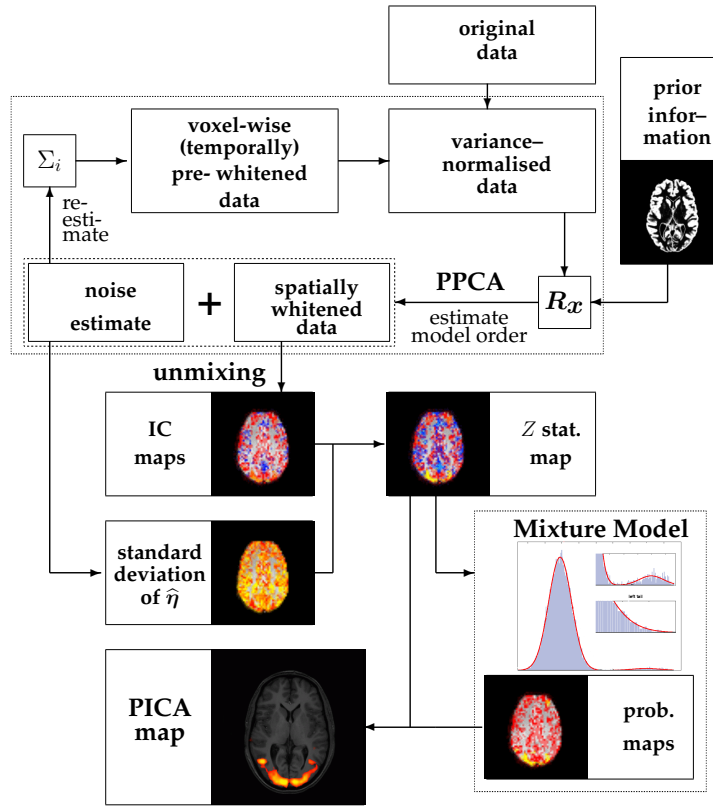


Abbildung 2.15. Iterationsschema der probabilistischen ICA entsprechend FSL-MELODIC [14].

In Abbildung 2.15 ist das vollständige Iterationsschema der probabilistischen ICA dargestellt: die zentrierten Originaldaten werden anhand ihrer Varianz normalisiert. Daraufhin wird die Kovarianzmatrix R_x mit zusätzlichen, bereits bekannten, räumlichen Voxelkarten berechnet. Die rauschbehafteten sowie nicht-rausch-behafteten Signalanteile werden mit einer probabilistischen PCA (PPCA) [14, 119] berechnet. Das Ergebnis ist eine Rauschabschätzung und räumlich geweißte Daten. Die Anzahl nicht-rauschbehafteter Komponenten („model order“) wird anhand der Kovarianzmatrix bestimmt [119]. Mit der Rauschabschätzung kann auf Voxelbasis die Rauschkovarianz Σ_i aktualisiert und die zeitliche Weißung der Daten durchgeführt werden. Dieser Kreis wird bis zur Konvergenz durchgeführt (für q Komponenten gibt es q Iterationen). Im Anschluss werden die räumlich geweißten Daten mit Hilfe eines Fixpunktiterationsschemas zur Approximation der Negentropie (vgl. FastICA) getrennt. Mit der voxelweisen Standardabweichung aus der Rauschabschätzung wird jede resultierende Komponente einer z-Transformation unterzogen. Der

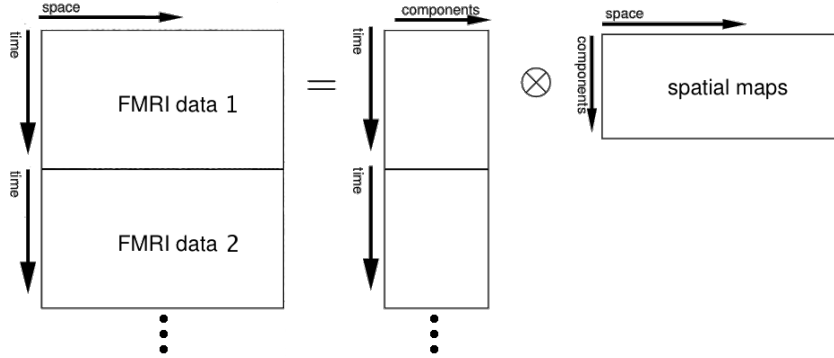


Abbildung 2.16. Erweiterung der probabilistischen ICA für Gruppenanalysen

Vorteil von z-transformierten Karten liegt darin, dass mit ihnen auf Voxelbasis eine Aussage über die erklärte Varianz der gesamten Zerlegung getroffen werden kann. Als letzter Schritt wird mit Hilfe von Gauß-Mischverteilungen ("Gaussian Mixture Modeling") eine Schwellwertberechnung auf den z-Karten durchgeführt, so dass die resultierenden PICA-Karten ausschließlich Voxel enthalten, die für die entsprechende Komponente eine signifikante Aktivität zeigen.

Gruppen-ICA

Das im vorherigen Abschnitt betrachtete Modell der räumlichen probabilistischen Unabhängigkeitsanalyse von rs-fMRI-Aufnahmen wurde am Beispiel eines einzelnen Probandendatensatzes eingeführt. Um mehrere Probanden zu analysieren und zu vergleichen kann der Ansatz für Gruppenanalysen erweitert werden. Abbildung 2.16 zeigt das Schema der zeitlich konkatenierten Gruppen-ICA⁷ [12]. Als Grundvoraussetzung hierfür müssen zuerst die einzelnen Probanden in ein einheitliches Koordinatensystem gebracht und aufeinander registriert werden (siehe Kapitel 2.1). Durch diesen Schritt entspricht ein Voxel von Proband A dem gleichen Voxel von Proband B und die Zeitreihen der Voxel der Probanden können aneinander gehängt werden. Alle i Probanden mit der Datenmatrix x_i ergeben so ein konkateniertes x_{Konkat} für den gesamten Datensatz. Es ergibt sich das folgende Gruppen-ICA Modell:

$$x_{\text{Konkat}} = A_{\text{Gruppe}} \times s_{\text{Gruppe}}$$

Ziel dieser zeitlichen Konkatenierung ist es, die Gruppendaten in räumlich statistisch unabhängige Karten s_{Gruppe} mit entsprechenden Zeitverläufen A_{Gruppe} zu zer-

⁷Bildnachweis:

<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>, abgerufen am 24.02.2016

2.3. Unüberwachtes Lernen

legen, bei denen die einzelnen Komponenten für alle Probanden korrespondieren. Während die ICs aus unterschiedlichen Einzelprobandenanalysen nicht eindeutig untereinander zugeordnet werden können, erhält man auf diesem Weg probandenübergreifend einheitliche Komponenten. Zusätzlich können mit der Gruppenanalyse probandenspezifische Rauschquellen ausgeglichen und die Berechnung der bekannten RSNs stabilisiert werden.

Dual Regression

Wie im letzten Abschnitt beschrieben ist der Vorteil der zeitlich konkatenierten Gruppen ICA, dass die räumlichen Karten probandenübergreifend kongruent sind. Zudem sind die resultierenden räumlichen Karten s_{Gruppe} , aufgrund der Eliminierung von probandenspezifischen Rauschquellen, in ihrer räumlichen Ausbreitung glatter als die Karten aus Einzelprobandanalysen. Nachteil der Gruppen ICA ist, dass die Gruppenkarten die individuellen Repräsentationen der einzelnen unabhängigen Komponenten innerhalb eines Probanden nicht vollständig wiedergeben. Ziel der Dual Regression ist es nun die gefundenen Gruppen-Komponenten zurück auf die Einzelprobandenebene zu transformieren. Es wird also für jeden Probanden die individuelle Repräsentation der Gruppenkomponenten gefunden [12]. Das Ergebnis sind die räumlichen Karten $s_{i\text{Gruppe}j}$ mit ihren entsprechenden Zeitverläufen $A_{i\text{Gruppe}j}$ für alle Probanden i und Gruppenkomponenten j . Diese entsprechen der individuellen Repräsentation der Gruppenkomponente mit den korrespondierenden Zeitverläufen. Der Algorithmus hierzu wird in zwei Schritten durchgeführt:

1. Als erstes werden die räumlichen Gruppenkarten genutzt um mittels Regression einen probandenspezifischen Zeitverlauf aus den 4-D Daten für die entsprechende Gruppenkomponente zu extrahieren (Stufe 1)
2. Als zweites wird der in Stufe 1 extrahierte Zeitverlauf genutzt um aus den 4-D Daten des Probanden mittels Regression eine für den entsprechenden Zeitverlauf probandenspezifische räumliche Karte zu extrahieren (Stufe 2).

Im Anschluss werden dann üblicherweise die räumlichen Karten der einzelnen Probanden miteinander verglichen (z.B. unterschiedliche Untergruppen von Probanden) um Gruppenunterschiede (z.B. krank vs. gesund) zu finden, diese müssen dann mittels randomisierten Permutationstests auf Signifikanz getestet werden. Die erste Veröffentlichung, die auf diese Weise vorgeht, untersucht Veränderungen der Hirnaktivität bei Patienten mit einem Gendefekt, der zu einem neurodegenerativen Prozess führt [66]. Detailliertere Betrachtungen zum General Linear Model (GLM) und entsprechenden Permutations- und Signifikanztests sind in [126] und [188] zu finden.

Artefakt oder neuronales Signal?

Daten aus bildgebenden Verfahren in der Medizin sind häufig mit Störungen aus unterschiedlichen Quellen behaftet. Insbesondere gibt es für funktionelle MRT-Aufnahmen diverse Artefakte, die eine Analyse der Daten erschweren, zu falschen Ergebnissen führen, oder eine Analyse völlig unmöglich machen [45, 124]. Standardmäßig wird versucht nach der Messung, bei der Vorverarbeitung der Daten, die Signalanteile, die zu den Artefakten gehören, herauszufiltern und auszugleichen. Hierfür gibt es je nach Studie spezielle Anforderungen und eine große Anzahl von Algorithmen und Verfahren, die eingesetzt werden können. Eine Übersicht über Standardverfahren ist im vorherigen Kapitel, sowie in den folgenden Veröffentlichungen zu finden: [41, 98, 159, 190].

Es gibt Artefakte die technisch bedingt sind, wie z.B. lineare Trends auf Grund der Erwärmung des Scanners während der Messung, Verzerrungen aufgrund von Inhomogenitäten im B_0 -Magnetfeld des Scanners oder Signalfuktuationen, die insbesondere bei Hochfeldmessungen von Tomographen mit einer Feldstärke von 7 Tesla oder höher entstehen [18, 27, 42, 93, 185]. Hier versuchen die Hersteller von MR Tomographen, unter anderem, mit dem sogenannten Shimming das B_0 -Magnetfeld so homogen wie möglich zu machen: Dies geschieht zum einen passiv über fest in den Tomographen eingebaute Metallteile und zum anderen aktiv über Algorithmen, die während der Messung mit Elektromagneten gegebene Inhomogenitäten ausgleichen [18, 109, 185].

Wahrscheinlich der kritischste Aspekt für die Entstehung von Artefakten ist die Bewegung der Probanden während der Messung [177]. Hier ist es ratsam Probanden so komfortabel wie möglich zu lagern, dabei wird zeitgleich versucht die Kopfbewegungsfreiheit mit Kissen und Schaumstoffkeilen einzuschränken, um während der Messung so wenig Bewegung wie möglich zu erlauben. Dennoch ist es nicht möglich, Bewegungen des Probanden vollständig zu eliminieren. Aus diesem Grund wird bereits seit Beginn der funktionellen MR-Forschung ein großes Augenmerk auf eine robuste und akkurat funktionierende Bewegungskorrektur gelegt [91]. Ebenso ist die Bewegungskorrektur an die richtige Stelle der Vorverarbeitung zu legen, da es Schritte gibt, die vorher ausgeführt werden sollten und andere die darauf aufbauen

3. Artefakt oder neuronales Signal?

[96]. Generell ist die Probandenbewegung als fundamentales Artefakt zu betrachten, das bei jeder Studienausswertung diskutiert werden muss und somit im weiteren Verlauf dieser Arbeit eine wichtige Rolle spielt.

Weitere Artefakte haben ihren Ursprung in der Anatomie und Physiologie des Probanden [124]. Augenbewegungen und Hohlräume im vorderen Bereich des Schädels (Nebenhöhlen etc.) führen zu Verzerrungen im Magnetfeld [72, 114]. Das im Fokus stehende **BOLD**-Signal basiert auf der Oxygenierung von Blut, daher zeigen gerade physiologische Variablen wie Atmung und Herzschlag einen großen Einfluss [19, 124]. Um zu differenzieren, welcher Teil des Signals neuronalen Ursprungs und welcher durch andere physiologische Parameter bedingt ist (und wie sie sich von einander trennen lassen), gibt es eine Vielzahl von Studien [19, 20, 21, 37, 40, 52, 72, 83, 111, 114, 124, 145, 180]. In diesem Kapitel wird ein etablierter Ansatz zur Regression von Atmungs- und Herzschlagsartefakten (**RETROICOR** [37, 40, 72, 114]) spezifisch für multiband-fMRI erweitert und dessen Leistungsfähigkeit überprüft.

Bei Unabhängigkeitsanalysen (siehe Kapitel 2.3), wird post-hoc bewertet welche **ICA**-Komponenten der Daten Artefakte repräsentieren und welche neuronalen Ursprungs sind. So sollen ausschließlich Nicht-Artefaktkomponenten in weitere Analysen einbezogen werden. Es bedarf eines erfahrenen Neurowissenschaftlers der manuell die Komponenten sortieren muss, um eine Einteilung vorzunehmen [142]. In diesem Kapitel wird zu Beginn eine Strategie namens **“SOCK”** vorgestellt, die eine automatisierte post-hoc Einteilung in Komponenten, die ein neuronales Signal enthalten und in Artefaktkomponenten ermöglicht [17]. **“SOCK”** wurde allerdings nur auf Einzelprobandenanalysen in Standardauflösung validiert, es wird daher untersucht, ob sich dieses Verfahren auch für Gruppenanalysen und auf Multibanddaten einsetzen lässt. Es werden zudem neue erweiterte Möglichkeiten zur Reduktion von (Bewegungs-) Artefakten vorgestellt und die entsprechenden Einsatzszenarien beleuchtet [134, 135].

3.1. Automatische Identifikation von Artefakt-Komponenten

Trotz der direkten Modellierung von Rauschen in der probabilistischen ICA und der Erweiterung auf Gruppenanalysen (siehe Kapitel 2.3) ist die Berechnung der unabhängigen räumlichen Karten immer noch anfällig für diverse Störanteile in den *rs-fMRI*-Daten. Daher ist es nötig diese Störanteile und Artefakte zu identifizieren. Bisher wird die Erkennung manuell durchgeführt indem ein erfahrener Neurowissenschaftler die Ergebniskomponenten einzeln sichtet und Artefaktkomponenten identifiziert [17]. Ein erster Ansatz diese sehr zeitintensive Arbeit zu automatisieren ist der “Spatially Organized Component Klassifikator” (SOCK) [17]. Er stellt die Kriterien, die auch zur manuellen Begutachtung herangezogen werden, in einem Klassifikationsbaum zusammen und gibt eine vollständig automatische Bewertung für jede Komponente ab. Er entscheidet wie wahrscheinlich eine Komponente eine Artefaktkomponente oder eine Komponente neuronalen Ursprungs ist. Der alternative Ansatz des FMRIB’s ICA-based X-noiseifier [142] (FIX) funktioniert nicht vollständig automatisch: Ein Teil der Komponenten muss, wie zuvor, manuell eingeteilt werden, um so den Klassifikator zu trainieren. Im Anschluss werden die verbleibenden Komponenten automatisch durch FIX klassifiziert. FIX arbeitet also, im Gegensatz zu SOCK, nur teilweise automatisiert. FIX hat zwar bereits ein gewisses Potential Zeit einzusparen, jedoch mit der Veröffentlichung von “Automatic Removal of Motion Artifacts” (AROMA) [134, 135], aus der FIX-Arbeitsgruppe wurde ein Algorithmus vorgestellt, der nicht mehr manuell trainiert werden muss, sondern ebenfalls, ähnlich SOCK, automatisch klassifiziert. Die drei Ansätze (SOCK, FIX und AROMA) haben unterschiedliche Einsatzszenarien. Allerdings zielen alle auf die Reduzierung von Artefakten in den *rs-fMRI*-Daten ab. Während SOCK eine post-hoc Bewertung für die resultierenden Komponenten abgibt versucht FIX sämtliche Artefakt-Komponenten nach der halbautomatischen Erkennung aus dem Datensatz zu filtern um einen “sauberen” Datensatz in eine endgültige ICA zu geben. AROMA hat einen ähnlichen Ansatz wie FIX, jedoch ist es hauptsächlich auf Bewegungsartefakte, die einen Großteil der Artefakte ausmachen, spezialisiert. AROMA erkennt auf Probandenebene Bewegungsartefakte und filtert diese heraus bevor die Daten weiter vorverarbeitet und in eine finale ICA gegeben, bzw. mit anderen Methoden analysiert werden. Da SOCK der erste und bis vor kurzem der einzige veröffentlichte Artefaktkomponentenklassifikator war und er sich sehr am manuellen Beurteilungsprozess der resultierenden Komponenten orientiert, betrachten wir im Folgenden hauptsächlich diesen Ansatz.

Spatially Organized Component Klassifikator - SOCK

SOCK benutzt vier Hauptkriterien um die einzelnen Komponenten zu bewerten: Glätte, Kantenaktivität, CSF Aktivität (Signal aus der cerebrospinalen Flüssigkeit) sowie Aktivitäten in zeitlichen Frequenzbereichen außerhalb des für RSNs typischen Bereichs. Er wurde speziell für die Evaluierung von zeitlich standardaufgelösten Einzelprobanden ICAs entwickelt. Ziel dieses Abschnittes ist es u.a. eine Erkenntnis darüber zu erlangen wie sich der Klassifikator bezüglich zeitlich hoch aufgelöster Multibanddaten verhält und ob es zudem möglich ist die Ergebnisse aus Gruppen ICAs mit SOCK in Artefakt und neuronale Komponenten einzuteilen.

Glattheit als Maß für neuronale Aktivität

Es wird davon ausgegangen, dass Komponenten, die neuronale Aktivitäten wieder spiegeln, in ihrer räumlichen Ausbreitung glatt sind [17]. Überprüft man also die Glätte der Komponenten, erhält man einen ersten Schätzwert ob eine Komponente neuronalen Ursprungs ist oder ein anderes Artefakt repräsentiert. Mit der diskreten 3D Fourier Transformation $F_i(K_x, K_y, K_z)$ der schwellwertfreien räumlichen 3-D Karte s_i der Komponente i werden die entsprechenden räumlichen Frequenzen analysiert:

$$F_i(K_x, K_y, K_z) = \sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} \sum_{z \in Z} s_i(x, y, z) e^{-2\pi j(K_x \times x \times x_0 + K_y \times y \times y_0 + K_z \times z \times z_0)}$$

wobei K_x , K_y und K_z die Vektoren im Fourier-Raum und entsprechend X , Y und Z die Vektoren im 3D-Raum der räumlichen Karten sind. Weiterhin entsprechen x_0 , y_0 und z_0 den Schrittweiten zwischen den Voxeln der einzelnen Dimensionen. $s_i(x, y, z)$ gibt den entsprechenden Grauwert der räumlichen Karte an der zugehörigen 3-D Koordinate an. Zuerst wird das Verhältnis R_i zwischen den niedrigen Frequenzen (L_i) innerhalb und den hohen Frequenzen (H_i) außerhalb einer Sphäre V mit Radius r um den Ursprung berechnet:

$$L_i(r) = \sum_{x, y, z \in V(r)} F_i(K_x, K_y, K_z)$$

$$H_i(r) = \sum_{x, y, z \notin V(r)} F_i(K_x, K_y, K_z)$$

$$R_i(r) = \frac{L_i(r)}{H_i(r)}$$

Die resultierenden Verhältniskurven $R_i(r)$ werden anschließend mit einem zweistufigen k-means-Cluster-Algorithmus (siehe [97]) analysiert und die Komponenten in

3.1. Automatische Identifikation von Artefakt-Komponenten

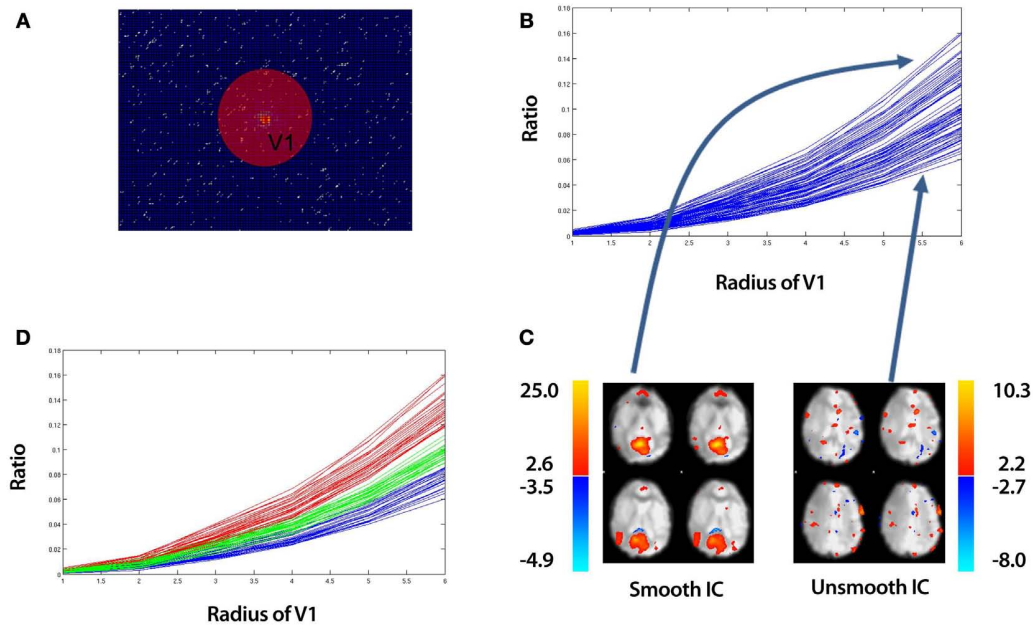


Abbildung 3.1. Übersicht über die Glattheitsberechnung in **SOCK** (Abb. aus [17]): (A) zeigt eine Darstellung einer Schicht bezüglich des Radius zur Berechnung der Glattheit. (B) zeigt die Kurven für jede Komponente, die oberste Kurve entspricht der “glattesten” und die unterste Kurve der “unglättesten” Komponente, dargestellt in (C). (D) beschreibt die Ergebniskurven nach der Klassifizierung, hier sind rote Kurven “glatte”, grüne “fast glatte” und blaue “nicht glatte” Komponenten.

drei Kategorien aufgeteilt: als erstes teilt der k-means Algorithmus die $R_i(r)$ ein in die Klassen “glatte” und “andere”. Im zweiten Schritt wird dann die Klasse “andere” mittels k-means eingeteilt in “fast glatte” und “nicht glatte”.

In Abbildung 3.1 wird die Glattheitsberechnung in **SOCK** dargestellt. Abbildung 3.1A zeigt eine Schicht des 3-D Volumens s_1 in Fourier-transformierter Form. Abbildung 3.1B zeigt die Verhältniskurven $R_i(r)$. Abbildung 3.1C zeigt beispielhaft Schichten einer “glatte” Komponente (Smooth IC), die bei einem Radius von 5,5cm das größte Frequenzverhältnis R (Ratio) sowie einer “nicht glatten” Komponente, die bei gleichem Radius das kleinste Frequenzverhältnis R hat. Abbildung 3.1D zeigt das Ergebnis der k-means Analyse bei der die “glatte” Komponenten rot, die “fast glatten” grün und die “nicht glatten” blau dargestellt sind.

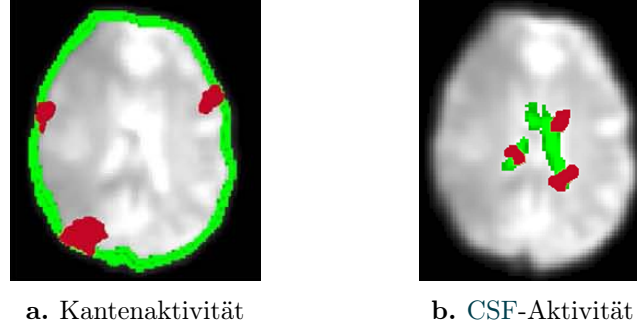


Abbildung 3.2. Überlappmethoden aus SOCK [17], grün sind jeweils die Masken für Kanten, bzw. CSF, rot jeweils Beispielaktivierungen, deren Überlappung mit den grünen Masken getestet wird.

Kantenaktivität als Artefaktmaß

Aktivität die hauptsächlich an den äußeren Kanten des Gehirns stattfindet, lässt sich sehr wahrscheinlich auf ein Kopfbewegungsartefakt zurückführen [17]. Mittels “New Segment” aus der SPM Software-Suite werden zwei Karten berechnet die den äußeren und inneren Rand des Gehirns enthalten und in einer Maske zusammengeführt (grün in Abbildung 3.2a). Die Kantenaktivität EA_i ist dann für Komponente i definiert durch:

$$EA_i = \frac{\sum_k OE_{i_k}}{V_{\text{Kante}}}$$

wobei V_{Kante} das Volumen der Kantenmaske ist. OE_{i_k} sind die Voxel aus den k zusammenhängenden Cluster der Komponente i (rot in Abbildung 3.2a), die mit der Kantenmaske überlappen. Mit der k-means Analyse werden nun die Komponenten aufgeteilt in “niedrige EA ” und “hohe EA ”. Zusätzlich wurde durch empirische Tests eine manuelle Schranke implementiert, die eine Komponente, bei der mehr als die Hälfte aller aktiven Voxel innerhalb der Kantenmaske liegen, direkt als Artefakt klassifiziert.

Aktivität der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)

Atmung und Herzschlag erzeugen Artefakte in den Regionen der cerebrospinalen Flüssigkeit CSF [17]. Analog zur Kantenaktivität wird für die CSF-Aktivität mittels “New Segment” aus SPM eine CSF-Maske erstellt (grün in Abbildung 3.2b). Die CSF-Aktivität CA_i ist dann für Komponente i wie folgt definiert:

$$CA_i = \frac{\sum_k OC_{i_k}}{V_{\text{CSF}}}$$

3.1. Automatische Identifikation von Artefakt-Komponenten

wobei V_{CSF} das Volumen der CSF-Maske ist. OC_{i_k} sind die Voxel aus den k zusammenhängenden Cluster der Komponente i (rot in Abbildung 3.2b), die mit der CSF-Maske überlappen. Im Gegensatz zur Kantenaktivität und Glattheit werden die Komponenten nicht mit einem Cluster-Algorithmus eingeteilt sondern mit einer fixen Schranke: befinden sich mehr als 10 Prozent der aktiven Voxel innerhalb der CSF-Maske wird die CSF-Aktivität als hoch eingestuft, ist sie höher als 30 Prozent wird die Komponente direkt als Artefakt eingestuft.

Zeitliche Frequenzanalyse

Die Hämodynamische Reaktionsfunktion (HRF) hat eine Periode von ca. 12 Sekunden. Daher geht man davon aus, dass Komponenten die durch neuronale Aktivität bestimmt werden, durch Frequenzen im Bereich zwischen 0,01Hz und 0,08Hz dominiert werden. Indem nun die Summe der spektralen Leistungsdichte des Signals im Bereich $\geq 0,08\text{Hz}$ bestimmt wird, können Artefaktkomponenten, die auf Hoch-Frequenz-Signalanteile zurückzuführen sind, identifiziert werden. Sie ist definiert als Temporal Frequency Noise (TFN) von Komponente i :

$$TFN_i = \sum_{f=0,08\text{Hz}}^{f_{\text{Nyquist}}} S(A_i)$$

mit der Nyquist Frequenz f_{Nyquist} und der spektralen Leistungsdichte $S(A_i)$ die aus dem zur Komponente i gehörenden Zeitverlauf aus der Mischmatrix A berechnet wird und bereits diskret durch FSL-MELODIC vorliegt. Ein k-means Algorithmus teilt die Komponenten nun wieder in hoch und niederfrequente Komponenten ein.

Artefaktklassifikation

SOCK teilt alle Komponenten in drei Klassen ein: SOCK₋ beschreibt Komponenten die definitiv Artefakte sind, SOCK_? sind Komponenten die möglicherweise Artefakte sind und SOCK₊ sind Komponenten die ziemlich unwahrscheinlich Artefakte sind. Jede Komponente die als "nicht glatt" eingestuft wird, eine Kantenaktivität $EA_i > 1.5$ oder eine CSF-Aktivität $CA_i > 30$ erreicht, wird direkt als SOCK₋ klassifiziert. Alle übrigen Komponenten werden anhand des Klassifikationsbaums aus Abbildung 3.3 klassifiziert.

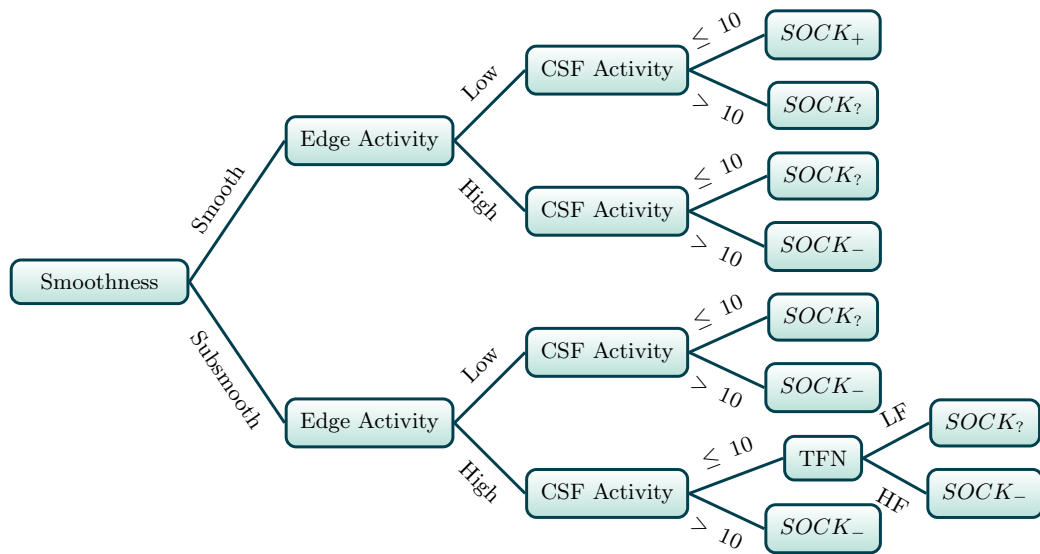


Abbildung 3.3. Klassifikationsbaum aus SOCK [17]

Alternative Ansätze

Während SOCK hauptsächlich für die posthoc Bewertung entwickelt wurde, lässt sich der Ansatz der Klassifikation von Artefaktkomponenten auch dahingehend erweitern, dass die Signale von identifizierten Artefakten in einem Vorverarbeitungsschritt aus den Rohdaten herausgefiltert werden, oder alternativ genutzt werden um eine Bereinigung im Anschluss an die Vorverarbeitung vorzunehmen. Diesbezüglich gibt es zwei Algorithmen, die hier vorgestellt werden sollen: Zum einen “FMRIB’s ICA-based X-noiseifier”¹ (FIX) [142] und zum anderen “Automatic Removal of Motion Artifacts”² (AROMA) [135].

Der hierarchische Ansatz von FIX ist äußerst komplex, basiert auf einer Reihe unterschiedlicher Klassifikationsverfahren und bedarf der Berechnung einer großen Anzahl von Komponentenmerkmalen. Diese vielen Merkmale orientieren sich, ebenso wie SOCK, an den manuellen Bewertungskriterien, allerdings muss für den optimalen Einsatz von FIX ein Teil des zu klassifizierenden Datensatzes manuell bewertet werden, um die große Anzahl von Klassifizierern zu trainieren. Dies ist gerade dann problematisch, wenn in einem Multibanddatensatz pro Proband ca. 200 Komponenten extrahiert werden und von 50 Probanden 20 Probanden manuell eingeteilt werden müssen, um stabile Ergebnisse zu erreichen. Im folgenden soll FIX nicht genauer

¹Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB)’s ICA-basierter Entrauscher

²Automatische, ICA-basierte Entfernung von Bewegungsartefakten

3.1. Automatische Identifikation von Artefakt-Komponenten

evaluiert werden, da sich die Installation als äußerst aufwendig herausgestellt hat und nicht fehlerfrei durchzuführen war. Zudem ist **AROMA** als Nachfolger von **FIX** zu bewerten, wobei dieser deutliche Vorteile gegenüber **FIX** verspricht. Zur Vollständigkeit findet sich im Anhang A.1 eine detailliertere Beschreibung von **FIX**.

Während **FIX** vorgesehen ist, um im Anschluss an die Datenvorverarbeitung die Datenqualität zu verbessern und somit versucht sämtliche Artefaktquellen zu berücksichtigen, ist der Ansatz von **AROMA** hauptsächlich auf Bewegungsartefakte spezialisiert. **AROMA** steht als bereits trainierter Klassifikator zur Verfügung und benötigt keine weitere manuelle Komponenteneinteilung, was den Aufwand, der bei der Verwendung von **FIX** entsteht, immens reduziert. Wie Eingangs erwähnt, ist die wohl größte Quelle von Artefakten, die Bewegung der Probanden während der Aufnahme. **AROMA** setzt nun als Teil der Vorverarbeitung direkt nach dem Schritt der Bewegungskorrektur an. Die Annahme hier ist, dass wenn Bewegungsartefakte effektiv eliminiert worden sind bereits durch die weitere reguläre Vorverarbeitung (Regression von **CSF** und **WM**-Signalen, Normalisierung etc.) eine sehr hohe Datenqualität gegeben ist [41, 135].

Als Merkmale nutzt **AROMA** vier zeitliche und räumliche Kriterien. Die zeitlichen Eigenschaften bestehen zum einen aus einer Berechnung der Hochfrequenzanteile (vgl. **TFN** in **SOCK**) und zum anderen aus der maximalen Korrelation mit den Bewegungsparametern. Hier wird ein Modell mit 72 Bewegungsparametern verwendet: 3 Translationen und 3 Rotationen in jede Richtung, mit den entsprechenden Ableitungen, sind die ersten 12. Diese werden quadriert und ergeben die ersten 24. Das Modell der 24 Bewegungsparameter wird nun um einen Zeitschritt nach vorn und nach hinten geschoben um nichtlineare Effekte abzudecken. Nun wird die Korrelation zwischen dem Zeitverlauf der aktuellen Komponente und jedem einzelnen dieser 72 Parametern berechnet und von diesen das Maximum gebildet. Die räumlichen Kriterien bestehen zum einen aus der Kanten- und zum anderen aus der **CSF**-Aktivität. Mit einer linearen Diskriminanzanalyse (LDA) und einem Testdatensatz wurden Schranken für die automatische Klassifikation ermittelt: Eine Komponente ist eine Artefaktkomponente wenn mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt wird: 1) Überschreitung der Klassengrenzen für Kantenaktivität und maximaler Bewegungsparameterkorrelation, 2) ein **CSF**-Anteil von mehr als 10% oder 3) ein Hochfrequenzanteil von mehr als 35%.

In einer kürzlich erschienenen Metastudie der Autoren von **AROMA** wurden die Effekte von diversen Bewegungsartefaktkompensationsmethoden betrachtet [134]. **AROMA** wurde, unter anderem, mit der Regression von 6 oder 24 Bewegungsparametern, der Regression von Bewegungsspitzen, Scrubbing, **SOCK** und **FIX** verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Scrubbing, Bewegungsspitzenregression, **FIX** und **AROMA** die Bewegungsartefakte zu einem Großteil reduzieren. Im Gegensatz

dazu stehen die Ergebnisse aus den Bewegungsparameterregressionen und **SOCK**, die in dieser Hinsicht versagen. Auch wenn die Regression von Bewegungsspitzen und Scrubbing ähnliche Ergebnisse bzgl. der Bewegungsartefaktkompensation zeigen, zeichnen sich **FIX** und **AROMA** durch eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit der RSNs unter Beschränkung des Verlusts von zeitlichen Freiheitsgraden und einer Beibehaltung der zeitlichen Autokorrelationsstrukturen aus. Allerdings hat **FIX** unter Umständen einen tiefgreifenden Einfluss auf das Zielsignal, während **AROMA** dieses erhält und sich durch robuste, hoch konsistente Ergebnisse über unterschiedliche funktionelle Konnektivitätsmaße und Datensätze auszeichnet. In diesem Kontext wurde **SOCK** allerdings zur Bewertung der Einzelprobandenkomponenten direkt nach der Bewegungskorrektur benutzt und diese dann aus dem Datensatz gefiltert. Da **SOCK** weder für direkte Bewegungsartefaktidentifizierung noch für die Verwendung innerhalb der Vorverarbeitung entwickelt wurde, ist dieses Ergebnis bzgl. **SOCK** nicht überraschend, eine allgemeinere Evaluierung von **SOCK** ist in Abschnitt 3.4 zu finden. Kapitel 6 beschäftigt sich näher mit dem Einfluss von diversen Bewegungsartefaktkompensationsmethoden (inkl. **AROMA**) auf die Komplexität von rs-fMRI-Aufnahmen.

3.2. Spezialproblem: physiologische Artefakte

Atmung und Herzschlag

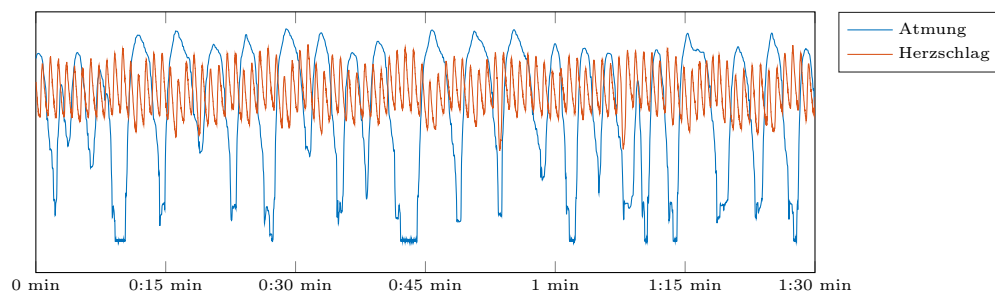


Abbildung 3.4. Beispielsignale von Atmung und Herzschlag während einer rs-fMRI-Aufnahme (Ausschnitt), aufgenommen durch einen Brustgurt und ein Pulsoxymeter.

Atmung und Herzschlag werden als physiologische Artefakte bezeichnet, denn sie sind nicht technischen Ursprungs, stören aber auf unterschiedliche Art und Weise das fMRI-Signal. Die Artefakte des Herzschlags beruhen auf dem sich in der Herzfrequenz bewegendem (oxygeniertem) Blut, sowie der entsprechenden Kontraktion

3.2. Spezialproblem: physiologische Artefakte

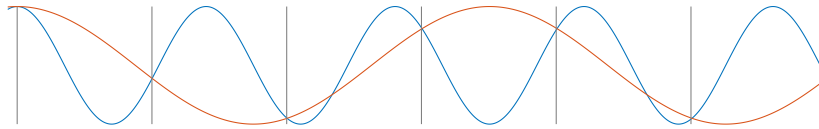


Abbildung 3.5. Aliasing-Problem: ein kosinusförmiges Ausgangssignal (blau) wird mit einer Frequenz oberhalb der Nyquist-Rate abgetastet (vertikale graue Balken) und enkodiert somit die rote Kurve als Alias in das abgetastete Signal.

und Dilatation der Gefäße. Bei der Atmung bewegen sich die Lungen. Als große Hohlräume in Bewegung verändern diese, entsprechend der Atemfrequenz, das statische B_0 Feld des Scanners. Zudem verursacht die Atmung Kopfbewegungen, die zu Bewegungsartefakten führen. Darüber hinaus werden durch die Bewegungen der Cavitäten im vorderen Kopfbereich weitere, sich bewegende, Inhomogenitäten im B_0 -Felds des Scanners erzeugt. Es ist ersichtlich, dass es hier zu einer ganzen Reihe von Störungen im Signal kommt, die möglichst effizient entfernt werden sollten, bevor ein Datensatz in eine weitere Analyse geht.

Der Ruhepuls eines Menschen liegt, je nach Alter und Konstitution, zwischen 50 und 100 Schlägen pro Minute (0.8-1.6 Hz) während er in Ruhe zwischen 10 und 20 Atemzüge pro Minute (0.16-0.3 Hz) macht. Abbildung 3.4 zeigt beispielhaft die periodische Natur dieser Signale. Wie bereits erwähnt liegt das Signal der **RSNs** im Bereich von 0.01 - 0.08 Hz. Daher ist ein gängiger Ansatz mittels Bandpass und Bandsperre-Filtern die Signalanteile, die nicht im Zielfrequenzbereich liegen, herauszuschneiden [41]. Betrachtet man allerdings die Abtastraten des **fMRI**, liegt die standard-**fMRI TR** bei 2-3s (0.3-0.5 Hz), für das neuartige multiband-**fMRI** liegt sie bei 0.6-1.5s (0.6-1.6 Hz). Das Abtasttheorem nach Shannon [117] sagt aus, dass die minimale Abtastrate $f_{a,min} = 2f_g$, auch Nyquist-Rate genannt, die doppelte Grenzfrequenz, also das doppelte der höchsten im Signal vorkommenden Frequenz sein muss, um ein Signal eindeutig rekonstruieren zu können. Vergleicht man nun die Frequenzen der Signale, die die physiologischen Artefakte produzieren, mit der Abtastrate des Scanners sieht man, dass es für standard-**fMRI** (bis auf seltene Randfälle der Atmung) zu einer Unterabtastung kommt. Für multiband-**fMRI** kommt es zwar für die Atmung nicht mehr zu einer Unterabtastung, allerdings ist für den Herzschlag (bis auf Randfälle) immer noch eine Unterabtastung gegeben. Eine Unterabtastung führt unweigerlich zum Aliasing-Problem [117], bei dem sich niederfrequente Repräsentationen der hochfrequenten Signale von Atmung und Herzschlag in das abgetastete Signal einbetten (siehe Abbildung 3.5). Um dies in den **fMRI**-Daten zu kompensieren, wurde **RETROICOR**³ [72] entwickelt.

³Retrospective Image Correction, zu deutsch retrospektive Bildkorrektur

RETROICOR

Als Voraussetzung für RETROICOR müssen, zusätzlich zu den fMRI-Daten, gleichzeitig die Daten eines Pulsoxymeters für den Herzschlag und eines Atemgurts, der um das Abdomen gelegt wird und so die Atmung des Probanden misst, erhoben werden. Es wird angenommen, dass die physiologischen Prozesse quasi-periodisch sind, so dass die Phasen von Herzschlag und Atmung für jeden Voxel, jedes einzelnen Volumens eindeutig bestimmt werden können. Entsprechend kann das Signal der physiologischen Artefakte $y_\delta(t)$ durch eine Fourier Reihenentwicklung beschrieben werden:

$$y_\delta(t) = \sum_{m=1}^M a_m^c \cos(m\phi_c) + b_m^c \sin(m\phi_c) + a_m^r \cos(m\phi_r) + b_m^r \sin(m\phi_r)$$

wobei die hochgestellten c, r an den Koeffizienten a und b für Herzschlag (cardiac), resp. Atmung (respiratory) stehen. $\Phi_c(t)$ und $\Phi_r(t)$ entsprechen den Phasen im Herzschlag- bzw. Atmungszyklus zum Zeitpunkt t . Empirische Tests der Autoren zeigten, dass $M = 2$ ausreichend ist und nur wenig durch Terme höherer Ordnung profitiert wird. Mit der Berechnung von $y_\delta(t)$ kann dieses nun vom Ursprungssignal $y(t)$ für jeden Voxel abgezogen und somit das Signal bereinigt werden.

Die Phase des Herzzyklus wird durch

$$\Phi_c(t) = 2\pi \frac{t - t_{-1}}{t_{+1} - t_{-1}}$$

beschrieben, wobei t_{-1} dem Scheitelpunkt der R-Zacke des t vorangehenden QRS-Komplexes und t_{+1} dem Scheitelpunkt der R-Zacke des auf t folgenden QRS-Komplexes entspricht. Die kardiale Phase entspricht also von 0 bis 2π dem R-R Intervall.

Die Phasenberechnung der Atmung ist allerdings nicht so direkt abzuleiten, da sie stark durch das Atemvolumen jedes einzelnen Atemzugs beeinflusst wird und daher nicht homogen wie der Herzschlag ist. Somit stellen die Autoren eine Methode vor, die eine auf einem Histogrammausgleich basierende Transferfunktion von Atmungsamplitude zu $\Phi_r(t)$ realisiert. $R(t)$ ist die Amplitude des Signals des Atemgurts, normalisiert auf dem Intervall $(0, R_{\max})$. Das Histogramm $H(b)$ wird in 100 Klassen (engl.: bins) eingeteilt, es beschreibt die Anzahl des Vorkommens eines Atmungswerts H im Bereich der Klasse b , wobei die b -te Klasse um $bR_{\max}/100$ zentriert ist. Das Integral von $H(b)$ stellt nun die ausgeglichene Transferfunktion zwischen R und der Atemphase. Der vollständigen Ausatmung wird die Phase 0 und der vollständigen Einatmung die Phase $\pm\pi$ zugewiesen. Bei der Einatmung ($dR/dt > 0$) wird die Phase auf das Intervall $(0, \pi)$ angepasst, bei der Ausatmung

3.2. Spezialproblem: physiologische Artefakte

($dR/dt < 0$) wird sie wieder negiert. Die Transferfunktion von $R(t)$ nach $\Phi_r(t)$ ist demnach gegeben durch

$$\Phi_r(t) = \pi \frac{\sum_{b=1}^{\text{rnd}(R(t)/R_{\max})} H(b)}{\sum_{b=1}^{100} H(b)} \text{sgn}(dR/dt)$$

wobei $\text{rnd}()$ eine Rundungsfunktion nach $\mathbb{N}$ und $\text{sgn}()$ die Signumsfunktion ist. Die Ableitung dR/dt wird mittels eines über die Daten wandernden Fensters, dass mit der Methode der kleinsten Quadrate die Daten annähert, gebildet. Die Koeffizienten a und b der Ausgangsgleichung werden nun für jeden Voxel mit einer Fouriersum-
mation über alle Zeitpunkte t_n gebildet:

$$a_m^x = \frac{\sum_{n=1}^N [y(t_n) - \bar{y}] \cos(m\Phi_x(t_n))}{\sum_{n=1}^N \cos^2(m\Phi_x(t_n))}$$

$$b_m^x = \frac{\sum_{n=1}^N [y(t_n) - \bar{y}] \sin(m\Phi_x(t_n))}{\sum_{n=1}^N \sin^2(m\Phi_x(t_n))}$$

wobei $x \in (c, r)$, und $\bar{y}$ der Mittelwert von y über die gesamte Zeitreihe ist. Während sich bei einer regulären Fourierreihe (bei der die Periodendauer fest ist) der Nenner auf $N/2$ kürzen würde, ist dies hier nicht allgemein gegeben.

RETROICOR-RVHR

Als Erweiterung zu RETROICOR stellten Rasmus Birn und Kollegen 2008 ein Modell vor, in dem zusätzlich die Funktion des Respiration Volume, bzw. Atemvolumen (RV) aus den fMRI-Daten entfaltet wird [21]. Es folgten darauf 2009 Catie Chang und Kollegen, die zusätzlich zu RV auch die Heart Rate (HR) in einem Entfaltungsmodell propagieren [37]. RETROICOR-RVHR ist also die Erweiterung der Physiological Noise Regression, zu deutsch Regression der physiologischen Störparameter (PNR) um die Entfaltung der Atemvolumensfunktion und Herzschlagratenfunktion aus dem fMRI-Signal (siehe Abbildung 3.6).

RETROICOR-RVHR für Multiband-fMRI

Mit der Einführung von Multiband-fMRI ist es nun möglich funktionelle MR-Daten in noch nie dagewesener Zeit- und Ortsauflösung aufzunehmen [42, 64]. Mit einem Multibandfaktor von vier, bei dem vier Schichten gleichzeitig aufgenommen werden, ist es möglich eine Ortsauflösung von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$, bei einer Zeitauflösung (TR) von unterhalb einer Sekunde zu erreichen. Mit dieser ultraschnellen MR-Bildgebung

3. Artefakt oder neuronales Signal?

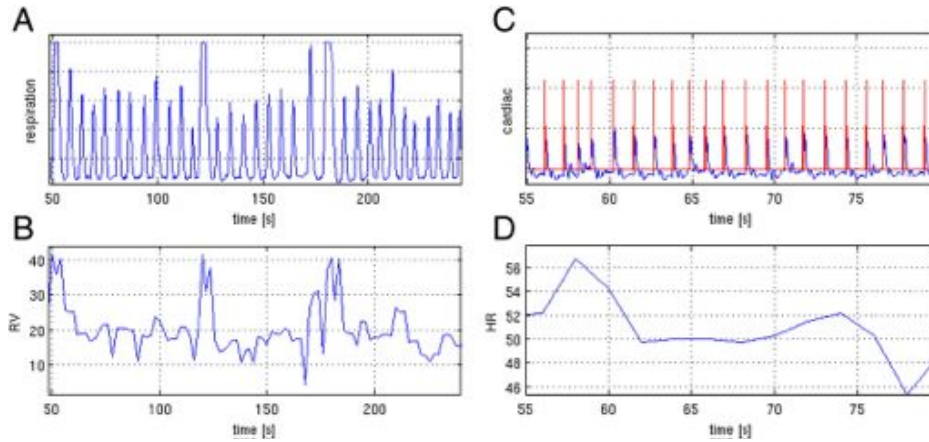


Abbildung 3.6. Beispiele für Atmung (A) und Herzschlag (C) und die entsprechende Atemvolumensfunktion (B) sowie Herzschlagratenfunktion (D) (RV,HR) [37]

ist es möglich zeitliche Prozesse der Hirnfunktion und Interaktionen von Ruhenetzwerken hoch aufgelöst zu untersuchen [162]. Dabei ist es von höchster Wichtigkeit Störsignale in den Daten so effektiv wie möglich zu entfernen, da diese zu falschen Korrelationen und Ergebnissen bei höheren Analysen führen. Aufgrund der gleichzeitigen Aufnahme von unterschiedlichen Schichten ändert sich der Aufnahmeprozess jedoch drastisch. Es ist daher nicht möglich **RETROICOR-RVHR** direkt auf Multiband-Daten anzuwenden und eine Adaption des Algorithmus für Multiband-Aufnahmen wird nötig [144, 145].

Um **RETROICOR-RVHR** anzuwenden sind exakte Anpassungen der Aufnahmezeiten der physiologischen Daten an die Aufnahmezeiten der unterschiedlichen im Tomografen aufgenommenen Schichten unerlässlich. Die Standardimplementierung von **RETROICOR** nutzt hierzu die Informationen über Schichtreihenfolge und **TR**, um für jede Schicht den exakten Aufnahmezeitpunkt zu bestimmen. Für Multiband-Aufnahmen hat jedoch nicht jede Schicht einen einzelnen Aufnahmezeitpunkt sondern mehrere Schichten (im Folgenden z.B. vier) teilen sich einen Aufnahmezeitpunkt. Regulär werden **rs-fMRI**-Daten im sogenannten “interleaved” bzw. Zeilensprungverfahren aufgenommen, bei dem immer jede zweite Schicht aufgenommen wird, um so einen maximalen Zeitunterschied zwischen der Aufnahme direkt benachbarter Schichten zu erreichen. Diese Methode verfolgt den Zweck, dass Spins aus direkt benachbarten Schichten sich bis zur direkten Bildgebung maximal relaxiert haben und Sättigungseffekte ausbleiben. Auch bei Multiband-Aufnahmen wird dieses Verfahren angewendet. Je nach Optimierung des Scan-Protokolls werden al-

3.3. Datensatz, Vorverarbeitung und Evaluation

lerdings unterschiedliche Schichten gleichzeitig aufgenommen, so dass eine einfache Bestimmung des Aufnahmezeitpunkts der einzelnen Schichten nicht mehr möglich ist. Da die Multiband-Technik lange kein Industriestandard der Tomografenhersteller war, sondern einzeln lokal für Siemens Tomografen implementiert wurde, ist es nicht möglich Rückschlüsse auf das spezifische Schicht-Timing im Tomografen, rein aus der Protokollangabe “Multibandfaktor 4, interleaved” zu ziehen. Aus diesem Grund wurde **RETROICOR-RVHR** dahingehend abgeändert, dass nun die Schichtaufnahmezeiten nicht post-hoc berechnet werden, sondern die exakten Aufnahmezeiten aus der **DICOM**-Datei [44] ausgelesen und zur weiteren Berechnung verwendet werden. **DICOM** ist ein Standardbildformat der medizinischen Bildgebung, dass viele zusätzliche Messparameterinformationen enthält und genutzt wird, um Daten vom Tomografen in angeschlossene Bildverarbeitungssysteme zu exportieren. Während der Aufnahme der einzelnen Schichten schreibt der Tomograf die entsprechenden Schichtaufnahmezeiten in den Header der **DICOM** Datei. Somit ist gewährleistet, dass jede Schicht exakte Timinginformationen besitzt, so dass diese von **RETROICOR-RVHR** verwendet werden kann.

3.3. Datensatz, Vorverarbeitung und Evaluation

Um die Klassifikation von Artefaktkomponenten durch **SOCK** auf Multiband-Daten und Gruppenanalysen zu evaluieren und um **RETROICOR-RVHR** für Multiband einzuführen, wird wieder der öffentlich zur Verfügung stehender Datensatz des **Nathan Kline Institute (NKI)**, Orangeburg, NY: “The Enhanced Rockland Community Sample” [127] benutzt. Dieser Datensatz eignet sich besonders, da er sich durch unterschiedliche Scan-Protokolle (darunter diverse Multiband- und Standard-rs-fMRI-Aufnahmen) mit gleichzeitiger Erhebung der Herzschlags- und Atemsignale und einer großen Anzahl von Probanden auszeichnet. Für die folgenden Untersuchungen bezüglich der Gruppenanalysen werden die Daten aus dem zweiten (R2) und dritten Release (R3) benutzt. Für die Einzelprobandenanalyse wird beispielhaft der Datensatz 0102157 (Release 1, 36 Jahre alt, weiblich, Rechtshänderin) genutzt. Die Gruppe der Probanden aus Release zwei besteht aus 14 Probanden, von denen einer aufgrund von Datenfehlern verworfen werden musste, so dass 13 Probanden (8 weiblich, 5 männlich, im Mittel 23 Jahre, mit einer Standardabweichung von 10 Jahren) zur Verfügung stehen. In Release 3 sind Daten von 46 Probanden vorhanden, von denen 9 aufgrund von fehlerhaften oder unvollständigen Aufnahmen verworfen werden mussten. (Anm.: Leider stehen im Download nicht zu allen Probanden alle Aufnahmesessions zur Verfügung, zudem sind einige Sessions unvollständig oder durch Artefakte unbrauchbar, diese Probanden wurden daher grundsätzlich ausgeschlossen.) Es stehen somit Daten von 37 Probanden (19 weiblich, 18 männlich)

3. Artefakt oder neuronales Signal?

zur Verfügung, im Mittel waren die Probanden 38 Jahre alt, mit einer Standardabweichung von 15 Jahren. Da es sich um ein so genanntes “Community Sample” handelt (hierbei werden Probanden randomisiert aus der Gesamtbevölkerung einer Gemeinde zur Studie eingeladen, um ein möglichst homogenes Bild zu bekommen) ist die Altersspanne recht groß, wobei R2 eher eine kleinere, jüngere und R3 eher eine größere, ältere Gruppe ist. Von den vielen unterschiedlichen Sessions nutzen wir im folgenden zum einen diejenige mit Standard-Zeitauflösung, entsprechend einer TR von 2.5s (STR⁴) und diejenige mit hoher Zeitauflösung (Multibandfaktor 4) entsprechend einer TR von 0.645s (HTR⁵). Die STR Aufnahmen umfassen 120 und die HTR Aufnahmen 900 Volumen, jeweils mit einer Ortsauflösung von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$.

Als erster Schritt der Vorverarbeitung wird der adaptierte Ansatz von **RETROICOR-RVHR** eingesetzt, bei dem zusätzlich bei Multiband-Aufnahmen die Schichtaufnahmezeiten aus dem DICOM-Header ausgelesen werden. Die folgenden Vorverarbeitungsschritte wurden dann sowohl auf den Rohdaten, als auch auf den mit **RETROICOR-RVHR** bearbeiteten Daten ausgeführt: Eine manuelle Reorientierung der Probandendaten, bei der manuell der Ursprung des Koordinatensystems in die Commissura Anterior, eine der Querbahnen im Mittelhirn, die beide Temporalappen miteinander verbindet, gelegt wurde, macht den Anfang. Dieser Schritt ist nötig um bessere Konvergenzeigenschaften bei der Bildregistrierung zu erreichen. Als nächsten Schritt wurde das Gehirn mittels **FSL-BET**⁶ vom umliegenden Gewebe befreit, gefolgt von der **FSL-McFLIRT**⁷ Bewegungskorrektur, einem Hochpassfilter mit 100s und einem Smoothing mit 4mm Kernel (siehe **FSL-Standard Vorverarbeitung** [92]). Zusammenfassend resultieren diese Vorverarbeitungsschritte in vier unterschiedlich vorverarbeiteten Datensätzen: Für die zeitlich hoch aufgelösten, Multiband-Daten (HTR) einmal mit Regression der physiologischen Störparameter mittels angepasstem **RETROICOR (PNR)** und einmal ohne diese Regression (RAW). Dies gilt ebenso für die Daten in Standard-Zeitauflösung (STR). Es ergeben sich also: HTR-PNR, HTR-RAW, STR-PNR und STR-RAW jeweils für Release 2, Release 3 und die Einzelprobandenanalyse. Je nach Fragestellung werden die Daten auf unterschiedliche Art und Weise mit der **FSL-Toolbox** [92] weiter verarbeitet:

Für die Evaluierung von **SOCK** bezüglich Multiband-fMRI-Aufnahmen wird eine probabilistische Einzelprobanden-ICA mittels **MELODIC** auf dem HTR Datensatz von 0102157 durchgeführt (RAW und PNR). Hierfür stehen manuell klassifizierte Daten zum Vergleich zur Verfügung. Um zu überprüfen ob **SOCK** auf Gruppen-ICA Ergebnissen vertretbare Klassifikationen liefert, sollen Gruppen-ICAs auf al-

⁴Standard Temporal Resolution

⁵High Temporal Resolution

⁶Brain Extraction Tool (BET)

⁷Motion Correction via **FMRIB's** Linear Image Registration Tool (McFLIRT)

3.3. Datensatz, Vorverarbeitung und Evaluation

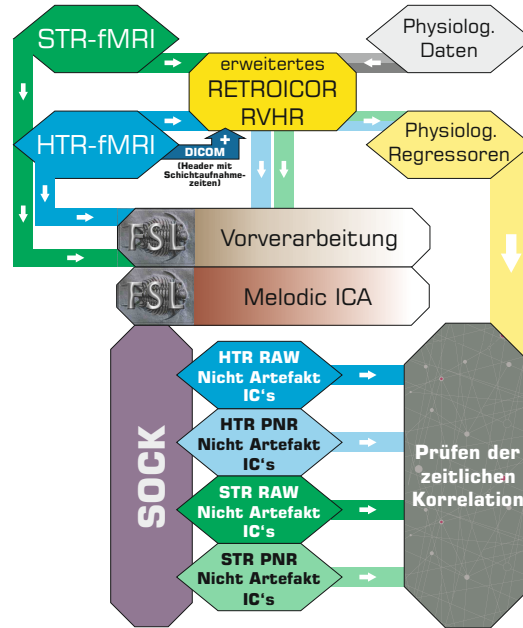


Abbildung 3.7. Evaluation des erweiterten RETROICOR: hoch- (HTR) und standardaufgelöstes (STR) fMRI, mit (PNR) und ohne (RAW) Einsatz von RETROICOR.

len Probanden aus dem zweiten Release der Rockland Daten, mit den entsprechenden vier Unterkategorien (HTR-PNR+RAW, STR-PNR+RAW), durchgeführt werden. Für das dritte Release (HTR-PNR und STR-PNR) wurden ebenso Gruppen-ICAs durchgeführt, um die Ergebnisse mit denen des zweiten Release vergleichen zu können. Im Anschluss an jede ICA wird jeweils **SOCK** für die Klassifikation der Komponenten ausgeführt. Somit stehen diverse **SOCK**-klassifizierte Datensätze in Standard- und Multiband-Auflösung zur Verfügung, um eine Evaluierung von **SOCK** bzgl. der unterschiedlichen Modalitäten durchzuführen.

Für die Evaluierung des für Multiband adaptierten **RETROICOR-RVHR** wird jeder Proband aus Release 3 entsprechend der vier Datensatzkategorien mittels **FSL-MELODIC** einer probabilistischen Einzelprobanden ICA unterzogen. So werden mittels automatischer Dimensionsschätzung, für jeden Probanden einzeln, die räumlich unabhängigen Komponenten der **rs-fMRI**-Aufnahme extrahiert. Im Anschluss werden für jeden Probanden alle resultierenden Komponenten mittels **SOCK** in Artefakt und nicht-Artefakt Komponenten eingeteilt (wobei die Kategorie **SOCK?** als **SOCK₋** gewertet wird). Nach der automatischen Sortierung werden probandenspezifisch die residualen Korrelationen zwischen den Zeitverläufen der nicht-

Artefakt Komponenten und den Zeitverläufen der physiologischen Parameter für alle vier Vorverarbeitungsstrategien miteinander verglichen. Hierfür werden die von der erweiterten Version von **RETROICOR-RVHR** extrahierten Regressoren (inkl. der möglichen Aliase) verwendet. Da diese Regressoren voxelspezifisch sind, die Ursprungsvoxelkoordinaten durch die Vorverarbeitung jedoch nicht erhalten bleiben, wird der vollständige Satz von **RETROICOR**-Sinusoidalen genutzt, um die Residuen in den einzelnen Komponenten aufzudecken. Abbildung 3.7 gibt eine Übersicht über alle für die Evaluierung von **RETROICOR-RVHR** für Multiband ausgeführten Schritte.

3.4. Ergebnisse

SOCK für Multiband- und Gruppenanalysen

Die Ergebnisse aus den einzelnen **SOCK** Analysen werden in Tabelle 3.1 gegenüber gestellt. Sie gibt einen Überblick über die Anzahl von extrahierten Komponenten und den entsprechenden Verhältnismäßigkeiten bzgl. der Einteilung in Artefakt-, sowie nicht Artefaktkomponenten. Es ist deutlich zu erkennen, dass durch die höhere zeitliche Auflösung die durch **FSL** berechnete Anzahl der Komponenten drastisch steigt: während STR-Daten ca. 40-50 Komponenten haben, werden für die HTR-Daten 200 bis 300 Komponenten extrahiert. Der Einsatz von **RETROICOR** (PNR) hat immer eine Reduzierung der Komponenten zur Folge. Die Anzahl der von **SOCK** als "Nicht-Artefakt" klassifizierte Komponenten liegt im Bereich von 30% bis 50%.

Tabelle 3.1. Anzahl der Unabhängigen Komponenten (n_{IC}) die durch die probabilistische ICA in **FSL** extrahiert wurden und in die **SOCK**-Klassen (+, ?, -) eingeteilt wurden.

Datensatz	Auflösung	PNR	n_{IC}	$SOCK_+$	$SOCK_?$	$SOCK_-$
Einzelproband	HTR	nein	229	75 (33%)	106	48 (48%)
		ja	207	77 (37%)	77	53 (26%)
NKI-Rockland R2 (13 Probanden)	STR	nein	68	31 (46%)	13	24 (35%)
		ja	58	22 (38%)	10	26 (45%)
	HTR	nein	288	112 (39%)	106	70 (24%)
		ja	243	114 (47%)	54	75 (31%)
NKI-Rockland R3 (37 Probanden)	STR	ja	44	17 (39%)	8	19 (43%)
	HTR	ja	298	153 (51%)	71	74 (25%)

3.4. Ergebnisse

Tabelle 3.2. Leistungsfähigkeit der automatischen Artefaktklassifikation durch **SOCK** auf einer Einzelprobanden-ICA. Die Spalte $SOCK_?$ zeigt an ob die eine $SOCK_?$ -Komponente als Artefakt (-) oder als nicht-Artefakt (+) gewertet wurde.

PNR	$SOCK_?$	n_{IC}	MCC	RP	RN	FP	FN
nein	-	229	0.823	58 (98%)	153 (90%)	17 (10%)	1 (2%)
ja	-	207	0.769	55 (98%)	129 (90%)	22 (10%)	1 (2%)
nein	+	229	0.297	58 (98%)	47 (28%)	123 (72%)	1 (2%)
ja	+	207	0.357	56 (100%)	53 (35%)	98 (65%)	0 (0%)

In der darauf folgenden Tabelle 3.2 werden die Ergebnisse für die Einzelprobanden ICA dargestellt und mit der manuellen Klassifikation verglichen, um eine Aussage darüber zu treffen, ob **SOCK** auch auf Multiband-Daten verwendbar ist. Hierbei wird die **SOCK**-Klasse “Mögliches-Artefakt” zum Vergleich einmal der “Artefakt” Klasse und einmal der “Nicht-Artefakt” zugeordnet. Es ist zu erkennen, dass wenn die Klassen $SOCK_?$ und $SOCK_-$ zusammengefasst werden, eine sehr hohe Sensitivität von 0.98 und eine hohe Spezifität von 0.9 durch **SOCK** erreicht wird. Andersherum gewählt, also $SOCK_?$ und $SOCK_+$ zu einer Klasse zusammengefasst, verbessert sich die Sensitivität nur marginal, dafür fällt die Spezifität drastisch auf 0.35 (0.28 ohne PNR). Der Korrelationskoeffizient nach Matthews (MCC) ist ein globaler Messwert um die Güte eines Klassifikators zu bestimmen, wobei $MCC = 1$ für eine perfekte Klassifikation und $MCC = 0$ für eine Zufallsvorhersage steht, siehe Abschnitt 2.2.

Einzelne Verhältniskurven $R_i(r)$ für die Glattheit, inkl. Klasseneinteilung sind in Abbildung 3.8 dargestellt. Die Ergebnisse des Clustering-Algorithmus sind farbig gezeichnet: grüne Kurven entsprechen dem Cluster der glatten Komponenten, gelbe stehen für fast glatte Komponenten und rote Kurven zeigen Komponenten die nicht glatt sind. An den Y-Achsen der Abbildungen 3.8b (Wertebereich von $R_i(r)$: 0 bis 0.08) und 3.8d (Wertebereich von $R_i(r)$: 0 bis 0.25) ist abzulesen, dass die Ergebniskomponenten für eine Gruppen-ICA viel glatter sind als für Einzelprobanden-ICAs, denn umso größer $R_i(r)$, umso glatter ist einer Komponente (siehe Abschnitt 3.1). Während die PNR zu keiner augenscheinlichen Veränderung der Glattheitskurven führt (vgl. Abbildungen 3.8a und 3.8b), zeigt der Schritt von Standard- zu hoher Zeitauflösung eine Erweiterung des Glattheitsspektrum zum unteren Rand (vgl. Abbildungen 3.8c und 3.8d). Als Beispiel für CSF und Kantenaktivität sind in Abbildung 3.9 die Komponenten mit entsprechend höchster Wertung dargestellt. Es ist klar zu erkennen, dass für Abbildung 3.9a die rot/gelbe Aktivierung im oberen

3. Artefakt oder neuronales Signal?

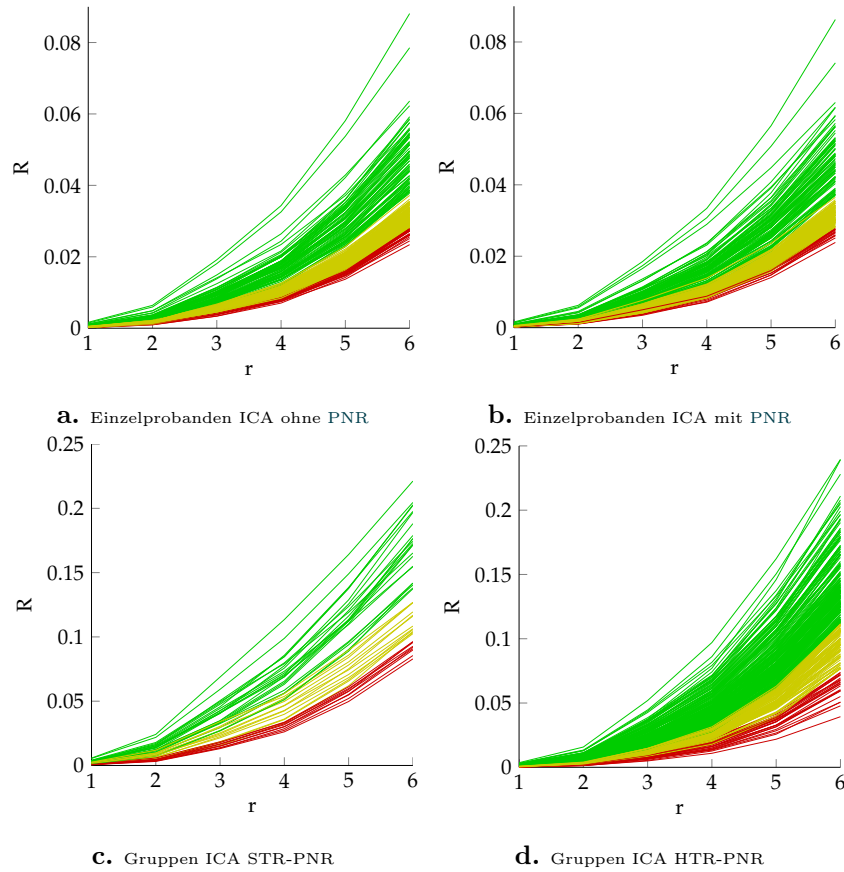


Abbildung 3.8. Verhältniskurven $R_i(r)$ der Glattheit mit der entsprechenden Klasseneinteilung: grün entspricht "glatt", gelb entspricht "fast glatt" und rot entspricht "nicht glatt"

3.4. Ergebnisse

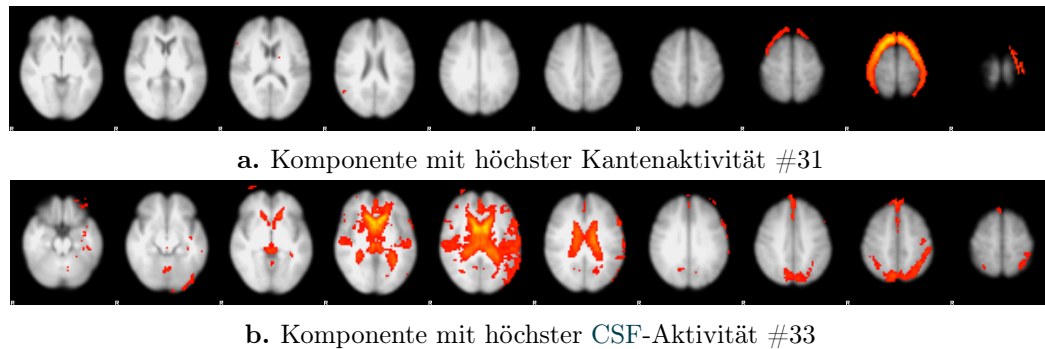


Abbildung 3.9. Komponenten aus der Gruppen ICA des STR-PNR Datensatzes mit der jeweils höchsten Kanten- und CSF-Aktivität. Es ist deutlich zu erkennen, dass es sich um ebensolche Artefaktkomponenten handelt: starke Kantenaktivierungen für Komponente #31, sowie starke Überlappung von Komponente #33 mit der CSF (vgl. Abbildung 2.4c)

Kantenbereich des Gehirns liegt, ebenso stellt die Komponente aus Abbildung 3.9b die Regionen der CSF dar (vgl. Abbildung 2.4c).

In Abbildung 3.10 sind abschließend die Ergebnisse der TFN Berechnung durch SOCK auf den zeitlich hoch aufgelösten Daten dargestellt. Hier ist ein Effekt der PNR zu erkennen, bei dem gerade die Komponenten mit niedriger IC-Nummer (und somit größerer erklärter Varianz, Sortierung erfolgt durch FSL) an Hochfrequenzrauschen verlieren.

Um die im Vergleich zur manuellen Klassifikation, durch SOCK falsch klassifizierten Komponenten besser beurteilen zu können, werden diese im Folgenden genauer betrachtet. Die einzelne Komponente, die als falsch-negativ klassifiziert worden ist (#47), ist in Abbildung 3.11 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass diese als schwarze Kurve in Abbildung 3.11b genau am Rand zwischen “glatt” und “fast glatt” liegt. Betrachtet man die entsprechende räumliche Karte in Abbildung 3.11a wird deutlich, dass es sich hierbei tatsächlich um eine fragwürdige Komponente handelt und dass diese eventuell sogar post-hoc als Artefakt deklariert werden könnte.

Zur Betrachtung der 22 falsch-positiven Komponenten bei der Einzelprobanden-ICA auf zeitlich hoch aufgelösten Daten mit PNR werden in Abbildung 3.12 exemplarisch die Glattheitskurven von drei Komponenten dargestellt. Diese befinden sich im unteren Bereich der glatten Kurven und werden somit als “glatt” eingestuft. Entsprechend sind in Abbildung 3.13 die Frequenzspektren $> 0.08\text{Hz}$ für diese Komponenten dargestellt. Es ist folglich zu erkennen, dass es sich bei allen

3. Artefakt oder neuronales Signal?

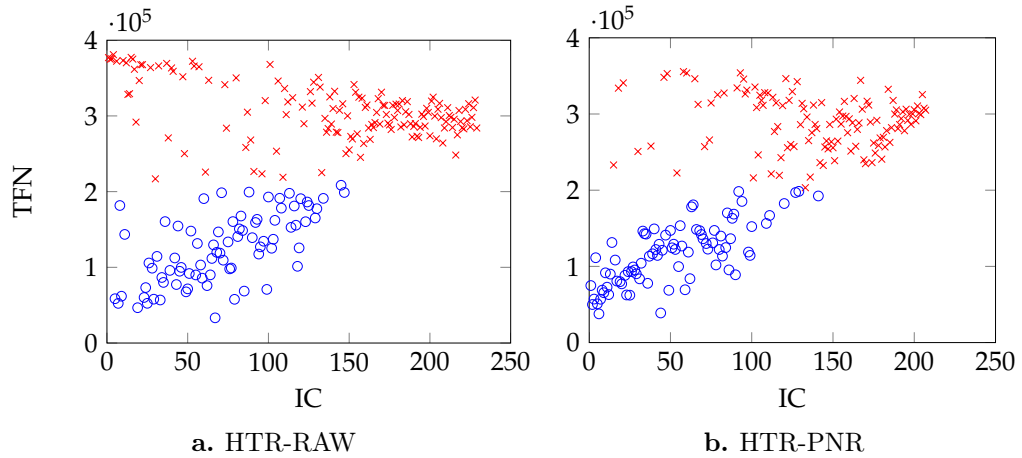
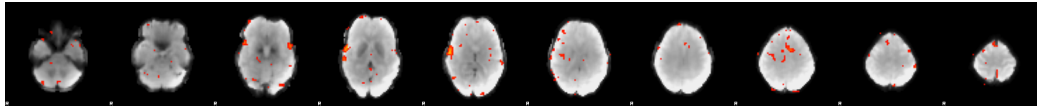


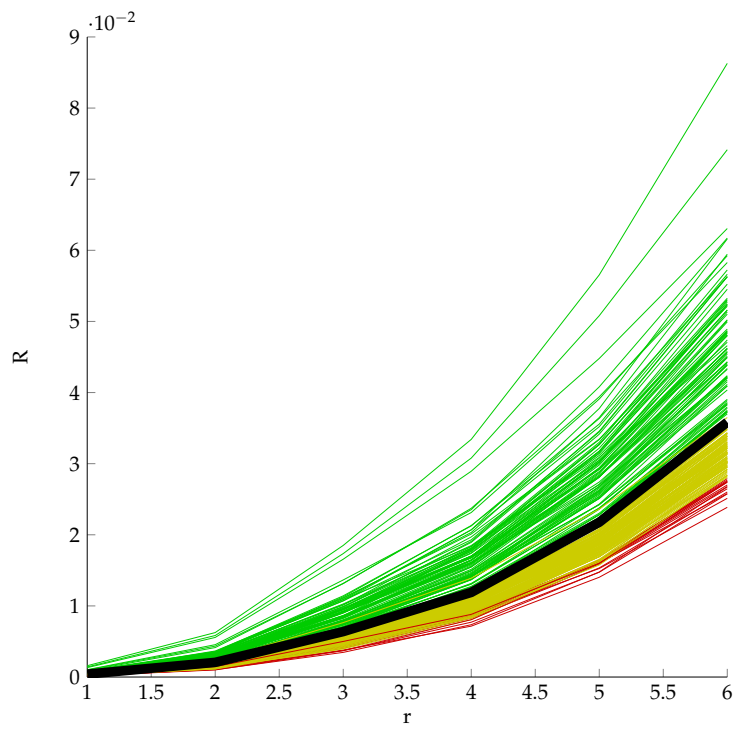
Abbildung 3.10. Durch **SOCK** getroffene Einteilung der Komponenten in “hohe Frequenz” (rot) und “niedrige Frequenz” Komponenten (blau) entsprechend des **TFN**-Maßes für die Einzelprobanden-ICA. Es ist zu erkennen, dass für HTR-PNR die ICs mit niedriger Nummer und hoher TFN wegfallen, ebensolche die mit physiologischem Rauschen assoziiert sind.

drei Komponenten um Hochfrequenzartefaktkomponenten handelt. Für die Komponenten #20 und #41 erkennt **SOCK** auch, dass es sich um Hochfrequenzrauschen handelt. Aufgrund der Konfiguration des Klassifikationsbaumes fällt diese Information allerdings nicht ins Gewicht. Zusammenfassend zeigen 10 der 22 Komponenten dieses Verhalten. Die verbleibenden Komponenten zeigen schwächere Hochfrequenzartefaktbewertungen, die in der automatischen Klassifikation keine Rolle spielen, allerdings in der manuellen Begutachtung besser identifiziert werden können.

3.4. Ergebnisse



a. Einzelschichten der Komponente #47



b. Glattheitskurven, IC #47 entspricht der schwarzen Kurve

Abbildung 3.11. Falsch Negativ Komponente (#47) der Einzelprobanden ICA für den HTR-PNR Datensatz.

3. Artefakt oder neuronales Signal?

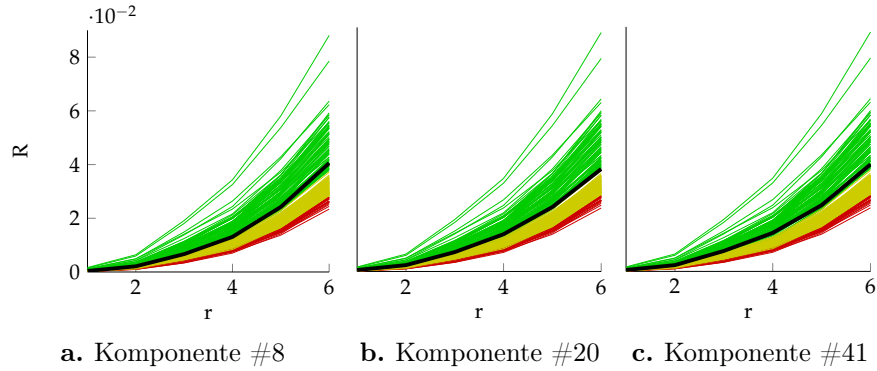


Abbildung 3.12. Glattheitskurven für drei falsch positive Komponenten (schwarz) der Einzelprobanden ICA für den HTR-PNR Datensatz.

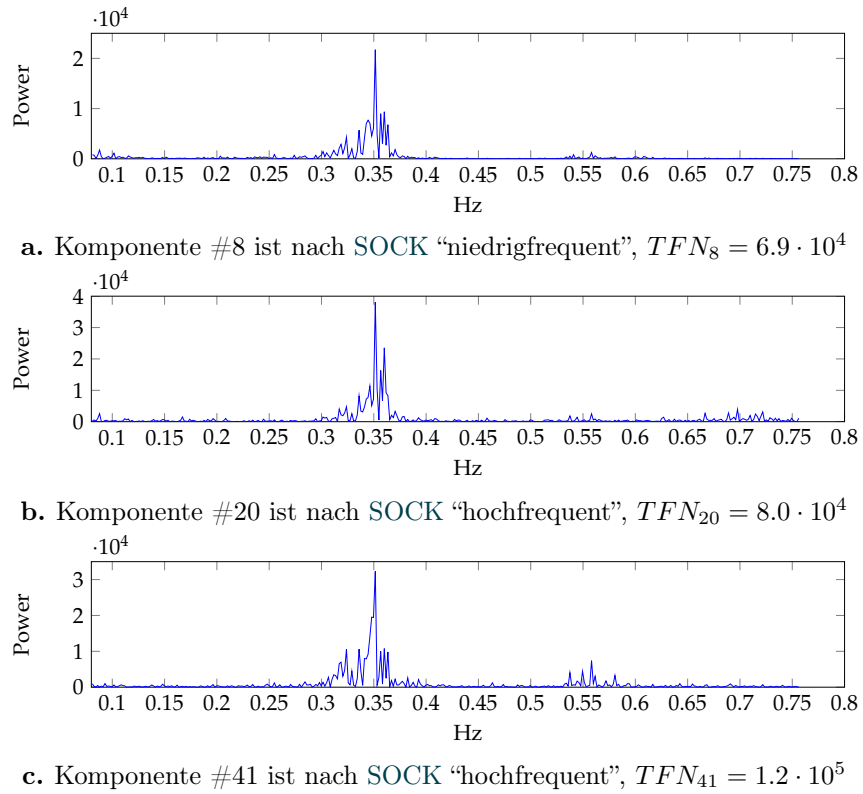


Abbildung 3.13. Frequenzspektren über 0.08Hz für die gleichen drei falsch positiven Komponenten der Einzelprobanden ICA für den HTR-PNR Datensatz.

3.4. Ergebnisse

Multiband RETROICOR-RVHR

Um den Effekt der Regression der physiologischen Parameter zu bewerten, wird die Korrelation zwischen den Zeitverläufen der nicht-Artefaktkomponenten und den, für den Probanden durch RETROICOR-RVHR extrahierten, Atmungs- und Herzschlags-Regressoren berechnet. Abbildung 3.14 zeigt deutlich, dass die residuellen Korrelationskoeffizienten (CCs) signifikant zwischen den durch RETROICOR-RVHR bearbeiteten Datensätzen und den Rohdatensätzen unterscheidet.

Die mittleren Korrelationskoeffizienten für Standard und hohe Zeitauflösung zeigen klar, dass die in den Komponenten enkodierten Residuen der physiologischen Parameter signifikant höher in den Rohdatensätzen sind. Betrachtet man die Maxima der Korrelationskoeffizienten gibt es signifikante Unterschiede in den Datensätzen mit hoher Zeitauflösung, hier werden Koeffizienten von ca. $r = 0.4$ für PNR-Daten und von ca. $r = 0.8$ für Rohdaten erreicht. Um einen generellen Überblick über die Reduktion der Residuen von Atmungs- und Herzschlagssignalen in den Zeitverläufen der Komponenten zu geben, zeigen die Histogramme in Abbildung 3.14 den deutlichen Unterschied zwischen Rohdaten und Daten die mit RETROICOR-RVHR bearbeitet wurden.

Betrachtet man die Bewegungsparameter aus dem Schritt der McFlirt Bewegungskorrektur für den Multibanddatensatz, sieht man, dass die physiologischen Parameter, insbesondere die Atmung, einen hohen Einfluss auf die Daten haben. In Abbildung 3.15 sind die Artefakte beispielhaft für einen Probanden dargestellt. Es ist zu erkennen, dass bei dieser hohen Zeitauflösung Atmungsregressoren direkt aus der Bewegung abgelesen werden können. Die repetitive Bewegung entlang der Z-Achse mit einer Frequenz von sechs bis sieben Hüben pro Minute (ca. 0.12Hz) zeigt höchst wahrscheinlich Ein- und Ausatemungsartefakte, die mit RETROICOR-RVHR aus den Daten regressiert werden können.

3. Artefakt oder neuronales Signal?

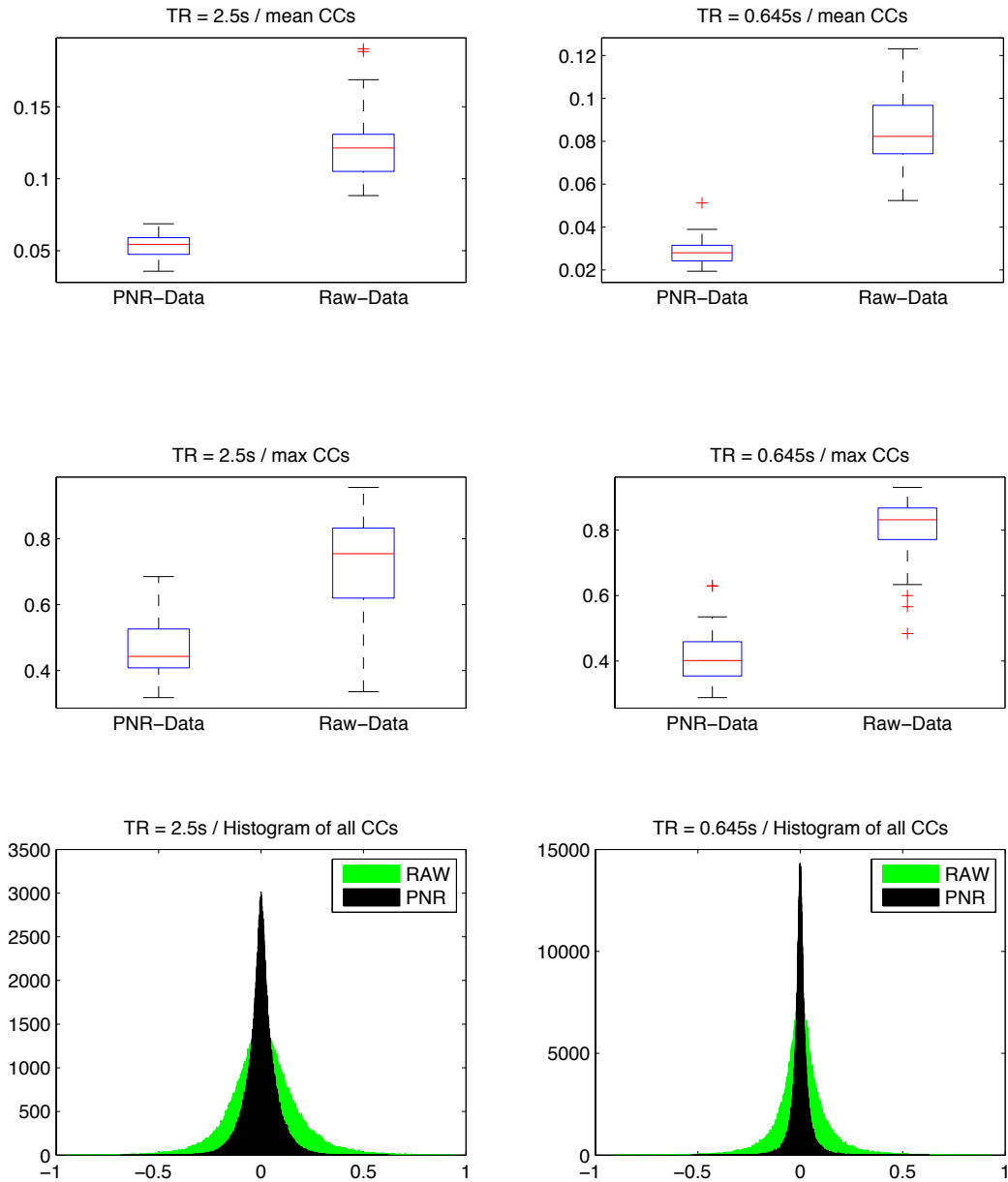
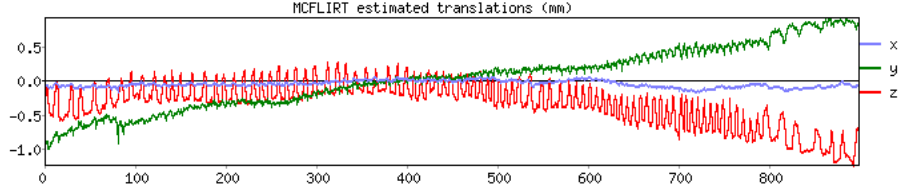


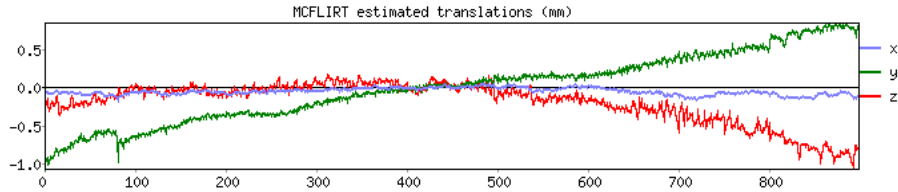
Abbildung 3.14. Unterschiede bzgl. der residuellen Korrelationskoeffizienten (CCs) für Roh- und PNR-Daten. Die Filterung zeigt, dass es signifikante Unterschiede bzgl. der mittleren Korrelation für STR- und HTR-Daten gibt. Bzgl. der maximalen Korrelation verbleibt ein signifikanter Unterschied für HTR-Daten. Die Verteilung aller Korrelationskoeffizienten zeigt deutlich stärkere Korrelationen mit den physiologischen Parametern für ungefilterte Daten.

3.4. Ergebnisse

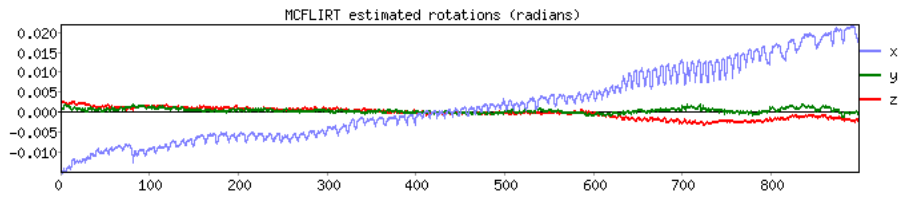
a. Translation für einen Beispielprobanden (HTR-RAW):



b. Translation für einen Beispielprobanden (HTR-PNR):



c. Rotation für einen Beispielprobanden (HTR-RAW):



d. Rotation für einen Beispielprobanden (HTR-PNR):

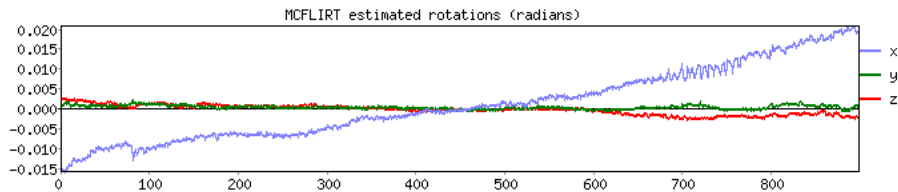


Abbildung 3.15. Bewegungsparameter eines Beispielprobanden ohne (a, c) und mit (b, d) Einsatz des adaptierten RETROICOR-RVHR. 900 Volumen mit einer TR von 0.645s

3.5. Diskussion

Automatische Klassifikation von Artefaktkomponenten

Klassifikationsgüte von SOCK bzgl. zeitlich hoch aufgelöster Einzelprobanden ICA

Um die Aussagekraft der Einteilung von SOCK in die Klassen “unwahrscheinlich Artefakt”, “möglicherweise Artefakt” und “definitiv Artefakt” zu bewerten und um herauszufinden welche dieser Klassen blind verworfen werden können, bzw. welche nochmals manuell zu begutachten sind, wurden die Ergebnisse einer manuellen Klassifikation mit den automatisch durch SOCK getroffenen Klasseneinteilungen verglichen. Die hohe Sensitivität von 0.98 zeigt, dass fast alle Komponenten die als definitiv Artefakt klassifiziert wurden, auch in der manuellen Einteilung zur Klasse der Artefakte gehören. Zudem wurden fast alle Komponenten (nur eine Ausnahme) der Klasse “möglicherweise Artefakt” manuell ebenso als Artefakt deklariert. Nimmt man allerdings an, dass die möglichen Artefaktkomponenten zur Nicht-Artefakt Klasse gehören, erhöht sich leicht die Sensitivität, was allerdings zu einer starken Reduktion der Spezifität führt. Es ist also zusammenfassend anzunehmen, dass beide Klassen (möglicherweise und definitiv Artefakt) vollständig aus Artefaktkomponenten bestehen. Da dann allerdings immer noch 10% der ICs, die als “unwahrscheinlich Artefakt” eingestuft werden, zu den Artefaktkomponenten gehören, sollte diese Klasse nochmals manuell kontrolliert werden. Trotzdem bedeutet dies eine Reduktion von ca. 65% der Komponenten, die direkt ausgesondert werden können. Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem von SOCK [17] muss man in Betracht ziehen, dass die Autoren 50 Einzelprobanden ICAs für Daten in Standardauflösung (TR von 2s bis 3.6s, Aufnahmedauer 9min.) mit anderen Vorverarbeitungsschritten (keine PNR) durchgeführt haben. Zudem wurde, im Gegensatz zur veröffentlichten Toolbox, ein modifizierter Klassifikationsbaum, der nur zwei anstelle von drei Klassen vorsieht, verwendet. Selbst wenn die hier berichteten Ergebnisse aufgrund des hohen Zeit- und Rechenaufwands nur auf einem Probanden beruhen, passen die berichteten 0.3% von nicht übereinstimmenden ICs sehr gut zu den hier gefundenen 2% falsch-positiven Komponenten. Ebenso ist die Reduktion um 65% der manuell zu kontrollierenden Komponenten vergleichbar mit der berichteten mittleren Reduktion um 55% und liegt im zu erwartenden Bereich zwischen 25% und 72%.

Es wird deutlich, dass sich die Anzahl der Komponenten, mit der Verwendung von zeitlich hoch aufgelösten Multibanddaten, drastisch erhöht. Diese Veränderung der Dimensionsschätzung kann mit der Erhöhung der Abtastfrequenz erklärt werden,

3.5. Diskussion

denn dadurch wird es möglich, ein breiteres Frequenzspektrum aufzunehmen und somit mehr Signale im höheren Frequenzbereich abzudecken. Dies ist ebenso in der generellen Erhöhung der TFN zu beobachten. Betrachtet man die Glätte der resultierenden Komponenten wird deutlich dass sich die untere Grenze weiter verringert während die obere Grenze annähernd gleich bleibt. Durch das automatische Clustern der Kurven kommt es zu einer Clustergrenzenverschiebung. Dieser Effekt, also eine höhere zeitliche Auflösung mit einer geringeren räumlichen Glätte, könnte mit dem Multiband-Aufnahmeprozess in Zusammenhang stehen.

Glätte ist ein kritisches Maß

Die erste Aufteilung im SOCK-Klassifikationsbaum (siehe Abbildung 3.3) findet anhand der Bewertung der Glätte einer Komponente statt. Diesem Kriterium wird somit der höchste Stellenwert zugeschrieben. Insbesondere der Unterschied von “fast glatt” und “glatt” ist kritisch, denn alle falsch klassifizierten Komponenten (falsch-positive und falsch-negative) liegen genau an dieser Grenze. Während die meisten falsch-positiven Komponenten eindeutig Komponenten mit Hochfrequenzrauschen sind, hat das TFN-Maß keinen Einfluss auf Komponenten der Klasse “glatt” (siehe Abbildung 3.3). An dieser Stelle wäre es angeraten eine Veränderung im Klassifikationsbaum vorzunehmen: entweder müssen auch für glatte Komponenten die TFN-Ergebnisse mit ins Gewicht fallen oder der Clustering-Algorithmus muss insofern verändert werden, dass die Clustergrenze zwischen “fast glatt” und “glatt” weiter nach oben verschoben wird, so dass mehr Komponenten in den Mittelbereich fallen. Gleichzeitig sollte es die Möglichkeit geben, dass eine Komponente aus der “fast glatt”-Klasse als “unwahrscheinlich Artefakt” eingestuft wird, wenn eine entsprechend niedrige Kanten- und CSF-Aktivität, sowie niedrige TFN vorliegt.

SOCK-Klassifikation auf zeitlich konkatenierten Gruppen-ICAs

Teil der probabilistischen ICA [14] ist es, eine automatische Dimensionsschätzung vorzunehmen um die Anzahl der zu extrahierenden Komponenten anzunähern. Wie in Tabelle 3.1 zu sehen, ist die Anzahl der geschätzten Dimensionen für Gruppenanalysen (R2 und R3) höher als für Einzelprobanden-ICAs. Es ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der intrinsischen neuronalen Signale, über Probanden und Modalitäten hinweg, nicht signifikant unterscheidet. Da das Aufnahmeprotokoll für jeden Probanden gleich ist, scheint die zeitliche Konkatenierung und die damit einhergehende Verlängerung der Aufnahme, für die Erhöhung der Komponentenzahl

3. Artefakt oder neuronales Signal?

verantwortlich zu sein. Ein Zeichen dafür könnte auch die Erhöhung der Komponentenanzahl von R2 zu R3 sein, da für R3 mehr Probanden zur Konkatenation zur Verfügung stehen.

Die Komponenten der Gruppen-ICA sind viel glatter und räumlich zusammenhängender als die Komponenten der Einzelprobandenanalysen. Dies fällt nicht nur durch die augenscheinliche Begutachtung, sondern auch durch die Verschiebung der SOCK-Glättekurven auf. Die Verwendung des Clustering-Algorithmus, im Vergleich zu fest gewählten Schwellwerten, hat zur Folge, dass sich SOCK an diese Veränderungen automatisch anpassen kann. Allerdings kann die “nicht glatt”-Klasse nicht leer sein, so dass es immer unglatte IC's geben muss um eine Fragmentierung der glatten Klasse zu verhindern. Dies ist in der Regel immer gegeben. Unter Betrachtung der zeitlich hoch aufgelösten Daten mit PNR sehen wir allerdings einen höheren Anteil von “unwahrscheinlich Artefakt”-Komponenten in Gruppen-ICAs, im Vergleich zu Einzelprobanden-ICAs. Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die zeitlich konkatenierte Gruppen-ICA hauptsächlich Komponenten berücksichtigt, die in allen Probanden vertreten sind. Artefakte, die nur in einzelnen Probanden vorkommen, haben in der Gruppenanalyse somit einen geringeren Einfluss. Zusammenfassend sieht es so aus als würde SOCK auf Gruppenanalysen eher von der Stabilisierung der Datenlage profitieren und somit auch stabilere Ergebnisse liefern können. Allerdings müssten hierzu weitere Vergleiche mit einer (leider nicht vorliegenden) manuellen Bewertung vorgenommen werden.

Zusammenfassung der Evaluation von SOCK

Die zuvor diskutierten Ergebnisse zeigen, dass SOCK durchaus für Gruppenanalysen und ebenso für hoch aufgelöste Multiband-Daten eingesetzt werden kann. SOCK liefert allgemein sehr gute Ergebnisse, insbesondere bzgl. der Spezifität. Es gibt aber Raum für Verbesserungen. Eine Anpassung des Klassifikationsbaumes scheint sehr vielversprechend zu sein: Das Zwei-Klassen-Modell löst bereits einige der Probleme, jedoch wäre es sehr wünschenswert weiterhin ein Drei-Klassen-System beizubehalten, bei dem es eine Klasse für “definitiv kein Artefakt”, eine für “eventuell Artefakt” und eine für “definitiv Artefakt” gibt, so dass ausschließlich die Komponenten in der mittleren Klasse manuell begutachtet werden müssten. Weiterhin ist festzustellen, dass SOCK ohne räumlich hoch aufgelöste anatomische Bilder auskommt, indem es die Kanten- und CSF-Masken aus den gemittelten funktionellen Bildern berechnet. Teilweise führte dieses Verfahren allerdings zu unvollständigen CSF-Masken. Eine vielversprechende Erweiterung, die die Ergebnisse von SOCK stabilisieren würde, wäre hier die Verwendung der strukturellen Bilder für die Segmentierung.

Erweiterung von RETROICOR-RVHR für Multiband-fMRI

Die Ergebnisse der SOCK-Analyse zeigen, dass für die zeitlich hoch aufgelösten Datensätze der Einsatz der PNR (RETROICOR-RVHR) nur die Klasse “mögliches Artefakt” verkleinert und die anderen Klassen unverändert bleiben. Dies könnte bedeuten, dass die PNR beim Einsatz von SOCK nicht nötig ist. Allerdings klärt dies nicht die Frage nach der Qualität, Zusammensetzung und den entsprechenden Residuen in den nicht Artefakt Komponenten. Ein hoher Einfluss der PNR bezüglich der TFN wird in Abbildung 3.10 deutlich, hier werden die Komponenten; die eine hohe Aufklärung der Datenvarianz und dennoch starke Hochfrequenzanteile besitzen (höchstwahrscheinlich eben diese physiologischen Artefakte) aus dem Datensatz eliminiert.

Die Ergebnisse aus den Einzelprobanden-ICAs zeigen, dass der Einsatz von RETROICOR-RVHR unverzichtbar für fMRI-Aufnahmen in Standard Auflösung und erst recht in hoher Zeitauflösung ist. Es ist zu erkennen, dass Komponenten, die nicht mit regulären physiologischen Artefakten assoziiert werden dennoch Residuen der Signale von Herzschlag und Atmung zeigen. Dies ist ein sehr interessantes Ergebnis, denn es wird in der Neurowissenschaft weitläufig davon ausgegangen, dass nach dem Verwerfen von Artefaktkomponenten; die verbleibenden Ergebniskomponenten frei von Störvariablen sind. Dies ist eben nicht der Fall und sollte immer in Betrachtung bleiben.

Es bleibt eine offene Frage ob die Bewegungskorrektur ausreichend ist; um die Artefakte der Atmung für fMRI-Aufnahmen mit sehr hoher Abtastrate zu reduzieren. Es ist jedoch klar, dass die Bewegungskorrektur nur einen Teil der Artefaktsignale kompensiert und speziell für fMRI-Aufnahmen in Standardauflösung, die Atmungsregressoren unverzichtbar sind. Auf der anderen Seite können Artefakte die mit dem Herzschlag assoziiert sind ausschließlich mittels einer Regression wie in RETROICOR-RVHR reduziert werden, da diese zu schnell für die zeitliche Auflösung von fMRI, selbst im Fall von Multiband, sind und ein Aliasing somit nicht zu verhindern ist. Es wurde gezeigt, dass die Adaption von RETROICOR-RVHR für den Multibandfall effektiv ist und die gewünschten Effekte hat: Die Qualität der Daten wurde mit dem Algorithmus signifikant verbessert, daher sollte die Regression der physiologischen Parameter in funktionellen MR-Studien und bei der fMRI-Datenvorverarbeitung stets berücksichtigt werden.

Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

Bei der Betrachtung von zeitlichen Abhängigkeitsstrukturen im Resting-State-fMRI (rs-fMRI) wird häufig von Konnektivitäten und Konnektomen gesprochen. Im Folgenden soll zunächst ein kurzer Überblick über die unterschiedlichen Konnektivitäten gegeben werden, um eine Einordnung der funktionellen Konnektome vorzunehmen.

In der Neurowissenschaft wird unterschieden zwischen struktureller, funktioneller und effektiver Konnektivität [70, 89]. Strukturelle Konnektivität basiert auf der Untersuchung der Faserbahnen der weißen Substanz des Gehirns, die mit Diffusion Tensor Imaging (DTI) gemessen werden [89]. Funktionelle Konnektivitäten sind definiert als statistische Abhängigkeiten neurophysiologischer Ereignisse, die häufig auf Basis der Korrelation neuronaler Aktivitäten gemessen werden [70]. Effektive Konnektivität bezieht sich explizit auf den Einfluss den ein neuronales System auf ein anderes ausübt, auf der Ebene einzelner Synapsen oder anhand ganzer Synapsenpopulationen [70]. Sie ist dynamisch und basiert auf Modellannahmen von Interaktion und Kopplung [70].

Zusammenfassend ist die strukturelle Konnektivität das Skelett, dass das Fundament der Hirnfunktion stellt [89]. Die funktionelle Konnektivität ist ein beobachtbares neuronales Phänomen, dass mit Maßen der statistischen Abhängigkeit, wie z.B. Korrelation, Kohärenz oder Transferentropie quantifiziert werden kann [70]. Dagegen versucht die effektive Konnektivität anhand von Modellen und den dazugehörigen Parametern die beobachteten Abhängigkeiten zu erklären [70]. In Studien werden die unterschiedlichen Konnektivitäten teilweise miteinander in Beziehung gestellt und z.B. anhand von Krankheiten verglichen [156, 179]. Im folgenden Kapitel soll nun die funktionelle Konnektivität anhand von Konnektomen untersucht werden.

Konnektombasierte Analysen funktioneller MR-Daten stützen sich häufig auf Graphmaße [139]: hierzu wird mit einem (zumeist anatomischen) Atlas für jede Region der mittlere Zeitverlauf extrahiert, über eine Pearson Korrelation das Konnektom

erstellt (siehe Abschnitt 4) und dieses mit Maßen der Graphtheorie untersucht [186]. Hier gibt es eine Vielzahl von Studien, z.B. zu Parkinson, Amyotropher Lateralsklerose, Alzheimer oder auch dem Altern [65, 179, 192]. Neue alternative Ansätze der Konnektombetrachtung, z.B. über harmonische Wellen oder einem Dynamik Modell, erscheinen vielversprechend [7, 80]. Ebenso hat sich maschinelles Lernen, in Form von Support-Vektor-Maschinen, auf funktionellen MR-Daten als wirkungsvoll herausgestellt. Zum Studienzeitpunkt jedoch direkt auf dem BOLD-Signal und noch nicht auf Konnektomen [122, 123, 143]. In diesem Kapitel soll beides verbunden werden: Entsprechend gegebener Klasseneinteilungen (z.B. Augen auf oder zu) oder externer Scores (z.B. Alter der Probanden) sollen Strukturen der funktionellen Konnektome mittels Support-Vector Maschinen oder der Support-Vektor-Regression aufgedeckt werden. Darüber hinaus soll eruiert werden welche Vorverarbeitungsschritte Einfluss auf die Klassifikation haben, ob es Parzellierungsstrategien zur Konnektomerstellung gibt, die besonders für die Klassifikation geeignet sind und ob es weitere externe Faktoren gibt, die Einfluss auf die Klassifikation ausüben.

4.1. Funktionelle Konnektome

Im Gegensatz zu strukturellen Konnektomen, die meist in Zusammenhang mit Diffusionsbildgebung (DTI) Aufschluss über die Faserbahnverläufe in der weißen Substanz geben, versuchen funktionelle Konnektome Abhängigkeiten der Hirnfunktion, insbesondere der Aktivierungen der grauen Substanz zu beleuchten. Ein vollständiges funktionelles Konnektom ist definiert als eine Korrelationsmatrix, in der sämtliche Korrelationskoeffizienten aller Voxelzeitverläufe untereinander berechnet werden. Aufgrund der großen Anzahl an Voxeln ist eine Matrix dieser Art technisch nur mit großem Aufwand zu berechnen, insbesondere wenn diese für viele Probanden berechnet und entsprechend auf diesen Matrizen maschinelle Lernverfahren angewendet werden sollen, stellt dies große technische Hürden dar. Aus diesem Grund werden im folgenden zwei Näherungen betrachtet: zum einen globale Konnektome, die über Mittelung von Voxelzeitverläufen einen Überblick über globale funktionelle Abhängigkeiten geben sollen. So sollen globale Interaktionen abgebildet werden, bei denen verschiedene Hirnregionen miteinander agieren (z.B. ein Zusammenspiel von motor- und auditivem Kortex beim Gedanken an das Spielen eines Instruments). Zum anderen lokale Konnektome, bei der auf Voxel Ebene die Korrelationskoeffizienten der Zeitverläufe berechnet werden, allerdings auf lokal beschränkte Nachbarschaften. Hier ist die Annahme, dass sich, beschränkt auf eine Hirnregion, die Konnektivität innerhalb dieser Region über die Zeit ändert (z.B. innerhalb des Sprachzentrums, bei dem Gedanken an Gedichte oder andere semantische Strukturen).

Globale Konnektome

Der Automated-Anatomical-Labeling (AAL) Atlas [175] teilt das Hirn anatomisch in 90 kortikale Regionen. Für jede dieser Regionen werden probandenzugehörig die Zeitverläufe aller beinhalteten Voxel gemittelt, um so einen regionsspezifischen mittleren Zeitverlauf zu extrahieren [41]. Als alternativer Ansatz wird der Schwerpunkt jeder Region berechnet und der mittlere Zeitverlauf anhand einer Kugel von unterschiedlicher Größe um diesen Punkt bestimmt, um eventuelle Randeffekte der Regionen zu umgehen. Jeweils erhalten wir 90 mittlere Zeitverläufe für jede Region. Berechnet man nun die Pearson Korrelation der gemittelten Zeitverläufe untereinander entsteht jeweils eine 90×90 Einträge große Korrelationsmatrix. Die Einträge dieser Matrizen werden anschließend Fisher-transformiert, um eine Vergleichbarkeit der Korrelationskoeffizienten zu gewährleisten. Eine auf diese Art erstellte Matrix ist definiert als "anatomisches" *globales Konnektom*, da die Korrelation zwischen anatomisch definierten Hirnregionen durchgeführt wird und Kanten die Interaktionen dieser Hirnregionen repräsentieren (nicht zu verwechseln mit dem strukturellen Konnektom auf Basis von DTI).

Eine Alternative zur anatomischen Aufteilung des Gehirns ist gegeben durch einen Atlas aus der Greicius-Arbeitsgruppe [157]. In diesem Atlas sind 14 funktionelle Netzwerke zu finden, die anhand von Unabhängigkeitsanalysen auf Resting-State-Daten mittels FSL MELODIC berechnet wurden und somit den etablierten Resting-State-Netzwerken entsprechen. Anhand dieser Einteilung wurden die mittleren Zeitverläufe für jedes Netzwerk berechnet und analog zur anatomischen Einteilung miteinander korreliert. Es entsteht also eine 14×14 Korrelationsmatrix, die die Interaktion zwischen den Netzwerken beschreibt. Da diese Matrix die Daten sehr reduziert und sehr viele Voxel pro Netzwerk gemittelt werden, wird zusätzlich als erweiterter funktioneller Konnektivitätsansatz die Punktesammlung (POIs - points of interest) von Dosenbach et al. [61] verwendet, da diese ebenfalls anhand von funktionellen und nicht nach anatomischen Gesichtspunkten erstellt worden ist.

Zusammenfassend werden zwei unterschiedliche Arten von globalen Konnektomen untersucht:

- a) anatomisch definiert (zwischen Regionen)
 - {AAL-Mittelwerte,
 - AAL-Schwerpunkte: Kugeln mit Radius = 5, 10, 15 und 20 mm}
- b) funktionell definiert (zwischen Netzwerken)
 - {RSN-Mittelwerte,
 - Dosenbach POIs: Kugeln mit Radius = 5, 10, 15 und 20 mm}

Lokale Konnektome

Im Gegensatz zu den global definierten Interaktionen von Hirnregionen oder Netzwerken ist der komplementäre Ansatz lokale, fein aufgelöste Konnektome zu untersuchen. Hier werden Voxelzeitverläufe nicht gemittelt sondern Konnektivitätsmatrizen auf Voxelbasis für jede Region bzw. Netzwerk erstellt. Hierzu wird die Korrelation der Voxelzeitverläufe aller Voxel innerhalb einer Region bzw. eines Netzwerks berechnet. Es resultieren 90 Korrelationsmatrizen für die AAL-Parzellierung, bzw. 14 Korrelationsmatrizen für den Atlas der Resting-State-Netzwerke. Jede dieser Matrizen beschreibt somit die internen funktionellen Verbindungen innerhalb einer Region oder eines Netzwerks. Die resultierenden Matrizen werden als *lokale Konnektome* bezeichnet. Zusammenfassend ergeben sich die folgenden lokalen Konnektome:

- c) anatomisch definiert (innerhalb Regionen)
{90 kortikale AAL Regionen $\Rightarrow$ ein Konnektom für jede Region}
- d) funktionell definiert an Hand der RSNs (innerhalb von Netzwerken)
{14 RSNs $\Rightarrow$ ein Konnektom für jedes Netzwerk}

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

In diesem Abschnitt wird untersucht ob Maschinenlern-Algorithmen in der Lage sind Gruppenunterschiede in Resting-State-Konnektomen zu finden und ob der Normalenvektor, der senkrecht auf der Klassifikationsgeraden steht, Aufschluss über die entsprechenden Unterschiede gibt. Als erstes Beispiel wird versucht in einem Testdatensatz eine Trennung von weiblichen und männlichen Probanden anhand ihrer funktionellen Konnektome vorzunehmen. Im Anschluss wird ein Folgebeispiel (“Augen auf” vs. “Augen zu”) die Besonderheiten und Einflüsse von unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien auf die Konnektomklassifikation illustrieren.

Datensatz und Vorverarbeitung

Der hier verwendete Datensatz wurde innerhalb des INDI 1000-Functional-Connectomes-Project durch die Beijing Normal University, State Key Laboratory of Cogni-

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

tive Neuroscience and Learning¹ veröffentlicht. Es wurden 44 Studenten im Alter von 23 ± 2.2 Jahren, 22 Frauen, 22 Männer rekrutiert, um Unterschiede im Resting-State-fMRI bezüglich des Augenstatus (“Augen auf” vs. “Augen zu”) zu finden. Mit einem Siemens Magnetom TrioTim 3 Tesla Scanner wurden drei Resting-State-Sessions von je 240 Volumen mit einer TR von 2 Sekunden aufgenommen. Jedes Volumen besteht aus 33 Schichten von je 3.5mm Dicke, die im Zeilensprungverfahren (erst alle Schichten mit ungerader, dann alle mit gerader Schichtnummer) aufgenommen wurden. Die Voxelgröße innerhalb einer Schicht entspricht 3.1×3.1 mm. In der ersten Session wurden alle Probanden zur Vereinheitlichung mit geschlossenen Augen gemessen. In Session zwei wurde zwischen offenen und geschlossenen Augen randomisiert. In Session drei hat der Proband jeweils die entgegengesetzte Anweisung aus Session zwei.

Wie bereits erwähnt ist der wahrscheinlich wichtigste Schritt bei der Analyse von fMRI-Daten die Vorverarbeitung. Fortschritte in den einzelnen Vorverarbeitungsschritten werden kontinuierlich berichtet. In dieser Arbeit wurden zwei fundamentale Verbesserungen implementiert: Zum einen wurde mit der Einführung von SPM8 ein optimiertes Normalisierungsverfahren (DARTEL) vorgestellt, bei dem die Normalisierung der Kohorte insgesamt betrachtet wird [3]. Zum anderen wurde das sogenannte Scrubbing vorgestellt [132], bei dem es sich um eine erweiterte Möglichkeit der Bewegungsartefaktkompensation handelt: Es werden Aufnahmebereiche, bei denen plötzliche Bewegungsauslenkungen über einem Schwellwert liegen, direkt aus den Daten geschnitten, da die Daten an diesen Stellen zu sehr durch die Bewegung beeinflusst werden und eine Auswertung nicht möglich ist.

Zum Vergleich wurde hier der Datensatz mittels der DPARSFA Toolbox [41], die auf SPM8 basiert [4], auf drei unterschiedliche Weisen vorverarbeitet (Table 4.1). Der erste Ansatz verfolgt eine klassische Abfolge von Vorverarbeitungsschritten: Konsekutiv wurde hier eine Slice-Timing Korrektur, eine Bewegungskorrektur und eine Normalisierung in den MNI-Raum (mittels “T1 unified segmentation” und Voxelgröße $3 \times 3 \times 3$ mm³) durchgeführt. Anschließend wurden zeitliche, lineare Trends entfernt, ein Bandpassfilter ($0.01 \sim 0.08$ Hz) angewendet und weitere Störvariablen (6 Kopfbewegungsparameter, das globale Mittelwertsignal und die Signale der weißen Substanz (WM), sowie der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)) regressiert.

Der zweite und dritte Ansatz wurde angepasst in dem die Slice-Timing Korrektur ausgelassen wird, da diese eher wichtig für schnell getaktete, aufgabenbasierte fMRI-Studien und eher vernachlässigbar im Rahmen von Resting-State-Studien

¹Finanzielle Unterstützung für das Erheben der Daten, die in diesem Projekt verwendet werden, entstammt einer Förderung durch die National Natural Science Foundation of China: 30770594 und durch das National High Technology Program of China (863): 2008AA02Z405.

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

Vorverarbeitung I	Vorverarbeitung II	Vorverarbeitung III
Slice-Timing	Realignment	
Realignment	SPM8's NewSegment	
T1-Unified Normalize	Covariate Regression	
Detrend	Scrubbing-regressors	
Filter	Normalize (DARTEL)	
Cov. Regression	Detrend	
	Filter	
		Scrubbing

Tabelle 4.1. Vorverarbeitungsstrategien in der Gegenüberstellung.

ist [159, 190]. Verbesserungen bezüglich der Normalisierung sollen durch den Einsatz von DARTEL [3] erreicht werden. Eine Aktualisierung der Reihenfolge der Vorverarbeitungsschritte sorgt dafür, dass die Regression von Störvariablen im Koordinatensystem der Probanden, also vor der Normalisierung, statt findet. Der einzige Unterschied zwischen den Vorverarbeitungsstrategien II und III ist in der Implementierung des Scrubbings [132] zu finden: in Vorverarbeitung II wird das Scrubbing anhand von zusätzlichen Regressoren, im Regressionsschritt für Störvariablen, eingesetzt. Hier werden Zeitpunkte, in denen es zu einer großen Spontanbewegung während der Messung kam, auf Null gesetzt um deren Einfluss zu entfernen. In Vorverarbeitung III werden im Anschluss an die reguläre Vorverarbeitung die Zeitpunkte mit großer Spontanbewegung aus der Zeitreihe direkt herausgeschnitten. Während bei Vorverarbeitung II der zeitliche Kontext also erhalten bleibt und alle Zeitreihen am Ende gleich lang sind, ist in Vorverarbeitung III damit zu rechnen, dass alle Zeitreihen bewegungsabhängig gekürzt und somit unterschiedlich lang sind. Eine Übersicht über die einzelnen Schritte im Vergleich gibt Tabelle 4.1. Einzelheiten zu den Funktionsweisen der gegebenen Vorverarbeitungsschritte sind Kapitel 2 und dem SPM8 Manual [5] zu entnehmen.

Erstes Beispiel: geschlechterspezifische Konnektivitäten

Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der funktionellen Organisation des Hirns wurden bereits in den späten 70er Jahren durch Läsionsstudien berichtet. Zum Beispiel wurde eine stärkere Lateralisierung der Sprachproduktion bei Männern gefunden [116]. Eine aufgabenbasierte fMRI Studie aus den späten 90er Jahren konnte diesen Effekt jedoch nicht zeigen [166]. Eine erste Resting-State-fMRI-Studie zu geschlechtsspezifischen Unterschieden aus dem Jahr 2010 kam zu dem Schluss, dass die kognitive Funktion der Gehirne von Frauen und Männern nicht voneinander zu unterscheiden ist [187]. Im Gegensatz dazu steht eine Studie aus dem Jahr 2012,

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

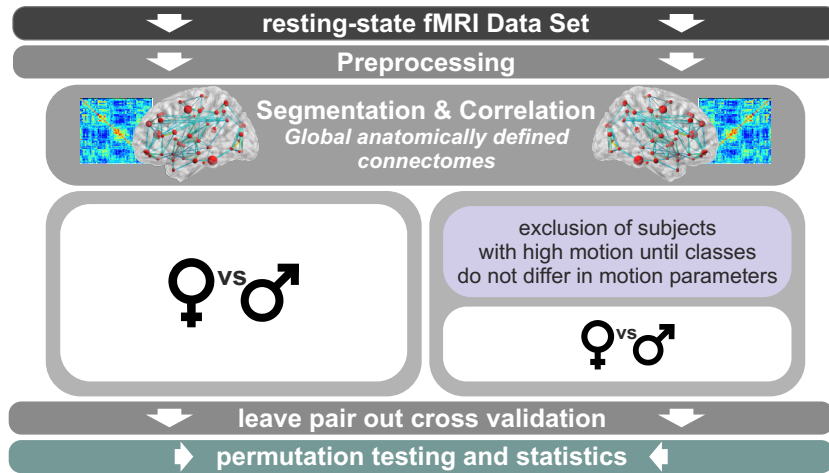


Abbildung 4.1. Übersicht über die einzelnen durchgeführten Schritte

bei der geschlechtsspezifische Kanten aus funktionellen Konnektomen extrahiert werden konnten [36]. Es wurde argumentiert, dass diese Kanten (6 in weiblicher, 16 in männlicher Richtung gewichtet) geschlechtsspezifische dimorphe Verbindungen aufweisen.

In diesem Zusammenhang wird nun versucht mittels Support-Vector-Maschinen Resting-State-Konnektome des öffentlich verfügbaren Datensatzes auf ihr Geschlecht zu klassifizieren. In diesem Beispiel werden die nach Schema I (siehe Tab. 4.1) vorverarbeiteten Daten verwendet. Als größter anzunehmender Störfaktor spielen Kopfbewegungen während der Aufnahme eine wichtige Rolle. Diese führen zu einem systematischen Fehler in den Daten, der insbesondere bei Konnektivitätsanalysen, stark ins Gewicht fällt [132]. Eine Kompensation durch die Bewegungskorrektur und Regression der Bewegungsparameter in der Datenvorverarbeitung erreicht nur eine teilweise Verbesserung der Datenlage. Hier wird nun untersucht, ob die unterschiedlichen Bewegungsmuster von Frauen und Männern während der Aufnahme im Scanner einen Effekt auf die Klassifikation haben und die diskriminativen Kanten beeinflussen.

Datensatzübergreifend musste leider festgestellt werden, dass sich Männer während rs-fMRI-Messungen generell signifikant mehr bewegen als Frauen. Um den Einfluss dieser Kovariate auf die Konnektomklassifikation zu evaluieren testen wir zwei Klasseneinteilungen: Zum einen nutzen wir die Daten aus Vorverarbeitung I (mit Bewegungskorrektur und Regression der Bewegungsparameter) direkt für die Klassifikation. Zum anderen erstellen wir durch sukzessives Verwerfen von Probanden

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

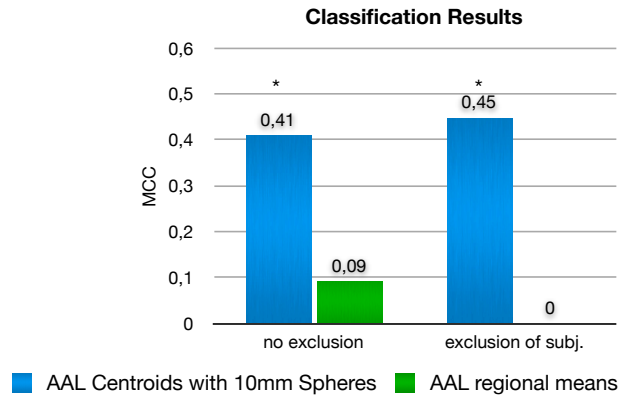


Abbildung 4.2. Ergebnisse aus der Geschlechtsklassifikation anhand von AAL Schwerpunkt und Mittelwert Konnektomen, jeweils mit und ohne Auslassung von Probanden mit starker Bewegung. Ein * bedeutet, dass dieses Ergebnis anhand der empirisch-kumulativen Verteilung mit entsprechender Bonferroni-Korrektur ein Signifikanzniveau von p kleiner als 0.05 aufweist.

mit starker Bewegung zwei Klassen von Probanden aus Vorverarbeitung I, die nicht mehr anhand ihrer Bewegungsparameter zu unterscheiden sind.

Nach der Generierung der probandenspezifischen Konnektome wird mit linearen Support-Vector-Maschinen (aus der libSVM Bibliothek [39]) versucht, weibliche von männlichen Konnektomen zu trennen. Die Klassifikationsgüte wird über eine Kreuzvalidierung bestimmt, bei der jeweils immer ein Probandenpaar ausgelassen wird (um den Gruppengrößen-Bias für hohe Dimensionen zu vermeiden [102]). Entsprechend wird der Matthews-Correlation-Coefficient (MCC) berechnet, siehe Kapitel 2.2.

Für die Signifikanzeinordnung wird eine empirisch-kumulative Verteilung berechnet indem der MCC für 10.000 zufällige Label-Permutationen ausgewertet wird. Der zugehörige p -Wert wird durch die empirische Wahrscheinlichkeit bestimmt [75]. In Abb. 4.1 ist eine Übersicht über die einzelnen Berechnungsschritte zu finden.

Abbildung 4.2 zeigt, dass die Klassifikation signifikante MCCs erreicht, wenn diese anhand der AAL-Schwerpunkt-Konnektome berechnet werden. Im Gegensatz dazu erreicht die Klassifikation auf den Konnektomen die anhand der Mittelwerte der AAL-Regionen berechnet werden keine Signifikanz. Durch das Herauslassen von Probanden mit starker Bewegung wird die Klassifikationsgüte für die AAL-Schwerpunkt-Konnektome weiterhin gesteigert.

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

Werden die Normal-Vektor-Konnektome aus den signifikanten Klassifikationsergebnissen betrachtet, sind die am stärksten gewichteten Kanten in weiblicher Richtung in Tabelle 4.2 und in männlicher Richtung in Tabelle 4.3 zu finden. Fett gedruckt sind die Verbindungen die sowohl mit und ohne Auslassung von Probanden mit starker Bewegung zu finden sind. Dies verdeutlicht, dass die am stärksten gewichteten Verbindungen nicht drastisch durch die Probandenexklusion verändert werden. Um jedoch den Einfluss von Bewegung auf die Normal-Vektor-Konnektome darzustellen sind diese in Abbildung 4.3 mit unterschiedlichen Schwellwertstufen gegenüber gestellt. Während die am stärksten gewichteten Kanten stabil und ähnlich sind, sieht man quantitativ, dass okzipitale Kanten und einige lange fronto-okzipitale Kanten nach der Probandenexklusion verschwinden.

Tabelle 4.2. Top 10 Verbindungen des SVM Normalen-Vektors gewichtet in *weiblicher* Richtung.

<i>without subject exclusion</i>			<i>with subject exclusion</i>		
Region A	⇔	Region B	Region A	⇔	Region B
Frontal sup. orb. R	⇔	Amygdala R	Rolandic Oper. R	⇔	Rolandic Oper. L
Hippocampus R	⇔	Para Hippocampal R	Hippocampus R	⇔	Para Hippocampal R
Rolandic Oper. R	⇔	Rolandic Oper. L	Frontal sup. orb. R	⇔	Frontal med. orb. L
Putamen R	⇔	Pallidum R	Frontal sup. orb. R	⇔	Frontal med. orb R
Para Hippocampal R	⇔	Para Hippocampal L	Frontal sup. orb. R	⇔	Amygdala R
Rolandic Oper. R	⇔	Temporal sup. L	Rolandic Oper. R	⇔	Temporal sup. L
Cingulum ant. L	⇔	Thalamus L	Heschl L	⇔	Temporal sup. L
Frontal mid. L	⇔	Supra Marginal L	Rolandic Oper. L	⇔	Temporal sup. L
Frontal sup. orb. R	⇔	Frontal med. orb. L	Para Hippocampal R	⇔	Para Hippocampal L
Cingulum ant. L	⇔	Calcarine L	Heschl R	⇔	Heschl L

Tabelle 4.3. Top 10 Verbindungen des SVM Normalen-Vektors gewichtet in *männlicher* Richtung.

<i>without subject exclusion</i>			<i>with subject exclusion</i>		
Region A	⇔	Region B	Region A	⇔	Region B
Frontal mid. L	⇔	Angular L	Frontal mid. L	⇔	Angular L
Frontal mid. L	⇔	Frontal sup. medial. L	Frontal mid. L	⇔	Frontal sup. medial L
Precentral R	⇔	Postcentral R	Occipital mid. L	⇔	Temporal Pole sup. L
Frontal mid. L	⇔	Temporal mid. L	Frontal sup. L	⇔	Frontal sup. medial L
Frontal mid. L	⇔	Frontal inf. orb. L	Frontal med. orb. R	⇔	Temporal inf. L
Frontal sup. orb. L	⇔	Angular L	Precentral R	⇔	Postcentral R
Frontal inf. tri. R	⇔	Calcarine R	Frontal mid. orb. L	⇔	Rectus R
Olfactory R	⇔	Temporal Pole mid. R	Frontal med. orb. L	⇔	Temporal Pole mid. L
Olfactory L	⇔	Temporal Pole mid. R	Frontal inf. orb. L	⇔	Frontal med. orb. L
Rolandic Oper. L	⇔	Thalamus L	Rolandic Oper. L	⇔	Thalamus L

Es ist somit gezeigt, dass Geschlechts-Klassifikation anhand von *rs-fMRI*-Konnektomen möglich ist und geschlechtsspezifische Kanten extrahiert werden können. Auch wenn die Kanten aus [36] nicht exakt reproduziert werden konnten, kann quantitativ festgestellt werden, dass Kanten, die in männliche Richtung gewichtet sind, eher intrahemisphärisch und weibliche eher interhemisphärisch verlaufen und somit die Hypothese von [116] unterstützen. Interessanterweise erreichten die Mittelwerte aus den vollständigen AAL-Regionen kein Signifikanz-Niveau. Dies ist

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Konnektome

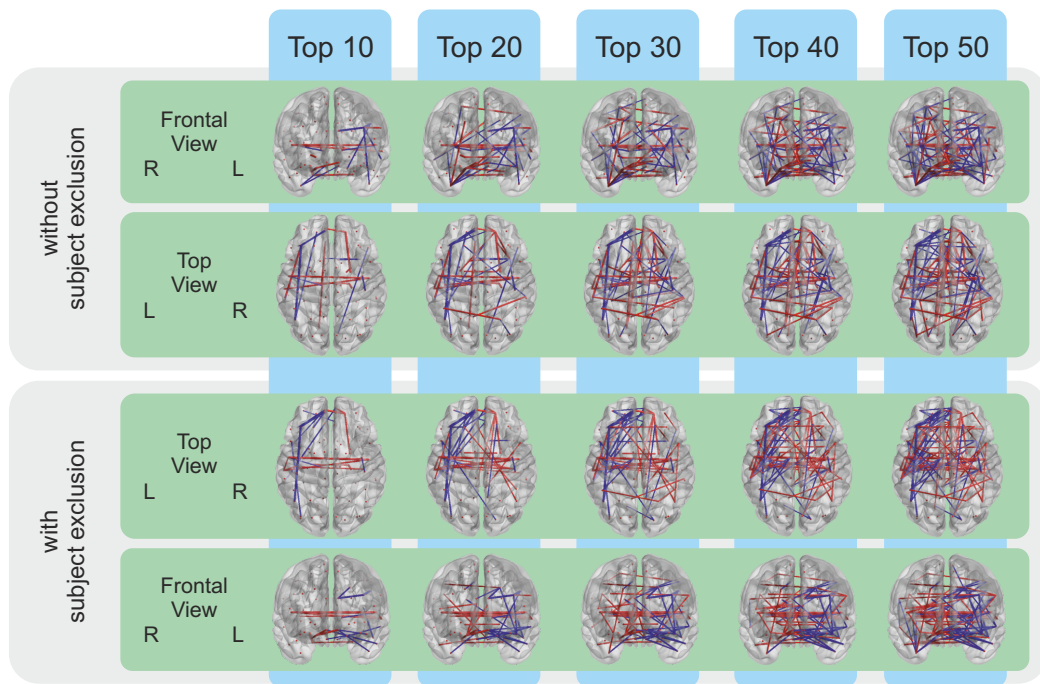


Abbildung 4.3. Top Verbindungen des SVM Normalen-Vektors der 10mm Sphären Klassifikation. Rote Verbindungen sind in weiblicher, blaue in männlicher Richtung gewichtet.

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

eventuell auf die unterschiedlichen Größen der Regionen zurückzuführen, da es bei großen Regionen zu einer stärkeren Mittlung der Daten kommt und somit eventuell Informationen verloren gehen. Darüber hinaus kann ebenso ein Rauschen an den Kanten durch ungenaue Registrierungen auftreten und dafür verantwortlich sein. Es wurde auch versucht in Session 2 und 3 jeweils eine Geschlechtertrennung vorzunehmen. Hier konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Dies könnte einem Session-Reihenfolge-Bias zuzuschreiben sein, oder durch den unterschiedlichen Augenstatus der Probanden überlagert sein.

Das Ergebnis der Probanden-Exklusion zeigt, dass in den Normalvektor-Konnektomen, Kanten, die mit Bewegung assoziiert werden können, verschwinden. Dennoch bleiben die am stärksten gewichteten Kanten grundsätzlich gleich. Dies ist ein Zeichen dafür, dass gerade bei Analysen anhand von Konnektomen die Bewegung einen starken Einfluss hat und stets kontrolliert werden sollte, insbesondere bei der Interpretation einzelner Kanten und dem Einsatz niedriger Schwellwerte.

Zweites Beispiel: Augenstatusklassifikation

An dieser Stelle soll der Einfluss neuer Vorverarbeitungsstrategien auf die Resting-State-Konnektom-Klassifikation untersucht werden [151]. Die Standard-Vorverarbeitung [41] (Vorverarbeitung I) wird dazu in Kontrast gesetzt mit den Ergebnissen aus der Vorverarbeitung mit DARTEL und Scrubbing (Vorverarbeitung II und III).

Der zuvor beschriebene öffentliche Datensatz der Beijing Normal Universität dient als Basis um hier die Klassifikation des Augenstatus (“Augen offen” (EO) vs. “Augen geschlossen” (EC)) jeweils innerhalb einer Session oder Sessionübergreifend zu untersuchen.

	Klasse A	Klasse B
Augenstatus (<i>Session 2</i>)	offen	geschlossen
Augenstatus (<i>Session 3</i>)	offen	geschlossen
Augenstatus (<i>Session 2+3</i>)	offen	geschlossen

Tabelle 4.4. Klassenzuweisungen

Bewegung während des Scans

Wie bereits im vorherigen Abschnitt betrachtet, ist gerade die hier verwendete Art von Korrelationsanalysen sehr empfindlich für Bewegungsartefakte, siehe auch [132]. Aus diesem Grund gibt es diverse Kompensationsmethoden: in der regulären Vorverarbeitung werden im Kovariatenregressionsschritt die Bewegungsparameter

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

der Bewegungskorrektur, sowie die entsprechenden Scrubbing-Parameter aus den Daten regressiert. Darüber hinaus werden die unterschiedlichen Probandengruppen anhand ihrer Bewegungsparameter verglichen und iterativ Probanden mit starken Bewegungen ausgeschlossen, bis sich die Gruppen nicht mehr signifikant anhand eines T-Tests der Bewegungsparameter unterscheiden lassen.

Klassifikation und Signifikanztests

Im Anschluss an die Generierung der Konnektome werden wieder Support-Vector-Maschinen mit linearem Kernel verwendet um Gruppenunterschiede bezüglich der funktionellen Konnektivität des Gehirns zu finden. Da allgemein die Anzahl der Probanden um ein Vielfaches kleiner ist als die Dimension der Konnektome, wurden diese Dimensionen mittels einer PCA verlustfrei auf die nicht-trivialen $n - 1$ Dimensionen (Eigenwerte > 0) reduziert, wobei n für die Anzahl der Probanden steht. Dieser Schritt minimiert den rechentechnischen Aufwand immens ohne einen Einfluss auf das Ergebnis zu haben, da im Anschluss an die Berechnung eine Rücktransformation in den Ursprungsraum erfolgt. Die Support-Vector-Maschinen trainieren somit auf den dimensionsreduzierten Konnektomen der Probanden, um die Klassenunterschiede zu erkennen und vorherzusagen ob die, entsprechend der leave-pair-out Kreuzvalidierungsstrategie ausgelassenen, Konnektome zur Klasse A oder Klasse B gehören (siehe Tabelle 4.4 und Kapitel 2.2)

Eine grafische Veranschaulichung der hier ausgeführten Schritte ist in Abbildung 4.4 zu finden. Es wird versucht den Augenstatus anhand der Resting-State Aufnahmen vorherzusagen. Jeder Proband wurde in drei Sessions gemessen; in Session 1 hatten alle Probanden die Augen geschlossen, in Session 2 hatte die Hälfte der Probanden die Augen offen, die andere Hälfte geschlossen und in Session 3 hatten die Probanden spiegelbildlich zu Session 2 die Augen offen bzw. geschlossen. Untersucht werden nun die folgenden Kombinationen aus Vorverarbeitungsstrategien und Sessions: Augen offen (EO) versus Augen geschlossen (EC) innerhalb der zweiten Session ($n = 20$ pro Gruppe), EO versus EC innerhalb der dritten Session ($n = 20$ pro Gruppe) und EO gegen EC, wobei die Daten aus Session zwei und drei zusammen gefasst werden ($n = 40$ pro Gruppe), siehe Tabelle 4.4. Im Fall der zusammengefassten Sessions wird in jedem Kreuzvalidierungsschritt das Konnektom des selben Probanden (jeweils in Session 2 und 3) herausgelassen, um so eine balancierte Kreuzvalidierung zu erhalten und einen Probandenbias auszuschließen.

Klassifikation auf globalen Konnektomen

Abbildung 4.5(a) zeigt exemplarisch für die Schwerpunkte der AAL-Regionen, dass eine 10mm Sphäre um jeden POI eine stabile Abschätzung des Zeitverlaufes für die Erstellung von Konnektomen erlaubt. Alle punktbasierten Maße zeigen quantitativ das gleiche Verhalten, der MCC steigt bei Vergrößerung des Radius, bis zum 10mm

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

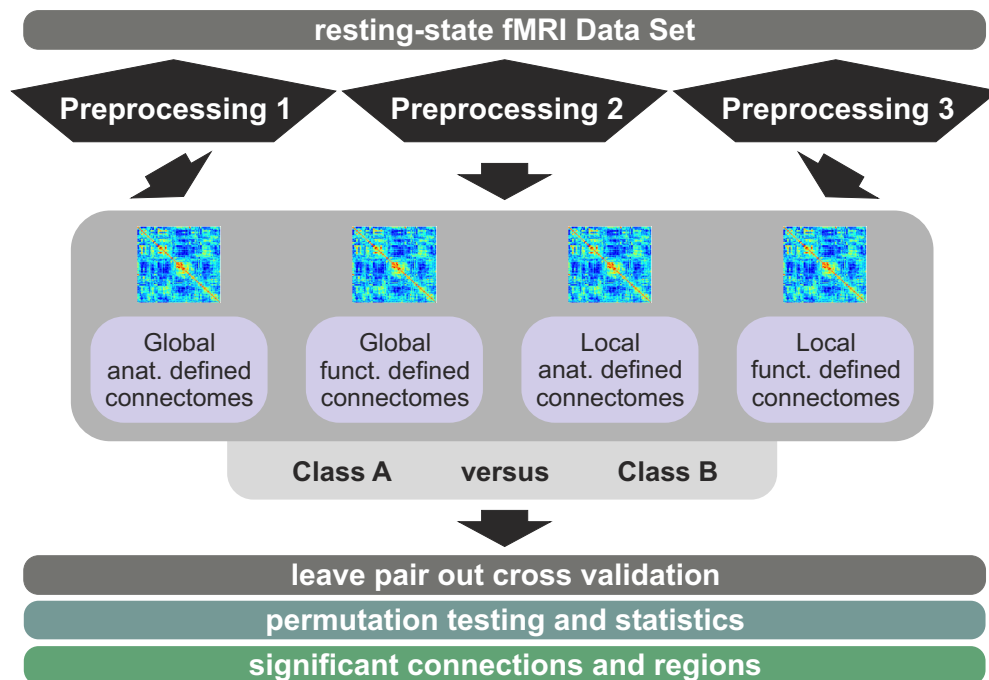


Abbildung 4.4. Ablaufsdiagramm für die Berechnungen bzgl. der Unterscheidung von Augen auf vs. Augen zu, die dargestellten Korrelationsmatrizen stehen stellvertretend für die entsprechenden Konnektome.

Radius, danach fällt er bei weiterer Vergrößerung der Sphäre. Aus diesem Grund wählen wir für punktbasierte Maße einen 10mm Radius.

Alle globalen Konnektome (AAL Schwerpunkte, Dosenbach's Punkte, AAL Mittelwerte und RSN Mittelwerte) erreichen bei der Klassifikation signifikante Ergebnisse, für alle Vorverarbeitungsstrategien und Sessions. Betrachtet man die Ergebnisse, sortiert nach den Sessions (Abbildung 4.5(b)), ist klar zu erkennen, dass die Klassifikation innerhalb einer Session ein viel höheres Klassifikations- und Signifikanzniveau erreicht, als für die Zusammenlegung beider Sessions, obwohl hierdurch die Datensatzgröße verdoppelt wird. Bezogen auf die unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien (Abbildung 4.5(c)) ist ein konsolidierender Effekt für die Berechnungen auf kombinierten Sessions mit Vorverarbeitung II und III zu erkennen. Bzgl. der Einzelsessionberechnungen ist kein Effekt der Vorverarbeitung erkennbar. Abbildung 4.5(d) zeigt den Einfluss der unterschiedlichen Parzellierungsstrategien: wieder zeigt sich ein niedrigeres Klassifikationsniveau für die zusammengelegten Sessions zwei und drei, wobei hier die AAL Schwerpunkte am schlechtesten abschneiden. Darüber hinaus ist bei der Einzelsessionbetrachtung zu erkennen, dass

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

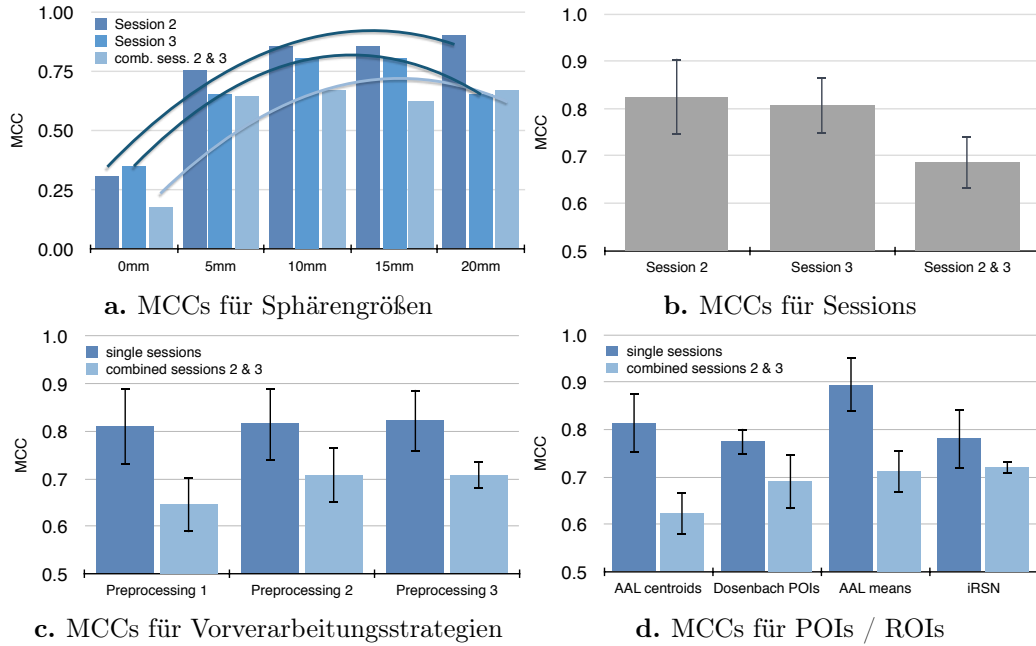


Abbildung 4.5. Augen auf versus Augen zu, Klassifikation auf globalen Konnektomen.

die AAL Mittelwerte hier am besten abschneiden. Anschließend wird betrachtet welche Aspekte der Konnektome ausschlaggebend sind für die signifikante Klassifikation. Dazu dient der Normalenvektor aus der Support-Vektor-Klassifikation: die Kanten, die eine große Aussagekraft in Richtung einer Klasse haben, sind hier entsprechend stärker (positiv, bzw. negativ je nach Klasse) gewichtet. Abbildung 4.6 zeigt die am stärksten gewichteten Kanten (top 40%) in die jeweilige Richtung. Am deutlichsten zu erkennen ist, dass für *offene* Augen die ipsilateralen Kanten zwischen Calcarine und Lingual, zwischen beidseitiger Calcarine und beidseitigem Cuneus, sowie weitere okzipitale Verbindungen mit der Calcarine am stärksten gewichtet sind. Für *geschlossene* Augen sind Verbindungen zwischen okzipitalen und zentralen, parietalen, sowie temporalen Regionen am stärksten gewichtet.

Klassifikation auf lokalen Konnektomen

Innerhalb einzelner Resting-State-Netzwerke konnten bezüglich des Augenstatus keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Bei der Verwendung der anatomischen AAL-Regionen konnten die in Tabelle 4.5 zu findenden signifikanten Regionen extrahiert werden. Für die zusammengelegten Sessions zwei und drei wurden bis zu 58 negativ signifikante Regionen gefunden (siehe Abbildung 4.7). Das bedeutet, dass hier die Kreuzvalidierung signifikant falsche Ergebnisse produziert und

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

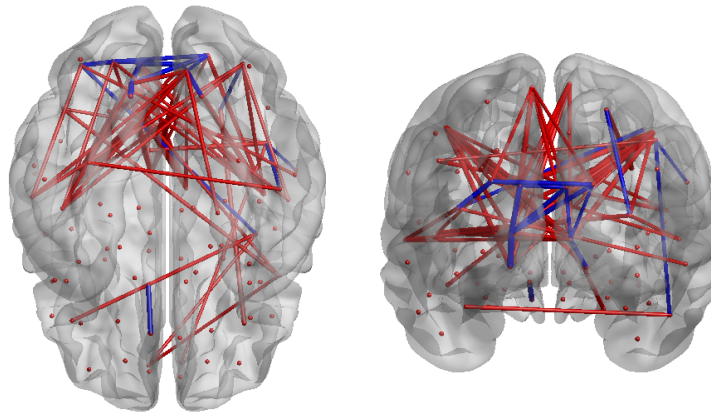


Abbildung 4.6. Augen auf^(blau) versus Augen zu^(rot), stärkste Kanten (top 40%) des SVM Normalen Vektors.

somit ein externer Störfaktor Einfluss auf die Klassifikation haben muss. Areale die eine positiv signifikante Klassifikation erlauben sind in Abbildung 4.8 dargestellt.

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

Tabelle 4.5. Signifikante Regionen der Klassifikation auf lokalen Konnektomen

Sessions	Vorverarbeitung 1	Vorverarbeitung 2	Vorverarbeitung 3
2	Occipital mid. L (5201)	Cuneus L (5011) Occipital inf. R (5302)	Calcarine R (5002) Cuneus L (5011) Occipital inf. R (5302) Parietal sup. R (6102) Occipital mid. L (5201)
	<i>keine neg. sign. Regionen</i>	<i>keine neg. sign. Regionen</i>	<i>keine neg. sign. Regionen</i>
3	Occipital mid. R (5202)	Temporal Pole sup. R (8122) Occipital mid. R (5202)	Occipital mid. L (5201) Occipital mid. R (5202)
	<i>keine neg. sign. Regionen</i>	<i>keine neg. sign. Regionen</i>	<i>keine neg. sign. Regionen</i>
2 + 3	Occipital mid. R (5202) Occipital mid. L (5201)	Occipital mid. R (5202)	Occipital mid. R (5202)
	<i>35 neg. sign. Regionen</i>	<i>58 neg. sign. Regionen</i>	<i>57 neg. sign. Regionen</i>

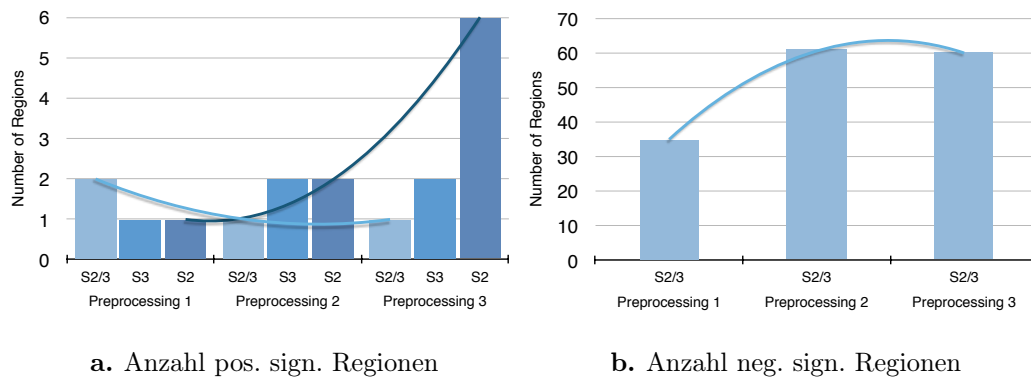


Abbildung 4.7. Augen auf versus Augen zu, Klassifikation auf lokalen Konnektomen.

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

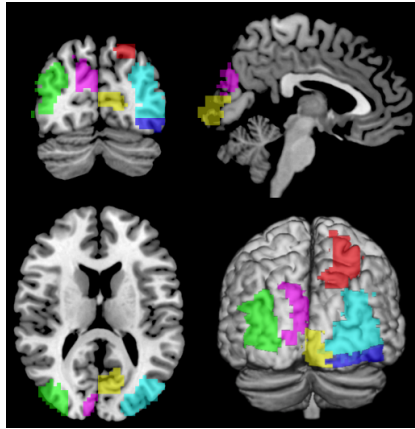


Abbildung 4.8. Positiv signifikante Regionen für lokale Klassifikation, Calcarine R(gelb), Cuneus L(magenta), occipital mid. L(grün), occipital mid. R(cyan), occipital inf. R(blau), parietal sup. R(rot)

Zusammenfassung und Diskussion

Globale Klassifikation auf Konnektomen.

Das erste Ergebnis dieses Abschnitts zeigt, dass punktbasierte Konnektivitätsmaße durch eine Sphäre, die um die entsprechenden Punkte gelegt wird (in der die einzelnen Voxelzeitverläufe gemittelt werden), zu einer Konsolidierung der Daten führt. In diesem Fall zeigte eine Sphäre mit einem Radius von 10mm die besten Ergebnisse. So wird die Theorie bestätigt, dass das Signal aus einem einzelnen Voxel relativ instabil ist, dies jedoch mit einer Mittelwertbildung aus benachbarten Voxeln stabilisiert werden kann. Wird diese Nachbarschaft (Sphäre) vergrößert setzt ab einem bestimmten Punkt eine Sättigung ein, so dass die weitere Vergrößerung der Nachbarschaft das Signal mit anderen Signalen “verunreinigt” (vgl. Kurvenverläufe in Abbildung 4.5a.). Bei der hier verwendeten Voxelgröße von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ erscheint ein Sphärengröße, die der dreifachen Voxelgröße entspricht, plausibel.

Bezüglich der Augenstatusklassifikation scheint es besonders relevant zu sein, ob die Klassifikation innerhalb einer einzelnen Session oder mit kombinierten Sessions ausgeführt wird. Generell ist die Genauigkeit der Klassifikation signifikant höher im Falle der Einzelsessions, obwohl sich für die kombinierten Sessions die Größe des Trainingsdatensatzes verdoppelt. Intuitiv wird erwartet, dass bei einer Vergrößerung des Trainingsdatensatzes auch die Klassifikationsgenauigkeit steigt. Nach mehrfacher Überprüfung jedes einzelnen Kreuzvalidierungsschrittes, um einen Bias auf Grund der doppelt vorkommenden Probanden (einmal mit Augen zu und einmal mit Augen auf) auszuschließen, kann dieser Effekt nur auf eine unbekannte

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

Störvariable in den Daten zurückzuführen sein. Spekulativ könnte die Reihenfolge der Scans einen starken Einfluss auf die unterschiedlichen Konnektivitäten im Hirn haben und somit die Support-Vektor-Maschinen fehlleiten. Allerdings war es nicht möglich an dieser Stelle eine solche Theorie zu beweisen.

Die unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien zeigen, bezüglich der Einzelsessionklassifikation, keinen nennenswerten Effekt. Bezogen auf die Klassifikation auf den kombinierten Sessions, ist eine leichte Konsolidierung zu erkennen, so dass scheinbar der Einfluss der unbekannten Störvariable etwas abgemildert wird.

Bezogen auf die unterschiedlichen Parzellierungsstrategien kann sich an dieser Stelle keine als überlegen darstellen. Interessanterweise schnitten die anatomisch definierten Knoten (AAL) teilweise besser ab als die entsprechend funktionell definierten Knoten (Dosenbach). In der Hypothese sollten gerade funktionell definierte Knoten die Hirnkonnektivität besser abbilden können und somit auch bessere Klassifikationsergebnisse erreichen. Allerdings ist es ebenso überraschend, dass die sehr kleine Matrix des RSN Konnektoms (14×14) signifikante Ergebnisse erreicht, an dieser Stelle war die Arbeitshypothese, dass Aufgrund der Unabhängigkeit der Resting-State-Netzwerke, die entsprechende Korrelationsmatrix nicht viel Information tragen würde. Zudem besteht jedes Netzwerk aus einer Vielzahl an Voxelzeitverläufen, die in diesem Ansatz gemittelt werden und somit theoretisch für einen großen Informationsverlust sorgen.

Die Klassifikation des Augenstatus auf globalen Konnektomen erreichte immer Signifikanz, daher ist es interessant die am stärksten gewichteten Kanten aus der besten Klassifikation zu betrachten: quantitativ sind Kanten die in Richtung Augen auf gewichtet sind eher innerhalb der okzipitalen visuellen Areale zu finden. Für Augen zu verlaufen die Kanten eher von okzipitalen zu zentralen Regionen.

LOKALE Klassifikation auf Konnektomen.

Die Ergebnisse aus der Klassifikation mit lokalen Konnektomen müssen auf unterschiedliche Art und Weise interpretiert werden. Zum einen führen die neuen Vorverarbeitungsstrategien zu einer starken Konsolidierung der Datenlage, da hierdurch die Anzahl der positiv signifikanten Regionen auf bis zu sechs erhöht werden kann. Im Kontext des Klassenunterschieds erscheinen die resultierenden visuellen Regionen sinnvoll.

Zum anderen sind die Ergebnisse aus der Klassifikation auf den kombinierten Sessions besorgniserregend: Es entsteht eine Vielzahl von negativ signifikanten Klassifikationsergebnissen und nur sehr wenig positiv signifikante. Die negativ signifikanten Regionen erscheinen randomisiert über den gesamten Kortex verteilt zu sein und vermehren sich in ihrer Anzahl sogar bei Vorverarbeitung II und III. Eine Möglichkeit weshalb eine Region negativ signifikant sein kann ist, wenn in fast jedem

4.2. Support Vektor Klassifikation auf funktionellen Konnektomen

Kreuzvalidierungsschritt ein falsches Klassenlabel gewählt wird. Ein Effekt, der das hervorrufen kann, ist eine unbalancierte Leave-One-Out-Kreuzvalidierung in hohen Dimensionen [102]. Dies wird hier allerdings durch die verwendete Leave-Pair-Out Kreuzvalidierung (siehe Kapitel 2.2) ausgeschlossen. Ein weiterer Grund könnte sein, dass sich der Klassifikator eher an Probandenspezifitäten orientiert, da hier jeder Proband zweimal vorkommt, einmal mit Augen auf und einmal mit Augen zu. Dies wurde kontrolliert, indem in jedem Kreuzvalidierungsschritt die unterschiedlichen Konnektome des gleichen Probanden (einmal mit Augen auf und einmal mit Augen zu) herausgelassen wurden.

Generell ist festzustellen, dass ein mit der Gruppeneinteilung negativ korrelierter Störeffekt in den Daten vorhanden sein muss. Durch das Ausschließen von Bewegung, hoher Dimensionalität und Probandenidentität bleibt hier, wie bei der globalen Klassifikation, die Vermutung eines Reihenfolge-Effekts der die Klassifikation beeinflusst. Es bleibt zu zeigen wie stark die Reihenfolge von unterschiedlichen Sessions das Konnektom beeinflusst. Dies ist eine besonders wichtige Frage, die genauer untersucht werden sollte, da (insbesondere bei aufgabenbasierten Studien) die Daten aus unterschiedlichen Sessions häufig gemittelt werden.

Fazit

Es wurde gezeigt, dass Support-Vektor-Klassifikation auf funktionellen Resting-State-Konnektomen ein wichtiges Werkzeug zum Finden von Unterschieden der funktionellen Hirnkonnektivität ist. Besonders die Bewegung scheint einen immensen Einfluss auf diese Art von Klassifikation zu haben. Es sollte daher vor jeder Klassifikation die tatsächliche Unabhängigkeit der Bewegungsparameter entsprechend der Gruppeneinteilung kontrolliert werden.

Es wurde weiterhin gezeigt, dass für diese Art der Konnektivitätsanalysen die Veränderung und Erweiterung der Vorverarbeitung (insb. Scrubbing) einen positiven Effekt auf die zu Datenqualität und somit auf die Klassifikation hat.

Besorgniserregend sind die Ergebnisse bezüglich des Kombinierens von unterschiedlichen Sessions, bei der die globale Klassifizierungsgüte leidet und bei lokaler Klassifikation negative Signifikanzen entstehen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist dies auf einen Reihenfolgeeffekt der Sessions zurückzuführen.

Es ist absolut unerlässlich bei dem Einsatz von maschinellen Lernsystemen und entsprechender Kreuzvalidierungen jeden einzelnen Schritt auf systematische Fehler zu kontrollieren, da, je nach Fragestellung und Datenlage, spezifische Anpassungen vorgenommen werden müssen, um falsche Ergebnisse auszuschließen. Darüber hinaus ist es unabdingbar mittels aufwändigen Permutationstests eine valide Statistik aufzustellen und Signifikanzprüfungen vorzunehmen, bei der nicht nur positive sondern

auch negative Signifikanztests sowie Korrekturen für multiples Testen eingeschlossen werden.

4.3. Support Vektor Regression auf funktionellen Konnektomen

Wie bereits im vorherigem Abschnitt erwähnt, wurden die 160 POIs von Dosenbach et al. [61] anhand von funktionellen Gesichtspunkten definiert. Es wurden aus einer Vielzahl von aufgabenbasierten fMRI-Studien die Punkte größter Signifikanz extrahiert, zusammengeführt und durch manuell gewählte Punkte ergänzt. Anhand dieser Punktesammlung zeigt Dosenbach, dass es mittels einer Support-Vector-Regression (SVR) auf den funktionellen Konnektomen, die mit seiner Punktesammlung erstellt wurden, möglich ist, das Alter der Probanden signifikant vorherzusagen.

Zwei Fragen, die jedoch unbeantwortet blieben [146], sind zum einen wie stark die Bewegung der Probanden hier eine Rolle spielt, denn wie aus den vorherigen Abschnitten und aus [132] hervorgeht, ist diese verantwortlich für eine Vielzahl von Artefakten und kann die Betrachtung funktioneller Konnektome stark beeinflussen. Hier soll nun untersucht werden ob nach einer Vorverarbeitung mittels Scrubbing die Altersregression signifikant bleibt. Die zweite Frage die sich stellt, ist wie überlegen die Punktwahl durch Dosenbach im Vergleich mit herkömmlichen oder auch randomisierten Strategien ist. Hierzu kommen, wie zuvor, die anhand des Automated-Anatomical-Labeling (AAL) Atlas [175] definierten anatomischen regionalen Mittelwerte, sowie Schwerpunkte und die aus den Resting-State-Netzwerken nach Schirer et al. [157] extrahierten Mittelwerte zum Einsatz. Darüber hinaus werden alle Strategien mit einer zufälligen Punktwahl verglichen.

Datensatz und Vorverarbeitung

Der an dieser Stelle verwendete Datensatz (das erweiterte Rockland Community Sample) wurde freundlicher Weise zur Verfügung gestellt durch das Nathan Kline Institute, Orangeburg, NY [127]. Er besteht aus Aufnahmen eines Siemens Magnetom TrioTim 3T Scanners, mit dem unter Verwendung diverser unterschiedlicher Messprotokolle, bei gleichzeitiger Aufnahme von kardialen, sowie respiratorischen Signalen, eine Vielzahl von Probanden gemessen wurden. In den ersten vier Releases stehen vollständige und fehlerfreie Daten von 202 Probanden mit einem mittleren Alter von 43 ± 20 Jahren, davon 131 Frauen und 71 Männer, zur Verfügung. Aus den unterschiedlichen Messprotokollen wird an dieser Stelle eine 5 Minuten dauernde Standard-Resting-State-Session (ohne Multibandfaktor) mit einer TR von 2.5s

4.3. Support Vektor Regression auf funktionellen Konnektomen

verwendet, da diese am besten mit der Studie von Dosenbach et al. [61] zu vergleichen ist. Jedes Volumen besteht aus 38 Schichten die im Zeilensprungverfahren aufgenommen wurden. Die Voxelgröße beträgt $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$.

Als erstes wurden die physiologischen Störsignale der Atmung und des Herzschlags mit der durch Chang et al. etablierten Methode (RETROICOR-RVHR [38]) aus den Daten entfernt. Anschließend wurde manuell der Koordinatenursprung jedes Probanden in die Commissura anterior gelegt, um für mehr Stabilität der Registrierung zu sorgen. Es folgten New Segment und DARTEL aus SPM8. Der Störvariablenregressionsschritt aus DPARSFA [41] entfernt lineare Trends, die sechs Kopfbewegungsparameter und entsprechende Scrubbing Parameter, sowie die Signale aus WM und CSF. Die Normalisierung in den MNI-Raum wurde mittels DARTEL durchgeführt und anschließend mit einem $fwhm = 4\text{mm}$ Gaußfilter, sowie einem $0.01 \sim 0.08\text{Hz}$ Bandpass gefiltert.

Beispiel: Regression des Alters

Im Anschluss an die Vorverarbeitung zeigte ein Vergleich der Bewegungsparameter eine leichte Antikorrelation mit dem Fortschreiten des Alters, so dass sich jüngere Probanden etwas mehr bewegten als ältere. Um dies im weiteren Verlauf zu berücksichtigen und auszuschließen, dass Ergebnisse durch die Bewegung getragen werden, kommen Untergruppen der Probanden zum Einsatz. Es werden randomisiert 20, 30, 40 und 60 der 202 Ausgangsprobanden gewählt, die Korrelation aus Alter und Bewegungsparameter getestet und die Ziehungen so lange wiederholt bis für jede Probandenanzahl ein bewegungsunabhängiges Probandensubset gefunden worden ist. Die resultierenden Probandengruppen haben die folgenden Altersverteilungen: 20 Probanden: 51 ± 21 ; 30 Probanden: 43 ± 20 ; 40 Probanden: 44 ± 18 ; 60 Probanden: 45 ± 18 Jahre.

Analog zu den vorherigen Beispielen kommen unterschiedliche Konnektomvarianten zum Einsatz: anatomisch, basierend auf dem AAL-Atlas (regionale Mittelwerte sowie Schwerpunkte der Regionen mit 10mm Radius) und funktionell, basierend auf der Punktesammlung nach Dosenbach et al. mit jeweils einem 10mm Radius sowie dem Resting-State-NetzwerkAtlas nach Shirer et al. [157], bestehend aus den mittleren Zeitverläufen für jede der 90 Unterregionen der 14 Netzwerke. Darüber hinaus soll hier getestet werden, ob zufällig verteilte Punkte ähnliche Ergebnisse liefern wie die gängigen Parzellierungsstrategien. Dazu wurden jeweils 100 Sets mit 50, 70, 90, 120 und 160 zufälligen Punkten erstellt, um kumulativ die Zufallsverteilung abzuschätzen.

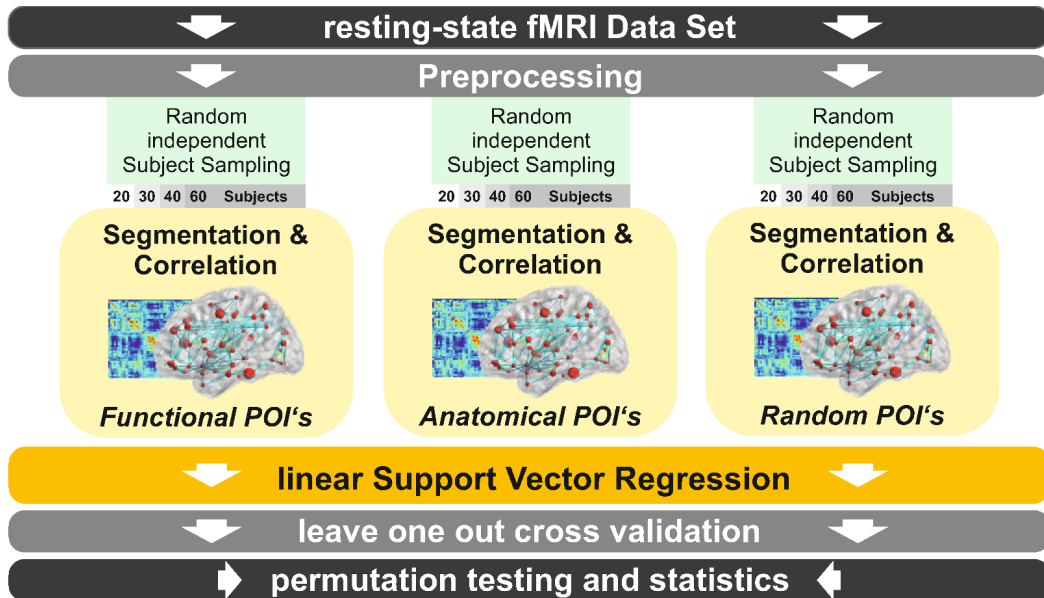


Abbildung 4.9. Übersicht über die Berechnungen zur Validierung der Altersregression

Im Anschluss an die Generierung der unterschiedlichen Konnektome wurde mittels linearer Support-Vektor-Regression (SVR), implementiert in der libSVM Bibliothek [39], versucht Veränderungen der Hirnkonnektivität durch den Alterungsprozess zu finden. Die Regressionsgüte wird hier ermittelt durch eine leave-one-out Kreuzvalidierung und die Berechnung der entsprechenden Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (Root-Mean-Square-Error - rMSE). Zur Überprüfung der Signifikanz wird für jede Regression eine empirische kumulative Verteilung berechnet, in dem der rMSE 10.000 mal für jeweils randomisierte Alterszuordnungen berechnet wird, so dass die entsprechenden p -Werte durch ihre empirische Wahrscheinlichkeit definiert sind, wobei $p < 0.05$ bedeutet, dass das Ergebnis dieser Regression signifikant von einem Zufallsergebnis abweicht. Der vollständige Berechnungsablauf ist in Abbildung 4.9 dargestellt.

Ergebnisse

Abbildung 4.10 zeigt, dass Konnektome anhand von zufällig verteilten Punkten in der Lage sind signifikante Regressionsergebnisse hervorzubringen. Ab einer Anzahl von 30 Probanden und mindestens 70 Zufallspunkten sind die Ergebnisse konsistent signifikant. Verallgemeinernd ist zu sehen, dass der Vorhersagefehler bei steigender

4.3. Support Vektor Regression auf funktionellen Konnektomen

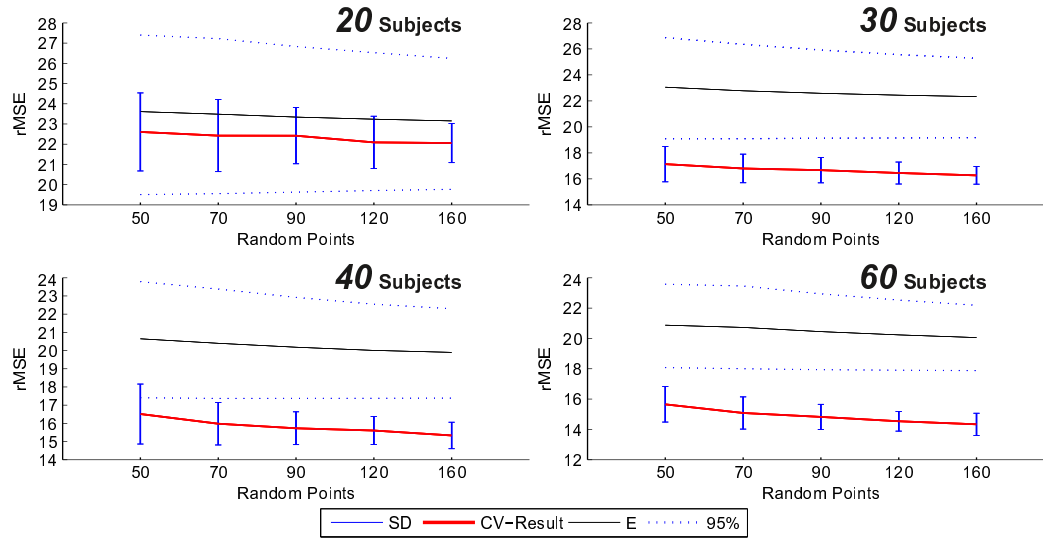


Abbildung 4.10. Übersicht über Zufallspunkte: 30 oder mehr Probanden erlauben eine signifikante Altersvorhersage. Hier zu sehen sind die mittleren Kreuzvalidierungsergebnisse (CV) mit Standardabweichung (SD) der zufälligen Punkte, sowie Erwartungswert (E) und 95% Intervall aus den Zufallspeditionen.

Knoten- und Probandenzahl sinkt. Ebenso schmälert sich das 95% Intervall der empirisch kumulativen Verteilung bei steigender Punkteanzahl. Die Altersregression für Konnektome aus etablierten Punktesammlungen / Atlanten (Abbildung 4.11) erreichen ebenso signifikante Regressionsergebnisse. Für 30 Probanden (häufig verwendete Anzahl in klinischen Studien) erreichen die AAL-Schwerpunkte das beste Ergebnis ($\text{rMSE} = 13.7 / p = 0.0001$) dicht gefolgt durch Dosenbach-Punkte ($\text{rMSE} = 14.4 / p = 0.0002$) und AAL-Mittelwerte ($\text{rMSE} = 14 / p = 0.0003$). Shirer's 90 Resting-State-Netzwerkregionen erreichen einen rMSE von 16.1 mit $p = 0.0079$.

Anhand des Normalenvektors der SVR aus der 60-Probanden-Gruppierung wurden die Verbindungen die den Gruppenunterschied am stärksten beeinflussen analysiert. Die 100 Ergebnisse aus den 160 Zufallskonnektomen wurden in das Koordinatensystem der AAL-Regionen transformiert und gemittelt, um einen mittleren Normalenvektor zu erhalten und die unterschiedlichen Ansätze besser vergleichen zu können. Die am stärksten gewichteten Verbindungen, die mit dem Alter stärker werden sind in Tabelle 4.6 bzw. schwächer werden in Tabelle 4.7 aufgelistet. Abbildung 4.12 zeigt die entsprechenden Verbindungen in einer anatomischen Darstellung. Verbindungen die mit dem Alter stärker werden sind blau, Verbindungen die schwächer werden rot gezeichnet.

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

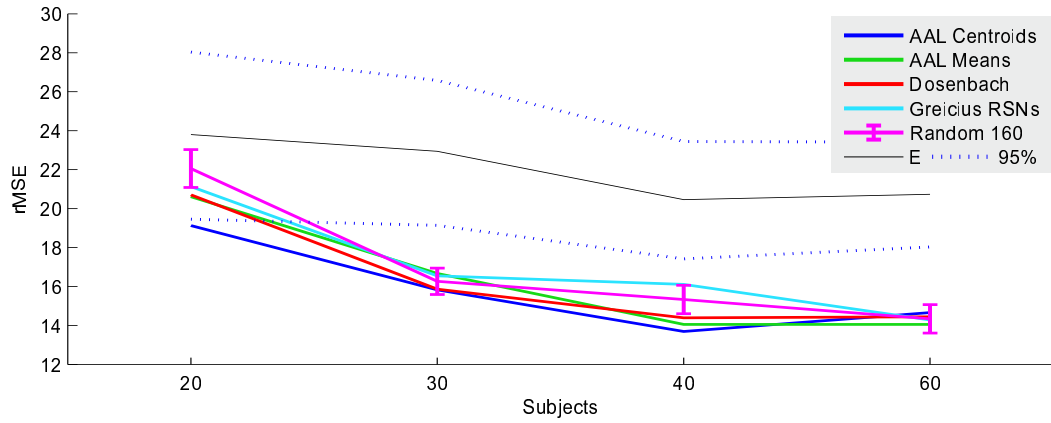


Abbildung 4.11. Übersicht aller Parzellierungsansätze: Hier zu sehen sind die mittleren Kreuzvalidierungsergebnisse (CV), entsprechend farblich kodiert, mit Erwartungswert (E) und dem 95% Intervall.

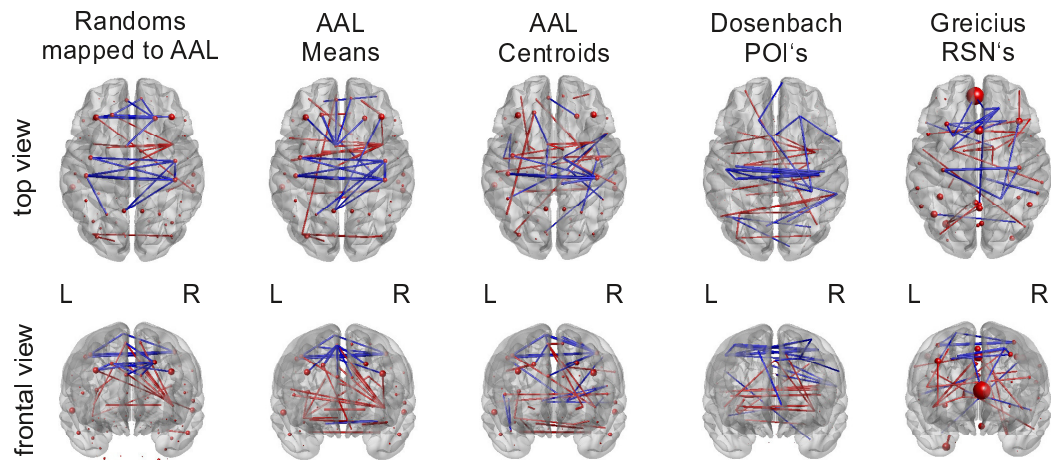


Abbildung 4.12. Stärkste Verbindungen aus dem SVR Normalenvektor. Rote Verbindungen werden schwächer, blaue Verbindungen werden stärker mit dem Alterungsprozess. Die roten Kugeln entsprechen dem Schwerpunkt einer Region, sie sind entsprechend der Größe der Region und der damit verbundenen Anzahl von gemittelten Voxeln skaliert.

4.3. Support Vektor Regression auf funktionellen Konnektomen

Tabelle 4.6. Top 5 Verbindungen des SVR Normalenvektors, die mit dem Alter *stärker* werden.

Konnektom: <i>AAL Mittelwerte</i>			Konnektom: <i>AAL Schwerpunkte</i>		
Region A	⇔	Region B	Region A	⇔	Region B
Precentral R	⇔	Postcentral R	Postcentral R	⇔	Paracentral Lobule L
Frontal Sup. L	⇔	Supp. Motor Area L	Postcentral R	⇔	Paracentral Lobule R
Postcentral L	⇔	Postcentral R	Postcentral L	⇔	Postcentral R
Precentral L	⇔	Postcentral R	Cingulum Mid. R	⇔	Postcentral R
Precentral R	⇔	Postcentral L	Postcentral L	⇔	Paracentral Lobule L

Konnektom: <i>Dosenbach Punkte</i>			Konnektom: <i>Zufallspunkte</i>		
Region A	⇔	Region B	Region A	⇔	Region B
Postcentral L	⇔	Precentral R	Frontal Sup. L	⇔	Frontal Sup R
Precentral R	⇔	Precentral L	Postcentral L	⇔	Postcentral R
Precentral L	⇔	Precentral R	Precentral R	⇔	Postcentral L
Postcentral L	⇔	Precentral L	Frontal Sup. R	⇔	Frontal Mid. L
Frontal Sup. R	⇔	Postcentral R	Precentral L	⇔	Postcentral R

Tabelle 4.7. Top 5 Verbindungen des SVR Normalenvektors, die mit dem Alter *schwächer* werden.

Konnektom: <i>AAL Mittelwerte</i>			Konnektom: <i>AAL Schwerpunkte</i>		
Region A	⇔	Region B	Region A	⇔	Region B
Insula R	⇔	Cingulum Mid. R	Putamen R	⇔	Pallidum R
Pallidum L	⇔	Pallidum R	Fusiform L	⇔	Fusiform R
Rolandic Oper. L	⇔	Insula R	Frontal Sup. L	⇔	Angular L
Frontal Sup. Orb. R	⇔	Frontal Inf. Orb. R	Occipital Mid. L	⇔	Occipital Inf. L
Cingulum Post. L	⇔	Cingulum Post. R	Frontal Sup. Orb. L	⇔	Amygdala R

Konnektom: <i>Dosenbach Punkte</i>			Konnektom: <i>Zufallspunkte</i>		
Region A	⇔	Region B	Region A	⇔	Region B
Occipital Mid. L	⇔	Occipital Mid. L	Supp. Motor Area L	⇔	Insula R
Rolandic Oper. R	⇔	Temporal Sup. L	Insula R	⇔	Cingulum Mid. R
Temporal Sup. R	⇔	Temporal Mid. L	Supp. Motor Area R	⇔	Insula R
Putamen R	⇔	Putamen L	Insula R	⇔	Cingulum Mid. L
Frontal Mid. L	⇔	Occipital Mid. R	Putamen L	⇔	Putamen R

Zusammenfassung und Diskussion

Die von Dosenbach et al. postulierte Altersregression lässt sich auch mit einer stringenten Überwachung der Bewegungsparameter reproduzieren. Weiterhin ist es ebenso möglich an Stelle der propagierten Dosenbachpunkte anatomisch definierte Punkte oder auch zufallsgenerierte Punkte zur Konnektomgenerierung zu verwenden und mit diesen signifikante Ergebnisse zu erreichen. Interessanterweise verstärken sich die Verbindungen des primären motorischen Kortex und des somatosensorischen Kortex mit dem Alter, während die Verbindungen von Pallidum und Putamen mit dem Alter schwächer werden. Quantitativ sind die diskriminativen Kanten konsistent, unabhängig von der zu Grunde liegenden Parzellierungsstrategie und erscheinen biologisch plausibel [115], [141].

4. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome

NOSBC 1.0beta

Connectome Classification Toolbox

Institute for Neuro- & Bioinformatics, Department of Neurology - University of Luebeck (Germany)

Select Class A Participants

Class_A_Name

No subjects selected.

Select Class B Participants

Class_B_Name

No subjects selected.

Two Classes

connectivity features

global:

☐ AAL Means ☐ AAL Centers ☐ Dosenbach ☐ inter RSN 14 ☐ inter RSN 90 ☐ Random POIs

Sphere Radius: (for single Voxel)

☐ 5 mm ☐ 10 mm ☐ 15 mm ☐ 20 mm

Points: 120 Sets: 100

fine-scale:

☐ AAL single regions ☐ resting-state Networks

precalc properties

☐ drop first 5 volumes ☐ grand mean scaling ☐ temporal mean subtraction ☐ detrend ☐ PCA dimensionality reduction

classifier

☐ Matlab BioInf Toolbox SVM ☒ LibSVM ☐ DMMO

CV properties

☒ standard testing ☐ multi session testing ☐ multi dataset testing

10000 Permutations 500 BootStrap Iterations 1 threshold for q-a-d statistics

Study_Name Save Load

Go

Abbildung 4.13. Die im Rahmen dieser Arbeit entstandene Klassifikations-Toolbox. Aus funktionellen MR-Daten können funktionelle Konnektome erstellt und Support-Vector-Klassifikationen, sowie Regressionen mit entsprechenden Permutations- und Bootstrap-Statistiken durchgeführt werden. Eine Publikation zur Bereitstellung für neurowissenschaftliche Forschungsinstitute befindet sich in Vorbereitung.

4.4. Neurodegenerative Erkrankungen und funkt. Konnektome

Die intrinsische funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns, wie sie mit Resting-State-fMRI gemessen wird, hat in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit in der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen erhalten [31]. Durch das hieraus zu erlangende Verständnis zum Verlauf von Krankheiten wie z.B. Morbus Parkinson ist es unter Umständen möglich degenerative Prozesse zu isolieren und als frühen Biomarker für diagnostische Zwecke einzusetzen [31].

Um die hier vorgestellte Klassifikationsmethode anhand von Konnektomen neurodegenerativ erkrankter Patienten zu testen, wurde, als Teil dieser Arbeit, eine Matlab Klassifikations-Toolbox entwickelt (Abbildung 4.13). Mit ihrer Hilfe können Neurologen und Neurowissenschaftler aus den regulär vorverarbeiteten *rs-fMRI*-Daten funktionelle Konnektome (entsprechend der zuvor vorgestellten Parzellierungsstrategien) extrahieren. Zur Beschleunigung der Berechnungen ist eine verlustfreie Komprimierung der Konnektome mittels *PCA* möglich. Die Klassifikation auf den Konnektomen wird mit der *SVM* aus der Matlab Bioinformatik Toolbox, der *libSVM* [39] oder dem sog. *SoftDoubleMaxMinOver* (DMMO) [113] durchgeführt. Die Support-Vector-Regression wird durch die *libSVM* bereitgestellt. Kreuzvalidierungen werden in der Toolbox mit Permutations- und Bootstrap-Statistiken auf Signifikanz überprüft.

Klinische Ergebnisse, die mit Hilfe dieser Toolbox erlangt und veröffentlicht wurden [148, 150], sollen hier nur am Rande erwähnt werden: Bei der Erforschung des Morbus Parkinson gibt es die Vermutung, dass es eine mögliche Verbindung zwischen der Hyperechogenität (stark reflektierend im Ultraschall) der Substantia nigra (Struktur im Mittelhirn) und dem Voranschreiten von Morbus Parkinson gibt [16]. Es ist allerdings unklar wie sich die Substantia-nigra-Hyperechogenität und Konnektivitätsveränderungen, in Bezug auf die neurodegenerativen Prozesse der Parkinsonschen Krankheit, gegenseitig beeinflussen.

Anhand einer TCS (transcranial sonography) wurden drei Klassen betrachtet: 21 Parkinson-Patienten mit hoher ($> 0,3$) Echogenität der Substantia nigra, 17 Patienten mit mittlerer Echogenität ($0,2-0,3$) und 21 Kontrollen (Echogenität $< 0,2$). Entsprechend der vorangegangenen Abschnitte wurden die lokalen und globalen Konnektome berechnet und mit Support-Vector-Maschinen auf Klassenunterschiede untersucht. Im Ergebnis erlaubt eine Klassifikation anhand globaler Konnektome eine Unterscheidung von Patienten und Kontrollen (Trefferquote $> 0,65$, mit $p < 0,03$). Eine Unterscheidung von Patienten mit hoher vs. mittlerer Echogenität der S. nigra ist, anhand von globalen Konnektomen, jedoch nicht möglich. Im Gegensatz

4. *Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Konnektome*

dazu wurden Regionen gefunden, in denen sich die lokalen Konnektome sowohl zwischen Patienten und Kontrollen unterscheiden als auch zwischen den beiden Patientengruppen [150]. Zusammenfassend erscheint die Klassifikation anhand von Konnektomen vielversprechend, um mittels einer Kombination von Klassifikatoren ein stabiles Diagnoseverfahren zu entwickeln. Darüber hinaus könnten extrahierte Regionen neue Erkenntnisse über den neuropathologischen Verlauf von M. Parkinson bringen [28]. Eine besondere Rolle hierbei scheinen Hippocampus sowie das olfaktorische System zu spielen [148, 150]. Um diese Ergebnisse zu unterlegen, eine Generalisierbarkeit der Klassifikationsergebnisse, sowie höhere Klassifikationsgenauigkeiten, zu erreichen, bedarf es allerdings weiterer Studien mit neuen Kontroll- und Patientenmessungen. Für diese Messungen ist ebenso eine entsprechend höhere Datenqualität erforderlich, die erst kürzlich durch die neuen Gegebenheiten im CBBM - Center of Brain, Behavior and Metabolism, der Universität zu Lübeck möglich geworden ist.

Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

Funktionelle Konnektivität anhand von Unabhängigkeitsanalysen (ICA), wurde bereits im Zusammenhang mit vielen Paradigmen oder neurodegenerativen Erkrankungen untersucht, z.B. Alzheimer, Amyotropher Lateralsklerose oder auch dem Schreibkrampf [120, 121, 165]. FastICA ist der am meisten genutzte Algorithmus für die Unabhängigkeitsanalyse von rs-fMRI Daten. Die zumeist geforderte räumliche Unabhängigkeit scheint jedoch nicht das ideale Optimierungskriterium zu sein [51]. Die zeitliche Unabhängigkeit der Komponenten andererseits, scheint ebenso problematisch [35]. Ein neues Konzept wird durch die sog. **Temporal Functional Modes (TFM)** beschrieben: Ein Modell, das explizit räumliche Überlappung zulässt und funktionelle Konfigurationen anhand ihrer zeitlichen Unabhängigkeit beschreibt [162]. In diesem Kapitel soll zuerst die Reproduzierbarkeit von **TFMs** und mögliche Änderungen der **TFMs** bezüglich des Alters untersucht werden.

Das menschliche Gehirn ist ein komplexes dynamisches System, dass in der Lage ist eine Vielzahl von oszillierenden Signalen zu erzeugen [198]. Während das Auftreten von Resting-State-Netzwerken (RSN) allgemein bekannt und akzeptiert ist, wird bisher noch nicht vollständig verstanden wie diese Netzwerke interagieren [60]. Das Kuramoto-Modell ist ein mathematisches Modell, das die Kopplung von oszillierenden Prozessen beschreibt und mit dessen Hilfe eine Vielzahl von Phänomenen beschrieben und erklärt werden konnten [29]. Diverse verwandte Modelle wurden eingesetzt um lokale Dynamiken, Signalübertragungsverzögerungen und Rauschen in den **RSNs** und Konnektomen zu erklären [33, 53, 54, 55, 56, 181]. Der zweite Teil dieses Kapitels ist explorativ zu betrachten und beschäftigt sich mit der Synchronizität von unabhängigen Komponenten, insbesondere der **TFMs**, anhand des Kuramoto Phasensynchronisationsparameters [1].

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

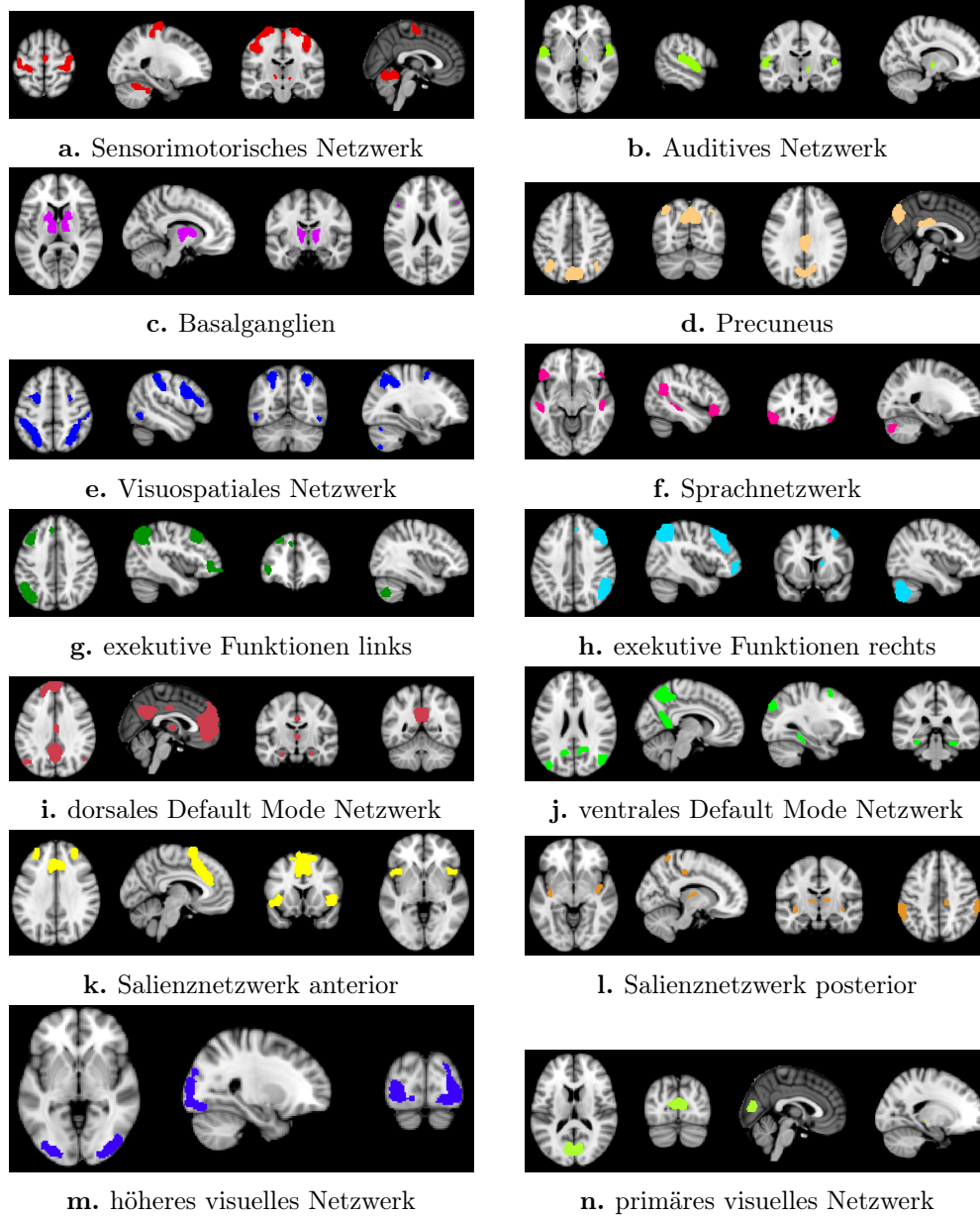


Abbildung 5.1. Auflistung der 14 etablierten Resting-State Netzwerke nach Shirer et al. [157]

5.1. Von räumlich unabhängigen Netzwerken (RSNs)
zu Temporal Functional Modes (TFMs)

5.1. Von räumlich unabhängigen Netzwerken (RSNs) zu Temporal Functional Modes (TFMs)

Bei der Untersuchung von Resting-State-fMRI-Aufnahmen hat sich gezeigt, dass es im Hirn konsistente, reproduzierbare, räumlich unabhängige funktionelle Netzwerke gibt [50]. Diese Netzwerke sind so konsistent, dass sie mittels unterschiedlicher Verfahren nachgewiesen werden konnten (z.B. basierend auf funktionellen Konnektomen [32, 61], Saatpunktkorrelationen [45, 110] oder Unabhängigkeitsanalysen (ICA) [45, 92]). Eine Übersicht über die gängigsten 14 Netzwerke wird im Resting-State-Netzwerk-Atlas nach Shirer et al. zusammengestellt [157]. Eine beispielhafte Auflistung dieser 14 Netzwerke ist in Abbildung 5.1 zu finden. Bei gesunden Probanden, einer hohen Datenqualität und entsprechender Vorverarbeitung der fMRI-Daten, kann davon ausgegangen werden, dass diese Netzwerke extrahiert werden können. Eine kleine Ausnahme hierbei ist das Netzwerk der Basalganglien. Da dieses sehr zentral im Hirn liegt und die Datenqualität in dieser Region häufig nicht optimal ist, kann es schwierig sein dieses Netzwerk zuverlässig mittels einer ICA zu extrahieren.

Die ICA wird bei Gruppenanalysen (nach der Normalisierung auf ein Referenzhirn) auf zeitlich konkatenierten Resting-State-Aufnahmen probandenübergreifend angewendet, um so auf der einen Seite für mehr Stabilität zu sorgen und auf der anderen Seite stichprobenspezifische Netzwerke zu extrahieren. Innerhalb dieser Stichprobe können dann Gruppenvergleiche durchgeführt werden, da die resultierenden Komponenten für die gesamte Stichprobe gelten. Über eine Dual-Regression (siehe Kapitel 2.3) werden die Gruppenkomponenten wieder auf die Probandenebene zurück regressiert: man erhält also probandenspezifische Repräsentationen der gruppenübergreifenden Komponenten. Nun können statistische Analysen zeigen wo sich Unterschiede innerhalb der Komponenten bezüglich externer Gruppenunterschiede (z.B. krank vs. gesund) zeigen.

Im Gegensatz zur rein räumlichen Lokalisierung von Netzwerken im Hirn, verspricht gerade die Analyse des zeitlichen Kontexts Aufschluss über die funktionelle Organisation des Hirns, zu geben. Um die zeitlichen Dynamiken zu beschreiben wurden insb. in der Arbeitsgruppe um Gustavo Deco unterschiedliche Modelle entwickelt [53, 54, 55, 56]. Die in diesem Abschnitt zugrunde gelegte Arbeitshypothese ist, dass es, ähnlich zu einem Computersystem, einen Aufmerksamkeitsprozess im Hirn gibt, der durch verschiedene, versteckte, innere Zustände läuft und die Konsequenz die räumlich unabhängigen Resting-State Netzwerke sind. Dieser Aufmerksamkeitsprozess scheint durch den Frequenzbereich von 0.01 - 0.08 Hz begrenzt zu sein, da dieser Bereich eine Einhüllende für die Resting-State Netzwerke darstellt. Innerhalb des Frequenzbereiches spricht man von Task-Positiven und Task-Negativen Netzwerken

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

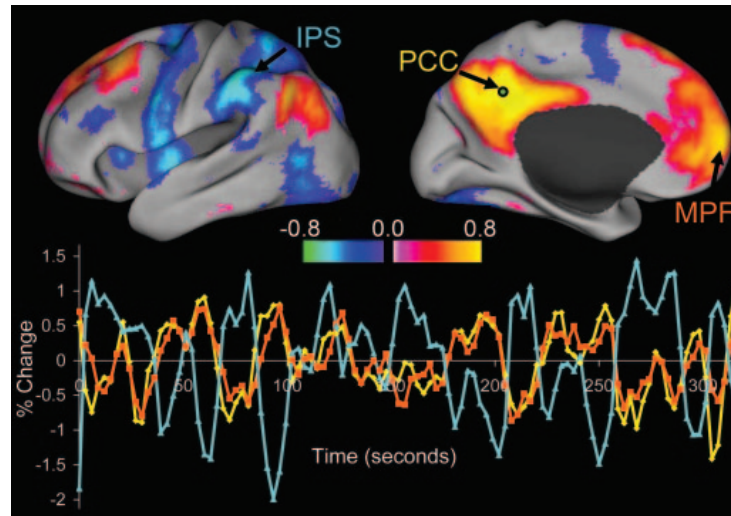


Abbildung 5.2. MPF (medialer präfrontaler Cortex) und PCC (posterior Gyrus cinguli), dargestellt in gelb/orange repräsentieren die Aktivierung innerhalb des DMNs, blau dargestellt der IPS (intraparietaler Sulcus) als Bsp. für ein Task-Positives Netzwerk (aus [68])

[68]. Task-Positive Netzwerke bestehen aus Hirnregionen, die in aufgabenbasierten fMRI Studien bereits mit expliziten Funktionen (sensorische, motorische, emotionale etc.) assoziiert worden sind. Das so genannte Default-Mode-Netzwerk (DMN) wird als Task-Negativ bezeichnet, da die Hirnregionen dieses Netzwerks nicht eindeutig einer Aufgabe zugewiesen werden können und dessen Zeitverlauf häufig antikorreliert zu den Task-Positiven Netzwerken ist [68], siehe Abbildung 5.2.

In Abbildung 5.3 ist zu erkennen, dass sich diese Ergebnisse mit dem Rockland NKI Datensatz reproduzieren lassen. An dieser Stelle wird allerdings eine ICA zur Berechnung der Netzwerke eingesetzt, während in [68] ein Saatpunktverfahren zum Einsatz kam. Durch die bisher übliche (fast ausschließliche) Betrachtung der räumlichen Karten dieser Netzwerke, können zeitlich dynamische Prozesse nur bedingt analysiert werden. Fragen die mit bisherigen Methoden nicht beantwortet werden konnten und zum Verständnis der zeitlichen Strukturen beitragen sind z.B.: Welche versteckten Zustände bzw. zeitlichen Konfigurationen der Netzwerke gibt es? Gibt es eine Reihenfolge, in der die Netzwerke aktiviert werden? Gibt es Synchronizitäten der Netzwerke, die nicht über eine Pearson-Korrelation erkannt werden können? Insgesamt ist die Beantwortung dieser Fragen mit Hilfe von fMRI schwierig, da die hohe Dynamik der neuronalen Aktivität durch die Messung der Hämodynamik bzw. HRF stark gefiltert wird. Zudem messen die bis hier betrachteten Maße (korrelationsbasierte Konnektome sowie ICA-basierte räumlich unabhängige Netzwerke) die

5.1. Von räumlich unabhängigen Netzwerken (RSNs)
zu Temporal Functional Modes (TFMs)

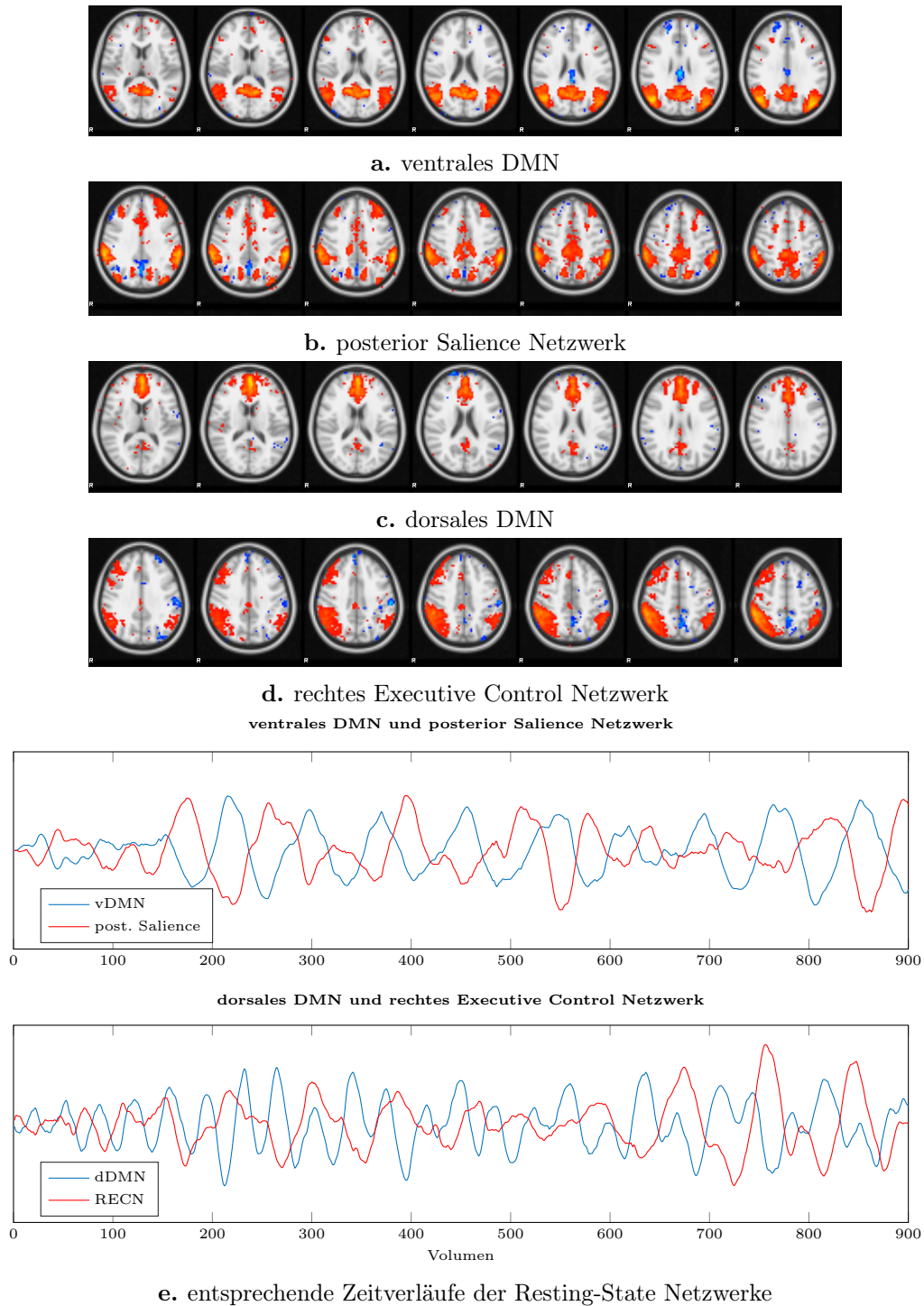


Abbildung 5.3. Antikorrelation des Default-Mode-Netzwerks im Rockland NKI Datensatz

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

mittlere funktionelle Konnektivität von Regionen. Die Aussagekraft dieser Mittelwerte ist für Regionen, die an mehreren verschiedenen Prozessen teilhaben, jedoch sehr eingeschränkt. Besser geeignet wäre ein Netzwerkmodell, dass explizit eine regionale Überlappung zulässt: z.B. sollte es möglich sein, dass das Aktivitätsmuster einer Region die Aktivität eines Netzwerks zu einem Zeitpunkt beschreibt und die eines anderen Netzwerks zu einem anderen Zeitpunkt. Ende der 90er Jahre, als die ersten Studien zur ICA-basierten Analyse von fMRI-Daten veröffentlicht wurden, war es bereits absehbar, dass die Unabhängigkeit entlang der räumlichen Dimension der Daten vielfach stabilere und robustere Ergebnisse liefert als die Forderung der Unabhängigkeit entlang der zeitlichen Dimension [23, 35, 129]. Dies ist zum Teil damit zu begründen, dass die ICA eine große Anzahl von Datenpunkten benötigt und im Vergleich hier die Voxeldimension um ein Vielfaches größer ist als die Anzahl der aufgenommenen Zeitpunkte. Somit konzentrierte sich die Forschung im weiteren Verlauf hauptsächlich auf die räumliche ICA. Ein vielversprechender Ansatz dennoch eine stabile zeitliche ICA durchzuführen wurde 2012 durch Smith et al. vorgestellt [162]. In diesem Ansatz wird die, durch das neue Multiband-Verfahren mögliche, höhere Abtastrate ausgenutzt und basierend auf einer initialen räumlichen ICA, eine zeitliche ICA auf den Zeitverläufen der räumlichen Komponenten durchgeführt. Die resultierenden Komponenten werden Temporal-Functional-Modes (TFMs) genannt. Sie beschreiben die zeitlich unabhängigen Aktivitätskonfigurationen innerhalb der einzelnen Netzwerke und sollen aufgrund der initialen räumlichen ICA die nötige Robustheit und Reproduzierbarkeit besitzen. Mit der Veröffentlichung der TFMs wurde ein völlig neues Konzept der Unabhängigkeitsanalysen auf funktionellen MR Daten vorgestellt. Zur Veröffentlichung trugen diverse Tests auf Robustheit und Reproduzierbarkeit bei. Zusammengefasst wurden 21 TFMs veröffentlicht die am stabilsten reproduziert werden konnten und diese entsprechend der Reproduzierbarkeit sortiert. Das bedeutet: Um so höher die TFM Nummer durch Smith et al. ist um so schwieriger gestaltet sich dessen Reproduktion. Die entsprechend zum digitalen Download verfügbaren 21 TFMs dienen als Vergleichskomponenten für die folgenden Abschnitte. Zu Beginn wird versucht die Berechnung der TFMs zu replizieren und explorativ untersucht, ob diese auch in unterschiedlichen Altersgruppen zu finden sind. Im darauf folgenden Abschnitt werden die zeitlichen Abhängigkeitsstrukturen der TFMs in den Mittelpunkt gestellt.

5.2. TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen

Datensatz

Wie im vorherigen Abschnitt betrachten wir die Daten aus dem Rockland NKI Datensatz, Release 1 bis 4. Es kommt hier die Resting-State-Session mit einer TR von 1.4s sowie einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2\text{mm}^3$ zum Einsatz. Ausschlusskriterien waren Probanden mit einem Alter unter 18 Jahren sowie einer Kopfbewegung, während der Session, über 2mm bzw. 2 Grad Rotation. Es verbleiben 139 Probanden, die in vier Altersgruppen eingeteilt werden: Gruppe 1 (40 Probanden im Alter 18-34), Gruppe 2 (35 Probanden im Alter 35-49), Gruppe 3 (38 Probanden im Alter 50-64) und Gruppe 4 (26 Probanden im Alter 65-85).

Vorverarbeitung

Die Daten aller vier Gruppen wurden als erstes durch die im Kapitel 3.2 beschriebene, auf Multiband-MR-Aufnahmen angepasste, Methode der physiologischen Artefakt Regression (RETROICOR-RVHR) vorverarbeitet, um so den Einfluss von Atmung und Herzschlag auf die Daten zu minimieren. Als nächstes wurde für jeden Probanden der Koordinatenursprung manuell in die Commissura anterior gelegt, um für mehr Stabilität während der Normalisierung zu sorgen. Anschließend wurde mittels SPM8 und DPARSFA eine Standardvorverarbeitung (Bewegungskorrektur, New Segment, DARTEL, Smoothing mit 3mm isotropischem Kernel) durchgeführt. Um weitere Artefaktquellen zu entfernen, wurden lineare Trends, die Signale aus den sechs Bewegungsparametern, incl. Scrubbingparametern, WM und CSF aus den Daten regressiert. Ein zusätzlicher zeitlicher Hochpassfilter bei 0.01Hz, sowie eine Maskierung mit dem AAL-Atlas sorgen weiterhin für eine höhere Datenqualität. Auf den so vorverarbeiteten Daten wurde anschließend gruppenweise eine zeitlich konkatenierte Gruppen-ICA mit FSL-MELODIC angewendet, um gruppenspezifisch die einzelnen Resting-State-Netzwerke zu extrahieren.

Berechnung der TFMs

Anhand des Zusatzmaterials von Smith et al. [162] und der zum Zeitpunkt dieser Untersuchung zur Verfügung stehenden Methoden kann die aufwändige Berechnung der Temporal Functional Modes in 10 konsekutive Schritte unterteilt werden:

1. Zeitlich konkatenierte Gruppen ICA mit FSL-Melodic und automatischer Dimensionsschätzung nach Minka et al. [119], siehe Kapitel 2.3.

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

2. Dual Regression (siehe Kapitel 2.3) zur Überführung der im vorherigen Schritt extrahierten Gruppenkomponenten in die probandenspezifische Repräsentation.
3. Identifikation von Artefaktkomponenten (an dieser Stelle automatisiert durch SOCK, siehe Kapitel 3.1) und Regression der entsprechenden Zeitverläufe aus den Originaldaten um einen möglichst artefaktfreien Datensatz zu erhalten.
4. Zeitlich konkatenierte Gruppen ICA mit FSL-Melodic auf den bereinigten Daten mit fixer Dimension von 200 zu extrahierenden Komponenten.
5. Dual Regression zur Überführung der 200 extrahierten Gruppenkomponenten in die probandenspezifische Repräsentation.
6. Erneute Identifikation von Artefaktkomponenten innerhalb der 200 Gruppenkomponenten mittels SOCK.
7. Regression der Artefaktkomponentenzeitverläufe aus den verbleibenden Nicht-Artefaktkomponentenzeitverläufen, um nochmals für eine bessere temporäre Datenqualität zu sorgen.
8. 21 dimensionale ICA mittels FastICA (siehe Kapitel 2.3) auf den verbleibenden, gesäuberten Nicht-Artefaktkomponenten entlang der zeitlichen Dimension zur Extraktion der TFMs.
9. Dual Regression der extrahierten TFMs zur Überführung in die probandenspezifische Repräsentation.
10. Identifikation und Vergleich der extrahierten TFMs mit den durch Smith et al. veröffentlichten TFMs.

Es ist zu erkennen, dass wiederholt eine Regression von Artefaktsignalen durchgeführt wird. Dies ist mit der hohen Instabilität der zeitlichen ICA auf fMRI-Daten zu erklären, es wird so versucht die resultierende zeitliche ICA auf möglichst artefaktfreien Zeitsignalen durchzuführen um ausschließlich neuronale Aktivität für die weiteren Berechnungen miteinzubeziehen. Hierzu betrachten wir die Zeitverläufe, die aus der räumlichen ICA gegeben sind:

$$X = S_{\text{räumlich}} A_{\text{räumlich}} + E_{\text{räumlich}}$$

Wobei die Matrix $X \in \mathbb{R}^{V \times T}$ eine zweidimensionale Repräsentation der 4D Datenmatrix (3D Voxel über die Zeit) ist, bei der die ersten drei Dimensionen über

5.2. TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen

den Raum in eine Vektorschreibweise überführt worden sind, also V (Voxel) $\times T$ (Zeit). $S_{\text{räumlich}} \in \mathbb{R}^{V \times n}$ sind die (statistisch unabhängigen) räumlichen Karten und $A_{\text{räumlich}} \in \mathbb{R}^{n \times T}$ die entsprechenden Zeitverläufe (Mixingmatrix) der n zu extrahierenden Komponenten. Für die räumliche ICA in Schritt 4 wurde $n = 200$ gewählt. Diese recht hohe Dimension dient ebenso zur Stabilisierung der zeitlichen ICA in Schritt 8. Bei der Regression in Schritt 7 werden die Signale der Komponenten, die SOCK in Schritt 6 als Artefakt (bzw. wahrscheinlich Artefakt, also SOCK₋ und SOCK_?) deklariert hat, aus den verbleibenden Komponenten (kein Artefakt, also SOCK₊) entfernt. Im achten Schritt wird dann auf den gesäuberten Komponentenzeitverläufen eine $m = 21$ dimensionale zeitliche ICA durchgeführt um die Temporal Functional Modes zu berechnen:

$$A_{\text{räumlich,gesäubert}}^T = S_{\text{zeitlich}} A_{\text{zeitlich}} + E_{\text{zeitlich}}$$

Mit der Mixingmatrix $A_{\text{zeitlich}} \in \mathbb{R}^{\text{SOCK}_+ \times m}$, den Quellsignalen, bzw. den TFM Zeitverläufen $S_{\text{zeitlich}} \in \mathbb{R}^{m \times T}$ und den Residuen E_{zeitlich} . Durch die Kombination von $S_{\text{räumlich}}$ und A_{zeitlich} entsteht eine neue Matrix $S_m \in \mathbb{R}^{V \times m}$, die die räumlichen Karten der TFMs repräsentiert:

$$S_m = S_{\text{räumlich}} A_{\text{zeitlich}}.$$

Vergleich von Komponenten

Zum Vergleich der einzelnen Komponenten werden die entsprechenden räumlichen Karten herangezogen. Dies gilt gleichermaßen für räumliche ICs und zeitliche ICs. Hierzu liegen die den Komponenten entsprechenden Karten in z-transformierter Form (normiert auf Erwartungswert null mit Varianz und Standardabweichung gleich eins) vor. Zudem werden diese mit dem AAL-Atlas maskiert um ausschließlich die Bereiche der grauen Substanz zu betrachten. Der Absolutbetrag des Pearson Korrelationskoeffizienten zweier dieser Karten gibt dann die Ähnlichkeit der Komponenten an. Es wird der Absolutbetrag verwendet, da das Vorzeichen bei der ICA nicht erhalten bleibt und eine hohe Antikorrelation ebenso aussagekräftig ist wie eine hohe Korrelation der beiden Karten.

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

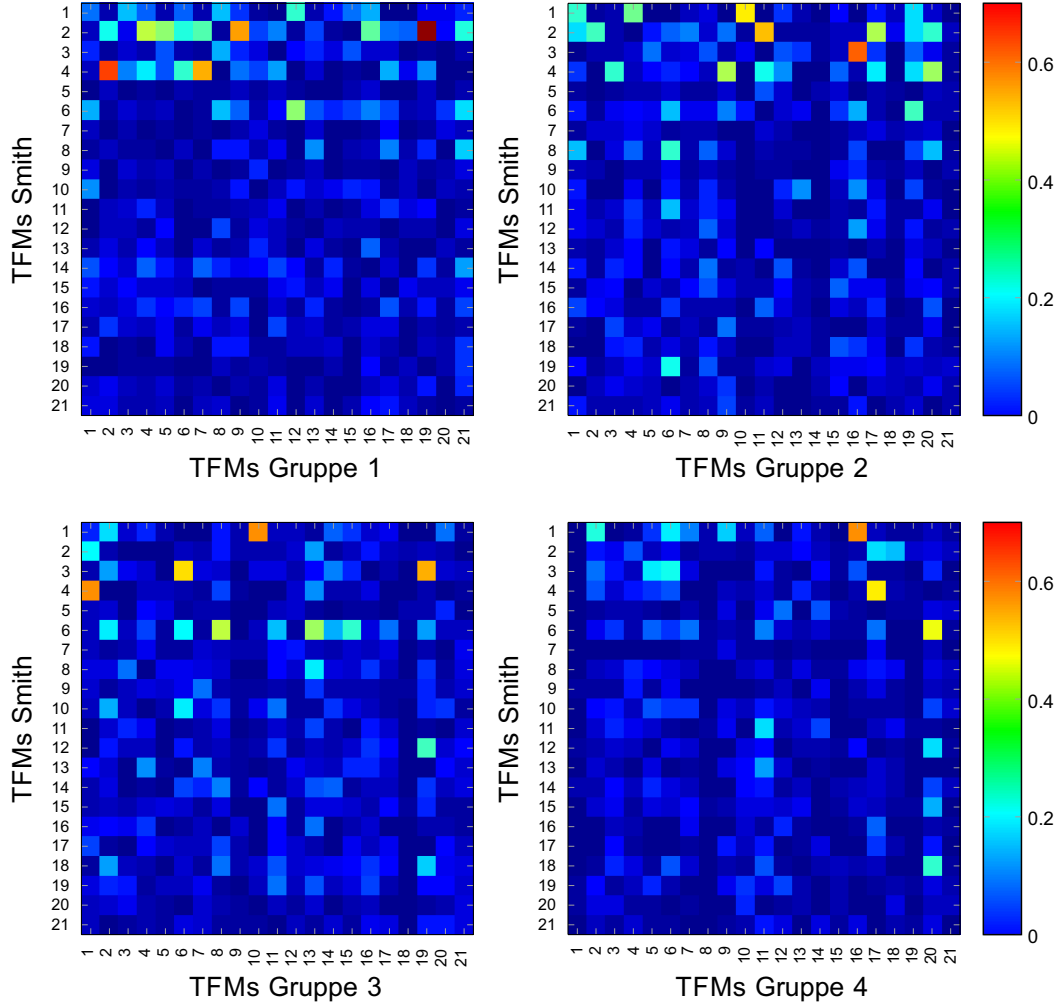


Abbildung 5.4. Korrelation der TFMs von Smith et al. mit den extrahierten Gruppen TFMs. Zu erkennen sind die stärkeren Korrelationen mit Smith-TFM 2 und 4, die in jeder Altersgruppe vorhanden sind. Im Gegensatz dazu sind Korrelationen mit Smith-TFM 6, 12 und 18 hauptsächlich in Gruppe 3 und 4 zu finden. In Gruppe 1 gibt es starke Korrelationen mit Smith-TFM 1-6. Die Korrelationen in Gruppe 4 verteilen sich auf unterschiedliche Smith-TFMs. Die Gruppen 2 und 3 könnten als Übergang von 1 zu 4 gesehen werden.

5.2. TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen

Ergebnisse

Abbildung 5.4 zeigt für jede Altersgruppe eine Korrelationsmatrix der Gruppen Temporal Functional Modes mit den durch Smith et al. gegebenen Temporal Functional Modes. Erhöhte Korrelationswerte (> 0.3) zeigen sich in den Smith TFMs 1, 2, 3, 4 und 6. Dies gilt jedoch nicht gleichermaßen für alle Altersgruppen. TFM 2 wird hauptsächlich in den ersten zwei Altersgruppen gefunden. In den älteren Gruppen ist diese Komponente nicht mehr so deutlich präsent, während TFM 3 eher in den Gruppen zwei und drei gefunden wird. Die TFMs 1, 4 und 6 sind in allen Altersgruppen vertreten. Wie eingangs erwähnt, sind die Smith-TFMs nach Reproduzierbarkeit sortiert. Das Alter der Probanden bei Smith et al. liegt im Bereich von 18 bis 25 Jahren. Dies könnte die gute Reproduzierbarkeit der ersten Smith-TFMs in Gruppe 1 erklären. Um so älter die Probanden werden, um so diffuser zeichnet sich das Bild der Reproduzierbarkeit: Während in Gruppe 2 hauptsächlich noch die ersten Smith-TFMs reproduziert werden können, ist dies in Gruppe 3 nicht mehr eindeutig der Fall. Smith-TFMs in Gruppe 4, der ältesten Gruppe, zu entdecken, scheint relativ schwierig zu sein. Während sich die Korrelation in Abbildung 5.4 für Gruppe 1 eher zeilenweise darstellt, ist diese eher spaltenweise in Gruppe 4 zu finden. Dies bedeutet, dass Anteile der Smith-TFMs in vielen Komponenten von Gruppe 1 gefunden werden. Die Spaltenrepräsentation von Gruppe-4-TFM 20 bedeutet, dass dieser Gruppen-TFM in vielen Komponenten der Smith-TFMs zu finden ist. Die teilweise räumliche Überlappung der Smith-TFMs ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass Smith-TFM 2 und 4 häufig korrespondieren.

Zur Veranschaulichung sind in den folgenden Abbildungen 5.5 bis 5.9 entsprechende Karten zum Vergleich dargestellt. Es ist zu erkennen, dass Teile der TFMs deckungsgleich sind, während andere Teilregionen nicht vorhanden sind. Ebenso ist die Invarianz des Vorzeichens gut zu erkennen, da die einzelnen Gruppen-TFMs teilweise positive und negative (rote und blaue) Anteile der TFMs vertauschen. In Abbildung 5.5 ist zu erkennen, dass TFM 1 nach Smith et al. gute Korrespondenzen in allen Gruppen findet. Ausgenommen TFM 10 in Gruppe 3, bei dem die Ausprägungen entlang des Gyrus praecentralis und der Supplementär-motorischen Areale (SMA) nicht vorhanden sind. Die Darstellung in Abbildung 5.6 zeigt die Mehrdeutigkeit der TFMs. Die Darstellung von TFM2 nach Smith et al. ist nicht mit der GM-Maske bearbeitet worden, augenscheinlich handelt es sich hierbei allerdings um eine Komponente des visuellen Systems. Dies wird auch im TFM 19 aus Gruppe deutlich widerspiegelt. TFM 11 aus Gruppe 2 zeigt zwar Überlappungen mit Smith-TFM 2 jedoch aufgrund der Aktivierungen in Gyrus lingualis sowie der Insula ist diese eher dem Default-Mode-Netzwerk zuzuschreiben (vgl. Abbildung 5.1). Abbildung 5.7 zeigt Smith-TFM 3, der in seiner räumlichen Ausprägung sehr dem sensorimotorischen Netzwerk entspricht. Hier wird deutlich, dass die räum-

5. *Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke*

liche Überlappung ein wichtiges Kriterium ist, denn TFM 6 und 19 aus Gruppe 3 sind in ihrer räumlichen Ausbreitung nahezu identisch, allerdings aufgrund der geforderten zeitlichen Unabhängigkeit sind in den gleichen Arealen unterschiedliche, zeitlich unabhängige, Prozesse überlagert. Bei genauer Betrachtung sieht man jedoch eine leichte Lateralisierung der Karten. Dies könnte bedeuten, dass jeweils ein TFM unabhängig für die Steuerung einer Körperhälfte verwendet wird. Dieses Bild wird fortgeführt in Abbildung 5.8: Smith-TFM 4 besitzt Ausprägungen in primär- und höher visuellen, sowie in exekutiven Arealen. Für diesen Smith-TFM werden in jeder Altersgruppe mehrere entsprechende TFMs gefunden, die räumlich stark korrespondieren, zeitlich jedoch unabhängige Prozesse aufweisen. Dies verdeutlicht die Komplexität des Zeitsignals und dass es unabhängig der räumlichen Ausbreitung in den gleichen Arealen zeitlich überlagerte, unabhängige Prozesse gibt. Visuell-Exekutive Aufgaben im Gehirn arbeiten kontinuierlich und parallel, um auf die unterschiedlichsten visuellen Reize adäquat reagieren zu können. Smith-TFM 6 (Abbildung 5.9) hat starke Antikorrelationen zwischen motorischen Arealen und auditiven sowie medialen default-mode Arealen. Diese finden ebenso in allen Altersgruppen Korrespondenzen.

5.2. TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen

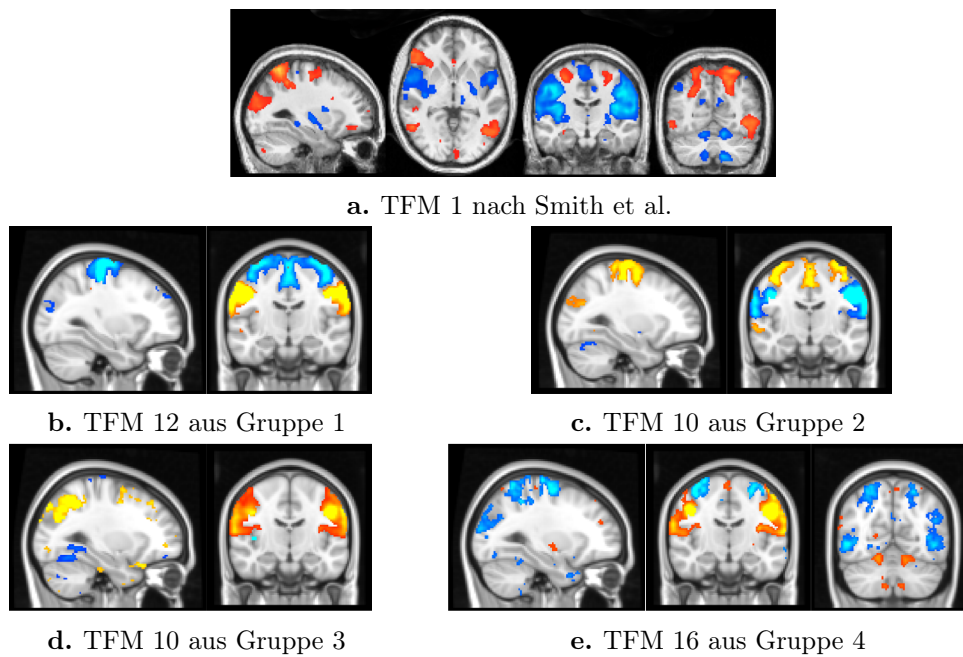
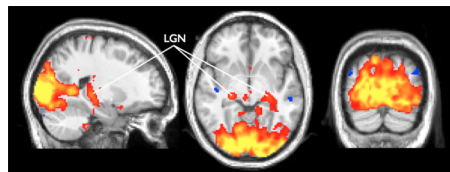
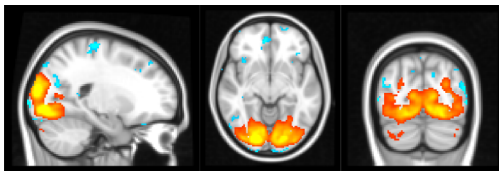


Abbildung 5.5. Temporal Functional Mode 1 nach Smith et al. im Vergleich mit den entsprechenden Gruppen TFMs. Eine gute Korrespondenz mit allen Altersgruppen ist zu erkennen. Die Invarianz des Vorzeichens ist (auch in den folgenden Abbildungen) zu ignorieren. In Gruppe 3 fehlt augenscheinlich die Ausprägung entlang der motorischen Areale des Gyrus praecentralis und der SMA.

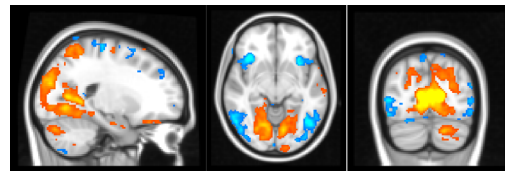
5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke



a. TFM 2 nach Smith et al.



b. TFM 19 aus Gruppe 1



c. TFM 11 aus Gruppe 2

Abbildung 5.6. Temporal Functional Mode 2 nach Smith et al. im Vergleich mit den TFMs aus Gruppe 1 und 2. TFM 19 aus Gruppe 1 zeigt eine nahezu identische Ausbreitung der okzipitalen Areale. Die Ausprägungen des TFM 11 aus Gruppe 2 liegen hauptsächlich im Gyrus lingualis und der Insula.

5.2. TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen

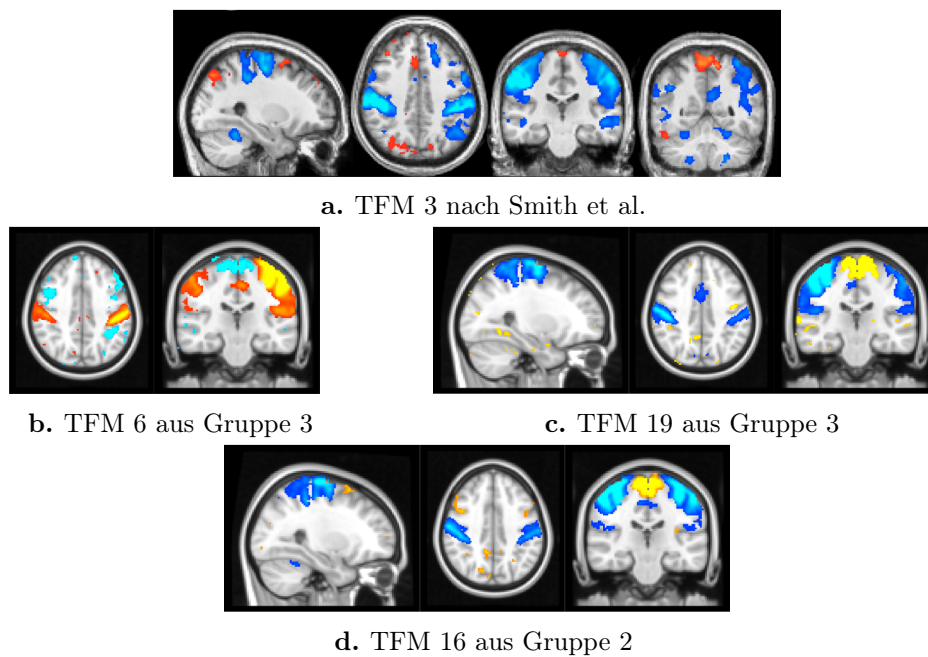


Abbildung 5.7. Temporal Functional Mode 3 nach Smith et al. im Vergleich mit TFM 6 und 19 aus Gruppe 3 und TFM 16 aus Gruppe 2. Klar zu erkennen ist die Korrespondenz der sensorimotorischen Areale. Dieser Mode zeigt zeitlich mehrere Repräsentationen, da die räumlichen Repräsentationen in Gruppe 3 fast identisch ist.

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

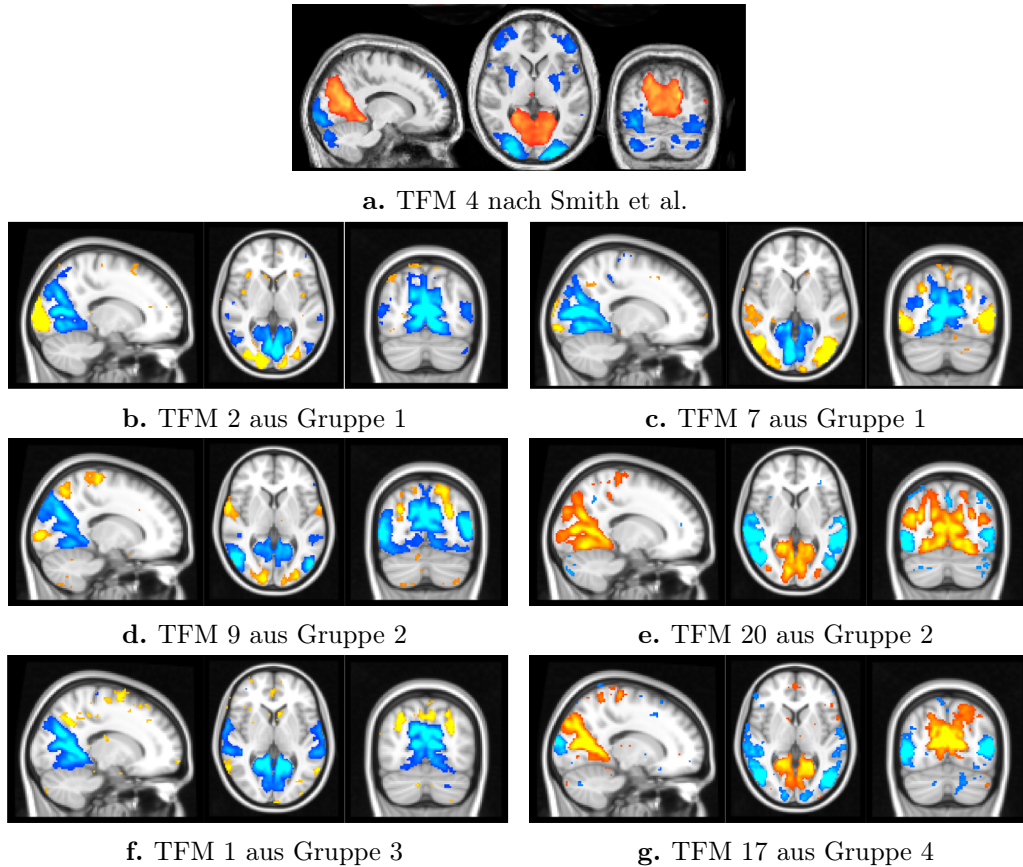


Abbildung 5.8. Temporal Functional Mode 4 nach Smith et al. im Vergleich mit den entsprechenden Gruppen-TFMs. Hier liegen die Ausprägungen hauptsächlich in visuellen und exekutiven Arealen. Die hohe Dimensionalität des Zeitsignals wird hier verdeutlicht, da trotz korrespondierender räumlicher Überlappung, für jede Altersgruppe mehrere zeitlich unabhängige Komponenten gefunden werden.

5.2. TFMs in unterschiedlichen Altersgruppen

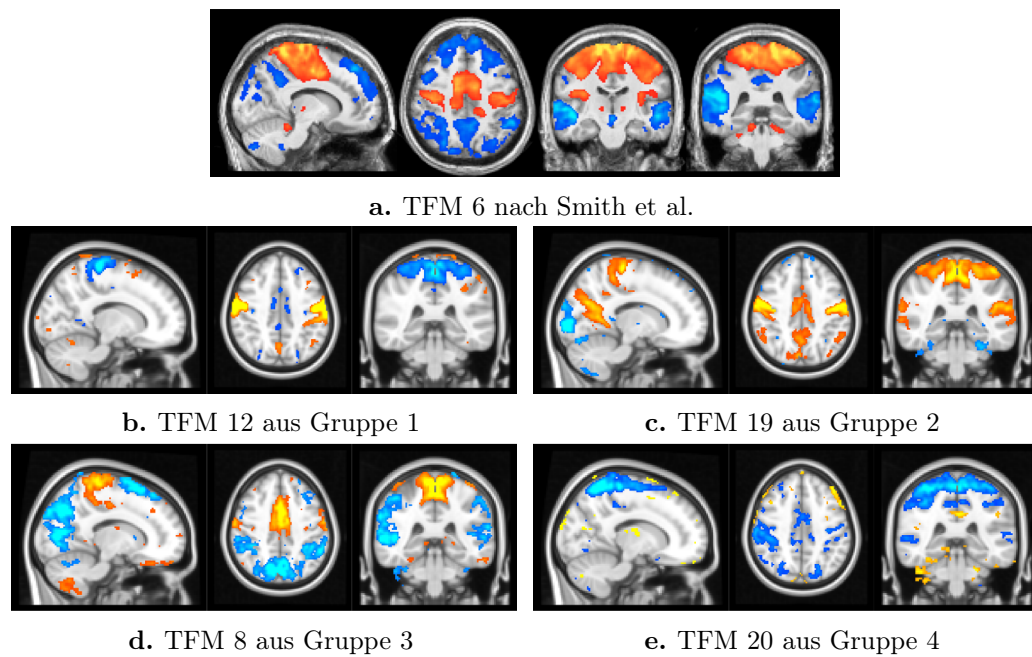


Abbildung 5.9. Temporal Functional Mode 6 nach Smith et al. im Vergleich mit den entsprechenden Gruppen-TFMs. Antikorrelationen zwischen motorischen Arealen und auditiven bzw. medialen DMN Arealen werden in allen Altersgruppen mehr oder weniger gefunden.

5.3. Synchronizität von unabhängigen Netzwerkkomponenten

Der vorherige Abschnitt hat gezeigt, dass es möglich ist viele der von Smith et al. publizierten Temporal-Functional-Modes zu reproduzieren. Es erscheint allerdings so, dass besonders Probanden im jüngeren Alter für eine bessere Reproduzierbarkeit geeignet sind, da gerade die Ergebnisse der jüngsten Vergleichsgruppe (Gruppe 1) eine gute Korrespondenz zeigten und die Probanden von Smith et al. ebenso im Alter zwischen 18 und 25 Jahren waren. Die Verwendung der Daten mit einer TR von 1.4s könnte ein weiterer Grund dafür sein, dass nicht mehr als die gefundenen TFMs reproduziert werden konnten. Darüberhinaus stand zur Zeit der Berechnungen des vorherigen Abschnitts ICA-AROMA (siehe Kapitel 3), welches eine bessere Reduktion der Bewegungsartefakte verspricht, noch nicht zur Verfügung. Es werden im folgenden Daten mit einer TR von 0.645s verwendet, um eine bessere zeitliche Auflösung als Basis für die TFM Berechnung zu nutzen, auch wenn dadurch die räumliche Auflösung herabgesetzt wird. Zudem wird ein Datensatz von jungen Probanden, die grundlegend wenig Bewegung aufweisen, zusammengestellt. Die so vorbereiteten Daten sollten größtmögliche Stabilität bieten um die TFMs nach Smith et al. gut reproduzieren zu können. Mit den Zeitverläufen aus den so berechneten TFMs sollen im Anschluss Untersuchungen auf temporäre Abhängigkeiten erfolgen um eventuell vorhandene Synchronizitäten aufzudecken, die nicht über eine Pearson Korrelation berechnet werden können. Hier wird der Kreis zur Ursprungshypothese geschlossen, bei der ein interner Aufmerksamkeitsprozess für die Aktivierung der einzelnen Netzwerke verantwortlich ist: Die Zeitverläufe der Temporal-Functional-Modes sind zeitlich unabhängige Muster. Folgen diese einer Periodizität ist es eventuell möglich eine Aktivierungsreihenfolge zu bestimmen oder Synchronizitäten in der Taktung der Hirnnetzwerke zu finden.

Datensatz, Vorverarbeitung und Berechnung der TFMs

Aus dem NKI Rockland Datensatz kommen die Daten von 36 Probanden im Alter von 18 bis 26 (Mittelwert 21.7, Standardabweichung 2.5 Jahre) zum Einsatz. Es wird die Multibandsession mit 900 Einzelvolumen, bei einer TR von 0.645s und einer Voxelgröße von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ verwendet. Die Vorverarbeitungskaskade besteht aus der in Kapitel 3.2 beschriebenen, auf Multiband angepassten Variante von RETROICOR-RVHR zur Reduktion von Atmungs- und Herzschlagsartefakten, der aggressiven Variante der Artefaktreduktion AROMA, einer Normalisierung durch SPM8 und DARTEL. Zudem werden lineare Trends und die Signale aus WM und

5.3. Synchronizität von unabhängigen Netzwerkkomponenten

CSF aus den Daten entfernt und anschließend ein Hochpassfilter bei 0.01Hz angewendet. Die weitere Berechnung entspricht den zuvor beschriebenen 10 Schritten zur Berechnung der TFMs, wobei in der anfänglichen räumlichen Gruppen ICA von den 42 extrahierten Komponenten 14 als Artefakt erkannt werden und 28 neuronale Komponenten verbleiben.

Kuramoto Modell

Um die Synchronisation von Signalen (anstelle einer einfachen Korrelation) innerhalb eines Systems zu erfassen und zu verstehen, versucht man die originalen Signale anhand von Modellen zu reproduzieren. Hierzu werden häufig gekoppelte Phasenzustatoren eingesetzt wobei das Kuramoto-Modell eines der repräsentativsten ist: Im ausführlichen Review stellen Acebrón et al. eine Vielzahl an Variationen, numerischen Methoden und Verwendungsszenarien des Kuramoto-Modells vor [1]. Breakspear et al. widmen sich den Einsatzmöglichkeiten des Kuramoto-Modells in der neurowissenschaftlichen Forschung und empfehlen zeitabhängige neurobiologische Signale genauer auf ihre Synchronizitätseigenschaften zu untersuchen um die zugrunde liegenden Prozesse zu verstehen [29]. Sehr interessant hierzu ist die Veröffentlichung von Cabral et al., bei der Anhand von strukturellen DTI Aufnahmen ein, auf dem Kuramoto Modell aufbauendes, Netzwerkmodell entwickelt wurde, mit dem MEG Resting-State-Aufnahmen von 10 Probanden reproduziert werden konnten [33]. Die Frage die sich hieraus ergibt ist, ob es auch im Resting-State-fMRI gelingt, Synchronizitäten zu finden, die auf dem Kuramoto-Modell aufbauen. Hierzu betrachten wir den Kuramoto Phasensynchronisationsparameter (K_{psp}) von zwei diskreten Signalen. Er beschreibt wie stark diese im Mittel synchronisiert bzw. gekoppelt sind. Über eine diskrete Hilberttransformation werden die Phasenwinkel $\phi_1(t)$ und $\phi_2(t)$ der beiden Signale mit $t = 1...N$ Zeitschritten berechnet. Damit lässt sich der K_{psp} wie folgt bestimmen:

$$K_{psp} = \left| \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N e^{i(\phi_1(t) - \phi_2(t))} \right|$$

Wird diese Berechnung auf jeder Kombination zweier Einzelsignale durchgeführt, ergibt sich analog zu einer Korrelationsmatrix eine Matrix die im folgenden Kuratomatrix genannt wird und für jede Signalaarung den entsprechenden Phasensynchronisationsparameter enthält.

2-Peak-Autokorrelations-Filter

Zur Stabilisierung der Berechnung der Synchronizität der einzelnen TFMs ist es nötig die Frequenzen innerhalb des Zeitsignals eines TFMs auf die dominierenden Frequenzen zu reduzieren und somit das Signal zu entauschen und zu filtern. Im ersten Schritt wird hierzu die Autokorrelationsfunktion für jeden TFM, für jeden Probanden berechnet. Die Autokorrelationsfunktion gibt Aufschluss über die im Signal vorkommenden Periodizitäten. Im nächsten Schritt wird nun das Leistungsdichtespektrum für jede Autokorrelationsfunktion berechnet, um die Signalanteile zu extrahieren, die den stärksten Beitrag zum Originalsignal haben. Die Spitzen (Peaks) des Spektrums entsprechen den Frequenzen mit den höchsten Anteilen im Signal. Hier werden nun die zwei Frequenzen mit dem stärksten periodischen Anteil extrahiert und ein entsprechender Bandpassfilter erstellt, so dass die gefilterten Daten auf die zwei stärksten im Signal vorkommenden Frequenzen reduziert werden.

Surrogat-Daten

Mit dem Kuramoto-Phasensynchronisationsparameter berechnete Koppelungen der Zeitsignale zweier TFMs müssen auf ihre Aussagekraft mittels einer Signifikanzüberprüfung verifiziert werden. Hierzu werden Daten generiert die den Originaldaten in ihren statistischen Eigenschaften gleichen, jedoch zufällig generiert worden sind. Mit diesen vielfach permutierten, sogenannten Surrogat-Daten, wird eine kumulative, empirische Zufallsverteilung erstellt anhand derer die Signifikanz der Phasensynchronisation der TFMs überprüft wird. Es gibt diverse Methoden die diese Surrogat Daten aus den Originaldaten generieren, an dieser Stelle kommt der IAAFFT Algorithmus zum Einsatz [152].

Ergebnisse

Die resultierenden 21 TFMs werden in Abbildung 5.10 anhand einer räumlichen Korrelation (siehe Abschnitt 5.2) mit denen von Smith et al. verglichen. Es ist zu erkennen, wie in der ersten Analyse des vorherigen Abschnitts auf den Daten mit einer TR von 1.4s, dass die ersten drei TFMs nach Smith et al. zuverlässig ($r > 0.5$) reproduziert werden können. Darüber hinaus können für fast jeden Smith-TFM korrespondierende Rockland-TFMs (mit $r > 0.3$) gefunden werden. In Abbildung 5.11 sind die räumlichen Karten der drei stabilsten Rockland-TFMs (14, 19 und 13) mit denen von Smith et al. (1-3) gegenüber gestellt. Abbildung 5.12 zeigt das Leistungsdichtespektrum für diese drei Temporal-Functional-Modes. Es ist zu erkennen, dass die Hauptaktivität im Frequenzband zwischen 0.01 und 0.08 Hz liegt, ebenso wie es

5.3. Synchronizität von unabhängigen Netzwerkkomponenten

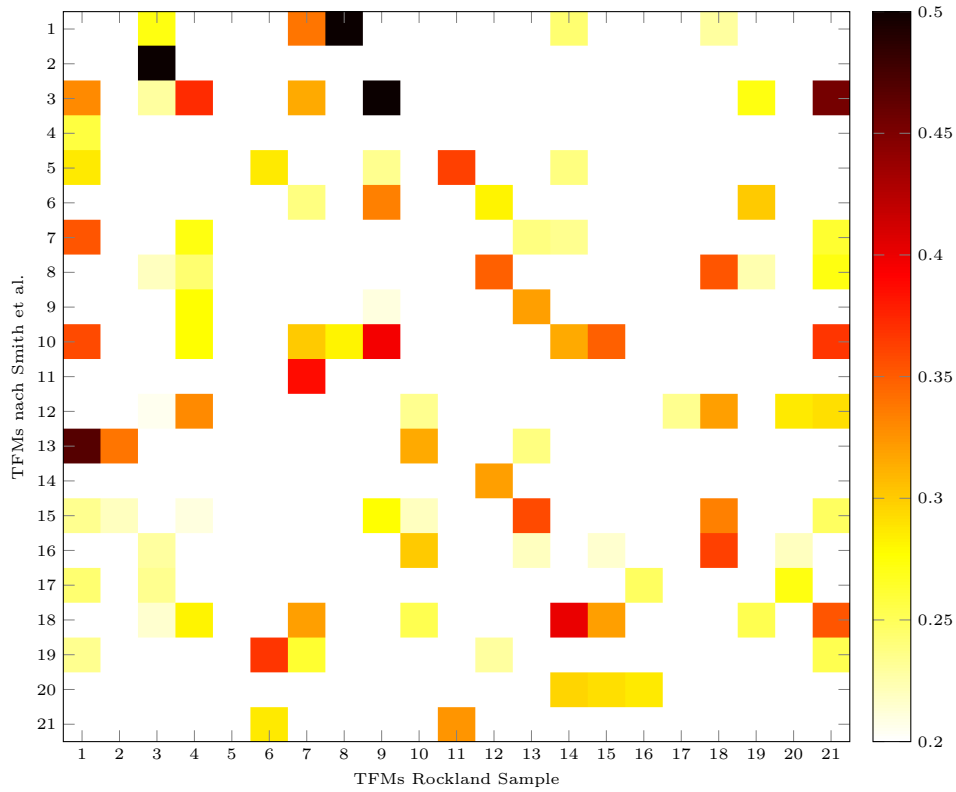
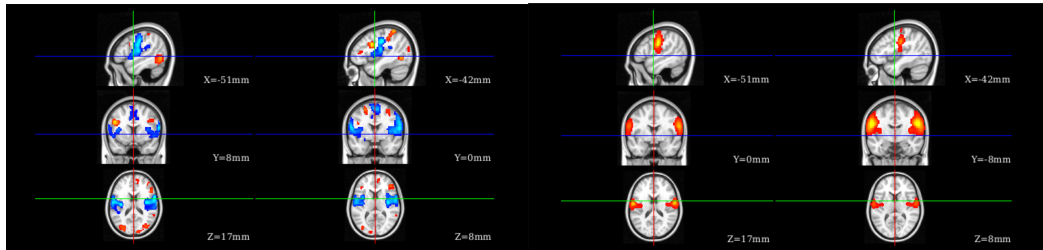


Abbildung 5.10. Temporal Functional Modes junger Probanden des Rockland Samples im Vergleich mit den TFMs nach Smith et al., hier dargestellt der räumliche Korrelationskoeffizient der einzelnen TFM Karten entsprechend Abschnitt 5.2

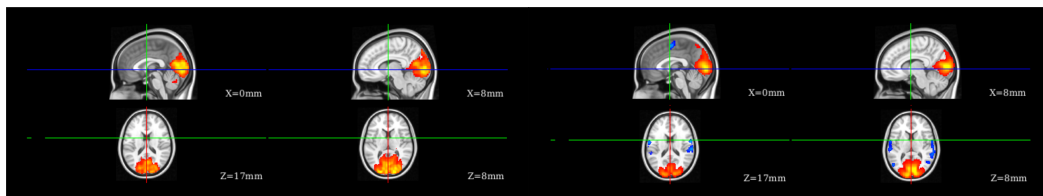
für Resting-State Netzwerke bereits bekannt ist. Betrachtet man die entsprechenden Autokorrelationsfunktionen (siehe Abbildung 5.13 für drei Beispielprobanden) ist zu erkennen, dass in den TFM-Zeitverläufen Periodizitäten vorhanden sind. Einen Überblick über die Ergebnisse der Datenfilterung und der Erstellung von Surrogatdaten bezüglich der drei reproduzierten TFMs gibt Abbildung 5.14. Abschließend zeigt Abbildung 5.15 wie viele der 36 hier untersuchten Probanden signifikant synchrone Zeitverläufe unterschiedlicher Temporal-Functional-Modes aufweisen (Abbildung 5.15a). Um dieses Ergebnis ins Verhältnis zu setzen, wurden die einzelnen Kuramotomatrizen zusätzlich auf den zuvor extrahierten Zeitverläufen der Resting-State-Netzwerke berechnet um ebenso, eventuell vorhandene, Synchronizitäten auf dieser Ebene zum Vorschein zu bringen (Abbildung 5.15b).

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke



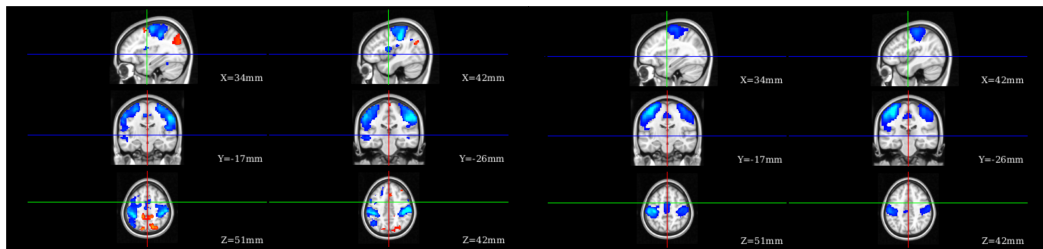
a. TFM 1 nach Smith et al.

b. Rockland TFM 14



c. TFM 2 nach Smith et al.

d. Rockland TFM 19



e. TFM 3 nach Smith et al.

f. Rockland TFM 13

Abbildung 5.11. Karten der ersten drei Temporal Functional Modes nach Smith et al. mit den entsprechenden TFMs junger Probanden des Rockland Samples. Es ist zu erkennen, dass die einzelnen Karten fast identisch sind und somit von einer fast exakten Reproduktion der Ergebnisse von Smith et al. ausgegangen werden kann.

5.3. Synchronizität von unabhängigen Netzwerkkomponenten

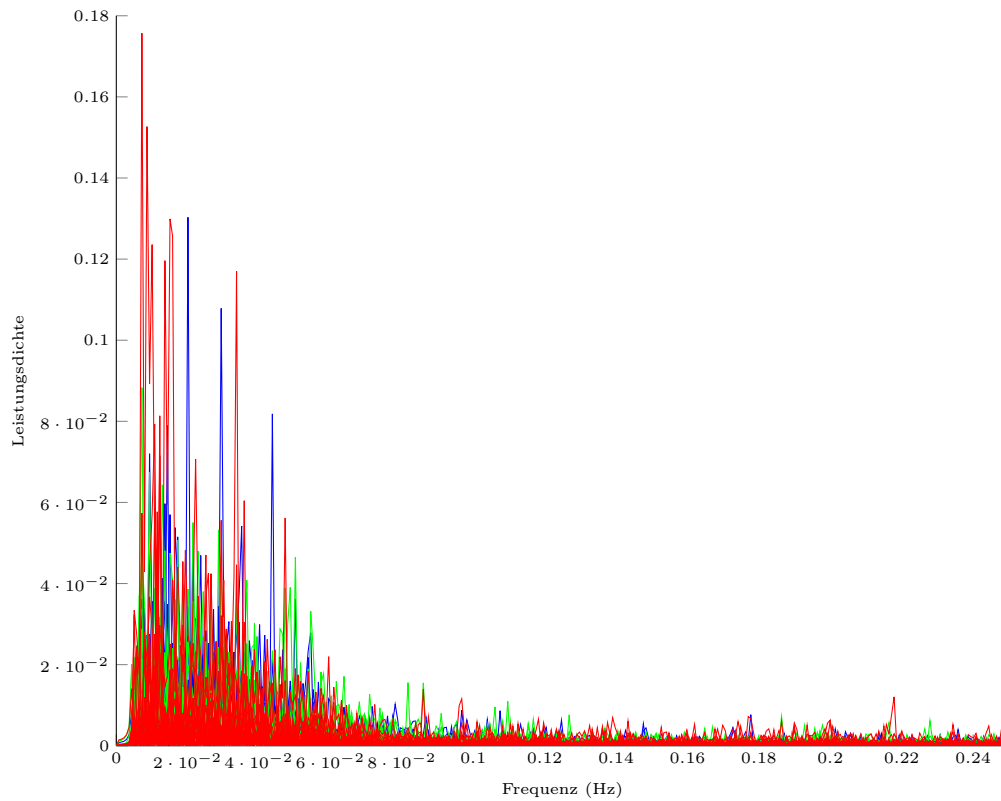


Abbildung 5.12. Einseitiges Leistungsdichtespektrum der TFMs 13 (blau), 14 (grün) und 19 (rot) des Rockland Samples. Es ist zu erkennen, dass die Hauptaktivität, wie bei den Resting-State-Netzwerken, im Bereich von 0.01 bis 0.08 Hz liegt.

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke

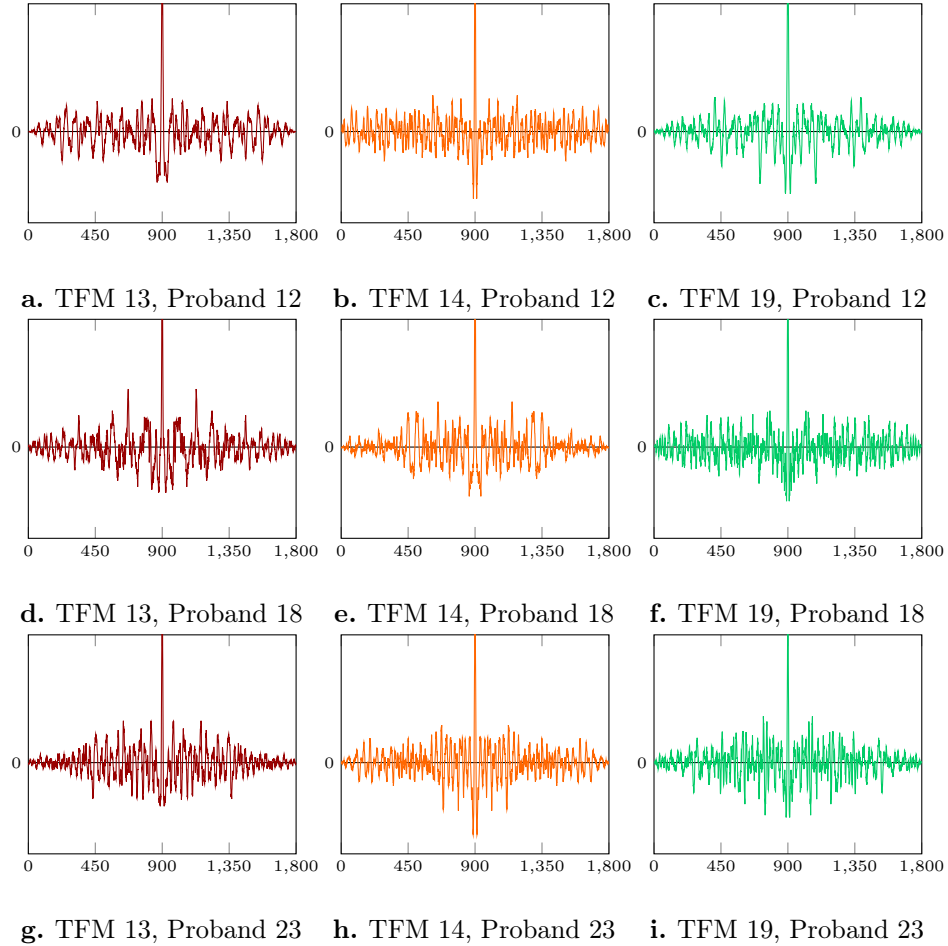
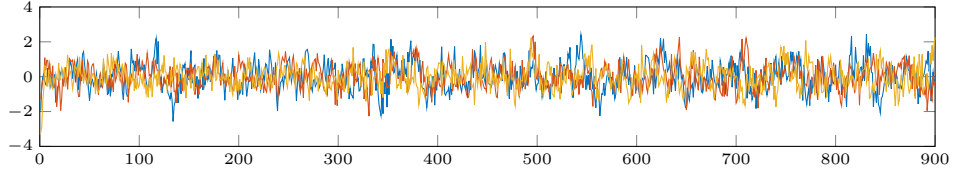
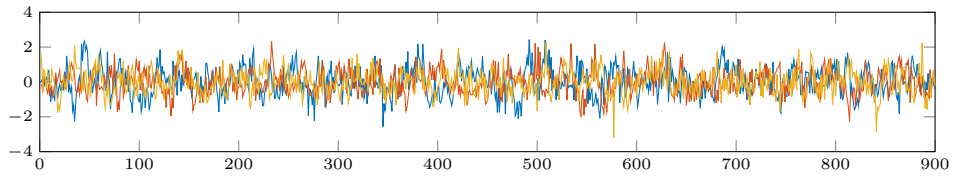


Abbildung 5.13. Autokorrelationsfunktionen der Rockland TFMs 13, 14 und 19 für drei Beispielpatienten. Zur besseren Vergleichbarkeit in z-transformierter Form. Es ist ersichtlich, dass es periodische Signale innerhalb der TFMs gibt.

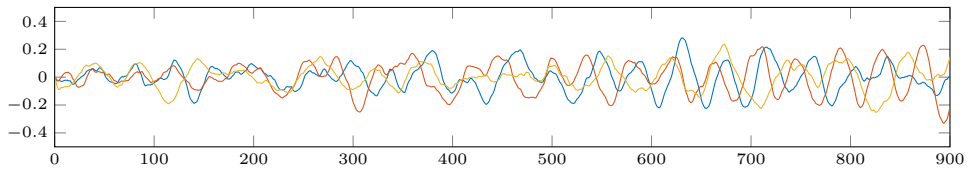
5.3. Synchronizität von unabhängigen Netzwerkkomponenten



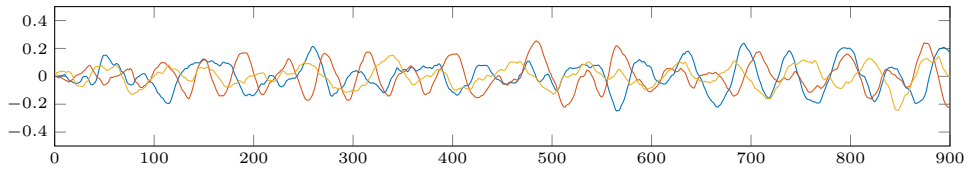
a. Originalzeitverläufe der ersten drei Rockland TFMs



b. Surrogatdaten der entsprechenden TFMs mittels IAAFT



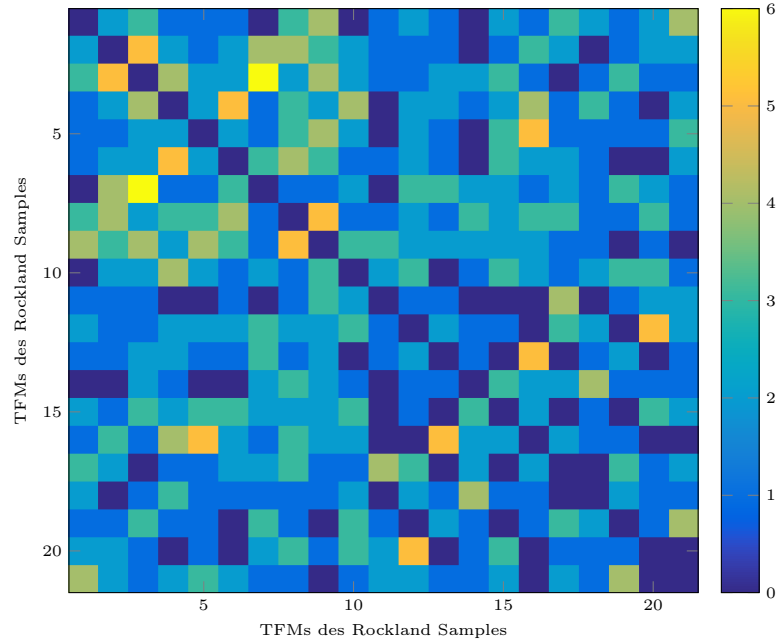
c. gefilterte Originalzeitverläufe der ersten drei Rockland TFMs



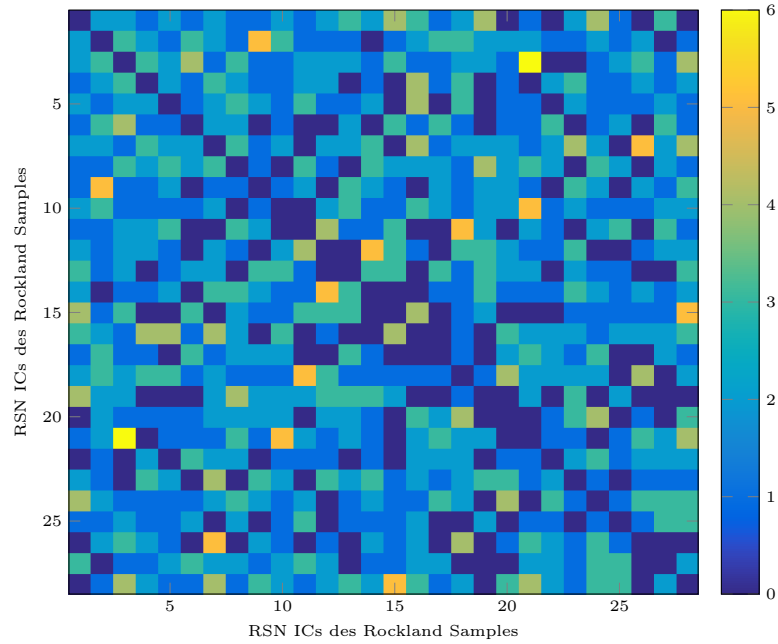
d. gefilterte Surrogatdaten der entsprechenden TFMs aus IAAFT

Abbildung 5.14. Zeitverläufe der originalen TFMs im Vergleich mit den Surrogatzeitverläufen aus einer Iteration des IAAFT-Algorithmus in gefilterter sowie ungefilterter Form. Es ist zu erkennen, dass sich die originalen TFMs in gefilterter, sowie ungefilterter Form, augenscheinlich in ihren Eigenschaften, nicht von den Surrogatdaten unterscheiden lassen. Weiterhin wird die Reduzierung der TFMs auf die Hauptfrequenzen durch die Filterung veranschaulicht.

5. Strukturen zeitlicher Abhängigkeiten
im rs-fMRI: Unabhängige Netzwerke



a. Probandenanzahl signifikant synchroner Temporal-Functional-Modes



b. Probandenanzahl signifikant synchroner Resting-State-Netzwerke

Abbildung 5.15. Anzahl von Probanden der Stichprobe (max=36) bei denen die entsprechenden Einträge der Kuramoto matrix signifikante Synchronizitäten aufweisen.

5.4. Zusammenfassung und Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass die TFMs nach Smith et al. zumindest teilweise reproduzierbar sind und dies - mit wechselndem Erfolg - altersgruppenübergreifend zutrifft. Am stabilsten erscheinen die ersten drei TFMs nach Smith et al., da diese fast in allen Datensätzen gefunden wurden. Die unterschiedliche Verteilung in den Altersgruppen wirft die Frage auf, ob es altersspezifische TFMs gibt. Dies müsste anhand von weiteren Datensätzen geklärt werden. Wie zu erwarten liegen die TFMs, ebenso wie die Resting-State-Netzwerke im Frequenzbereich von 0.01 - 0.08 Hz. Zu den Eingangsfragen, ob es wiederkehrende zeitliche Konfigurationen der Netzwerke bzw. es eine Reihenfolge gibt, in der die Netzwerke aktiviert werden (also Synchronizitäten der Netzwerke, die nicht über eine Pearson-Korrelation erkannt werden können), lässt sich berichten, dass nur wenige signifikant synchrone TFMs wie auch RSNs resultieren (siehe Abbildung 5.15). Hier fällt eher die hohe Anzahl an nicht synchronen Netzwerken auf. Interessanter Weise konnte gezeigt werden, dass es tatsächlich mehrere zeitlich unabhängige Prozesse gibt, die die gleichen Hirnstrukturen belegen. Anhand einer räumlichen Trennung wären diese nicht zu erkennen. Dennoch konnten keine gesichert wiederkehrenden, netzwerkübergreifenden, zeitlichen Konfigurationen gefunden werden, die auf versteckte innere Standardzustände bzw. eine Netzwerkaktivierungsreihenfolge hinweisen. Am plausibelsten erscheint es, dass es sich bei der zeitlichen Organisation der Hirnnetzwerke um probabilistische Prozesse handelt. In diese Richtung zeigt auch eine gerade erschienene Publikation von Harrison et al. [81], die ebenso aus der Arbeitsgruppe von Stephen M. Smith stammt. Da sich die räumlichen sowie die zeitlichen Netzwerkansätze als nicht immer zureichend herausgestellt haben, werden so genannte Probabilistic Functional Modes (PFMs) vorgestellt, die anhand eines probabilistischen generativen Modells die Resting-State-fMRI-Daten adäquat beschreiben sollen und ausführlich mit alternativen Ansätzen verglichen werden. In einer weiteren aktuellen Publikation aus der Arbeitsgruppe um Dimitri Van De Ville [69] wird zudem die zufallsgesteuerte Natur der Prozesse der Hirnfunktion unterstrichen: Mittels einer Entropy Field Decomposition (EFD) werden anhand von Bayes-Prozessen wahrscheinliche Raum-Zeit-Muster aus den Resting-State-fMRI-Daten extrahiert. Eine weitere Veröffentlichung, die konnektombasierte Analysen mit der Modellierung der Resting-State Netzwerke verbindet, zeigt dass es möglich ist anhand von hochauflösenden Konnektomen (20.000 Knoten in der GM) gepaart mit langen Faserverbindungen der WM (aus DTI Aufnahmen) ein neuronales Modell zu entwickeln, dass in der Lage ist, die Resting-State-Netzwerke zu reproduzieren [7]. Diese neuen Herangehensweisen, basierend auf stochastischen Prozessen und multimodalen Modellen, erscheinen sehr vielversprechend und sollte, in einer fortführenden Arbeit zur Analyse zeitlicher Strukturen der Hirnnetzwerke weitergehend untersucht werden.

Komplexität des rs-fMRIs

Das menschliche Gehirn ist eines der komplexesten Informationsverarbeitungssysteme [163]. Es gestaltet sich allerdings schwierig diese Komplexität zu quantifizieren, denn es existieren eine Vielzahl von Maßen und Herangehensweisen, die auf unterschiedlichste Art und Weise versuchen die “Komplexität” der Hirnfunktion zu messen und zu beschreiben [58, 85, 133, 139, 154, 163, 182].

Wie in den vorherigen Kapiteln zu erkennen, werden hauptsächlich lineare Methoden auf rs-fMRI-Aufnahmen angewendet: Besonders häufig werden lineare Korrelationskoeffizienten von Zeitreihen (meist aus vielen gemittelten Voxeln) verwendet um funktionelle Konnektome zu erstellen [133, 139, 163]. Diese lineare Herangehensweise zeigt allerdings keine nichtlinearen Abhängigkeiten in den Daten (siehe Synchronitätsbetrachtungen des letzten Kapitels und [133]). Aufgrund der gesteigerten Datenqualität, der höheren zeitlichen Auflösung, sowie dem Zugang zu großen frei verfügbaren Datensätzen, erscheint es sinnvoll, nichtlineare Ansätze, die bereits auf EEG-Daten etabliert sind, auf fMRI-Daten zu übertragen: Als Beispiel ist das informationstheoretische Entropiemaß “Approximate Entropy”, welches u. a. in der EEG-Analyse Anwendung findet (z. B. [140]) zu nennen. Es basiert grundlegend auf der Shannon Entropie [155] und dient als Vorlage für die “Sample Entropy” [138] sowie die “Cross-Sample Entropy” [133]. Mit deren Hilfe konnte z. B. gezeigt werden, dass das Gehirn funktionell in so genannte “mega-hubs” aufgeteilt ist, die eine skalenfreie Knotenverteilung aufweisen [133]. Ein Übersichtsartikel [163] zeigt unterschiedliche Anwendungsszenarien nichtlinearer informationstheoretischer Entropiemaße auf funktionellen MR-Daten. Hierzu gehören Studien zu gesundem Altern, kognitiver Leistungsfähigkeit, Alzheimer, ADHS Störungen, Psychosen, Schizophrenie, Multipler Sklerose und LSD¹ induzierte Hirnentropieveränderungen [78, 106, 108, 163, 164, 169, 196].

Selbst wenn inzwischen nichtlineare Maße aus der Informationstheorie auf mehrere Zeitreihen gleichzeitig angewendet werden können, muss ein immenser Rechenaufwand betrieben werden, um einen ganzheitlichen Überblick über die komplexen funktionellen Konfigurationen des Gehirns zu erlangen [133, 163].

¹LSD - Lysergsäurediethylamid, Halluzinogen

Zur Komplexitätsabschätzung bietet sich hier ein Maß an, das ebenfalls der Analyse von EEG-Daten entstammt: Die Ω -Entropie [182] beschreibt anhand eines State-Space² Konzepts unterschiedliche Komplexitätskonfigurationen eines Datenraums [184]. Bei einer mehrkanäligen Aufnahme mit $s > 1$ Mikrofonen (Elektroden im EEG, Voxel im fMRI) wird zum Zeitpunkt t im Abstand der Samplerate (ms im EEG, s im fMRI) ein s -dimensionaler Vektor “Schnappschuss” $u(s)$ der aktuellen Eingangssignale aller Mikrofone aufgenommen. Eine Sequenz besteht aus $\{u(s_n)\}_{n=1\dots N}$ “Schnappschüssen”/Vektoren. Diese Datenvektoren (elektrische Konfigurationen für EEG, BOLD-Signale für fMRI) können geometrisch als Punkte in einem (abstrakten) S -dimensionalen linearen Vektorraum, dem State-Space, interpretiert werden [182].

Ein, der Ω -Entropie ähnelndes, dimensionales Komplexitätsmaß namens “Multivariate Principal Subspace Entropy” (MPSE) wurde konzeptuell auf simulierten Daten für fMRI entwickelt und an einem ersten Task-fMRI-Experiment evaluiert [154]. Wie die Ω -Entropie, basiert MPSE auf dem State-Space-Konzept und betrachtet die gesamte 4D-fMRI-Aufnahme. Allerdings kann bei MPSE durch den Parameter k die Anzahl der Dimensionen (die in die Berechnung einfließen) auf diejenigen mit den k höchsten Eigenwerten begrenzt werden. Um einen genauen Aufschluss über die Aussagekraft von State-Space orientierten Komplexitätsmaßen auf fMRI-Daten, deren Robustheit, sowie Abhängigkeit von unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien und Störvariablen, wie z. B. Bewegung, zu erlangen, sollen diese im folgenden auf Resting-State-fMRI-Daten evaluiert werden.

Wie auch im letzten Kapitel betrachten wir die Daten aus dem NKI Rockland Sample [127]. Zusätzlich zur Bewegung wird das Alter der Probanden verwendet, da bereits diverse Studien Veränderungen der funktionellen Hirnorganisation bezüglich des Alterns gefunden haben [11, 74, 82, 105, 131, 158, 170]. Zudem gibt es bereits Studien die eine Veränderung der Hirnkomplexität bzgl. des Alterns aus der Sicht der nichtlinearen Informationstheorie zeigen [108, 164, 169]. Es soll hier überprüft werden, ob dies auch anhand von dimensional Komplexitätsmaßen gezeigt werden kann.

²Status- bzw. Konfigurationsraum

6.1. Definitionen

Ω -Entropie

Zur Bestimmung der räumlich-zeitlichen, multivariaten Komplexität von EEG-Signalen wurde die Ω -Entropie eingeführt [182, 183, 184]. Erste Versuche dieses Maß auf fMRI-Daten anzuwenden werden in der Masterarbeit “Methoden zur Schätzung räumlicher Komplexität von Gehirnaktivität anhand von fMRT-Messreihen emotionaler Zustände” angefertigt von Henry Schütze am Institut für Neuro- und Bioinformatik der Universität zu Lübeck, betreut durch Amir Madany Mamlouk, beschrieben. Die Ω -Entropie wird auch als Ω -Komplexität bezeichnet und beschreibt die dimensionale Komplexität einer Datenmatrix X in Form einer dimensional Reduzierbarkeit der Spaltenvektoren in X .

Hier gilt $X = [x_1, \dots, x_n] \in \mathbb{R}^{d \times n}$ ist eine Matrix mit n Vektoren wobei jeder Vektor x_t ein fMRI-Volumen in linearer Form zum Zeitpunkt $t \in \{1, \dots, n\}$ repräsentiert. Zunächst wird X mittelwertbefreit, indem der Schwerpunkt $\mu = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n x_t$ von allen Vektoren x_t aus X subtrahiert wird. Sei nun $K_X = E[xx^T]$ die Kovarianzmatrix der mittelwertbefreiten Datenmatrix X und $\Lambda_{K_X} = \{\lambda_1, \dots, \lambda_d\}$ die Menge ihrer Eigenwerte, bzw. dessen λ -Spektrum.

Da im Kontext von fMRI-Daten zumeist davon ausgegangen werden kann, dass viel weniger Datenpunkte (hunderte Volumen) als Dimensionen (meist ≥ 50.000 Voxel) zur Verfügung stehen, also $n < d$ gilt, ist die Anzahl der von Null verschiedenen Eigenwerte im λ -Spektrum von K_X durch $n - 1$ beschränkt.

Für $\Lambda'_{K_X} = \{\lambda'_1, \dots, \lambda'_d\}$ normiert

$$\lambda'_i = \frac{\lambda_i}{s}, \text{ mit } s = \sum_{i=1}^d \lambda_i$$

das λ -Spektrum auf Summe 1. Daher ergibt sich für Λ'_{K_X} :

$$\forall i \in \{1, \dots, d\} \text{ gilt: } \lambda'_i \in [0, 1] \text{ und } \sum_{i=1}^d \lambda'_i = 1$$

Hiermit definiert sich die Ω -Entropie durch:

$$\Omega(X) = 2^{-\sum_{i=1}^d \lambda'_i \log_2(\lambda'_i)}$$

Multivariate Principal Subspace Entropy (MPSE)

Die sog. Multivariate Principal Subspace Entropy (MPSE) wurde eingeführt, um die räumlich-zeitliche Komplexität von fMRI-Signalen zu bestimmen [154]. Die Besonderheit hier ist, dass die Anzahl der Eigenwerte auf die ersten k begrenzt ist, um nur die Dimensionen mit dem größten Einfluss in Betracht zu ziehen.

Sei wiederum $X = [x_1, \dots, x_n] \in \mathbb{R}^{d \times n}$ eine Matrix mit n Vektoren wobei jeder Vektor x_t ein fMRI-Volumen in linearer Form zum Zeitpunkt $t \in \{1, \dots, n\}$ beschreibt. Wieder wird X mittelwertbefreit und $K_X = E[xx^T]$ entspricht der Kovarianzmatrix der mittelwertbefreiten Datenmatrix X . $\Lambda_{K_X} = \{\lambda_1, \dots, \lambda_d\}$ ist die Menge ihrer Eigenwerte, bzw. dessen λ -Spektrum. Auch hier gilt $n < d$, so dass die Anzahl der von Null verschiedenen Eigenwerte im λ -Spektrum von K_X durch $n - 1$ beschränkt ist. Im Gegensatz zu Ω wird bei MPSE jedoch das λ -Spektrum nicht auf Summe 1 normiert.

Hiermit definiert sich die MPSE durch:

$$MPSE_k(X) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \ln(\lambda_i(X)) + \frac{k}{2}(1 + \ln(2\pi))$$

Gefensternte Entropiemaße

Die oben eingeführten Definitionen von MPSE und Ω -Entropie betrachten eine gesamte fMRI-Messreihe und berechnen somit einen einzelnen globalen, skalaren Wert, der die Komplexität des Signals beschreibt. Soll nun der zeitliche Verlauf der Komplexität betrachtet werden, kann dies mit Hilfe eines Zeitfensters geschehen [154]. Die Größe des Fensters wird mit einer ungeraden Zahl $w \in \mathbb{N}^+$ mit $n > w > 1$ definiert. X_t definiert sich nun für jeden Zeitschritt $t \in \{\lceil \frac{w}{2} \rceil, \dots, n - \lfloor \frac{w}{2} \rfloor\}$ als Teilmenge der Matrix X , zentriert um den Zeitpunkt t :

$$X_t = [x(t - \lfloor \frac{w}{2} \rfloor), \dots, x(t), \dots, x(t + \lfloor \frac{w}{2} \rfloor)] \in \mathbb{R}^{d \times w}$$

Die Größe von w entscheidet darüber wie viele Zeitpunkte in der Umgebung von t in die Berechnung der Komplexität zum Zeitpunkt t einfließen. Hier muss eine Balance zwischen zeitlicher Auflösung (möglichst kleines w) und Stabilität bzw. Aussagekraft des berechneten Komplexitätswerts (möglichst viele Datenpunkte bzw. großes w) gefunden werden. Wie bereits oben erläutert ist $n < d$, daraus folgt auch dass $w < d$ ist, somit ist die Anzahl der von Null verschiedenen Eigenwerte im λ -Spektrum von K_{X_t} durch $w - 1$ beschränkt. Für die Randpunkte $t \in$

6.2. Datensatz, Vorverarbeitung, Bewegung und Alter

$\{1, \dots, \lfloor \frac{w}{2} \rfloor\} \cup \{n - \lfloor \frac{w}{2} \rfloor + 1, \dots, n\}$ ist die Berechnung der Komplexität problematisch, da hier das Fenster w über den Rand der Messreihe hinaus ragt. Es stehen also weniger als w Volumen zur Berechnung des λ -Spektrum zur Verfügung. Eine dynamische Anpassung der Anzahl der Eigenwerte für den Randfall ist jedoch wenig hilfreich, da hier die Vergleichbarkeit der Komplexitätswerte mit denen die auf einem vollen Fenster berechnet worden sind verloren geht. Im Sonderfall von MPSE mit $k \in \{w > k > \frac{w}{2}\}$ müsste auch k dynamisch angepasst werden, was die Vergleichbarkeit nochmals beeinträchtigt. Aus diesen Gründen betrachten wir im folgenden Komplexitätswerte in diesen Randregionen als nicht definiert und stellen die Vergleichbarkeit mit anderen Verlaufsvariablen her indem diese auf die selbe Länge an den Randregionen beschnitten werden.

6.2. Datensatz, Vorverarbeitung, Bewegung und Alter

Als Grundlage für die weitere Analyse der Faktoren dient wieder der öffentliche Datensatz des NKI Rockland [127]. Die Komplexitätsbetrachtungen dieses Abschnitts werden hier zum ersten Mal auf Resting-State-fMRI-Daten evaluiert, daher werden im Folgenden die fMRI-Daten aus der Aufnahmesession mit Standardauflösung zurückgegriffen um eventuell vorhandene Multiband-Artefakte auszuschließen. Am NKI wurden rs-fMRI-Daten von 163 Probanden mit einer Ortsauflösung von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, einer TR von 2.5s und gemessenen 120 Volumen erhoben. Das Alter der Probanden reicht von 18 bis 85 Jahre und beträgt im Mittel 47 Jahre mit einer Standardabweichung von 18 Jahren, somit ist eine hinreichende Altersgleichverteilung über alle Altersgruppen gewährleistet.

Um ein möglichst genaues Bild davon zu bekommen, welche Eigenschaften der Daten Einfluss auf die Komplexität nehmen, wurden die Daten auf sieben verschiedene Weisen mit jeweils fünf Untergruppen vorverarbeitet, so dass in Summe 35 unterschiedliche Vorverarbeitungsstrategien zum Zuge kamen (siehe Tab. 6.1 und 6.2).

Allen Vorverarbeitungsstrategien ist gemein, dass als erster Schritt mittels RETROICOR (siehe Abschnitt 3.2) eine Regression der physiologischen Kovariaten wie Atmung und Herzschlag und im Anschluss mittels McFlirt (Abschnitt 2.1) die Bewegungskorrektor durchgeführt, sowie die Bewegungsparameter geschätzt wurden. Wie in Tab. 6.1 beschrieben folgt nun für [F] und [G] AROMA (Abschnitt 3.1) zur ICA-basierten Bewegungsartefaktregression. Der nächste Schritt umfasst die Regression artefaktbasierter Kovariablen (Abschnitt 3.1), diese sind für alle Vorverarbeitungsstrategien die Signale der CSF (cerebrospinale Flüssigkeit) und der WM (weiße Substanz). Zusätzlich werden entsprechend Tab. 6.1 für [B] bis

[E] weitere Bewegungsparameter regressiert. Um nun alle Probanden in ein einheitliches Koordinatensystem zu bringen, werden sie mittels DARTEL normalisiert (Abschnitt 2.1) und somit in den MNI152 Raum gebracht.

Auf diese Grundstruktur der Vorverarbeitung folgen Kombinationen aus Smoothing (Räumliche Glättung), Filterung, aggressivem Scrubbing (Abschnitt 2.1) bei dem die Zeitpunkte mit großer Spontanbewegung direkt aus dem Signal geschnitten werden und nicht wie in [D] und [E] durch die Regression auf Null gesetzt werden. Die Zufallsperturbation der Zeitreihen [..X..] wird im späteren Verlauf zur Plausibilitätsprüfung benötigt. Eine Übersicht über alle Vorverarbeitungsstrategien ist in Tabelle 6.2 dargestellt. Als Referenzen können die Vorverarbeitungen nach dem Schema [AS(F)] und [BS(F)] gesehen werden, da diese in der Literatur häufig als Standardvorverarbeitung eingesetzt werden z.B. [94, 120, 123, 191]. Die Regression des globalen Mittelwertsignals ist in der Literatur sehr umstritten: zum Einen wird argumentiert dass diese Regression antikorrelierte Netzwerke hervorruft, die physiologisch nicht plausibel sind [125]. Zum Anderen gibt es Argumente dafür, dass die Regression als eine Art der Müdigkeitsregression der Probanden verwendet werden kann, die ähnlich einer Koffeingabe vor der Aufnahme wirkt [189]. Da dieses Thema für sich einer genaueren Untersuchung bedarf, wird hier auf die Regression des globalen Mittelwertsignals verzichtet.

Durch den Schritt der Bewegungskorrektur (McFlirt) während der Datenvorverarbeitung erhalten wir die sechs Bewegungsparameter: Translationen entlang der X-Achse (links/rechts), der Y-Achse (anterior/posterior) und der Z-Achse (superior/inferior) sowie die entsprechenden Rotationen um die jeweilige Achse. Diese Bewegungsparameter entsprechen den euklidischen Transformationen bei denen T_i der räumlichen Registrierung des Volumens zum Zeitpunkt i auf ein vorher ausgewähltes Referenz-Volumen (zumeist das Volumen zur Hälfte der Messzeit) entspricht. Jede Transformation wird durch die Minimierung des Registrierungsfehlers ϵ_i berechnet:

$$\epsilon_i = (sI_i(T(\vec{x})) - I_0(\vec{x}))^2$$

Wobei $I(\vec{x})$ der Bildintensität an Punkt $\vec{x}$ entspricht und der Index 0 sich auf das Referenz-Volumen bezieht. Um kleine Änderungen der mittleren Signalintensität auszugleichen wird s als skalarer Faktor genutzt. Somit kann jede Transformation als Kombination aus Translation und Rotation beschrieben werden:

$$T_i = \begin{bmatrix} R_i & d_i \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

6.2. Datensatz, Vorverarbeitung, Bewegung und Alter

Tabelle 6.1. Abkürzungsverzeichnis für Vorverarbeitungsstrategien

Abkürzung	Bedeutung
[A]	keine weiteren Regressionsparameter
[B]	Regression der 6 Rigid-Body Motion Parameter
[C]	Regression der Friston-24 Motion Parameter
[D]	Regression der 6 Rigid-Body Motion und der Scrubbing Parameter
[E]	Regression der Friston-24 Motion und der Scrubbing Parameter
[F]	AROMA nicht aggressiv
[G]	AROMA aggressiv
[..S..]	Smoothing mit $4 \times 4 \times 4 \text{mm}^3$
[..F..]	Filterung (Bandpass 0.01 - 0.08Hz)
[..B..]	aggressives Scrubbing (Kürzung der Zeitreihen)
[..X..]	Zufallspermutation der Zeitreihen

Tabelle 6.2. Auflistung der unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien
(Abkürzungen siehe Tab. 6.1)

Roh	[A]	[AS]	[ASF]	[AXS]	[AXSF]
Bew.Param. Regr.	[B]	[BS]	[BSF]	[BXS]	[BXSF]
	[C]	[CS]	[CSF]	[CXS]	[CXSF]
	[D]	[DS]	[DSF]	[DSB]	[DSFB]
BP+Scrub. Regr.	[E]	[ES]	[ESF]	[ESB]	[ESFB]
	[F]	[FS]	[FSF]	[FXS]	[FXSF]
AROMA	[G]	[GS]	[GSF]	[GXS]	[GXSF]
	Roh	Smooth	Filter	Permut. / Scrub.	

Hier entspricht R_i einer 3×3 Rotationsmatrix und d_i einem 3×1 Spaltenvektor der Translationen, während R_i als Produkt der Rotationen um die einzelnen Achsen, also $R_i = R_{i\alpha}R_{i\beta}R_{i\gamma}$, mit

$$R_{i\alpha} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & \cos \alpha_i & -\sin \alpha_i \\ 0 & \sin \alpha_i & \cos \alpha_i \end{bmatrix}, R_{i\beta} = \begin{bmatrix} \cos \beta_i & 0 & \sin \beta_i \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \beta_i & 0 & \cos \beta_i \end{bmatrix} \text{ und}$$

$$R_{i\gamma} = \begin{bmatrix} \cos \gamma_i & -\sin \gamma_i & 0 \\ \sin \gamma_i & \cos \gamma_i & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

berechnet wird. Bildet man nun die Ableitung der Kopfbewegungsparameter über die gemessenen Volumen, erhält man eine sechsdimensionale Zeitreihe, die der spontanen Kopfbewegung entspricht. Um diese sechsdimensionale Zeitreihe in einem Maß zusammenzufassen haben sich drei Verfahren bewährt. Zum einen ist dies die Mittelung nach Power [132], definiert als:

$$\mathbf{MnP}_i = |\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta \alpha_i| + |\Delta \beta_i| + |\Delta \gamma_i|,$$

mit $\Delta d_{ix} = d_{(i-1)x} - d_{ix}$ und entsprechend für $[d_{ix}, d_{iy}, d_{iz}, \alpha_i, \beta_i, \gamma_i]$, wobei die Rotationsveränderungen von Grad in Millimeter konvertiert werden in dem sie auf eine Sphäre mit einem Radius von 50mm, was ungefähr dem Abstand des Kopfzentrums zur Hirnrinde entspricht, projiziert werden.

Die Mittlung nach van Dijk [177] betrachtet ausschließlich die Translationen und ist mit dem **Root Mean Square**, bzw. **quadratisches Mittel (RMS)** definiert als:

$$\mathbf{MnV}_i = \sqrt{d_{ix}^2 + d_{iy}^2 + d_{iz}^2}$$

Alternativ, aus der Softwaresuite **FSL** hervorgegangen und ebenso basierend auf dem **RMS**, betrachtet die Mittlung nach Jenkinson [90, 91]:

$$\mathbf{MnJ}_i = \sqrt{\frac{1}{5}r^2 \text{Trace}(A^\top A) + (t + A\vec{x}_c)^\top (t + A\vec{x}_c)}$$

$$\text{mit } T_i T_{i-1}^{-1} - \mathbb{1}^4 = \begin{bmatrix} A & t \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Wobei r den Radius um den Ursprung $\vec{x}_c$ beschreibt und kongruent zu den Standardparametern in **FSL** mit 80mm angegeben ist. Die Operation **Trace** beschreibt die Summe der Hauptdiagonalen einer Matrix und $\mathbb{1}^4$ entspricht der Einheitsmatrix der Größe 4×4 .

6.2. Datensatz, Vorverarbeitung, Bewegung und Alter

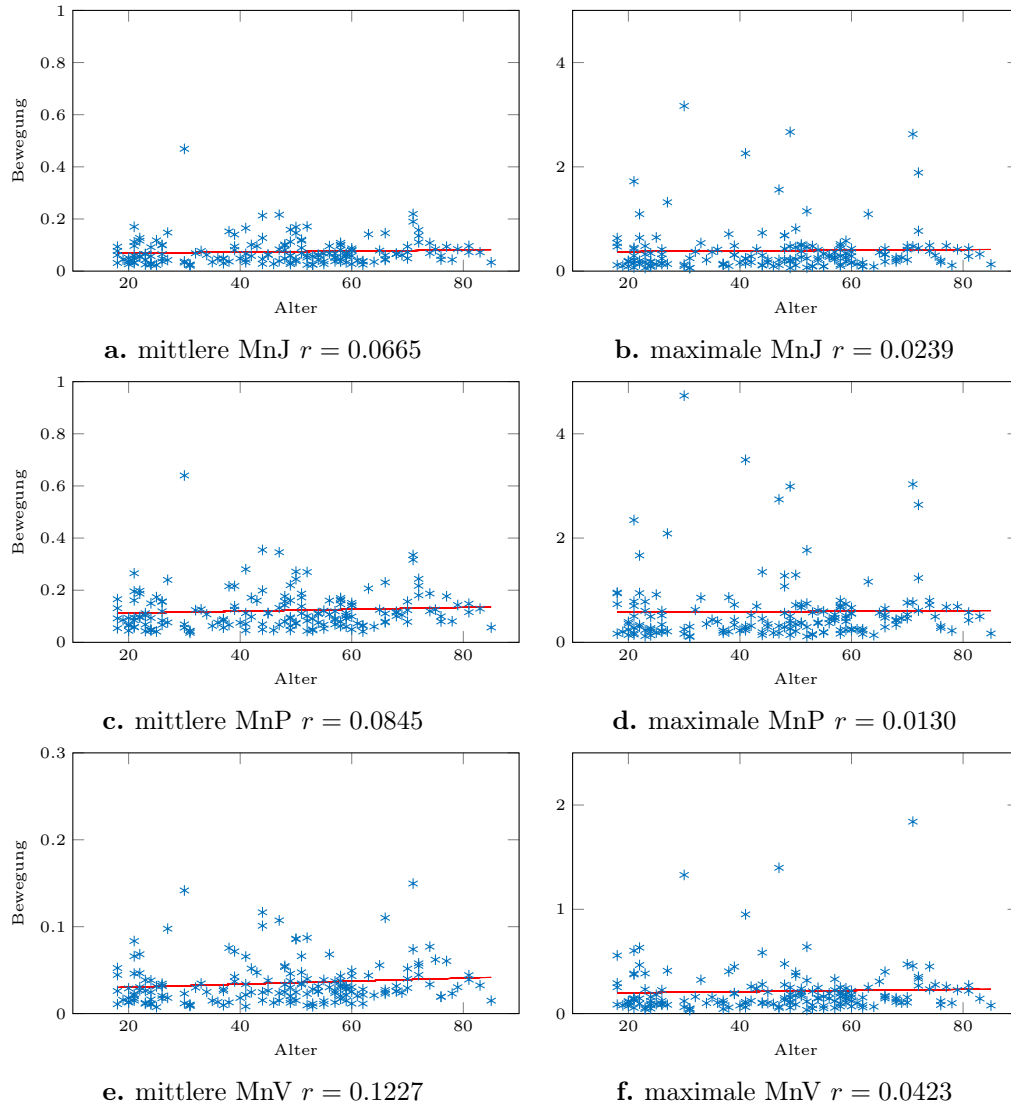


Abbildung 6.1. Zusammenhang zwischen Alter und Bewegung:
Jeder Proband entspricht einem Punkt, der Anstieg der Ausgleichsgeraden gibt Aufschluss über die Korrelation beider Maße.

In Abbildung 6.1 wird nun der Zusammenhang dieser drei Maße mit dem Alter der Probanden verdeutlicht. Es ist klar zu erkennen dass es in diesem Datensatz weder für die Bewegung im Mittel noch für Maximalbewegungen eine Korrelation mit dem Alter festzustellen ist. Dies ist insbesondere wichtig, da der Effekt des Alters, ebenso wie den Effekt der Bewegung, auf die Komplexitätsmaße untersucht werden soll.

6.3. Ergebnisse

Abschätzung von k für MPSE

Um mittels MPSE die Komplexität zu berechnen wird der Parameter k benötigt. Dieser gibt an wie viele Eigenwerte mit in die Berechnung einbezogen werden, so dass die Komplexitätsberechnung beschränkt ist auf die k Dimensionen mit größtem Einfluss. Einen Überblick über den Einfluss von k auf die Berechnung von MPSE auf *rs-fMRI*-Daten gibt die Aufstellung in den Abbildungen 6.2 und 6.3. Hier sind jeweils für alle 35 Vorverarbeitungsstrategien die entsprechenden MPSE-Werte (y-Achsen) in Abhängigkeit von k (x-Achsen) als Mittelung über alle Probanden aufgetragen. Die rote Kurve beschreibt den echten MPSE Verlauf, schwarz ist MPSE nach einer Zufallspermutation der Daten, direkt vor der MPSE-Berechnung. Blau sind zufallsgenerierte Referenzdaten mit den gleichen Dimensionen wie die Originaldaten.

Klar zu erkennen ist für die erste Spalte [A] .. [G], dass es an unterschiedlichen Stellen zu einem Abknicken der roten MPSE-Kurve kommt, während die randomisierten und zufälligen Daten monoton steigen. Dieses Abknicken kann dadurch erklärt werden, dass sobald die Eigenwerte kleiner 1 werden, der $\ln$ negativ wird. Somit werden die Summanden negativ und MPSE fällt. Der Scheitelpunkt der Kurve kann so interpretiert werden, dass alle weiteren Dimensionen nicht mehr zur Komplexität beitragen und hier die obere Schranke für k abzulesen ist. Desweiteren ist zu sehen, dass um so mehr aus den Daten regressiert wird, der Scheitelpunkt in Richtung kleinerer k verschoben wird. Zudem liegt MPSE (von den Originaldaten) über den zufallsgenerierten Daten. Das Randomisieren der Daten vor der MPSE Berechnung bewirkt eine Gleichverteilung der Eigenwerte, so dass es keinen Eigenwert < 1 gibt und MPSE keinen Scheitelpunkt mehr hat.

Es ist interessant, dass für die dritte Spalte [ASF] .. [GSF] kein erheblicher Unterschied zwischen den unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien zu erkennen ist. Der Scheitelpunkt von MPSE liegt hier konstant bei $k = 44$. Dies ist mit dem Bandpassfilter (0.01 - 0.08Hz) zu erklären, der sämtliche Frequenzbereiche, die außerhalb

6.3. Ergebnisse

des Ruhe-Netzwerk Bereiches liegen herausfiltert. Somit wird die obere Grenze für k , für diesen Datensatz auf 44 festgelegt.

Das Gleiche gilt für [DSB], [ESB] und [DSFB], [ESFB] in Abbildung 6.3 mit dem kleinen Unterschied, dass es, aufgrund des Herausschneidens von Aufnahmen mit großer Spontanbewegung (*Scrubbing*), zu unterschiedlich langen Messreihen kommt und als Folge für $k > 90$ ungenaue Mittelwerte entstehen.

[AXS] .. [CXS] zeigen einen ähnlichen Verlauf wie [BS] .. [CS]. Hieraus ist zu entnehmen, dass durch die Regression der Bewegungsartefakte auch auf den permutierten Daten die inhärente Dimension des Datensatzes reduziert wird. Alle [..XSF] zeigen ebenso, dass auf ein auf den permutierten Daten angewendeter Bandpassfilter die Dimension auf $k = 44$ beschränkt.

Für [FXS] und [GXS] wird deutlich, dass es keinen Unterschied macht ob nur die Zeitreihen in sich oder über Zeit und Raum permutiert wird. Da die Randomisierung der Zeitreihen nach der Normalisierung und somit auch nach AROMA geschieht gibt es hier als Zwischenschritt lediglich das Smoothing.

Zusammenfassend kann man die Ergebnisse so interpretieren, dass die innere Dimension der *rs-fMRI*-Daten, nach oben, durch die in der Vorverarbeitung durchgeführten Regressions- und Filterschritte beschränkt wird. Eine untere Schranke ist anhand der hier durchgeführten Analysen nicht zu erkennen. Da sich in der Literatur jedoch 14 Ruhe-Netzwerke etabliert haben [157] schätzen wir die untere Schranke für k mit $k = 14$ ab.

6. Komplexität des *rs-fMRIs*

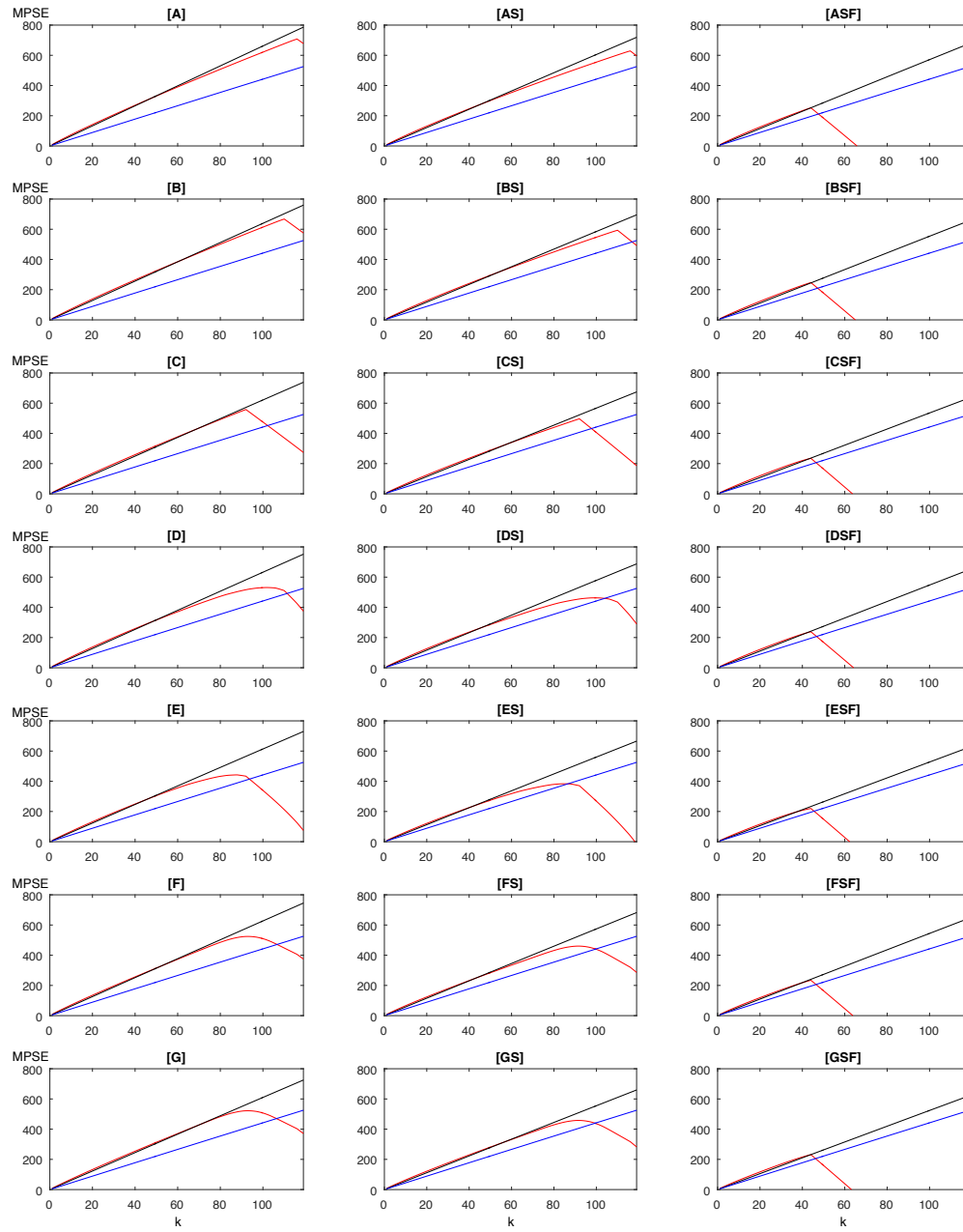


Abbildung 6.2. MPSE Abschätzung für k (rot: mittleres MPSE aller Probanden, schwarz: MPSE räumlich und zeitlich zufallspermutierter Originaldaten, blau: MPSE zufallsgenerierter Daten)

6.3. Ergebnisse

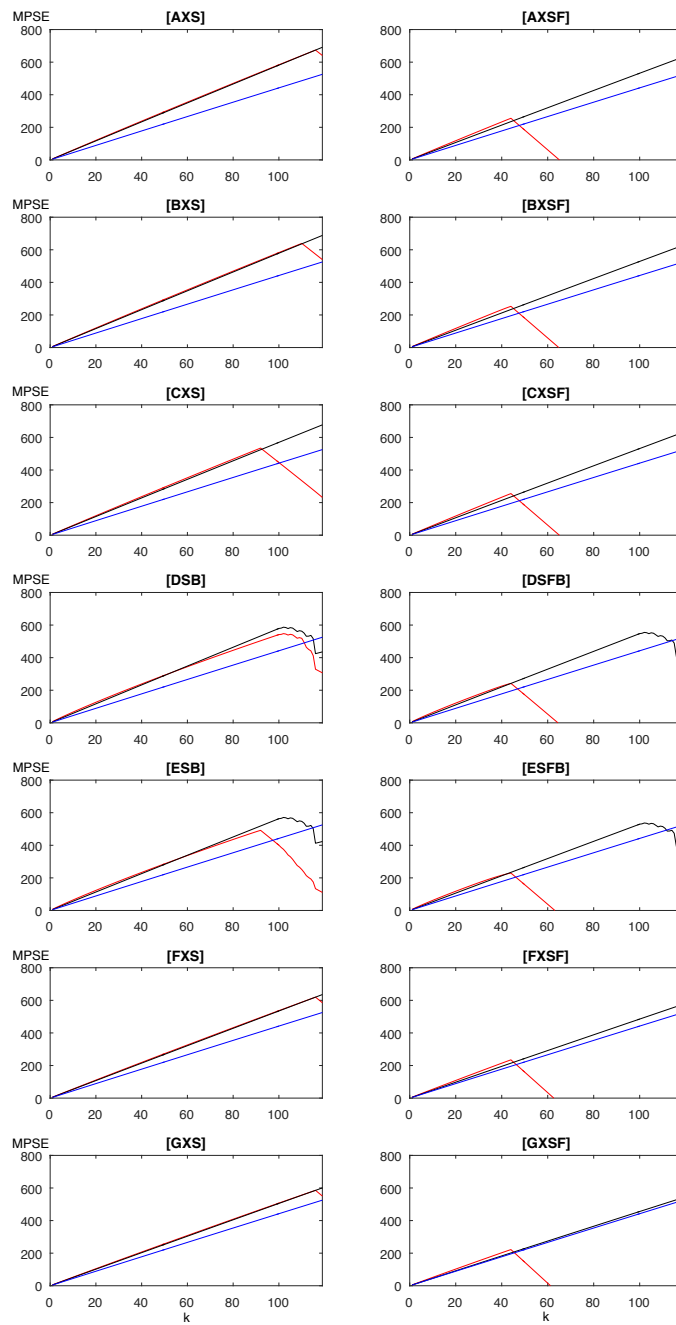


Abbildung 6.3. MPSE Abschätzung für k (rot: mittleres MPSE aller Probanden, schwarz: MPSE räumlich und zeitlich zufallspermutierter Originaldaten, blau: MPSE zufallsgenerierter Daten)

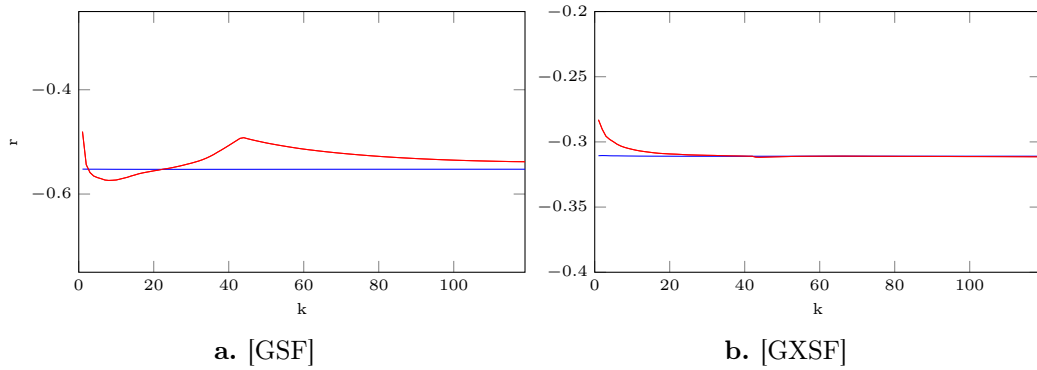


Abbildung 6.4. Korrelation von **Alter** und **MPSE** in Abhängigkeit von k , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist zum Vergleich der Mittelwert aus jeweils 100 Zufallspermutationen. Es ist zu erkennen, dass es global zwar eine Antikorrelation von MPSE und Alter gibt, die echten Korrelationswerte (rote Kurven) jedoch nicht wesentlich von den blauen zufallspermutierten Werten abweichen.

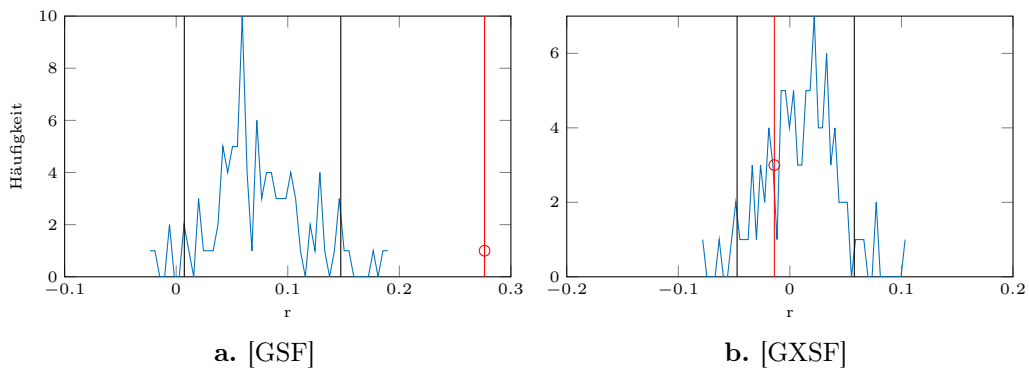


Abbildung 6.5. Korrelation von **Alter** und Ω , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist das Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten aus 100 Zufallspermutationen, schwarz entspricht dem 95%-Intervall. Da in 6.5a die rote Linie weit außerhalb des 95%-Intervalls liegt, stellt dies eine signifikante Korrelation dar. Werden die Daten permutiert geht dieser Effekt verloren (6.5b), denn die rote Linie liegt innerhalb des 95%-Intervalls.

Komplexität und Alter

Als nächstes wird die globale Komplexität des BOLD-Signals der gesamten rs-fMRI-Aufnahme in Abhängigkeit vom Alter der Probanden betrachtet. Exemplarisch wird hier der Datensatz [GSF] bzw. [GXSF] verwendet, da bei aggressivem AROMA vermutet werden kann, dass Bewegungsartefakte am effektivsten aus den Daten entfernt wurden. Zudem führt das Smoothing zu einem besseren SNR und die Filterung begrenzt die Frequenzen des Signals auf die der rs-fMRI-Netzwerke. Die Ergebnisse bzgl. der anderen Vorverarbeitungsstrategien sind in Appendix A.2 aufgeführt.

Betrachtet man nun in Abbildung 6.4a die rote Kurve, sieht man eine starke Antikorrelation zwischen MPSE und Alter für jedes k . Das heißt, dass bei steigendem Alter, MPSE abnimmt. Für die blaue Kurve der Zufallspermutation (Probandenzuordnung bleibt bestehen, es werden allerdings die BOLD Werte über Raum und Zeit, für jeden Probanden zufällig permutiert) erkennt man, dass sich diese nur unwesentlich von der echten MPSE-Kurve unterscheidet. Somit ist das Ergebnis nicht vom Zufall zu unterscheiden, denn die starke Antikorrelation kann nichts mit der inhärenten Komplexität des Signals zu tun haben. Noch deutlicher wird dies in Abbildung 6.4b, hier ist der Wert der Korrelation der zeitlichen Permutation nicht mehr von der räumlich-zeitlichen Permutation zu unterscheiden, obwohl es insgesamt eine Tendenz zur Antikorrelation gibt. Zusammenfassend ist MPSE und Alter zwar antikorreliert, dies kann jedoch nicht ausschließlich auf die räumlich-zeitliche Komplexität des Signals zurückgeführt werden.

Ein anderes Bild zeichnet sich in Abbildung 6.5. Hier wird klar, dass es eine echte Korrelation von Ω -Komplexität und Alter gibt: in Abbildung 6.5a ist die Korrelation von Alter und Ω deutlich außerhalb des 95% Intervalls, während in Abbildung 6.5b deutlich wird, dass es für zeitlich permutierte Daten keine Korrelation gibt. Hier liegt die Korrelation ziemlich nahe Null, mittig im 95% Intervall. Für die Berechnung der Zufallsverteilung wurden hier wieder die zu Grunde liegenden Daten, pro Proband, räumlich-zeitlich permutiert, während die Zuordnung von Proband und Alter erhalten blieb. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass sich das Komplexitätsmaß tatsächlich an der Struktur der Daten orientiert und nicht von globalen Effekten abhängt. Die Betrachtung bzgl. der zeitlichen Permutation zeigt, dass diese nicht von der räumlich-zeitlichen Permutation zu unterscheiden ist, für diesen Fall also keine Korrelation aus Komplexität und Alter besteht und dass Permutationen den Komplexitätskontext zerstören. Aufgrund der immensen Anforderung an die Rechenleistung war es an dieser Stelle nur möglich jeweils 100 Zufallspermutationen zu berechnen.

Komplexität und Bewegung

In diesem Abschnitt wird die Abhängigkeit von Komplexität und Bewegung betrachtet. Exemplarisch werden hier die Ergebnisse aus der Vorverarbeitung mit aggressivem AROMA, also [GSF] und [GSXF] vorgestellt, da davon auszugehen ist, dass es zu einer möglichst optimalen Reduzierung von Bewegungsartefakten kommt. Die Ergebnisse zu den weiteren Vorverarbeitungsstrategien sind im Appendix A.2 zu finden. Zu Beginn betrachten wir wieder die globalen Komplexitätsmaße, die ohne Zeitfenster auf der ganzen Aufnahme des Probanden berechnet werden. Es wird der globale Komplexitätswert mit der Bewegung im Mittel (Mittelwert der **MnP**) und maximalen Bewegungsausschlägen (Maximum der **MnP**) verglichen, um zu sehen ob eher die durchschnittliche Bewegung oder die maximale Bewegung Einfluss auf die globale Komplexität nimmt.

In Abbildung 6.6 sind die Ergebnisse bezüglich MPSE zu finden: Insgesamt zeigt sich eine Korrelation zwischen den MPSE Werten für alle k und den globalen Bewegungsparametern. Wiederum zeigt der Vergleich mit den Ergebnissen aus den unterschiedlichen Zufallspermutationen dass diese Korrelation nicht von der inneren Komplexität der Daten abhängig sein muss. Dass sich die blaue und rote Kurve in Abb. 6.6c und Abb. 6.6d nicht unterscheiden ist nicht überraschend da hier nicht davon auszugehen ist, dass es große Unterschiede zwischen der zeitlichen und der räumlich-zeitlichen Permutation gibt. Allerdings ist es überraschend, dass es trotz der Permutationen zu einem Korrelationswert von $r \approx 0.5$ kommt und es somit unabhängig von der inneren Komplexität einen anderen Einfluss auf die Ergebnisse geben muss. Betrachtet man nun die Abbildungen 6.6a und 6.6b erkennt man, dass für den Bereich $10 \leq k \leq 40$ die Korrelation der Komplexität der rot dargestellten Originaldaten über der (der räumlich-zeitlich zufallspermutierten Daten entsprechenden) blauen Kurve liegt. Dieses Ergebnis wird allerdings durch die Ergebnisse aus den Zufallspermutationen in den Abb. 6.6c und 6.6d wieder relativiert.

Im Gegensatz zu MPSE zeigt die Ω -Entropie signifikante Korrelationen zwischen Bewegung und Komplexität. Die Abbildungen 6.7a und 6.7b zeigen deutlich dass die Verteilungen aus den Zufallspermutationen nahe Null sind und die Korrelation außerhalb des 95% Intervalls liegt. In den Abbildungen 6.7a und 6.7b ist zu erkennen, dass eine zeitliche Permutation der Daten diese signifikante Korrelation zerstört. Ein Unterschied zwischen mittlerer und maximaler Bewegung lässt sich allerdings nicht feststellen.

6.3. Ergebnisse

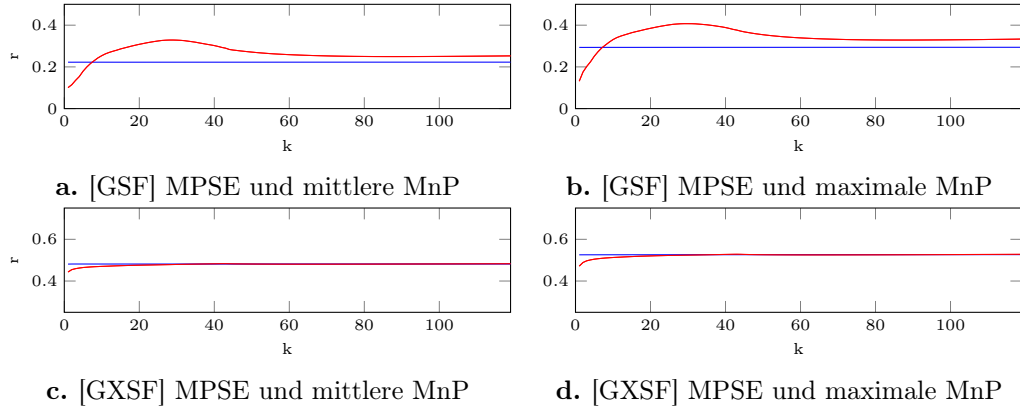


Abbildung 6.6. Korrelation von Bewegung und **MPSE** in Abhängigkeit von k , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist zum Vergleich der Mittelwert aus 100 Zufallspermutationen. Wenn auch allgemein eine Korrelation besteht, scheint diese nicht auf die Komplexität der Daten zurückzuführen zu sein.

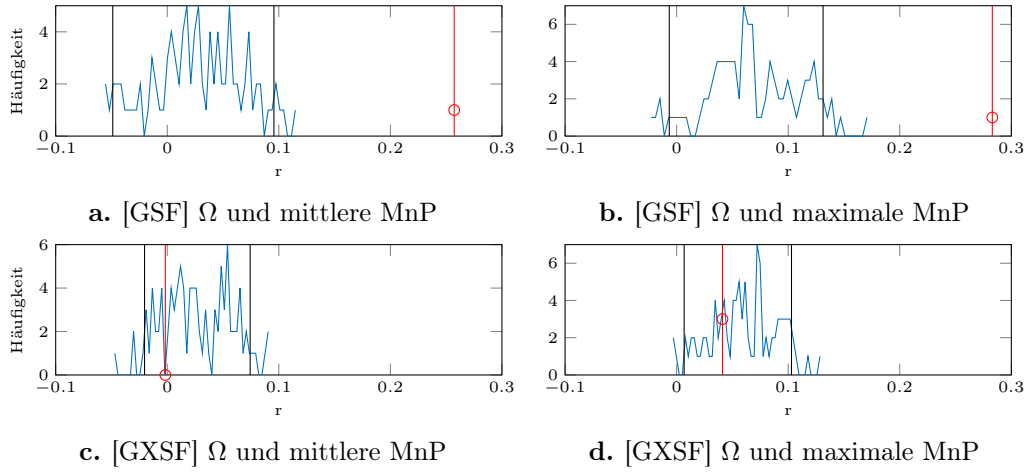


Abbildung 6.7. Korrelation von Bewegung und Ω , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist das Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten aus 100 Zufallspermutationen, schwarz entspricht dem 95% Intervall. Ohne Permutation ist die Korrelation signifikant (6.7a und 6.7b), nach der Permutation (6.7c und 6.7d) ist dies nicht mehr der Fall.

Ergebnisse für gefensterte Entropiemaße

Um die Abhängigkeit der Komplexitätsmaße von Kopfbewegungen zu überprüfen, wird im Folgenden der Verlauf der gefensterten Komplexitätsmaße mit dem Verlauf der Bewegungsparameter verglichen. Zur Motivation zeigt Abbildung 6.8 beispielhaft den Komplexitätsverlauf und den zugehörigen Bewegungsverlauf von vier Probanden. Es wird deutlich dass es tatsächlich gewisse Ähnlichkeiten der beiden Maße gibt. Für Ω scheint die Komplexität eher antikorreliert zur Bewegung zu sein und für MPSE die Bewegung mit der Komplexität zu korrelieren. Eine Beeinflussung der Komplexitätsmaße durch Bewegung scheint plausibel. Daher soll geprüft werden, ob es Vorverarbeitungsstrategien gibt, die diese Abhängigkeiten hinreichend entfernen.

In den Abbildungen 6.9 und 6.10 sind für die jeweiligen Vorverarbeitungsstrategien und Fenstergröße $w = 15$ Scatterplots zu den Korrelationskoeffizienten zwischen Bewegung und Komplexität, in Abhängigkeit von der mittleren bzw. maximalen Bewegung der Probanden, dargestellt. Die entsprechenden Abbildungen für $w = 19$ sind im Appendix A.2 und A.3 zu finden.

Betrachtet man nun MPSE in Abbildung 6.9 sieht man für [ASF] einen Zusammenhang von $r \approx 0.3$, der sich schrittweise über [BSF] zu [CSF] mit $r \approx 0.2$ reduziert. Für die Vorverarbeitungen mit Scrubbing kann kein Zusammenhang festgestellt werden. AROMA zeigt in [FSF] einen Zusammenhang von $r \approx 0.3$ und in [GSF] von $r \approx 0.2$. Ein Unterschied bzgl. maximaler oder mittlerer Bewegung lässt sich nicht feststellen.

In Abbildung 6.10 für die Ω -Komplexität ist zu sehen, dass abhängig von der Vorverarbeitung, der Zusammenhang zwischen $r = -0.16$ und $r = 0.18$ schwankt. Insgesamt sind die Werte zumeist sehr nahe Null.

6.3. Ergebnisse

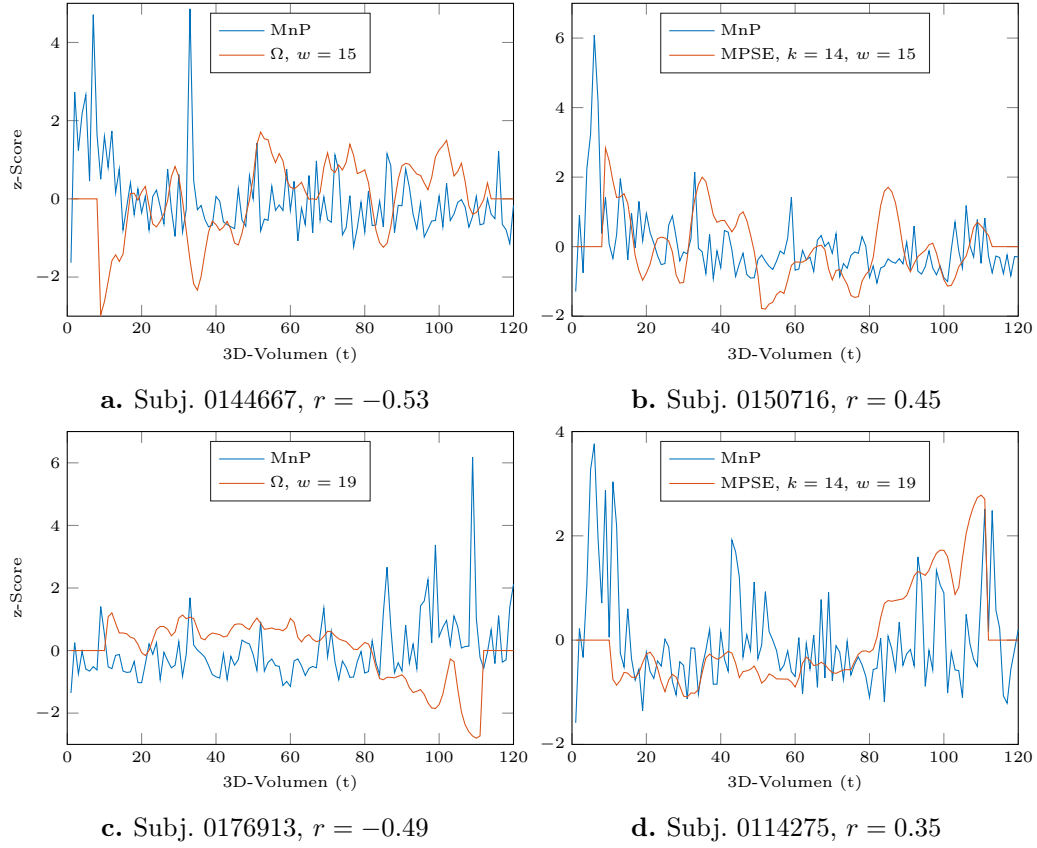


Abbildung 6.8. Gegenüberstellung von gefensterten Komplexitätsmaßen (berechnet auf [A]) und gemittelten Bewegungsverläufen (**MnP**) für vier Beispielpromanden und zwei Fenstergrößen $w \in \{15, 19\}$. Für MPSE wurde $k = 14$ festgesetzt. Eine Korrespondenz von Bewegung und gefensterter Komplexität scheint plausibel.

6. Komplexität des *rs-fMRIs*

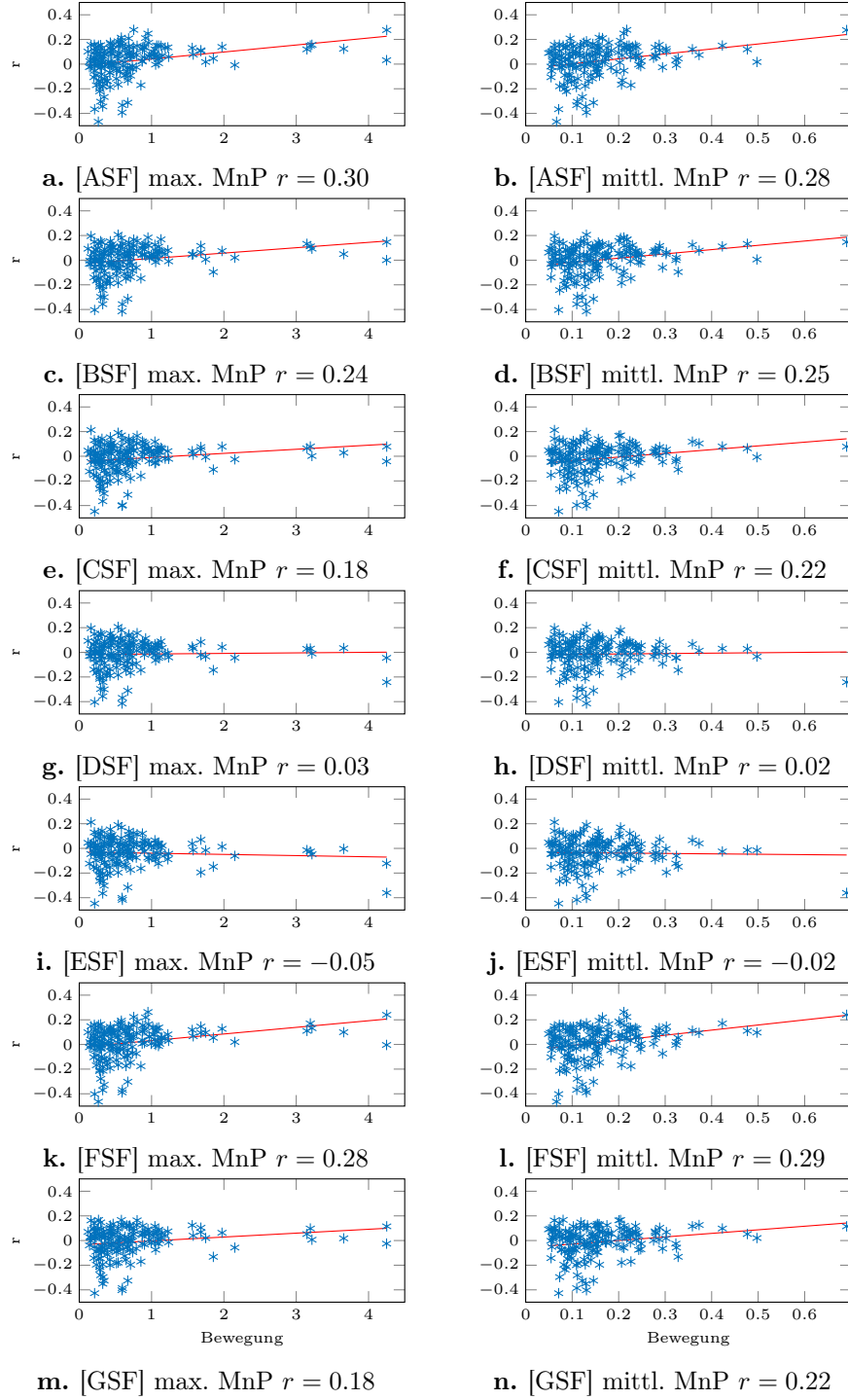


Abbildung 6.9. Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von MP-SE ($w = 15$, $k = 14$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung

6.3. Ergebnisse

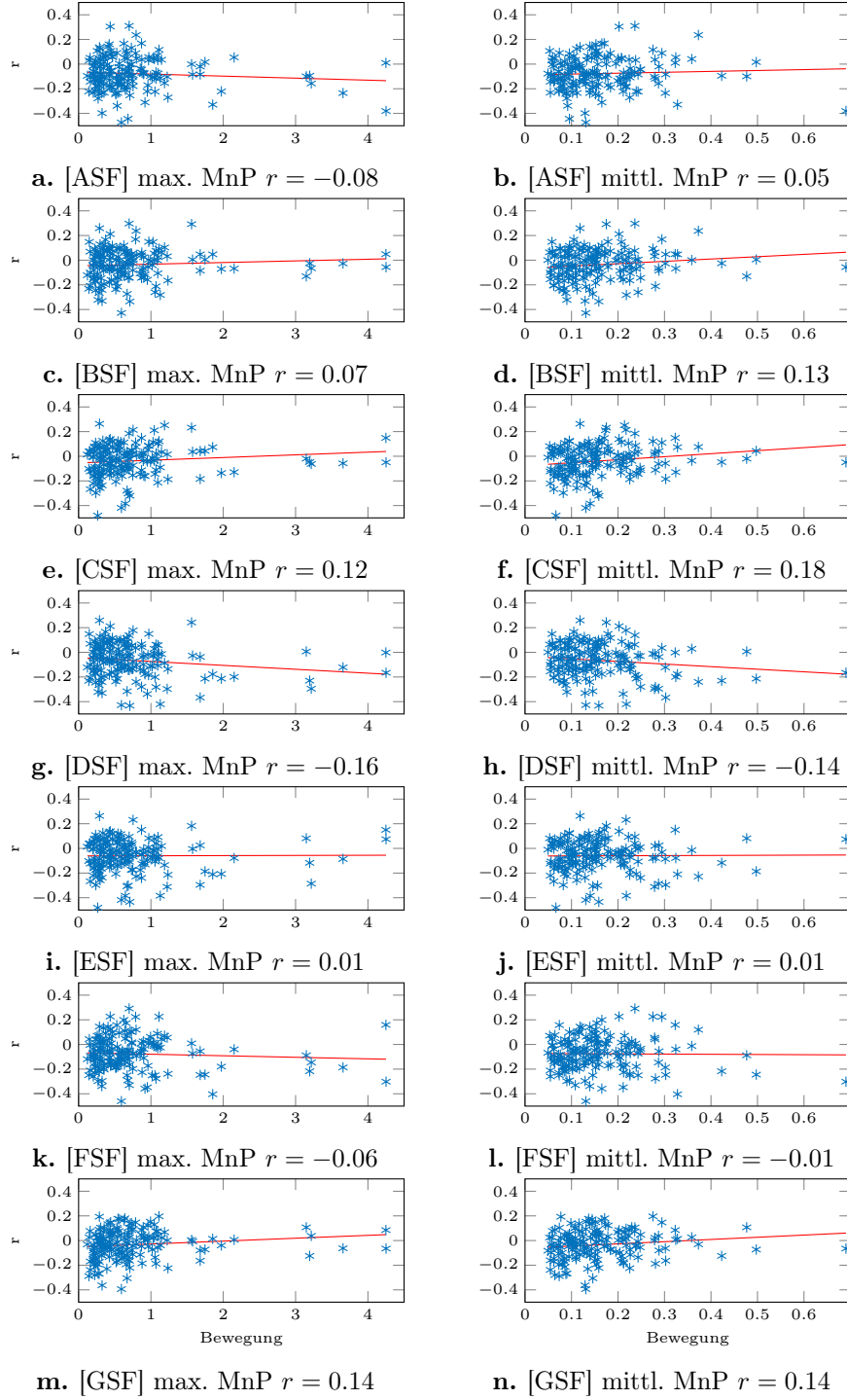


Abbildung 6.10. Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von Ω ($w = 15$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung

6.4. Diskussion

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse aus Abschnitt 6.3, dass es einen Einfluss von Alter und Bewegung auf die Komplexitätsmaße MPSE und Ω gibt. Allerdings sind die Ergebnisse bezüglich MPSE nicht konsistent auf die tatsächliche innere Komplexität der Daten zurückzuführen, weder für die Korrelation mit dem Alter, noch für die Bewegung der Probanden. Die Permutationstests, bei denen die Daten vor der Komplexitätsberechnung zufallspermutiert werden (Abbildungen 6.4 und 6.6) zeigen dass es eine globale Komponente im Signal geben muss, die MPSE mehr beeinflusst als die tatsächliche räumlich-zeitliche Struktur der Daten. Bei Ω scheinen die Ergebnisse bezüglich der Permutationstests plausibler zu sein und tatsächlich von der räumlich-zeitlichen Struktur der Daten abzuhängen. Hier gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter der Probanden und Ω -Komplexität, sowie zwischen der Bewegung und der globalen Komplexität. Ein Grund könnte hier die in MPSE nicht vorhandene Normierung des Eigenwertspektrums sein, denn abgesehen von der Begrenzung von k ist dies der größte Unterschied zwischen den beiden Maßen. Werden die Ergebnisse aus den Untersuchungen bzgl. der gefensterten Komplexitätsmaße und der gemittelten Bewegung betrachtet, fällt auf, dass es nur einen minimalen Zusammenhang zu geben scheint, der hauptsächlich durch wenige Ausreißer mit viel Bewegung getrieben ist. Hier empfiehlt es sich, für die Untersuchung der gefensterten Komplexität, eine genaue Betrachtung der Bewegung der Probanden durchzuführen um ggf. Ausreißer aus der Analyse auszuschließen.

Tsvetanov et al. zeigten, dass es zu einem altersbedingten Abfall der BOLD-Aktivierungen in verschiedenen Regionen kommt und diese zum Teil durch neurovaskuläre Veränderungen im Alter erklärt werden können [174]. Um den Hintergrund der unplausiblen Ergebnisse von MPSE zu ergründen wird im folgenden der Einfluss des Alters und der Bewegung auf die Varianz der fMRT-Daten untersucht. Tabelle 6.3 zeigt dass es für [GSF] eine starke Antikorrelation von Alter und BOLD-Varianz gibt. Das bedeutet dass im Alter die BOLD-Varianz sichtbar abnimmt. Es ist davon auszugehen, dass für [GSF] die beste Reduzierung von Bewegungsartefakten durchgeführt wurde, daher ist hier vermutlich die Korrelation am stärksten, da diese nicht von anderen Kovariaten beeinflusst wird.

Betrachtet man die Tabellen 6.4 und 6.5 wird klar, dass auch die Bewegung einen starken Einfluss auf die Varianz des BOLD-Signals hat. Besonders für den Fall [A], in dem keine weitere Regression der Bewegungsparameter durchgeführt wird, gibt es Korrelationskoeffizienten von $r \approx 0.8$. Somit ist die BOLD-Varianz in eine direkte Bewegungsabhängigkeit zu setzen. Desweiteren kann diesen beiden Tabellen entnommen werden, dass für [GSF] die Kombination aus aggressivem AROMA, mit Smoothing und Filterung, die größte Reduzierung des Einflusses der Bewegung auf

6.4. Diskussion

Tabelle 6.3. Korrelationskoeffizienten von Alter und BOLD-Varianz nach Vorverarbeitung entsprechend Tabelle 6.2, Abkürzungen siehe Tabelle 6.1, Schattierungen entsprechen der jeweiligen Korrelation

Roh	[A] -0.05	[AS] -0.14	[ASF] -0.23	[AXS] -0.01	[AXSF] -0.01
Beweg. Param. Regr.	[B] -0.08	[BS] -0.15	[BSF] -0.22	[BXS] -0.01	[BXSF] -0.01
	[C] -0.08	[CS] -0.15	[CSF] -0.24	[CXS] -0.05	[CXSF] -0.05
BP+Scrub. Regr.	[D] -0.07	[DS] -0.22	[DSF] -0.31	[DSB] -0.29	[DSFB] -0.39
	[E] -0.08	[ES] -0.22	[ESF] -0.33	[ESB] -0.30	[ESFB] -0.40
AROMA	[F] -0.23	[FS] -0.36	[FSF] -0.40	[FXS] -0.14	[FXSF] -0.14
	[G] -0.35	[GS] -0.45	[GSF] -0.49	[GXS] -0.22	[GXSF] -0.22
	Roh	Smooth	Filter	Permut. / Scrub.	

Tabelle 6.4. Korrelationskoeffizienten der mittleren Bewegungen (**MnP**) und BOLD-Varianz nach Vorverarbeitung entspr. Tab. 6.2, Abkürzungen siehe Tabelle 6.1, Schattierungen entsprechen der jeweiligen Korrelation

Roh	[A] 0.83	[AS] 0.77	[ASF] 0.71	[AXS] 0.77	[AXSF] 0.77
Beweg. Param. Regr.	[B] 0.82	[BS] 0.74	[BSF] 0.70	[BXS] 0.77	[BXSF] 0.77
	[C] 0.75	[CS] 0.67	[CSF] 0.66	[CXS] 0.76	[CXSF] 0.76
BP+Scrub. Regr.	[D] 0.53	[DS] 0.47	[DSF] 0.36	[DSB] 0.60	[DSFB] 0.44
	[E] 0.42	[ES] 0.37	[ESF] 0.25	[ESB] 0.59	[ESFB] 0.41
AROMA	[F] 0.69	[FS] 0.56	[FSF] 0.42	[FXS] 0.69	[FXSF] 0.69
	[G] 0.58	[GS] 0.42	[GSF] 0.26	[GXS] 0.66	[GXSF] 0.66
	Roh	Smooth	Filter	Permut. / Scrub.	

6.4. Diskussion

Tabelle 6.5. Korrelationskoeffizienten der maximalen Bewegungen (**MnP**) und BOLD-Varianz nach Vorverarbeitung entspr. Tab. 6.2, Abkürzungen siehe Tabelle 6.1, Schattierungen entsprechen der jeweiligen Korrelation

Roh	[A] 0.77	[AS] 0.70	[ASF] 0.68	[AXS] 0.70	[AXSF] 0.70
Beweg. Param. Regr.	[B] 0.72	[BS] 0.64	[BSF] 0.64	[BXS] 0.70	[BXSF] 0.70
	[C] 0.61	[CS] 0.53	[CSF] 0.55	[CXS] 0.67	[CXSF] 0.67
BP+Scrub. Regr.	[D] 0.41	[DS] 0.36	[DSF] 0.31	[DSB] 0.50	[DSFB] 0.36
	[E] 0.29	[ES] 0.26	[ESF] 0.17	[ESB] 0.49	[ESFB] 0.32
AROMA	[F] 0.75	[FS] 0.63	[FSF] 0.49	[FXS] 0.73	[FXSF] 0.73
	[G] 0.57	[GS] 0.43	[GSF] 0.28	[GXS] 0.64	[GXSF] 0.64
	Roh	Smooth	Filter	Permut. / Scrub.	

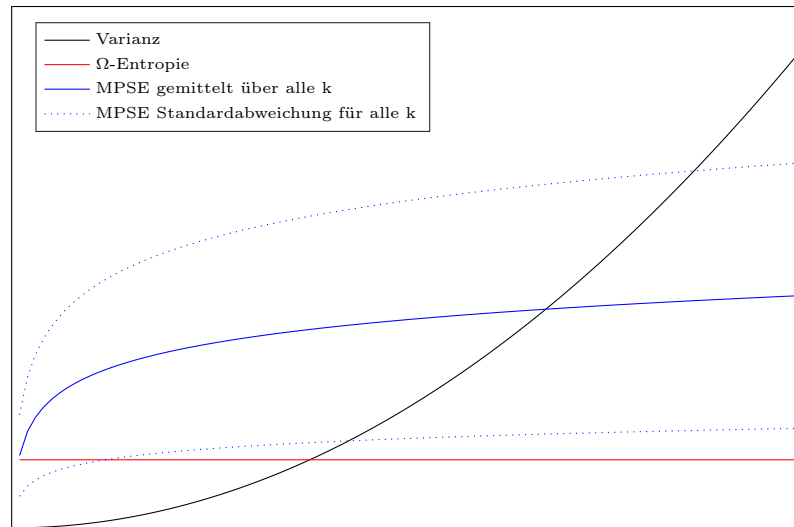


Abbildung 6.11. Für zufallsgenerierte Daten (hier 5000 Dimensionen über 120 Zeitschritte) mit steigender Varianz bleibt die Ω -Entropie konstant während MPSE sich für jedes k monoton steigend verhält.

die BOLD-Varianz hat. Somit ist auch die bisherige Annahme für die Effektivität dieser Vorverarbeitungsstrategie bestätigt.

Um nun zu prüfen, ob die Varianz in den Daten tatsächlich für die MPSE-Ergebnisse verantwortlich ist wurde ein Zufallsdatensatz generiert, der eine steigende Varianz aufweist. Auf diesen Daten wurden nun Ω und MPSE für jedes k berechnet. Die Ergebnisse sind in [Abbildung 6.11](#) dargestellt. Es ist zu erkennen, dass mit steigender Varianz auch MPSE (für jedes k) steigt, während Ω nicht durch die Varianz beeinflusst wird und trotz steigender Varianz konstant bleibt.

6.5. Fazit

Aufgrund der Wechselwirkung von MPSE und Varianz sollte bei Untersuchungen auf fMRI Daten mittels MPSE grundsätzlich immer eine Varianzbetrachtung erfolgen. Die Ω innewohnende Normalisierung ist wahrscheinlich für die Unabhängigkeit gegenüber der Varianz der Daten verantwortlich. Aus diesem Grund erscheinen die Ergebnisse bezüglich der Ω -Komplexität eher plausibel als die, die mittels MPSE berechnet wurden. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass Alter und Bewegung einen starken Einfluss auf die Komplexität von Hirnsignalen haben und dass beide Kovariaten unbedingt bei der Betrachtung der Komplexität von fMRI-Daten zu berücksichtigen sind. Als Ausblick ist es erstrebenswert ein neues Komplexitätsmaß zu entwickeln, das die Vorteile von Ω und MPSE verbindet. Ein normalisiertes MPSE hätte die Möglichkeit eine Begrenzung des Eigenwertspektrums mittels k vorzunehmen und dabei trotzdem die Eigenwerte zu normalisieren, um das Maß unabhängig gegenüber Varianzänderungen zu machen. Weiterhin ist es nicht ohne Weiteres möglich die Ergebnisse aus diesem Kapitel in ein Verhältnis zu setzen mit den Ergebnissen aus Studien die eine Veränderung der Hirnkomplexität bezüglich des Alterns aus der Sicht der nichtlinearen Informationstheorie zeigen [108, 164, 169]. Die Betrachtungen hier basieren auf einer Begutachtung aller Voxel des Gehirns, es ist somit nicht möglich genauere Aussagen über den physiologischen Ursprung der Komplexitätsänderungen bezüglich des Alters zu treffen. Für zukünftige Studien könnte es aufschlussreich sein die Komplexitätsbetrachtungen innerhalb einzelner Hirnregionen oder Netzwerke durchzuführen. Bei einer Optimierung der Berechnung und Parallelverarbeitung ist eine Kombination aus Searchlight-Analyse und einem normalisierten MPSE höchst interessant, um die Topographie der Komplexitätsveränderungen des Alterns sichtbar zu machen.

Schlussbetrachtung

In dieser Arbeit wurden Resting-State-fMRI Aufnahmen aus unterschiedlichen Perspektiven beleuchtet. Die neue Multiband-Technologie [42], mit der räumlich, wie zeitlich, um ein Vielfaches höhere Auflösungen erreicht werden, eröffnet völlig neue Analysemöglichkeiten. Sie bringt allerdings auch Daten mit sich, die für eine ganze Reihe neuer Artefakte anfällig sind. So müssen diverse Vorverarbeitungsschritte spezifisch für Multiband-Aufnahmen angepasst werden. Speziell die Regression von physiologischen Parametern, wie Atmung und Herzschlag, spielt hier eine große Rolle. RETROICOR, ein etabliertes Verfahren zur Reduzierung physiologischer Artefakte [37], wurde entsprechend für Multiband adaptiert, so dass eine signifikante Reduzierung von Atmungs- und Herzschlagsartefakten in Multiband-Daten gezeigt werden konnte [144, 145]. Interessanterweise bezieht sich dieses Ergebnis auf die Artefaktresiduen in Komponenten einer Unabhängigkeitsanalyse, die als Nichtartefaktkomponenten deklariert wurden. Dies zeigt, dass (entgegen der allgemeinen Annahme), selbst in Nichtartefaktkomponenten Artefaktresiduen zu finden sind und diese signifikant stärker vertreten sind, wenn diese nicht zuvor aus den Daten entfernt wurden. Hilfreich erscheinen Methoden der Artefaktkomponentenklassifikation: Es wurde gezeigt, dass Bewegungsartefaktresiduen, auch in Multiband-Daten, durch die Datenvorverarbeitung mit AROMA [134] gut kompensiert werden können. Die automatische Beurteilung von Ergebniskomponenten mittels SOCK [17] minimiert den manuellen Klassifikationsaufwand und hilft bei der Beurteilung der Komponenten. Hier wurde zusätzlich gezeigt, dass SOCK auf Gruppenanalysen, sowie auf zeitlich hoch aufgelösten Multiband-Aufnahmen, eine ähnliche Klassifikationsgüte, wie auf den publizierten Einzelprobanden-Analysen ohne Multiband-Technologie, erreicht.

Bezüglich der Support-Vektor-Klassifikation auf Konnektomen wurde gezeigt, dass mit dieser Methode Unterschiede der funktionellen Hirnkonnektivität gefunden werden können. Allerdings scheint die Bewegung der Probanden einen starken Einfluss auf Klassifikationsergebnisse zu haben. Jeder Berechnungsschritt sollte auf systematische Fehler geprüft und ausbalanciert werden. Neben positiv signifikanten Ergebnissen sollte ebenso auf negativ signifikante Ergebnisse getestet werden, um

Plausibilitätsabschätzungen vornehmen zu können. Permutationstests, Bootstrapmethoden sowie balancierte Kreuzvalidierungsmethoden sind für eine Beurteilung der Signifikanz von Klassifikationsergebnissen anhand funktioneller MR-Daten hilfreich. Die Untersuchungen zur Support-Vektor-Regression auf Konnektomen haben gezeigt, dass diese ähnliche Eigenschaften bzgl. Artefaktanfälligkeit und Signifikanz, wie die Support-Vektor-Klassifikation hat. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die zugrunde liegende Parzellierungsstrategie keine große Rolle spielt: Ab einer Gruppengröße von 30 Probanden werden mit jeder Parzellierungsstrategie (sogar mit zufällig verteilten Punkten) vergleichbare Ergebnisse erreicht [146]. Die gängige Praxis der AAL-Mittelwert-Konnektome scheint hierfür gut geeignet zu sein. Die von Dosenbach et al. propagierten 160 funktionellen Punkte zur Konnektomberechnung konnten hingegen keine überlegenen Ergebnisse produzieren.

Explorativ wurde untersucht, ob sich die publizierten Temporal-Functional-Modes (TFMs) [162] reproduzieren lassen und ob die Reproduzierbarkeit vom Alter der Probanden abhängt. Trotz der sehr aufwändigen Berechnung konnten diverse TFMs reproduziert werden. Allgemein erscheinen die TFMs, trotz entsprechender Stabilisierungsmaßnahmen, relativ instabil. Das Ergebnis, dass die publizierten Smith-TFMs vornehmlich in der jüngsten Gruppe des Rockland-Datensatz (die ungefähr dem Alter der Probanden von Smith et al. entspricht) gefunden wurden, spricht für eine Altersabhängigkeit der TFMs. Versuche anhand des Kuramoto-Phasensynchronisationsparameters synchrone Prozesse der Hirnnetzwerke/Modes aufzudecken waren nicht erfolgreich und unterstreichen eine zeitlich probabilistische Organisation des Gehirns.

Abschließend wurde mit den Betrachtungen zur dimensional Komplexität eine neue Sichtweise auf Resting-State-fMRI Daten eingeführt. Einflüsse unterschiedlichster Vorverarbeitungsstrategien auf dimensionale Komplexitätsmaße konnten geklärt werden und eine erste beispielhafte Betrachtung der Resting-State-Komplexität in Abhängigkeit des Probandenalters wurde vorgestellt. Eine zusätzliche Normierung des MPSE-Maßes erscheint vielversprechend, um Varianzabhängigkeiten auszuschließen, sowie regionale bzw. Searchlight-Analysen zur Lokalisation von Komplexitätsunterschieden sollten in zukünftigen Arbeiten weiter untersucht werden. Es wurde gezeigt, dass Artefakte, aus unterschiedlichsten Quellen, einen starken Einfluss auf die betrachteten Maße und Analysemethoden haben. Multivariate Verfahren erscheinen besonders anfällig für Artefakte zu sein: Teilweise reichen Artefaktresiduen in den Daten (trotz vorheriger Kompensation), um Klassifikationsergebnisse zu verzerren. Insbesondere der Aspekt der Datenvorverarbeitung scheint durchgehend (unabhängig von der Modalität) die Aussagekraft der Ergebnisse immens zu beeinflussen. Während z.B. das Scrubbing (Entfernen von Volumen in denen eine starke, plötzliche Bewegung auftritt) für Korrelationsmaße (Konnektome) konsoli-

dierend wirkt, ist es für eine Betrachtung der dimensionalen Komplexität ungeeignet (vgl. Kapitel 4 und Kapitel 6).

Allgemein ist ersichtlich, dass im Gegensatz zu univariaten Analyseverfahren auf **fMRI**-Daten, der Einsatz von multivariaten Verfahren einige Besonderheiten mit sich bringt. Artefakte die univariat kaum ins Gewicht fallen, können multivariat Ergebnisse stark verfälschen. Verfahren, die in extrem hohen Dimensionen arbeiten, verhalten sich nicht grundsätzlich wie in niedrigen Dimensionen. Ständige Plausibilitätsprüfungen sowie aufwändige Signifikanztests sind unerlässlich. Werden diese Punkte beachtet, gibt es viele Einsatzszenarien für die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden: Support-Vektor-Klassifikation (bzw. Regression) auf funktionellen Konnektomen kann, zusätzlich zu graphtheoretischen Maßen, Konnektivitätsunterschiede zwischen pathologischem und gesundem aufdecken. Unabhängigkeitsanalysen helfen dabei die Qualität der Daten zu verbessern und inhärente Prozesse der Hirnfunktion zu entdecken. Modellierungsansätze helfen allgemeine Hirnfunktionsprozesse besser zu verstehen und der Komplexitätsansatz gibt Auskunft über die Dimensionalität unterschiedlicher Prozesse des Gehirns.

Die Euphorie der 1990er Jahre, wie Eingangs im Spiegel-Artikel [57] erwähnt, ist inzwischen abgeebbt. Dies ist nicht zuletzt durch Rückschläge, die aufzeigten wo Grenzen von **fMRI** liegen [171], zu erklären. Dennoch ist vieles nicht erforscht: Neue Methoden und Weiterentwicklungen führen zu interessanten und aufschlussreichen Ergebnissen. Ein aktuell beeindruckendes Ergebnis ist, zum Beispiel, die semantische Kartografierung des Sprachzentrums [86], bei der gezeigt wurde, dass der Kortex, anhand unterschiedlicher semantischer Strukturen, aufgeteilt werden kann. Weiterhin kann die Hirnfunktion mit immer größer werdenden öffentlichen Datenbanken von **rs-fMRI**-Daten, aktuellen “Big-Data”-Technologien, sowie Deep-Learning-Ansätzen, immer besser verstanden werden [26, 49]. Wenn auch die klinischen Bezüge des Human Brain Projects nicht erwähnenswert sind (siehe Tretter [171]), sorgte, kurz vor Drucklegung dieser Arbeit, eine Veröffentlichung aus diesem Projekt für Aufsehen [118]. In dieser Arbeit wird die Funktion von großen Populationen von Neuronen modelliert. Es wurde gezeigt, dass es, zur Verarbeitung von Informationen, hochdimensionale Unterräume (sog. “Cliques”) gibt. Diese scheinen ein bisher fehlendes Bindeglied zwischen Struktur und Funktion des Gehirns zu sein. Das fundamentale Verständnis, dass aus diesen Projekten zu erlangen ist, scheint meist sehr theoretisch, jedoch legt es die Grundlagen für klinische Anwendungen. Bis das Gehirn vollends verstanden ist, wird es sicher noch einige Zeit dauern, denn Verfahren die eine Analyse des Gehirns auf neuronaler Ebene erlauben sind zur Zeit nicht in Sicht. Die Verarbeitung solcher Daten wäre mit den aktuellen technischen Möglichkeiten ebenso wenig zu bewerkstelligen. Bis es soweit ist, scheint **fMRI** die wohl die beste Möglichkeit zu sein, um hoch aufgelöst und nichtinvasiv die Funktion des Gehirns zu studieren.

7. Schlussbetrachtung

Glossar

AROMA Verfahren zur ICA-basierten Bewegungsartefaktregression „ICA-based strategy for Automatic Removal of Motion Artifacts“ [134, 135].

DARTEL Normalisierungsalgorithmus in SPM.

DICOM Bezeichnung für ein Bilddatenformat, das für den Austausch medizinischer Bilddaten genutzt wird [44].

FSL **FMRI** Software Library - Softwaresuite zur Analyse neurowissenschaftlicher Daten. [92].

FSL-MELODIC Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components, ICA-Teil der FSL-Softwaresuite.

Matlab Bezeichnung für eine Entwicklungsumgebung, spezialisiert für numerische Mathematik der Firma Mathworks (MATrix LABoratory)
<http://www.mathworks.com>.

McFlirt Verfahren zur Bewegungskorrektur und Schätzung der Bewegungsparameter aus FSL.

MNI152 Standardraum für Gehirne, basierend auf der Mittelung von 152 Gehirnen aus dem Montreal Neurological Institute [63].

RETROICOR Retrospective Image Correction, Verfahren zur Regression von physiologischen Covariaten wie Atmung und Herzschlag [37, 72].

rs-fMRI funktionelles MRT ohne spezielle Aufgabe während der Aufnahme ¹.

¹Engl.: resting-state functional MRI

Scrubbing Methode zur Reduzierung von Artefakten in **fMRI**-Daten, die aus großen Spontanbewegungen resultieren. Nicht-aggressiv werden hier diese Zeitpunkte regressiert, um den zeitlichen Kontext zu erhalten. Aggressiv werden diese Zeitpunkte aus dem Zeitverlauf herausgeschnitten, wobei der zeitliche Kontext verloren geht und für Probanden unterschiedlich lange Messreihen entstehen [132].

Smoothing Bezeichnung für die räumliche Glättung von **fMRI**-Daten.

Sparse-Code Nach dem Prinzip der Spärlichkeit werden Daten mit der geringsten Menge an Komponenten (e.g. Dimensionen) beschrieben.

SPM Statistical Parametric Mapping, Matlab-Softwaresuite zur Analyse neurowissenschaftlicher Daten. [5].

Akronyme

BOLD Blood Oxygenation Level Dependent.

CSF Cerebrospinal Fluid (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit, lat. Liquor cerebrospinalis).

EEG Elektroenzephalografie.

EPI Echo Planar Imaging.

FIX [FMRIB's ICA-based X-noiseifier](#) [142].

fMRI funktionelle Magnet Resonanz Tomographie bzw. Bildgebung (Imaging).

FMRIB Oxford Centre for Functional MRI of the Brain.

FN Falsch-Negativ-Rate.

FP Falsch-Positiv-Rate.

GM Grey Matter (Graue Substanz, lat. Substantia grisea).

HR Heart Rate.

HRF Hämodynamische Reaktionsfunktion.

ICA Independent Component Analysis [87].

MCC Korrelationskoeffizient nach Matthews, bzw. Matthews-Correlation-Coefficient.

MPSE Multivariate Principal Subspace Entropy.

MRT Magnet Resonanz Tomographie.

NKI Nathan Kline Institute.

PCA Principal Component Analysis [117].

PNR Physiological Noise Regression, zu deutsch Regression der physiologischen Störparameter.

RMS Root Mean Square, bzw. quadratisches Mittel.

RN Richtig-Negativ-Rate, bzw. Spezifität.

RP Richtig-Positiv-Rate, bzw. Sensitivität.

RSN Resting-State-Networks, zu deutsch Ruhe-Netzwerke.

RV Respiration Volume, bzw. Atmungsvolumen.

SNR Signal-Rausch-Verhältnis.

SOCK Spatially Organized Component Klassifikator [17].

SVM Support-Vektor-Maschine.

SVR Support-Vektor-Regression.

TFM Temporal Functional Modes.

TFN Temporal Frequency Noise.

TR Time to Repeat, zu deutsch Wiederholungszeit im [fMRI](#).

WM White Matter (Weiße Substanz, lat. Substantia alba).

Literaturverzeichnis

- [1] J. A. Acebrón, L. L. Bonilla, C. J. P. Vicente, F. Ritort, and R. Spigler. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Reviews of Modern Physics*, 77(1):137–185, 2005.
- [2] D. Anguita, A. Boni, and S. Ridella. Evaluating the generalization ability of support vector machines through the bootstrap. *Neural Processing Letters*, 11(1):51–58, 2000.
- [3] J. Ashburner. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1):95–113, oct 2007.
- [4] J. Ashburner. SPM: A history. *NeuroImage*, oct 2011.
- [5] J. Ashburner, C. Chen, G. Flandin, and R. Henson. *SPM8 Manual*. The FIL Methods Group, 2008.
- [6] J. Ashburner and K. J. Friston. Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3):839–851, 2005.
- [7] S. Atasoy, I. Donnelly, and J. Pearson. Human brain networks function in connectome-specific harmonic waves. *Nature Communications*, 7:10340, 2016.
- [8] F. Atienza, J. Álvarez, G. i Valls, A. Munoz, and A. Alberola. Bootstrap Feature Selection in Support Vector Machines for Ventricular Fibrillation Detection. *European Symposium on Artificial Neural Networks*, 2006.
- [9] P. Baldi, S. Brunak, Y. Chauvin, C. A. F. Andersen, and H. Nielsen. Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: an overview. *Bioinformatics*, 16(5):412–424, 2000.
- [10] P. A. Bandettini. Twenty years of functional MRI: The science and the stories. *NeuroImage*, apr 2012.
- [11] L. L. Beason-Held, T. J. Hohman, V. Venkatraman, Y. An, and S. M. Resnick. Brain network changes and memory decline in aging. *Brain Imaging and Behavior*, pages 1–15, 2016.
- [12] Beckmann, Mackay, Filippini, and Smith. Group comparison of resting-state fMRI data using multi-subject ICA and dual regression. *NeuroImage*, 47(Suppl 1):S148, 2009.

- [13] C. F. Beckmann, M. Deluca, J. T. Devlin, and S. M. Smith. Investigations into Resting-State Connectivity using Independent Component Analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1457):1001–13, 2005.
- [14] C. F. Beckmann and S. M. Smith. Probabilistic Independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(2):137–152, 2004.
- [15] C. M. Bennett, A. Baird, M. B. Miller, and G. L. Wolfrod. Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem Atlantic Salmon: An argument for multiple comparisons correction. *Human Brain Mapping*, 1:1995, 2009.
- [16] D. Berg, K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt, K. Schweitzer, H. Stockner, F. Wollenweber, A. Gaenslen, P. Mahlknecht, J. Spiegel, J. Godau, H. Huber, K. Srujies, S. Kiechl, M. Bentele, A. Gasperi, T. Schubert, T. Hiry, M. Probst, V. Schneider, J. Klenk, M. Sawires, J. Willeit, W. Maetzler, K. Fassbender, T. Gasser, and W. Poewe. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Archives of Neurology*, 68(7):932–937, 2011.
- [17] K. Bhaganagarapu, G. D. Jackson, and D. F. Abbott. An automated method for identifying artifact in independent component analysis of resting-state FMRI. *Frontiers in human neuroscience*, 7(July):343, jan 2013.
- [18] M. Bianciardi, M. Fukunaga, P. van Gelderen, S. G. Horovitz, J. A. de Zwart, K. Shmueli, and J. H. Duyn. Sources of functional magnetic resonance imaging signal fluctuations in the human brain at rest: a 7 T study. *Magnetic resonance imaging*, 27(8):1019–29, oct 2009.
- [19] R. M. Birn. The role of physiological noise in resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 62(2):864–70, aug 2012.
- [20] R. M. Birn, K. Murphy, J. Bodurka, and P. A. Bandettini. The use of multiple physiologic parameter regression increases gray matter temporal signal to noise by up to 50 %. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 14:1091, 2006.
- [21] R. M. Birn, M. A. Smith, T. B. Jones, and P. A. Bandettini. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *NeuroImage*, 40(2):644–654, 2008.

- [22] B. B. Biswal, M. Mennes, X.-N. Zuo, S. Gohel, C. Kelly, S. M. Smith, C. F. Beckmann, J. S. Adelstein, R. L. Buckner, S. Colcombe, A.-M. Dogonowski, M. Ernst, D. Fair, M. Hampson, M. J. Hoptman, J. S. Hyde, V. J. Kiviniemi, R. Kötter, S.-J. Li, C.-P. Lin, M. J. Lowe, C. Mackay, D. J. Madden, K. H. Madsen, D. S. Margulies, H. S. Mayberg, K. McMahon, C. S. Monk, S. H. Mostofsky, B. J. Nagel, J. J. Pekar, S. J. Peltier, S. E. Petersen, V. Riedl, S. A. R. B. Rombouts, B. Rypma, B. L. Schlaggar, S. Schmidt, R. D. Seidler, G. J. Siegle, C. Sorg, G.-J. Teng, J. Veijola, A. Villringer, M. Walter, L. Wang, X.-C. Weng, S. Whitfield-Gabrieli, P. Williamson, C. Windischberger, Y.-F. Zang, H.-Y. Zhang, F. X. Castellanos, and M. P. Milham. Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 107(10):4734–4739, 2010.
- [23] B. B. Biswal and J. L. Ulmer. Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. *Journal of computer assisted tomography*, 23(2):265–71, 1999.
- [24] B. B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4):537–541, 1995.
- [25] B. E. Boser, I. M. Guyon, and V. N. Vapnik. A Training Algorithm for Optimal Margin Classifiers. *Proceedings of the Fifth Annual ACM Workshop on Computational Learning Theory*, pages 144–152, 1992.
- [26] R. N. Boubela, K. Kalcher, W. Huf, C. Nasel, and E. Moser. Big Data approaches for the analysis of large-scale fMRI data using Apache Spark and GPU processing: A demonstration on resting-state fMRI data from the human connectome project. *Frontiers in Neuroscience*, 9(JAN), 2016.
- [27] R. Boyacıoğlu, J. Schulz, P. J. Koopmans, M. Barth, and D. G. Norris. Improved sensitivity and specificity for resting state and task fMRI with multiband multi-echo EPI compared to multi-echo EPI at 7T. *NeuroImage*, 119:352–361, 2015.
- [28] H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. De Vos, E. N. H. Jansen Steur, and E. Braak. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2):197–211, 2003.
- [29] M. Breakspear, S. Heitmann, and A. Daffertshofer. Generative models of cortical oscillations: neurobiological implications of the kuramoto model. *Frontiers in human neuroscience*, 4(November):190, 2010.

- [30] K. Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1909.
- [31] E. Bullmore. The future of functional MRI in clinical medicine. *NeuroImage*, 62(2):1267–1271, jan 2012.
- [32] E. T. Bullmore and O. Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(3):186–98, mar 2009.
- [33] J. Cabral, H. Luckhoo, M. Woolrich, M. Joensson, H. Mohseni, A. Baker, M. L. Kringelbach, and G. Deco. Exploring mechanisms of spontaneous functional connectivity in MEG: How delayed network interactions lead to structured amplitude envelopes of band-pass filtered oscillations. *NeuroImage*, 90:423–435, 2014.
- [34] V. D. Calhoun, T. Adali, and L. K. Hansen. ICA of functional MRI data: an overview. *4th International Symposium on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation (ICA2003)*, pages 281–288, 2003.
- [35] V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, and J. J. Pekar. Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Human Brain Mapping*, 13(1):43–53, 2001.
- [36] R. Casanova, C. T. Whitlow, B. Wagner, M. a. Espeland, and J. a. Maldjian. Combining graph and machine learning methods to analyze differences in functional connectivity across sex. *The open neuroimaging journal*, 6:1–9, jan 2012.
- [37] C. Chang, J. P. Cunningham, and G. H. Glover. Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *NeuroImage*, 44(3):857–69, feb 2009.
- [38] C. Chang and G. H. Glover. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1):81–98, mar 2010.
- [39] C. Chang and C. Lin. LIBSVM: a library for support vector machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)*, pages 1–39, 2011.
- [40] C. Chang, C. D. Metzger, G. H. Glover, J. H. Duyn, H.-J. Heinze, and M. Walter. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 68:93–104, mar 2013.

- [41] Y. Chao-Gan and Z. Yu-Feng. DPARSF: A MATLAB Toolbox for Pipeline Data Analysis of Resting-State fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*, 4(May):13, jan 2010.
- [42] L. Chen, A. T. Vu, J. Xu, S. Moeller, K. Ugurbil, E. Yacoub, and D. A. Feinberg. Evaluation of highly accelerated simultaneous multi-slice EPI for fMRI. *NeuroImage*, 104:452–459, 2015.
- [43] Y.-H. Chou, L. P. Panych, C. C. Dickey, J. R. Petrella, and N.-K. Chen. Investigation of Long-Term Reproducibility of Intrinsic Connectivity Network Mapping: A Resting-State fMRI Study. *American Journal of Neuroradiology*, pages 1–6, jan 2012.
- [44] D. A. Clunie. *DICOM Structured Reporting*. PixelMed Publishing, Bangor, PA, 2001, 1st edition, 2000.
- [45] D. M. Cole, S. M. Smith, and C. F. Beckmann. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in systems neuroscience*, 4(April):8, jan 2010.
- [46] T. A. Consortium. The ADHD-200 Consortium: A Model to Advance the Translational Potential of Neuroimaging in Clinical Neuroscience. *Frontiers in systems neuroscience*, 6(September):62, jan 2012.
- [47] C. Cortes and V. Vapnik. Support-Vector Networks. *Machine Learning*, 20(3):273–297, 1995.
- [48] R. W. Cox, G. Chen, D. R. Glen, R. C. Reynolds, and P. A. Taylor. FMRI Clustering in AFNI: False-Positive Rates Redux. *Brain Connectivity*, 7(3):152–171, 2017.
- [49] R. C. Craddock, R. L. Tungaraza, and M. P. Milham. Connectomics and new approaches for analyzing human brain functional connectivity. *GigaScience*, 4(1):13, 2015.
- [50] J. Damoiseaux, S. Rombouts, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 103(37):13848–13853, 2006.
- [51] I. Daubechies, E. Roussos, S. Takerkart, M. Benharrosh, C. Golden, K. D’Ardenne, W. Richter, J. D. Cohen, and J. Haxby. Independent component analysis for brain fMRI does not select for independence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 106(26):10415–10422, 2009.

- [52] J. C. de Munck, S. I. Gonçalves, T. J. C. Faes, J. P. a. Kuijer, P. J. W. Pouwels, R. M. Heethaar, and F. H. Lopes da Silva. A study of the brain's resting state based on alpha band power, heart rate and fMRI. *NeuroImage*, 42(1):112–21, aug 2008.
- [53] G. Deco, V. K. Jirsa, and A. R. McIntosh. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(1):43–56, 2011.
- [54] G. Deco, V. K. Jirsa, and A. R. McIntosh. Resting brains never rest: Computational insights into potential cognitive architectures. *Trends in Neurosciences*, 36(5):268–274, 2013.
- [55] G. Deco and E. T. Rolls. Decision-making and Weber's law: A neurophysiological model. *European Journal of Neuroscience*, 24(3):901–916, 2006.
- [56] G. Deco, O. Sporns, R. Ko, M. Montagna, C. Menin, M. C. Scaini, F. Bartel, C. Pempe, E. Gradhand, and G. L. Bond. Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 106(29):12207–12208, 2009.
- [57] Der Spiegel. Die Suche nach dem Ich. *Der Spiegel*, 16:190–202, 1996.
- [58] M. Dhamala, G. Pagnoni, K. Wiesenfeld, and G. S. Berns. Measurements of brain activity complexity for varying mental loads. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*, 65(4):7, 2002.
- [59] I. S. Dhillon and S. Sra. Generalized Nonnegative Matrix Approximations with Bregman Divergences. *Advances in neural information processing systems*, 19:283–290, 2005.
- [60] I. Diez, A. Erramuzpe, I. Escudero, B. Mateos, A. Cabrera, D. Marinazzo, E. J. Sanz-Arigita, S. Stramaglia, and J. M. Cortes Diaz. Information Flow Between Resting-State Networks. *Brain connectivity*, 5(9):554–564, 2015.
- [61] N. U. F. Dosenbach, B. Nardos, A. L. Cohen, D. a. Fair, J. D. Power, J. a. Church, S. M. Nelson, G. S. Wig, A. C. Vogel, C. N. Lessov-Schlaggar, K. A. Barnes, J. W. Dubis, E. Feczko, R. S. Coalson, J. R. Pruett, D. M. Barch, S. E. Petersen, and B. L. Schlaggar. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science (New York, N.Y.)*, 329(5997):1358–61, sep 2010.
- [62] A. Evans, D. Collins, S. Mills, E. Brown, R. Kelly, and T. Peters. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1813–1817, 1993.

- [63] A. C. Evans, A. L. Janke, D. L. Collins, and S. Baillet. Brain templates and atlases. *NeuroImage*, 62(2):911–922, jan 2012.
- [64] D. A. Feinberg and E. Yacoub. The rapid development of high speed, resolution and precision in fMRI. *NeuroImage*, 62(2):720–725, jan 2012.
- [65] L. K. Ferreira, A. C. B. Regina, N. Kovacevic, M. D. G. M. Martin, P. P. Santos, C. D. G. Carneiro, D. S. Kerr, E. Amaro, A. R. McIntosh, and G. F. Busatto. Aging effects on whole-brain functional connectivity in adults free of cognitive and psychiatric disorders. *Cerebral Cortex*, 26(9):3851–3865, 2016.
- [66] N. Filippini, B. J. MacIntosh, M. G. Hough, G. M. Goodwin, G. B. Frisoni, S. M. Smith, P. M. Matthews, C. F. Beckmann, and C. E. Mackay. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 106(17):7209–7214, 2009.
- [67] M. D. Fox and M. E. Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(9):700–711, sep 2007.
- [68] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. V. Essen, and M. E. Raichle. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27):9673–9678, jul 2005.
- [69] L. R. Frank and V. L. Galinsky. Dynamic Multiscale Modes of Resting State Brain Activity Detected by Entropy Field Decomposition. *Neural Computation*, 28(9):1769–1811, sep 2016.
- [70] K. J. Friston. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1):13–36, 2011.
- [71] J. E. Gentle, L. Kaufman, and P. J. Rousseuw. *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 1991.
- [72] G. H. Glover, T. Q. Li, and D. Ress. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 44(1):162–7, jul 2000.
- [73] R. Goebel. BrainVoyager - Past, present, future. *NeuroImage*, pages 1–9, jan 2012.

- [74] A. Goldstone, S. D. Mayhew, I. Przezdziak, R. S. Wilson, J. R. Hale, and A. P. Bagshaw. Gender specific re-organisation of resting-state networks in older age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(November):285, 2016.
- [75] P. Golland, F. Liang, S. Mukherjee, and D. Panchenko. Permutation tests for classification. *Learning Theory*, 1:1–22, 2005.
- [76] G. Grabner, A. L. Janke, M. M. Budge, D. Smith, J. Pruessner, and D. L. Collins. Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI*, 9:58–66, 2006.
- [77] L. Griffanti, G. Salimi-Khorshidi, C. F. Beckmann, E. J. Auerbach, G. Douaud, C. E. Sexton, E. Zsoldos, K. P. Ebmeier, N. Filippini, C. E. Mackay, S. Moeller, J. Xu, E. Yacoub, G. Baselli, K. Ugurbil, K. L. Miller, and S. M. Smith. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. *NeuroImage*, 95:232–47, jul 2014.
- [78] B. Hager, A. C. Yang, R. Brady, S. Meda, B. Clementz, G. D. Pearlson, J. A. Sweeney, C. Tamminga, and M. Keshavan. Neural complexity as a potential translational biomarker for psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 2016.
- [79] H. Handels. *Medizinische Bildverarbeitung*. Vieweg+Teubner Verlag - Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden, 2009.
- [80] E. C. A. Hansen, D. Battaglia, A. Spiegler, G. Deco, and V. K. Jirsa. Functional connectivity dynamics: Modeling the switching behavior of the resting state. *NeuroImage*, 105:525–535, 2015.
- [81] S. J. Harrison, M. W. Woolrich, E. C. Robinson, M. F. Glasser, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, and S. M. Smith. Large-scale probabilistic functional modes from resting state fMRI. *NeuroImage*, 109:217–231, 2015.
- [82] H. He, C. Luo, X. Chang, Y. Shan, W. Cao, J. Gong, B. Klugah-Brown, M. A. Bobes, B. Biswal, and D. Yao. The Functional Integration in the Sensory-Motor System Predicts Aging in Healthy Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(January):1–12, 2017.
- [83] D. J. Heeger and D. Ress. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature reviews. Neuroscience*, 3(2):142–51, feb 2002.
- [84] S. A. Huettel, A. W. Song, and G. McCarthy. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Freeman, 2009.

- [85] M. D. Humphries and K. Gurney. Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence. *Public Library of Science (PloS) one*, 3(4):e0002051, jan 2008.
- [86] A. G. Huth, W. A. de Heer, T. L. Griffiths, F. E. Theunissen, and J. L. Gallant. Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex. *Nature*, 532(7600):453–458, 2016.
- [87] A. Hyvärinen, J. Karhunen, and E. Oja. *Independent Component Analysis*. AWiley-Interscience Publication JOHNWILEY & SONS, INC. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Singapore / Toronto, 2001.
- [88] A. Hyvärinen and E. Oja. Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural networks: the official journal of the International Neural Network Society*, 13(4-5):411–430, 2000.
- [89] B. J. Jellison, A. S. Field, J. Medow, M. Lazar, M. S. Salamat, and A. L. Alexander. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *American Journal of Neuroradiology*, 25(3):356–369, 2004.
- [90] M. Jenkinson. Measuring Transformation Error by RMS Deviation. Technical Report TR99MJ1, FMRIB, University of Oxford, 1999.
- [91] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825–841, 2002.
- [92] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith. FSL. *NeuroImage*, 62:782–790, sep 2012.
- [93] P. Jezzard. Correction of geometric distortion in fMRI data. *NeuroImage*, 62(2):648–651, sep 2011.
- [94] S. E. Joel, B. S. Caffo, P. C. M. van Zijl, and J. J. Pekar. On the relationship between seed-based and ICA-based measures of functional connectivity. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 66(3):644–57, sep 2011.
- [95] E. Jonas and K. P. Kording. Could a Neuroscientist Understand a Microprocessor? *Public Library of Science (PLoS) Computational Biology*, 13(1):1–24, 2017.

- [96] T. B. Jones, P. a. Bandettini, and R. M. Birn. Integration of motion correction and physiological noise regression in fMRI. *NeuroImage*, 42(2):582–90, aug 2008.
- [97] T. Kanungo, D. Mount, N. Netanyahu, C. Piatko, R. Silverman, and A. Wu. An efficient k-means clustering algorithm: analysis and implementation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 24(7):881–892, 2002.
- [98] K. Kazemi and N. Noorizadeh. Quantitative Comparison of SPM, FSL, and BrainSuite for Brain MR Image Segmentation. *Journal of biomedical physics & engineering*, 4:13–26, 2014.
- [99] A. Klein, J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, M. C. Chiang, G. E. Christensen, D. L. Collins, J. Gee, P. Hellier, J. H. Song, M. Jenkinson, C. Lepage, D. Rueckert, P. Thompson, T. Vercauteren, R. P. Woods, J. J. Mann, and R. V. Parsey. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage*, 46(3):786–802, 2009.
- [100] K. Kleist. *Gehirnpathologie*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1934.
- [101] K. Kleist, K. Alt, K. Bonhoeffer, and O. von Schjerning. Kriegsverletzungen des Gehirns in ihrer Bedeutung für die Hirnlokalisation und Hirnpathologie. In *Handbuch der Ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg*, volume 4, pages S. [343]–1416. Leipzig: Barth 1922-1934, 1934.
- [102] S. Klement, A. Madany Mamlouk, and T. Martinetz. Reliability of cross-validation for SVMs in high-dimensional, low sample size scenarios. *Artificial Neural Networks-ICANN*, pages 41–50, 2008.
- [103] R. Kohavi. A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection. *Appears in the International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 5:1–7, 1995.
- [104] N. Kriegeskorte, R. Goebel, and P. Bandettini. Information-based functional brain mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103:3863–3868, 2006.
- [105] V. La Corte, M. Sperduti, C. Malherbe, F. Vialatte, S. Lion, T. Gallarda, C. Oppenheim, and P. Piolino. Cognitive decline and reorganization of functional connectivity in healthy aging: The pivotal role of the salience network in the prediction of age and cognitive performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(August):1–12, 2016.

- [106] A. V. Lebedev, M. Kaelen, M. Lövdén, J. Nilsson, A. Feilding, D. J. Nutt, and R. L. Carhart-Harris. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Human Brain Mapping*, 37(9):3203–3213, 2016.
- [107] J. D. Lewis, R. J. Theilmann, J. Townsend, and A. C. Evans. Network efficiency in autism spectrum disorder and its relation to brain overgrowth. *Frontiers in human neuroscience*, 7(December):845, 2013.
- [108] C. Y. Liu, A. P. Krishnan, L. Yan, R. X. Smith, E. Kilroy, J. R. Alger, J. M. Ringman, and D. J. Wang. Complexity and synchronicity of resting state blood oxygenation level-dependent (BOLD) functional MRI in normal aging and cognitive decline. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(1):36–45, jul 2013.
- [109] N. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, and T. Trinath. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412:150–157, 2001.
- [110] M. J. Lowe. The emergence of doing nothing as a viable paradigm design. *NeuroImage*, 62(2):1146–1151, jan 2012.
- [111] T. E. Lund. fcMRI – mapping functional connectivity or correlating cardiac-induced noise? *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 46(3):628–9, sep 2001.
- [112] D. S. Margulies, a. M. C. Kelly, L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos, and M. P. Milham. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *NeuroImage*, 37(2):579–88, aug 2007.
- [113] T. Martinetz, S. Member, K. Labusch, and D. Schneegaß. SoftDoubleMaxMinOver: Perceptron-Like Training of Support Vector Machines. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS*, 20(7):1061–1072, 2009.
- [114] M. Marx, K. B. Pauly, and C. Chang. A novel approach for global noise reduction in resting-state fMRI: APPLECOR. *NeuroImage*, 64:19–31, jan 2013.
- [115] V. S. Mattay, F. Fera, A. Tessitore, A. R. Hariri, S. Das, J. H. Callicott, and D. R. Weinberger. Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, 58(4):630–5, feb 2002.
- [116] J. McGlone. Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain: a journal of neurology*, 100(4):775–93, dec 1977.
- [117] A. Mertins. *Signaltheorie*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, 2013.

- [118] P. Miller, C. van Leeuwen, K. Leuven, B. Andreas Knoblauch, H. Markram, K. Hess, M. W. Reimann, M. Nolte, M. Scolamiero, K. Turner, R. Perin, G. Chindemi, P. Dłotko, and R. Levi. Cliques of Neurons Bound into Cavities Provide a Missing Link between Structure and Function. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 11(48), 2017.
- [119] T. P. Minka. Automatic choice of dimensionality for PCA. Technical Report 514, MIT Media Laboratory, Vision and Modeling Group, 2000.
- [120] B. Mohammadi, K. Kollwe, A. Samii, C. F. Beckmann, R. Dengler, and T. F. Münte. Changes in resting-state brain networks in writer’s cramp. *Human Brain Mapping*, apr 2011.
- [121] B. Mohammadi, K. Kollwe, A. Samii, K. Krampfl, R. Dengler, and T. F. Münte. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, 217(1):147–153, 2009.
- [122] J. Mourão-Miranda, K. J. Friston, and M. Brammer. Dynamic discrimination analysis: a spatial-temporal SVM. *NeuroImage*, 36(1):88–99, 2007.
- [123] J. Mourão-Miranda, E. Reynaud, F. McGlone, G. Calvert, and M. Brammer. The impact of temporal compression and space selection on SVM analysis of single-subject and multi-subject fMRI data. *NeuroImage*, 33(4):1055–1065, 2006.
- [124] K. Murphy, R. M. Birn, and P. a. Bandettini. Resting-state fMRI confounds and cleanup. *NeuroImage*, 80:349–59, oct 2013.
- [125] K. Murphy, R. M. Birn, D. a. Handwerker, T. B. Jones, and P. a. Bandettini. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *NeuroImage*, 44(3):893–905, feb 2009.
- [126] T. Nichols and A. Holmes. Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging. *Human Brain Function: Second Edition*, 25(July):887–910, 2003.
- [127] K. B. Nooner, S. J. Colcombe, R. H. Tobe, M. Mennes, M. M. Benedict, A. L. Moreno, L. J. Panek, S. Brown, S. T. Zavitz, Q. Li, S. Sikka, D. Gutman, S. Bangaru, R. T. Schlachter, S. M. Kamiel, A. R. Anwar, C. M. Hinz, M. S. Kaplan, A. B. Rachlin, S. Adelsberg, B. Cheung, R. Khanuja, C. Yan, C. C. Craddock, V. Calhoun, W. Courtney, M. King, D. Wood, C. L. Cox, a. M. C. Kelly, A. Di Martino, E. Petkova, P. T. Reiss, N. Duan, D. Thomsen, B. Biswal, B. Coffey, M. J. Hoptman, D. C. Javitt, N. Pomara, J. J. Sidtis, H. S.

- Koplewicz, F. X. Castellanos, B. L. Leventhal, and M. P. Milham. The NKI-Rockland Sample: A Model for Accelerating the Pace of Discovery Science in Psychiatry. *Frontiers in Neuroscience*, 6(October):152, jan 2012.
- [128] L. Pauling and C. D. Coryell. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 22(4):210–216, 1936.
- [129] J. J. Pekar, V. D. Calhoun, T. Adali, and G. D. Pearlson. Spatial & Temporal Independent Component Analysis of fMRI Data with Two Task-Related Waveforms. *Proc. ISMRM*, 230(1997):2000, 2001.
- [130] F. Pereira, T. Mitchell, and M. Botvinick. Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. *NeuroImage*, 45(1 Suppl):S199–S209, 2009.
- [131] A. C. Peterson, S. Zhang, S. Hu, H. H. Chao, and C.-s. R. Li. The Effects of Age, from Young to Middle Adulthood, and Gender on Resting State Functional Connectivity of the Dopaminergic Midbrain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(February):52, 2017.
- [132] J. D. Power, K. a. Barnes, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3):2142–54, feb 2012.
- [133] W. S. Pritchard, P. J. Laurienti, J. H. Burdette, and S. Hayasaka. Functional brain networks formed using cross-sample entropy are scale free. *Brain connectivity*, 4(6):454–64, 2014.
- [134] R. H. Pruim, M. Mennes, J. K. Buitelaar, and C. F. Beckmann. Evaluation of ICA-AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting-state fMRI. *NeuroImage*, 2015.
- [135] R. H. Pruim, M. Mennes, D. van Rooij, A. Llera Arenas, J. K. Buitelaar, and C. F. Beckmann. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifact from fMRI data. *NeuroImage*, 2015.
- [136] S. Rachakonda, E. Egolf, N. Correa, and V. Calhoun. Group ICA of fMRI Toolbox (GIFT) Manual. Technical report, Medical Image Analysis (MIA) Laboratory - The Mind Research Network, 2017.
- [137] M. E. Raichle. The Brain’s Dark Energy. *Scientific American*, 302(3):44–49, mar 2010.
- [138] J. Richman and J. Moorman. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology*, 278:H2039–H2049, 2000.

- [139] M. Rubinov and O. Sporns. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3):1059–69, sep 2010.
- [140] M. Sabeti, S. Katebi, and R. Boostani. Entropy and complexity measures for EEG signal classification of schizophrenic and control participants. *Artificial Intelligence in Medicine*, 47(3):263–274, 2009.
- [141] D. H. Salat, D. S. Tuch, D. N. Greve, A. J. W. van der Kouwe, N. D. Hevelone, A. K. Zaleta, B. R. Rosen, B. Fischl, S. Corkin, H. D. Rosas, and A. M. Dale. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of aging*, 26(8):1215–27, 2005.
- [142] G. Salimi-Khorshidi, G. Douaud, C. F. Beckmann, M. F. Glasser, L. Griffanti, and S. M. Smith. Automatic denoising of functional MRI data: Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage*, 90:449–468, 2014.
- [143] J. R. Sato, M. da Graça Morais Martin, A. Fujita, J. Mourão-Miranda, M. J. Brammer, and E. Amaro. An fMRI normative database for connectivity networks using one-class support vector machines. *Human Brain Mapping*, 30(4):1068–1076, apr 2009.
- [144] N. Scheel, C. Chang, and A. Madany Mamlouk. Physiological Noise Regression for multiband fMRI. Residual correlations emphasize the importance! In *20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM) 2014*, Hamburg, 2014.
- [145] N. Scheel, C. Chang, and A. M. Mamlouk. The Importance of Physiological Noise Regression in High Temporal Resolution fMRI. *Artificial Neural Networks and Machine Learning-ICANN 2014*, 8681:829–836, 2014.
- [146] N. Scheel, A. Essenwanger, T. F. Münte, M. Heldmann, U. M. Krämer, and A. M. Mamlouk. Selection of Seeds for Resting-State fMRI-Based Prediction of Individual Brain Maturity. In H. Handels, T. M. Deserno, H.-P. Meinzer, and T. Tolxdorff, editors, *Bildverarbeitung für die Medizin 2015 SE - 64*, Informatik aktuell, pages 371–376. Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [147] N. Scheel, M. Heldmann, J. Hagenah, M. Al-Khaled, T. Münte, A. Madany Mamlouk, and S. Anders. Klassifikation von M. Parkinson-Stadien: globale vs. lokale resting-state Konnektivität. *Klinische Neurophysiologie*, 43(01):V151, mar 2012.
- [148] N. Scheel, M. Heldmann, J. Hagenah, M. Al-Khaled, T. F. Münte, A. Madany Mamlouk, and S. Anders. Local connectivity patterns of resting-state fMRI

- can serve as biomarkers for neurodegenerative diseases. *Brain Connectivity*, 2(4), 2012.
- [149] N. Scheel, M. Heldmann, J. Hagenah, T. F. Münte, S. Anders, and A. Madany Mamlouk. FINE-SCALE RESTING-STATE CONNECTIVITY IN PARKINSON’S-DISEASE (PD). In *8th International Congress On Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features in Parkinson’s Disease and Related Disorders (MDPD)*, page 47, 2012.
- [150] N. Scheel and A. Madany Mamlouk. Advances and caveats in machine learning approaches on resting-state fMRI connectomes. In *GMDS 2013: 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)*, Lübeck, 2013. German Medical Science GMS Publishing House.
- [151] T. Schreiber and A. Schmitz. Improved surrogate data for nonlinearity tests. *Physical Review Letters*, 77:635–638, 1996.
- [152] H. Schütze, T. Martinetz, S. Anders, and A. Madany Mamlouk. A Multivariate Approach to Estimate Complexity of FMRI Time Series. *Lecture Notes in Computer Science (LNCS)*, 7553(2012):540–547, 2012.
- [153] C. E. Shannon. A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, 27(3):379–423, 1948.
- [154] J. Shao, N. Myers, Q. Yang, J. Feng, C. Plant, C. Böhm, H. Förstl, A. Kurz, C. Zimmer, C. Meng, V. Riedl, A. Wohlschläger, and C. Sorg. Prediction of Alzheimer’s disease using individual structural connectivity networks. *Neurobiology of aging*, mar 2012.
- [155] W. R. Shirer, S. Ryali, E. Rykhlevskaia, V. Menon, and M. D. Greicius. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 22(1):158–65, jan 2012.
- [156] T. Siman-Tov, N. Bosak, E. Sprecher, R. Paz, A. Eran, J. Aharon-Peretz, and I. Kahn. Early Age-Related Functional Connectivity Decline in High-Order Cognitive Networks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(January):330, 2017.
- [157] R. Sladky, K. J. Friston, J. Tröstl, R. Cunnington, E. Moser, and C. Windischberger. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2):588–94, sep 2011.
- [158] S. M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155, 2002.

- [159] S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird, and C. F. Beckmann. Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 106(31):13040–13045, 2009.
- [160] S. M. Smith, K. L. Miller, S. Moeller, J. Xu, E. J. Auerbach, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, J. Andersson, M. F. Glasser, D. C. Van Essen, D. a. Feinberg, E. S. Yacoub, and K. Ugurbil. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 109(8):3131–6, feb 2012.
- [161] M. O. Sokunbi. BOLD fMRI complexity predicts changes in brain processes, interactions and patterns, in health and disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 367(June):347–348, 2016.
- [162] M. O. Sokunbi, G. G. Cameron, T. S. Ahearn, A. D. Murray, and R. T. Staff. Fuzzy approximate entropy analysis of resting state fMRI signal complexity across the adult life span. *Medical Engineering & Physics*, 37(11):1082–1090, 2015.
- [163] C. Sorg, V. Riedl, M. Mühlau, V. D. Calhoun, T. Eichele, L. Läer, A. Drzezga, H. Förstl, A. Kurz, C. Zimmer, and A. M. Wohlschläger. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 2007.
- [164] J. A. Springer, J. R. Binder, T. A. Hammeke, S. J. Swanson, J. A. Frost, P. S. Bellgowan, C. C. Brewer, H. M. Perry, G. L. Morris, and W. M. Mueller. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain: a journal of neurology*, 122Pt1:2033–46, nov 1999.
- [165] Talairach and Tournoux. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, 1 edition, 1988.
- [166] L. Tian, J. Ren, and Y. Zang. Regional homogeneity of resting state fMRI signals predicts Stop signal task performance. *NeuroImage*, 60(1):539–44, mar 2012.
- [167] P. J. Toussaint, S. Maiz, D. Coynel, J. Doyon, A. Messe, L. C. de Souza, M. Sarazin, V. Perlberg, M. O. Habert, and H. Benali. Characteristics of the default mode functional connectivity in normal ageing and Alzheimer’s disease using resting state fMRI with a combined approach of entropy-based and graph theoretical measurements. *NeuroImage*, 101:778–786, 2014.

- [168] P. Tremblay, M. Sato, and I. Deschamps. Age differences in the motor control of speech: An fMRI study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 00(February):1–21, 2017.
- [169] F. Tretter. Brücke zum Bewusstsein. *Der Spiegel*, 9:122–124, 2014.
- [170] O. Tsang, A. Gholipour, N. Kehtarnavaz, K. Gopinath, R. Briggs, and I. Panahi. Comparison of tissue segmentation algorithms in neuroimage analysis software tools. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*, 2008:3924–3928, 2008.
- [171] M. Tsujitani and Y. Tanaka. Cross-Validation, Bootstrap, and Support Vector Machines. *Advances in Artificial Neural Systems*, 2011(1):1–6, 2011.
- [172] K. A. Tsvetanov, R. N. A. Henson, L. K. Tyler, S. W. Davis, M. A. Shafto, J. R. Taylor, N. Williams, Cam-Can, and J. B. Rowe. The effect of ageing on fMRI: Correction for the confounding effects of vascular reactivity evaluated by joint fMRI and MEG in 335 adults. *Human Brain Mapping*, 36(6):2248–2269, 2015.
- [173] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1):273–89, jan 2002.
- [174] K. R. a. Van Dijk, T. Hedden, A. Venkataraman, K. C. Evans, S. W. Lazar, and R. L. Buckner. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *Journal of neurophysiology*, 103(1):297–321, jan 2010.
- [175] R. L. Van Dijk, K. R., Sabuncu, M. R., & Buckner. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 59(1):431–438, 2012.
- [176] V. Vapnik. Statistical Learning Theory. *Adaptive and learning Systems for Signal Processing, Communications and Control*, pages 1–740, 1998.
- [177] E. Verstraete, M. P. van den Heuvel, J. H. Veldink, N. Blanken, R. C. Mandl, H. E. H. Pol, and L. H. van den Berg. Motor network degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a structural and functional connectivity study. *Public Library of Science (PloS) one*, 5(10):e13664, 2010.
- [178] T. D. Verstynen and V. Deshpande. Using pulse oximetry to account for high and low frequency physiological artifacts in the BOLD signal. *NeuroImage*, 55(4):1633–44, apr 2011.

- [179] V. Vuksanović and P. Hövel. Dynamic changes in network synchrony reveal resting-state functional networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 25(2), 2014.
- [180] J. Wackermann. Beyond mapping: Estimating complexity of multichannel EEG recordings. In *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 1996.
- [181] J. Wackermann. Towards a quantitative characterisation of functional states of the brain: from the non-linear methodology to the global linear description. *International Journal of Psychophysiology*, 34(1):65–80, 1999.
- [182] J. Wackermann and C. Allefeld. State space representation and global descriptors of brain electrical activity. In C. M. Michel, T. Koenig, D. Brandeis, L. R. R. Gianotti, and J. Wackermann, editors, *Electrical Neuroimaging*, pages 191–214. Cambridge University Press, 2009.
- [183] L. L. Wald. The future of acquisition speed, coverage, sensitivity, and resolution. *NeuroImage*, 62(2):1221–1229, mar 2012.
- [184] J. Wang, X. Zuo, and Y. He. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in systems neuroscience*, 4:16, 2010.
- [185] I. Weissman-Fogel, M. Moayed, K. S. Taylor, G. Pope, and K. D. Davis. Cognitive and default-mode resting state networks: do male and female brains rest differently? *Human Brain Mapping*, 31(11):1713–1726, nov 2010.
- [186] A. M. Winkler, G. R. Ridgway, M. A. Webster, S. M. Smith, and T. E. Nichols. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92:381–397, 2014.
- [187] C. W. Wong, V. Olafsson, O. Tal, and T. T. Liu. Anti-correlated networks, global signal regression, and the effects of caffeine in resting-state functional MRI. *NeuroImage*, 63(1):356–64, oct 2012.
- [188] C. W. Wu, C.-L. Chen, P.-Y. Liu, Y.-P. Chao, B. B. Biswal, and C.-P. Lin. Empirical Evaluations of Slice-Timing, Smoothing, and Normalization Effects in Seed-Based, Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Analyses. *Brain Connectivity*, 1(5):401–410, 2011.
- [189] T. Wu, X. Long, Y. Zang, L. Wang, M. Hallett, K. Li, and P. Chan. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson’s disease. *Human brain mapping*, 30(5):1502–10, may 2009.
- [190] T. Wu, L. Wang, Y. Chen, C. Zhao, K. Li, and P. Chan. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson’s disease. *Neuroscience letters*, 460(1):6–10, 2009.

- [191] Y. Zang, T. Jiang, Y. Lu, Y. He, and L. Tian. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*, 22(1):394–400, may 2004.
- [192] D. Zhang and M. E. Raichle. Disease and the brain’s dark energy. *Nature reviews. Neurology*, 6(1):15–28, jan 2010.
- [193] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1):45–57, 2001.
- [194] F. Zhou, Y. Zhuang, H. Gong, J. Zhan, M. Grossman, and Z. Wang. Resting state brain entropy alterations in relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 11(1):1–11, 2016.
- [195] Q.-H. Zou, C.-Z. Zhu, Y. Yang, X.-N. Zuo, X.-Y. Long, Q.-J. Cao, Y.-F. Wang, and Y.-F. Zang. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *Journal of neuroscience methods*, 172(1):137–41, jul 2008.
- [196] X.-N. Zuo, A. Di Martino, C. Kelly, Z. E. Shehzad, D. G. Gee, D. F. Klein, F. X. Castellanos, B. B. Biswal, and M. P. Milham. The oscillating brain: complex and reliable. *NeuroImage*, 49(2):1432–45, jan 2010.

weitere Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

1.1	Beispiel für ein Task-fMRI Experiment, Bild aus [67], dargestellt ist der Kontrast aus den abwechselnden Zuständen Augen auf und Augen zu.	8
1.2	Resting-state Netzwerke die entsprechend der eingezeichneten Saatpunkte gefunden wurden, Bild aus [194].	9
1.3	Entwurf einer Mindmap zur Kategorisierung von Methoden die auf rs-fMRI-Daten angewendet werden. Diese ist nicht allumfassend, auch wären andere Zuordnungen denkbar. Dem Leser soll so jedoch eine Einordnung der Methoden der folgenden Kapitel an die Hand gegeben werden.	12
2.1	Zusammenhang von BOLD-Signal und Bewegung, Bild aus [132] A) Verlauf des BOLD-Signals an drei okzipitalen Koordinaten, B) Bewegungsparameter für Translation und Rotation, C) Betrag der BOLD-Signaländerung, D) Betrag der Kopfbewegung. Es ist gut zu erkennen wie ähnlich sich die Kurven des BOLD-Signals aus C) und der Veränderung der Kopfposition aus D) sind.	18
2.2	Beispiel für Co-Registrierte Daten: die funktionelle Aufnahme (a) mit Ortsauflösung von $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ ist Deckungsgleich zur anatomisch hoch aufgelösten Aufnahme (b) mit $1 \times 1 \times 1\text{mm}$	20
2.3	Gemeinsame Histogramme von funktionellen und anatomischen Aufnahmen, links vor der Co-Registrierung, rechts danach. Auf der x-Achse sind die funktionellen und auf der y-Achse die anatomischen Grauwerte aufgetragen. Quantitativ sollte sich der Grauwertanteil in diesem Histogramm verringern um so deckungsgleicher die Bilder sind. Da beide Bilder bereits vor der Co-Registrierung relativ gut ausgerichtet waren ist der Grauwertunterschied nur bei sehr genauer Betrachtung wahrzunehmen.	21

2.4	Beispiel für ein durch SPM-NewSegment segmentiertes anatomisches T1-Bild: 2.4a zeigt die graue Substanz (GM) des Gehirns, 2.4b zeigt die weiße Substanz (WM) des Gehirns, 2.4c zeigt die cerebrospinale Flüssigkeit (CSF), 2.4d zeigt die Struktur des Schädelknochens, 2.4e zeigt die Kopfhaut und 2.4f zeigt die, den Kopf umgebene Luft. . .	23
2.5	Beispielansichten der unterschiedlichen Modalitäten (v.l.n.r.: T1, T2, PD, GM, WM, CSF, Hirnlappen) ICBM Standardhirn MNI152 . .	25
2.6	Die Ansichten des AAL Atlas: (A) lateral links, (B) medial links, (C) anterior, (D) superior, (E) inferior, (F) lateral rechts, (G) medial rechts, und (H) posterior. Jeder Region wurde zufällig eine Farbe zugewiesen, Regionen sind immer räumlich zusammenhängend [107, 175].	26
2.7	Gruppentemplates für GM und WM, zu Beginn (2.7a und 2.7c) und nach sechs Iterationen (2.7b und 2.7d) durch DARTEL. Es ist klar zu erkennen, dass die anfänglich noch recht diffusen und unscharfen Karten nach sechs Iterationen deutlich an schärfe und Genauigkeit gewonnen haben.	27
2.8	Klassifikationsproblem bei dem die Zugehörigkeit der grauen Punkte berechnet werden soll. Klasse eins und zwei sind auf die blauen und orangen Trainingspunkte verteilt. Die schwarz umrandeten Punkte stellen die Stützvektoren der SVM dar. Die SVM maximiert den minimalen Abstand zur Klassifikationsgeraden. Somit sind die schwarz umrandeten Punkte die Stützvektoren, die am dichtesten an der Klassifikationsgeraden liegen und bei denen der Abstand zur Klassifikationsgeraden maximiert wird.	31
2.9	Simulation einer SVM Klassifikation bei ansteigender Dimensionalität und fester Gruppengröße von $n = 10$. In 2.9a ist zu erkennen, dass die Accuracy für normalverteilte Daten mit zufälliger Zugehörigkeit, bei steigender Dimension und regulärer Leave-One-Out Kreuzvalidierung gegen 1 strebt (rote Kurve). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Leave-Pair-Out Kreuzvalidierung (schwarze Kurve), bei der trotz steigender Dimensionalität die Accuracy auf dem Zufallsniveau 0.5 bleibt. Ähnliches gilt für den MCC in 2.9b: für sehr hohe Dimensionen konvergiert eine Leave-One-Out CV gegen -1, während der MCC bei einer Leave-Pair-Out CV und steigender Dimensionalität wie gewünscht auf dem Zufallsniveau 0 bleibt. . .	35
2.10	Vorbereitung der Daten für die ICA	40
2.11	Histogramme entlang der beiden Dimensionen der geweißten Beispieldaten aus Abbildung 2.10	42
2.12	Drehung der geweißten Beispieldaten in Richtung maximaler Nicht-Gaußheit.	42

2.13	Beispieldaten aus Abbildung 2.10 mit eingezeichneten Basen aus PCA und ICA, in 2.13a auf den geweißten Daten und in 2.13b rücktransformiert auf die mittelwertbefreiten Originaldaten.	43
2.14	Repräsentation des ICA-Modells in Bezug auf rs-fMRI-Daten . . .	46
2.15	Iterationsschema der probabilistischen ICA entsprechend FSL-MELODIC [14].	47
2.16	Erweiterung der probabilistischen ICA für Gruppenanalysen	48
3.1	Übersicht über die Glattheitsberechnung in SOCK (Abb. aus [17]): (A) zeigt eine Darstellung einer Schicht bezüglich des Radius zur Berechnung der Glattheit. (B) zeigt die Kurven für jede Komponente, die oberste Kurve entspricht der “glattesten” und die unterste Kurve der “unglattesten” Komponente, dargestellt in (C). (D) beschreibt die Ergebniskurven nach der Klassifizierung, hier sind rote Kurven “glatte”, grüne “fast glatte” und blaue “nicht glatte” Komponenten.	55
3.2	Überlappmethoden aus SOCK [17], grün sind jeweils die Masken für Kanten, bzw. CSF, rot jeweils Beispielaktivierungen, deren Überlappung mit den grünen Masken getestet wird.	56
3.3	Klassifikationsbaum aus SOCK [17]	58
3.4	Beispielsignale von Atmung und Herzschlag während einer rs-fMRI-Aufnahme (Ausschnitt), aufgenommen durch einen Brustgurt und ein Pulsoxymeter.	60
3.5	Aliasing-Problem: ein kosinusförmiges Ausgangssignal (blau) wird mit einer Frequenz oberhalb der Nyquist-Rate abgetastet (vertikale graue Balken) und enkodiert somit die rote Kurve als Alias in das abgetastete Signal.	61
3.6	Beispiele für Atmung (A) und Herzschlag (C) und die entsprechende Atemvolumensfunktion (B) sowie Herzschlagratenfunktion (D) (RV,HR) [37]	64
3.7	Evaluation des erweiterten RETROICOR: hoch- (HTR) und standardaufgelöstes (STR) fMRI, mit (PNR) und ohne (RAW) Einsatz von RETROICOR.	67
3.8	Verhältniskurven $R_i(r)$ der Glattheit mit der entsprechenden Klasseneinteilung: grün entspricht “glatte”, gelb entspricht “fast glatte” und rot entspricht “nicht glatte”	70
3.9	Komponenten aus der Gruppen ICA des STR-PNR Datensatzes mit der jeweils höchsten Kanten- und CSF-Aktivität. Es ist deutlich zu erkennen, dass es sich um ebensolche Artefaktkomponenten handelt: starke Kantenaktivierungen für Komponente #31, sowie starke Überlappung von Komponente #33 mit der CSF (vgl. Abbildung 2.4c)	71

3.10	Durch SOCK getroffene Einteilung der Komponenten in “hohe Frequenz” (rot) und “niedrige Frequenz” Komponenten (blau) entsprechend des TFN-Maßes für die Einzelprobanden-ICA. Es ist zu erkennen, dass für HTR-PNR die ICs mit niedriger Nummer und hoher TFN wegfallen, ebensolche die mit physiologischem Rauschen assoziiert sind.	72
3.11	Falsch Negativ Komponente (#47) der Einzelprobanden ICA für den HTR-PNR Datensatz.	73
3.12	Glattheitskurven für drei falsch positive Komponenten (schwarz) der Einzelprobanden ICA für den HTR-PNR Datensatz.	74
3.13	Frequenzspektren über 0.08Hz für die gleichen drei falsch positiven Komponenten der Einzelprobanden ICA für den HTR-PNR Datensatz.	74
3.14	Unterschiede bzgl. der residuellen Korrelationskoeffizienten (CCs) für Roh- und PNR-Daten. Die Filterung zeigt, dass es signifikante Unterschiede bzgl. der mittleren Korrelation für STR- und HTR-Daten gibt. Bzgl. der maximalen Korrelation verbleibt ein signifikanter Unterschied für HTR-Daten. Die Verteilung aller Korrelationskoeffizienten zeigt deutlich stärkere Korrelationen mit den physiologischen Parametern für ungefilterte Daten.	76
3.15	Bewegungsparameter eines Beispielprobanten ohne (a, c) und mit (b, d) Einsatz des adaptierten RETROICOR-RVHR. 900 Volumen mit einer TR von 0.645s	77
4.1	Übersicht über die einzelnen durchgeführten Schritte	89
4.2	Ergebnisse aus der Geschlechtsklassifikation anhand von AAL Schwerpunkt und Mittelwert Konnektomen, jeweils mit und ohne Auslassung von Probanden mit starker Bewegung. Ein * bedeutet, dass dieses Ergebnis anhand der empirisch-kumulativen Verteilung mit entsprechender Bonferroni-Korrektur ein Signifikanzniveau von p kleiner als 0.05 aufweist.	90
4.3	Top Verbindungen des SVM Normalen-Vektors der 10mm Sphären Klassifikation. Rote Verbindungen sind in weiblicher, blaue in männlicher Richtung gewichtet.	92
4.4	Ablaufdiagramm für die Berechnungen bzgl. der Unterscheidung von Augen auf vs. Augen zu, die dargestellten Korrelationsmatrizen stehen stellvertretend für die entsprechenden Konnektome.	95
4.5	Augen auf versus Augen zu, Klassifikation auf globalen Konnektomen.	96
4.6	Augen auf ^(blau) versus Augen zu ^(rot) , stärkste Kanten (top 40%) des SVM Normalen Vektors.	97
4.7	Augen auf versus Augen zu, Klassifikation auf lokalen Konnektomen.	98

Abbildungsverzeichnis

4.8	Positiv signifikante Regionen für lokale Klassifikation, Calcarine R(gelb), Cuneus L(magenta), occipital mid. L(grün), occipital mid. R(cyan), occipital inf. R(blau), parietal sup. R(rot)	99
4.9	Übersicht über die Berechnungen zur Validierung der Altersregression	104
4.10	Übersicht über Zufallspunkte: 30 oder mehr Probanden erlauben eine signifikante Altersvorhersage. Hier zu sehen sind die mittleren Kreuzvalidierungsergebnisse (CV) mit Standardabweichung (SD) der zufälligen Punkte, sowie Erwartungswert (E) und 95% Intervall aus den Zufallspermutationen.	105
4.11	Übersicht aller Parzellierungsansätze: Hier zu sehen sind die mittleren Kreuzvalidierungsergebnisse (CV), entsprechend farblich kodiert, mit Erwartungswert (E) und dem 95% Intervall.	106
4.12	Stärkste Verbindungen aus dem SVR Normalenvektor. Rote Verbindungen werden schwächer, blaue Verbindungen werden stärker mit dem Alterungsprozess. Die roten Kugeln entsprechen dem Schwerpunkt einer Region, sie sind entsprechend der Größe der Region und der damit verbundenen Anzahl von gemittelten Voxeln skaliert. . .	106
4.13	Die im Rahmen dieser Arbeit entstandene Klassifikations-Toolbox. Aus funktionellen MR-Daten können funktionelle Konnektome erstellt und Support-Vector-Klassifikationen, sowie Regressionen mit entsprechenden Permutations- und Bootstrap-Statistiken durchgeführt werden. Eine Publikation zur Bereitstellung für neurowissenschaftliche Forschungsinstitute befindet sich in Vorbereitung. . . .	108
5.1	Auflistung der 14 etablierten Resting-State Netzwerke nach Shirer et al. [157]	112
5.2	MPF (medialer präfrontaler Cortex) und PCC (posterior Gyrus cinguli), dargestellt in gelb/orange repräsentieren die Aktivierung innerhalb des DMNs, blau dargestellt der IPS (intraparietaler Sulcus) als Bsp. für ein Task-Positives Netzwerk (aus [68])	114
5.3	Antikorrelation des Default-Mode-Netzwerks im Rockland NKI Datensatz	115
5.4	Korrelation der TFMs von Smith et al. mit den extrahierten Gruppen TFMs. Zu erkennen sind die stärkeren Korrelationen mit Smith-TFM 2 und 4, die in jeder Altersgruppe vorhanden sind. Im Gegensatz dazu sind Korrelationen mit Smith-TFM 6, 12 und 18 hauptsächlich in Gruppe 3 und 4 zu finden. In Gruppe 1 gibt es starke Korrelationen mit Smith-TFM 1-6. Die Korrelationen in Gruppe 4 verteilen sich auf unterschiedliche Smith-TFMs. Die Gruppen 2 und 3 könnten als Übergang von 1 zu 4 gesehen werden.	120

5.5	Temporal Functional Mode 1 nach Smith et al. im Vergleich mit den entsprechenden Gruppen TFMs. Eine gute Korrespondenz mit allen Altersgruppen ist zu erkennen. Die Invarianz des Vorzeichens ist (auch in den folgenden Abbildungen) zu ignorieren. In Gruppe 3 fehlt augenscheinlich die Ausprägung entlang der motorischen Areale des Gyrus praecentralis und der SMA.	123
5.6	Temporal Functional Mode 2 nach Smith et al. im Vergleich mit den TFMs aus Gruppe 1 und 2. TFM 19 aus Gruppe 1 zeigt eine nahezu identische Ausbreitung der okzipitalen Areale. Die Ausprägungen des TFM 11 aus Gruppe 2 liegen hauptsächlich im Gyrus lingualis und der Insula.	124
5.7	Temporal Functional Mode 3 nach Smith et al. im Vergleich mit TFM 6 und 19 aus Gruppe 3 und TFM 16 aus Gruppe 2. Klar zu erkennen ist die Korrespondenz der sensorimotorischen Areale. Dieser Mode zeigt zeitlich mehrere Repräsentationen, da die räumlichen Repräsentationen in Gruppe 3 fast identisch ist.	125
5.8	Temporal Functional Mode 4 nach Smith et al. im Vergleich mit den entsprechenden Gruppen-TFMs. Hier liegen die Ausprägungen hauptsächlich in visuellen und exekutiven Arealen. Die hohe Dimensionalität des Zeitsignals wird hier verdeutlicht, da trotz korrespondierender räumlicher Überlappung, für jede Altersgruppe mehrere zeitlich unabhängige Komponenten gefunden werden.	126
5.9	Temporal Functional Mode 6 nach Smith et al. im Vergleich mit den entsprechenden Gruppen-TFMs. Antikorrelationen zwischen motorischen Arealen und auditiven bzw. medialen DMN Arealen werden in allen Altersgruppen mehr oder weniger gefunden.	127
5.10	Temporal Functional Modes junger Probanden des Rockland Samples im Vergleich mit den TFMs nach Smith et al., hier dargestellt der räumliche Korrelationskoeffizient der einzelnen TFM Karten entsprechend Abschnitt 5.2	131
5.11	Karten der ersten drei Temporal Functional Modes nach Smith et al. mit den entsprechenden TFMs junger Probanden des Rockland Samples. Es ist zu erkennen, dass die einzelnen Karten fast identisch sind und somit von einer fast exakten Reproduktion der Ergebnisse von Smith et al. ausgegangen werden kann.	132
5.12	Einseitiges Leistungsdichtespektrum der TFMs 13 (blau), 14 (grün) und 19 (rot) des Rockland Samples. Es ist zu erkennen, dass die Hauptaktivität, wie bei den Resting-State-Netzwerken, im Bereich von 0.01 bis 0.08 Hz liegt.	133

Abbildungsverzeichnis

5.13	Autokorrelationsfunktionen der Rockland TFMs 13, 14 und 19 für drei Beispielprobanden. Zur besseren Vergleichbarkeit in z-transformierter Form. Es ist ersichtlich, dass es periodische Signale innerhalb der TFMs gibt.	134
5.14	Zeitverläufe der originalen TFMs im Vergleich mit den Surrogatzeitverläufen aus einer Iteration des IAAFT-Algorithmus in gefilterter sowie ungefilterter Form. Es ist zu erkennen, dass sich die originalen TFMs in gefilterter, sowie ungefilterter Form, augenscheinlich in ihren Eigenschaften, nicht von den Surrogatdaten unterscheiden lassen. Weiterhin wird die Reduzierung der TFMs auf die Hauptfrequenzen durch die Filterung veranschaulicht.	135
5.15	Anzahl von Probanden der Stichprobe (max=36) bei denen die entsprechenden Einträge der Kuramoto-Matrix signifikante Synchronizitäten aufweisen.	136
6.1	Zusammenhang zwischen Alter und Bewegung: Jeder Proband entspricht einem Punkt, der Anstieg der Ausgleichsgeraden gibt Aufschluss über die Korrelation beider Maße.	147
6.2	MPSE Abschätzung für k (rot: mittleres MPSE aller Probanden, schwarz: MPSE räumlich und zeitlich zufallspemutierter Originaldaten, blau: MPSE zufallsgenerierter Daten)	150
6.3	MPSE Abschätzung für k (rot: mittleres MPSE aller Probanden, schwarz: MPSE räumlich und zeitlich zufallspemutierter Originaldaten, blau: MPSE zufallsgenerierter Daten)	151
6.4	Korrelation von Alter und MPSE in Abhängigkeit von k , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist zum Vergleich der Mittelwert aus jeweils 100 Zufallspemutationen. Es ist zu erkennen, dass es global zwar eine Antikorrelation von MPSE und Alter gibt, die echten Korrelationswerte (rote Kurven) jedoch nicht wesentlich von den blauen zufallspemutierten Werten abweichen.	152
6.5	Korrelation von Alter und Ω , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist das Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten aus 100 Zufallspemutationen, schwarz entspricht dem 95%-Intervall. Da in 6.5a die rote Linie weit außerhalb des 95%-Intervalls liegt, stellt dies eine signifikante Korrelation dar. Werden die Daten permutiert geht dieser Effekt verloren (6.5b), denn die rote Linie liegt innerhalb des 95%-Intervalls.	152

6.6	Korrelation von Bewegung und MPSE in Abhängigkeit von k , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist zum Vergleich der Mittelwert aus 100 Zufallspermutationen. Wenn auch allgemein eine Korrelation besteht, scheint diese nicht auf die Komplexität der Daten zurückzuführen zu sein.	155
6.7	Korrelation von Bewegung und Ω , rot ist der echte Korrelationskoeffizient und blau ist das Histogramm der Verteilung der Korrelationskoeffizienten aus 100 Zufallspermutationen, schwarz entspricht dem 95% Intervall. Ohne Permutation ist die Korrelation signifikant (6.7a und 6.7b), nach der Permutation (6.7c und 6.7d) ist dies nicht mehr der Fall.	155
6.8	Gegenüberstellung von gefensterten Komplexitätsmaßen (berechnet auf [A]) und gemittelten Bewegungsverläufen (MnP) für vier Beispielpromanden und zwei Fenstergrößen $w \in \{15, 19\}$. Für MPSE wurde $k = 14$ festgesetzt. Eine Korrespondenz von Bewegung und gefensterter Komplexität scheint plausibel.	157
6.9	Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von MPSE ($w = 15$, $k = 14$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung	158
6.10	Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von Ω ($w = 15$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung	159
6.11	Für zufallsgenerierte Daten (hier 5000 Dimensionen über 120 Zeitschritte) mit steigender Varianz bleibt die Ω -Entropie konstant während MPSE sich für jedes k monoton steigend verhält.	164
A.1	Hierarchischer Klassifikator aus FIX [142]	206
A.2	Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von MPSE ($w = 19$, $k = 14$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung	212
A.3	Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von Ω ($w = 19$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung	213

Tabellenverzeichnis

3.1	Anzahl der Unabhängigen Komponenten (n_{IC}) die durch die probabilistische ICA in FSL extrahiert wurden und in die SOCK-Klassen (+, ?, -) eingeteilt wurden.	68
-----	---	----

Tabellenverzeichnis

3.2	Leistungsfähigkeit der automatischen Artefaktklassifikation durch SOCK auf einer Einzelprobanden-ICA. Die Spalte <i>SOCK?</i> zeigt an ob die eine <i>SOCK?</i> -Komponente als Artefakt (-) oder als nicht-Artefakt (+) gewertet wurde.	69
4.1	Vorverarbeitungsstrategien in der Gegenüberstellung.	88
4.2	Top 10 Verbindungen des SVM Normalen-Vektors gewichtet in <i>weiblicher</i> Richtung.	91
4.3	Top 10 Verbindungen des SVM Normalen-Vektors gewichtet in <i>männlicher</i> Richtung.	91
4.4	Klassenzuweisungen	93
4.5	Signifikante Regionen der Klassifikation auf lokalen Konnektomen .	98
4.6	Top 5 Verbindungen des SVR Normalenvektors, die mit dem Alter <i>stärker</i> werden.	107
4.7	Top 5 Verbindungen des SVR Normalenvektors, die mit dem Alter <i>schwächer</i> werden.	107
6.1	Abkürzungsverzeichnis für Vorverarbeitungsstrategien	145
6.2	Auflistung der unterschiedlichen Vorverarbeitungsstrategien (Abkürzungen siehe Tab. 6.1)	145
6.3	Korrelationskoeffizienten von Alter und BOLD-Varianz nach Vorverarbeitung entsprechend Tabelle 6.2, Abkürzungen siehe Tabelle 6.1, Schattierungen entsprechen der jeweiligen Korrelation	161
6.4	Korrelationskoeffizienten der mittleren Bewegungen (MnP) und BOLD-Varianz nach Vorverarbeitung entspr. Tab. 6.2, Abkürzungen siehe Tabelle 6.1, Schattierungen entsprechen der jeweiligen Korrelation .	162
6.5	Korrelationskoeffizienten der maximalen Bewegungen (MnP) und BOLD-Varianz nach Vorverarbeitung entspr. Tab. 6.2, Abkürzungen siehe Tabelle 6.1, Schattierungen entsprechen der jeweiligen Korrelation	163
A.1	In FIX berechnete Merkmale zur Komponentenklassifikation	206

A

Appendix

A.1. Detailbeschreibung FIX

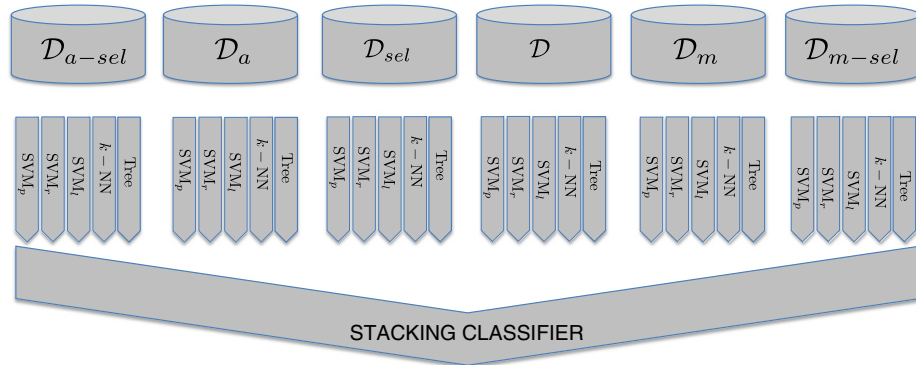
“FMRIB’s ICA-based X-noiseifier”¹² (FIX) ist ein gestackter Klassifikator, der auf unterschiedlichen Ebenen verschiedene Klassifikatoren benutzt, siehe Abbildung A.1. Der hierarchische Algorithmus hat in der Datenschicht unterschiedliche Teilmerkmale auf die in der nächsten Schicht diverse Klassifikationsalgorithmen angewendet werden. Insgesamt nutzt FIX 178 Merkmale pro Komponente die zur Klassifizierung herangezogen werden können, siehe Tabelle A.1. $\mathcal{D}$ Entspricht hier dem vollständigen Satz von 178 Merkmalen, $\mathcal{D}_{sel}$ sind die Merkmale die einen Feature-Selection-Prozess überstanden haben, $\mathcal{D}_a$ sind ausschließlich die zeitlichen Merkmale, $\mathcal{D}_m$ sind die räumlichen Merkmale, $\mathcal{D}_{a-sel}$ resp. $\mathcal{D}_{m-sel}$ sind die zeitlichen, resp. räumlichen Merkmale die aus einem entsprechenden Feature-Selection-Prozess hervorgehen. Jeder dieser (Teil-)Datensätze wird dann von fünf unterschiedlichen Klassifikatoren bewertet. Diese sind ein k -NN (k Nearest-Neighbor), eine SVM_r (Support Vektor Maschine mit RBF Kernel), SVM_p (SVM mit polynomiellen Kernel), SVM_l (SVM mit linearem Kernel) und ein Tree (Entscheidungsbaum). Die 30 (5×6) Ergebnisse dieser Klassifikatoren werden in Wahrscheinlichkeiten zwischen 0 und 1 ausgedrückt (0 bedeutet perfektes Artefakt und 1 perfektes Signal) und in einer Fusionsschicht von einem weiteren Klassifikator (e.g. Random Forrest) benutzt um eine Endbewertung der Komponente vorzunehmen.

¹Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB)

²FMRIB’s ICA-basierter Artefaktentferner

Tabelle A.1. In FIX berechnete Merkmale zur Komponentenklassifikation

Index	Beschreibung (Zeitmerkmale)	Index	Beschreibung (Ortsmerkmale)
1	Anzahl der Komponenten durch MELODIC geschätzt	47-55	Maße zu Clustergrößen und Verteilungen
2-3	Anpassung eines Autoregressiven Modells (AR)	56-61	Verhältnisse zwischen positiven und negativen Voxeln
4-5	Parameter und Residuen von AR(1)	62-65	Verhältnisse zwischen den Z-Karten und gemittelten funktionellen Karten
6-8	Parameter und Residuen von AR(2)	66-69	Einzelschichtstatistiken
9-10	Schiefe und Kurtose des Zeitsignals	70-73	Statistiken auf Schichtgruppen (z.B. gerade und ungerade Schichten)
11	Abstand des Mittelwerts zum Median des Zeitsignals	74-85	Überlappung und Korrelation mit GM, CSF und WM Masken
12-13	Entropiemaße	86-87	Glättemaße
14-19	Sprungeigenschaften des Zeitsignals	88-90	Schrankenfreie Clustereigenschaften
20-23	Das Verhältnis der Energie über und unterhalb einer Grenzfrequenz (0.1, 0.15, 0.2, 0.25Hz)	91-105	Kanteneigenschaften
24-30	Energie in den Frequenzbändern 0:0.01Hz, 0.01:0.025Hz, 0.025:0.05Hz, 0.05:0.1Hz, 0.1:0.15Hz, 0.15:0.2Hz und 0.2:0.25Hz	106-177	Sagittale Masken zu Aterien und Venen
31-38	Vergleich des Zeitsignals mit dem Null-Modell (Faltungen von weißem Rauschen mit der HRF)	178	Grad der Streifenbildung
30-44	Korrelation des Zeitsignals mit den Bewegungsparametern und deren Ableitungen		
45-46	mittlere Umkehrereigenschaften des Zeitsignals		

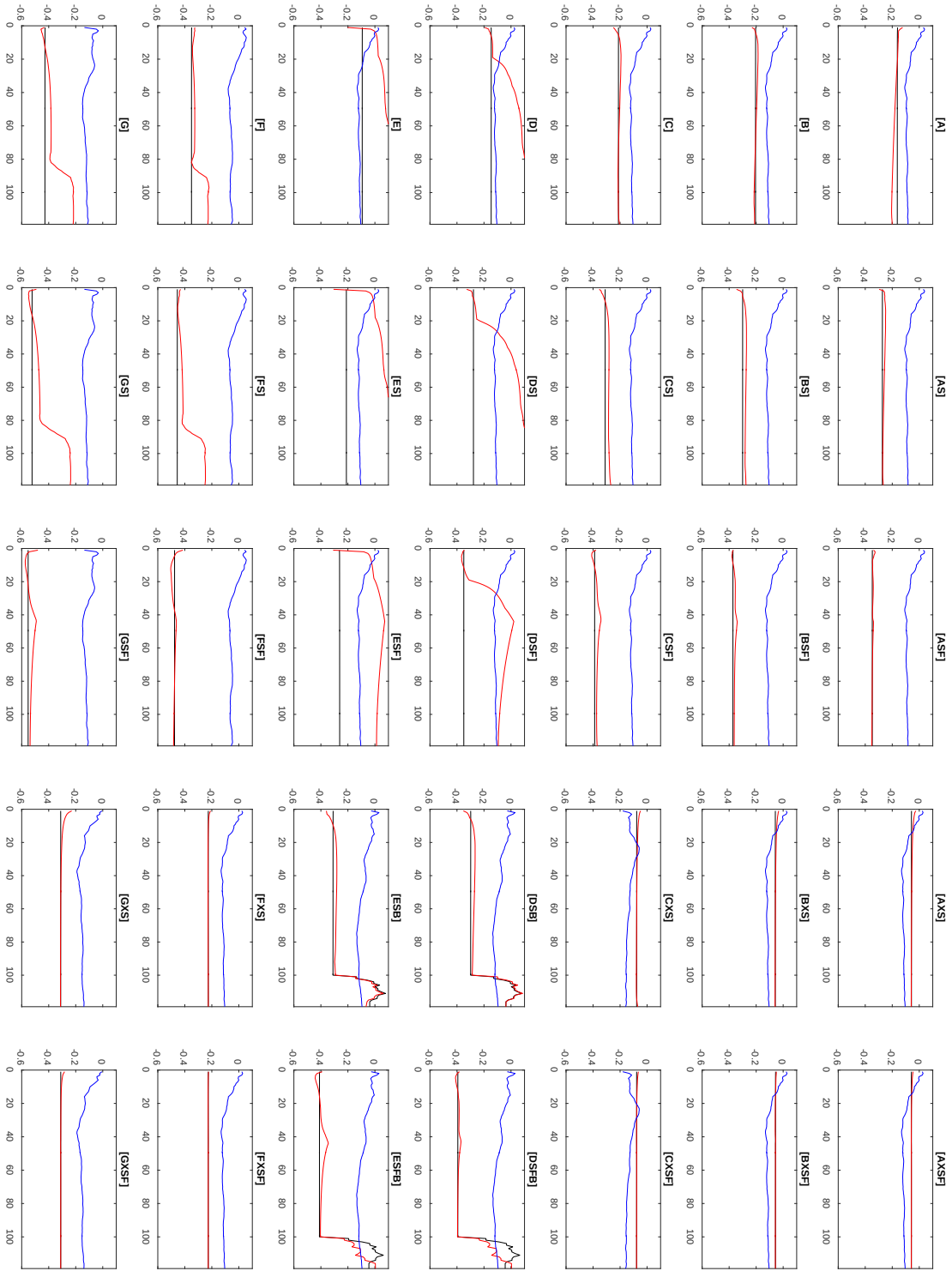
**Abbildung A.1.** Hierarchischer Klassifikator aus FIX [142]

A.1. Detailbeschreibung FIX

.

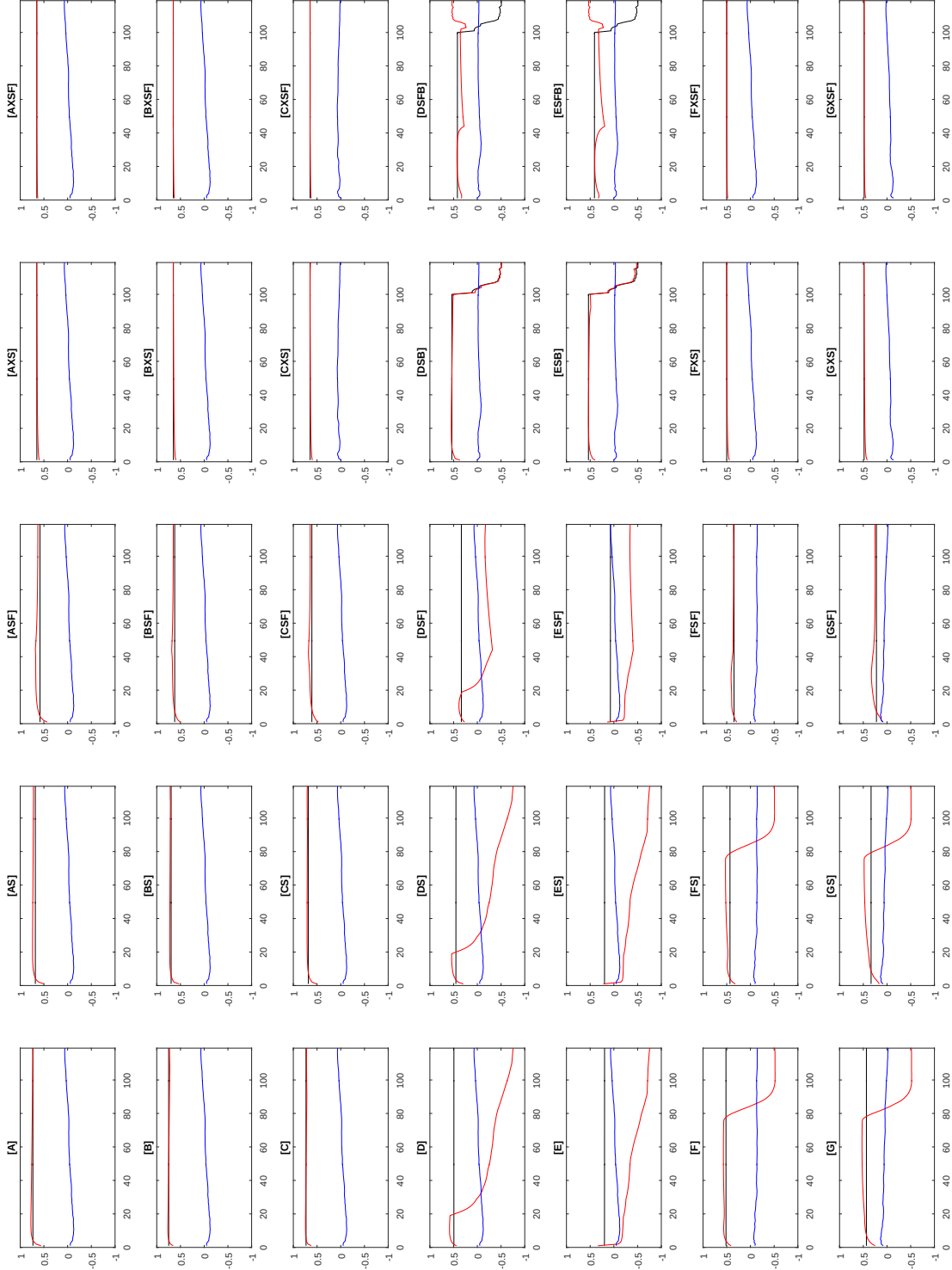
A.2. Komplexität

A.2. Komplexität

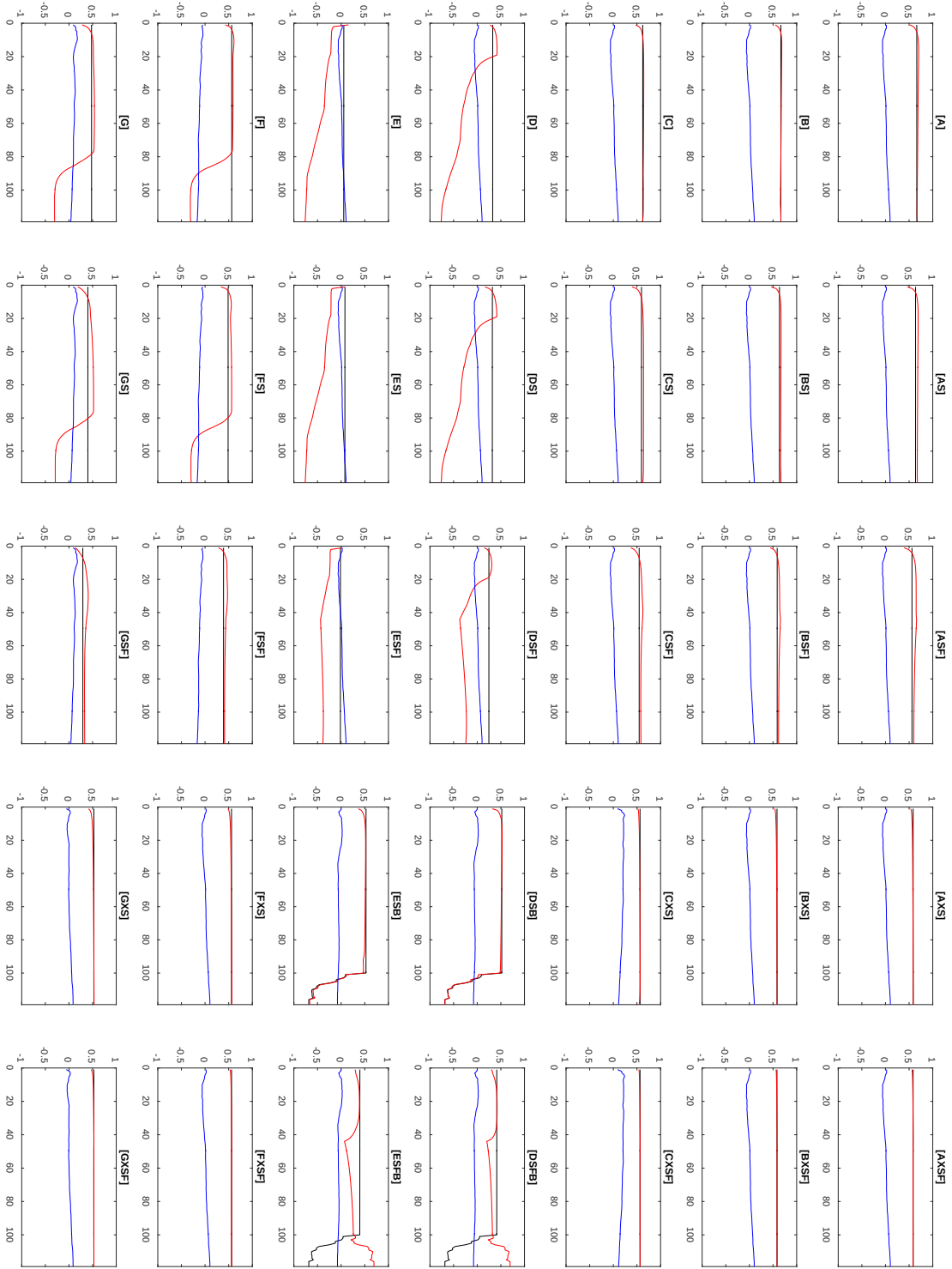


A. Appendix

Correlation of MPSE and mean motion (red) / black: MPSE rand. perm. & random data (blue)



A.2. Komplexität



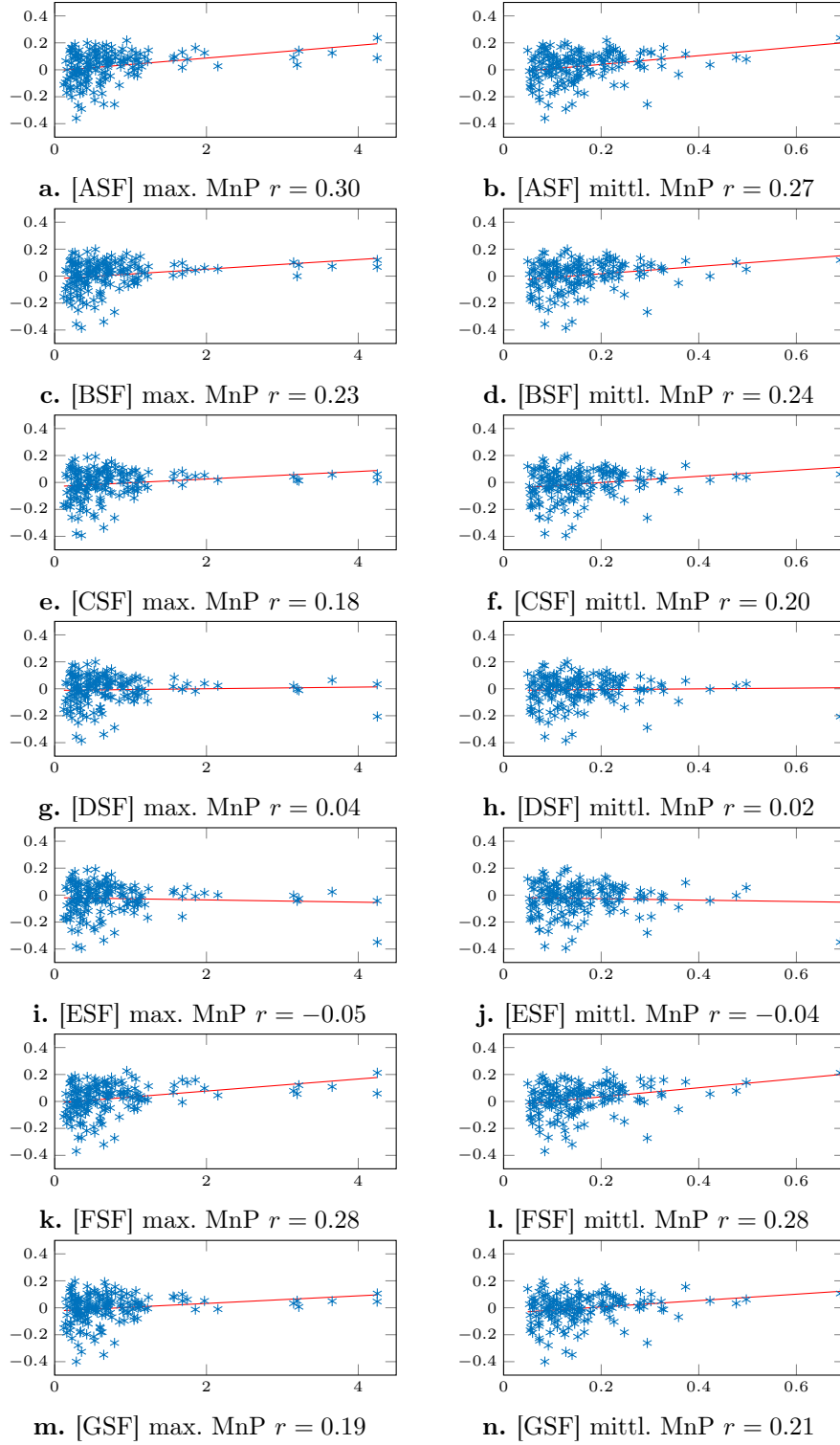


Abbildung A.2. Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von MP-SE ($w = 19$, $k = 14$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung

A.2. Komplexität

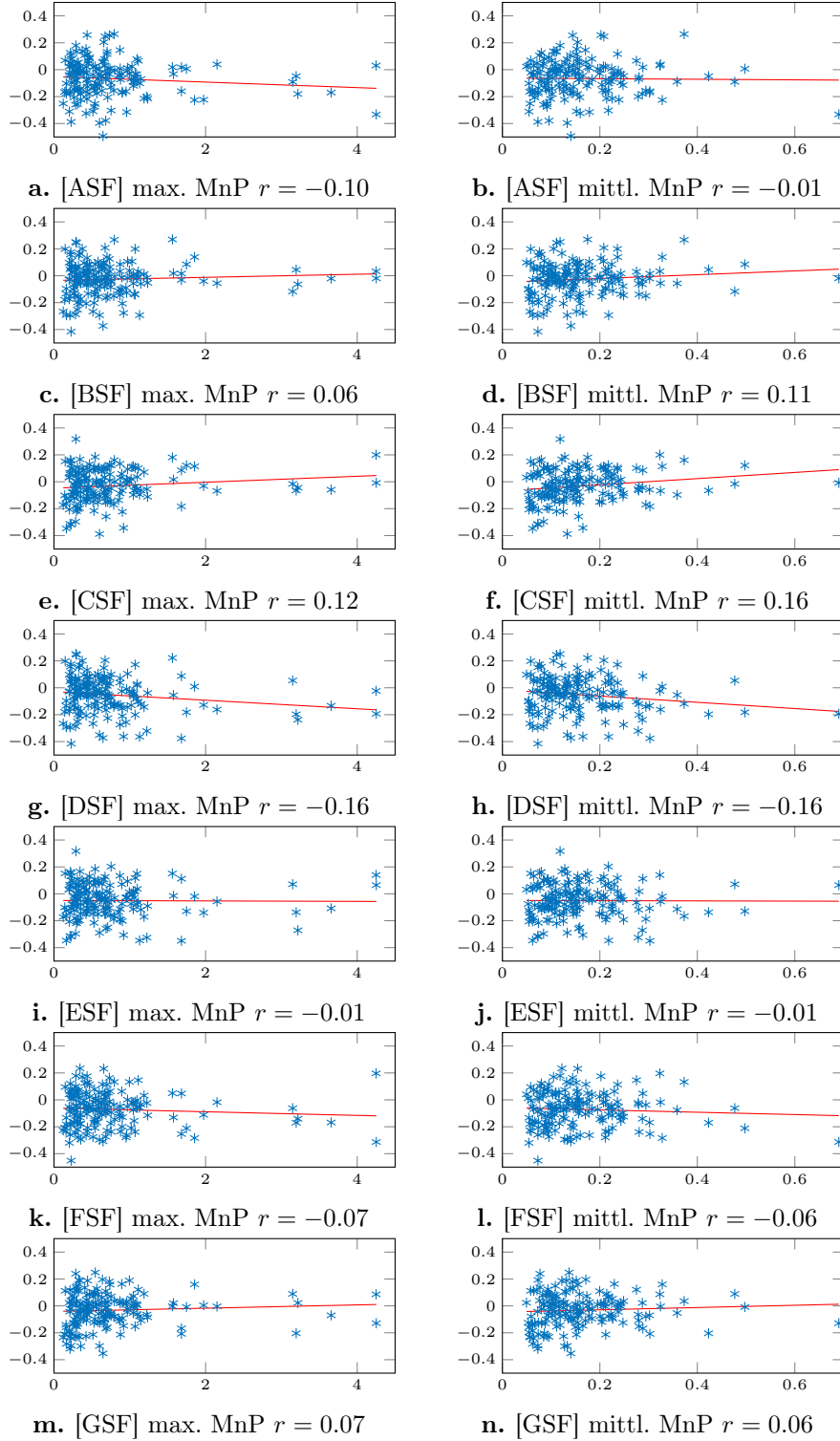


Abbildung A.3. Fishertransformierte Korrelationskoeffizienten von Ω ($w = 19$) und Bewegung in Abhängigkeit von mittl. und maximaler Bewegung

