

Fachhochschule München

Fachbereich Informatik

Diplomarbeit

Methoden zur Auswertung von Daten der funktionellen
Kernspintomographie

von

Max Berger

Dezember 1996

Fachhochschule München

Fachbereich Informatik

Diplomarbeit

Methoden zur Auswertung von Daten der funktionellen Kernspintomographie

von

Max Berger

Dezember 1996

Erstprüfer: Prof. Dr.-Ing. Peter Haberäcker Fachhochschule München
Zweitprüfer: Prof. Dr.-Ing. Wolfgang Abmayr Fachhochschule München
Betreuerin: Dr. rer. nat. Bernadette Lipinski
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Diese Arbeit entstand in der Kernspin-Arbeitsgruppe des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, Klinisches Institut, in München. Ich möchte allen Mitarbeitern dieser Arbeitsgruppe, besonders meiner Betreuerin, Frau Dr. Lipinski und der Leiterin der Arbeitsgruppe, Frau Dr. Auer für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. Haberäcker für die Betreuung und fachliche Unterstützung bei der Anfertigung der Diplomarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Cornelia Gehrig und Markus Kramer, die mir in entscheidenden Phasen der Diplomarbeit sehr geholfen haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Funktionelle Kernspintomographie	4
2.1	Grundlagen der Kernspinhänomens	4
2.2	Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie	4
2.3	Stimulation	7
2.4	Probleme bei der Auswertung der Aufnahmen	8
2.4.1	Bewegungsartefakte	8
2.4.2	Verzerrungen	10
3	Verfahren zur Segmentierung der aktivierten Areale	11
3.1	Modell des Signalverlaufs	11
3.2	Subtraktionsverfahren	11
3.3	Prozentbildung	12
3.4	t-Test	12
3.5	Kreuzkorrelation	13
3.5.1	Korrelationskoeffizient	13
3.5.2	Kreuzkorrelationskoeffizient	14
3.6	Spektralanalyse	15
3.7	Kohonen-Netz	16
4	Vorverarbeitung der Bilder	20
4.1	Unterdrücken des Hintergrundrauschens	20
4.2	Beseitigen des linearen Trends	20
4.3	Mittelwertfilterung im Bildbereich	20
4.4	Tiefpaßfilterung im Zeitbereich	20
4.5	Filtern im Zeitbereich mit wählbarem Filterkern	20
4.6	Unterdrücken von zu großen Änderungen	21
4.7	Bewegungskorrektur	21
5	Nachbearbeitung und Darstellung der Ergebnisse	22
5.1	Nachbarschaftsbeziehung	22
5.2	Darstellung des Ergebnisbildes	22
5.3	Graph des durchschnittlichen Zeitverlaufs	22
6	Das Programm fmri_exam	24
6.1	Eingabe des Protokolls	25

6.2	Einlesen der Bilder	26
6.3	Vorverarbeitung der Daten	26
6.4	Segmentierung	27
6.5	Darstellung der Ergebnisbilder	29
6.6	Festlegen der Region Of Interest	30
6.7	Abspeichern der Ergebnisse	31
7	Ergebnisse	34
7.1	Simulationsergebnisse	34
	Einfluß der Vorverarbeitung	39
7.2	Reale Daten	40
8	Zusammenfassung und Ausblick	49
	Literatur	50

1 Einleitung

Die Kernspintomographie ist ein Verfahren, das es gestattet, ohne Verletzung des Körpers und ohne Belastung durch radioaktive oder Röntgenstrahlung die Struktur beziehungsweise die Zusammensetzung von Geweben mit hoher Auflösung bildlich darzustellen.

Neuere Verfahren in der Kernspintomographie erlauben es, neben der Abbildung der anatomischen Verhältnisse, auch funktionelle Vorgänge zu erfassen. Bei dieser funktionellen Kernspintomographie werden die meßbaren Veränderungen zwischen dem Ruhezustand und einer Aktivierung, bei der dem Patienten äußere Reize dargeboten werden, für die Erstellung sogenannter Aktivierungsbilder verwendet. Damit wird es möglich, Bereiche im menschlichen Gehirn zu identifizieren, die bei bestimmten Reizen oder Aufgaben beteiligt sind.

Neben dem rein wissenschaftlichen Interesse an der Funktion und Organisation des menschlichen Gehirns liegt der besondere Wert dieses kernspintomographischen Verfahrens in der klinischen Diagnostik in der Erkennung funktionspezifischer Hirnareale bei Patienten. So lassen sich beispielsweise im Rahmen einer Tumorerkrankung des Zentralnervensystems die Randbereiche der tumorösen Neubildung klar von funktionsfähigem gehirneigenem Gewebe abgrenzen, so daß Ausmaß und Verfahren der notwendigen Gewebsentfernung bereits im Vorfeld von Operationen planbar ist.

Die Belastung durch die Kernspintomographie ist im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie gering. Das Verfahren der Kernspintomographie ist nicht invasiv, die Verabreichung von potentiell schädlichen Substanzen (etwa bestimmten Kontrastmittel) ist nicht nötig und insbesondere kommt es nicht zur Freisetzung von radioaktiver oder Röntgenstrahlung. Die Kernspintomographie ist daher ein sehr geeignetes Verfahren zur auch mehrmaligen Untersuchung von Patienten und gesunden Probanden.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit verschiedenen Ansätzen zur Auswertung und Darstellung der bei der funktionellen Kernspintomographie gewonnenen Daten. Neben bereits häufig eingesetzten statistischen Verfahren wurde auch der bisher in der funktionellen Kernspintomographie wenig erprobte Einsatz von neuronalen Netzen getestet.

Dazu wurde ein Programm geschrieben, das verschiedene Ansätze bei der Erkennung von aktivierten Hirnregionen anwendet und den Vergleich dieser Verfahren erlaubt. Es ist außerdem möglich, die Auswirkungen verschiedener Vor- und Nachverarbeitungsschritte auf das Ergebnis der Verfahren zu testen.

Im Routineeinsatz ermöglicht das Programm dem Anwender, funktionspezifische Hirnareale zu segmentieren und Schichtbildern zu überlagern, die die anatomischen Details mit hoher Auflösung wiedergeben. Die aktivierten Gehirnregionen können dann in ihrer räumlichen Ausdehnung und der Stärke der Aktivierung quantifiziert werden.

2 Funktionelle Kernspintomographie

2.1 Grundlagen der Kernspinphänomens

In der Kernspintomographie nutzt man den Effekt des Kernspins zur Erzeugung von Schnittbildern des menschlichen Körpers aus.

Der Kernspin I hat eine Richtung und weist einen Eigendrehimpuls auf. Da der Kern eine positive Ladung besitzt, entsteht so ein magnetisches Moment μ , das folgendermaßen bestimmt ist:

$$\mu = \gamma I$$

γ bezeichnet das gyromagnetische Verhältnis, das die Frequenz bei einer bestimmten Magnetfeldstärke angibt und spezifisch für den Kern ist.

Ohne äußeres Magnetfeld sind die Ausrichtungen der Spins statistisch in alle Raumrichtungen gleichverteilt. Wenn ein äußeres Magnetfeld angelegt wird, richten sich die Spins in zwei Richtungen aus: parallel und antiparallel zum angelegten Feld B_0 .

Zwischen den beiden Zuständen besteht eine Energiedifferenz, wobei der antiparallele Zustand der höher energetische ist (h = Planck'sches Wirkungsquantum) :

$$\Delta E = \gamma(h/2\pi)B_0$$

Das Verhältnis der Anzahl der Kerne in den beiden Ausrichtungen ist durch die Boltzmannverteilung bestimmt, in die die Feldstärke B_0 und die Temperatur eingeht. Unter typischen Versuchsbedingungen ist die Zahl der Kerne in paralleler Ausrichtung leicht höher als in antiparalleler Richtung und es entsteht eine Magnetisierung M_0 in Richtung des angelegten Feldes. Neben der Drehung um die eigene Achse führen die Spins noch eine Kreiselbewegung mit einem festen Winkel aus, der ebenfalls durch B_0 bestimmt ist. Das gesamte System befindet sich in einem thermischen Gleichgewicht.

Wird dem System durch kurzzeitiges Anlegen eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes Energie zugeführt, wird das thermische Gleichgewicht gestört, wenn die zugeführte Energie genau der Energiedifferenz zwischen dem parallelen und dem antiparallelen Zustand entspricht. Die eingestrahlte Frequenz muß dazu genau der sogenannten Resonanzfrequenz (Lamorfrequenz ω_0) entsprechen, mit der die Spins ihre Kreiselbewegung durchführen:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Nach der Beendigung des eingestrahlten Signals kehren die Spins in ihren Gleichgewichtszustand zurück (Relaxation). Dieser Prozeß ist durch eine Änderung der Magnetisierung in Richtung der Ausgangsmagnetisierung gekennzeichnet und wird von außen gemessen.

Durch räumliche und zeitliche Veränderung des Magnetfeldes und geeignete Pulseinstrahlung kann das Ergebnis dieser Messung räumlich zugeordnet werden.

2.2 Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie

Bei neuronaler Aktivität in einer Hirnregion nimmt der Sauerstoffbedarf in diesem Gebiet zu. Dies führt zu einem lokalen Anstieg sowohl des Blutvolumens in dieser Region, wie auch der Flußgeschwindigkeit

in den feinen Gefäßen, die diese Region mit Blut versorgen. Durch diesen Anstieg wird der Bedarf an Oxyhämoglobin, dem Träger des Sauerstoffs im Blut, überkompensiert. Das nicht verbrauchte Überangebot an Sauerstoff wird durch die Venen in den Kreislauf zurückgeführt, was zu einer Veränderung des Verhältnisses von Oxyhämoglobin zu Deoxyhämoglobin in den Venen führt [5]. Das maximale Verhältnis von Oxy- zu Deoxyhämoglobin wird etwa 6 Sekunden nach Beginn der neuronalen Aktivität erreicht. Der Mechanismus dieser Regelung ist in seinen Einzelheiten nicht bekannt.

Oxygeniertes Hämoglobin unterscheidet sich in seinen magnetischen Eigenschaften von nicht oxygeniertem Hämoglobin: Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, schwächt also das Magnetfeld, während das paramagnetische Deoxyhämoglobin das Magnetfeld verstärkt. Die lokale Magnetfeldänderung in Regionen mit verändertem Verhältnis von Oxy- zu Deoxyhämoglobin führt bei bestimmten Aufnahmeverfahren zu einer Veränderung des gemessenen Signals (BOLD-Kontrast, „blood oxygenation level dependent“) [7].

Neben anderen Verfahren der funktionellen Kernspintomographie (fMRI, „functional Magnetic Resonance Imaging“), kann man diesen BOLD-Effekt nützen, um Gehirnaktivität sichtbar zu machen.

In den in dieser Arbeit verwendeten funktionellen Kernspinaufnahmen wurden im allgemeinen während der Aktivierung mit einer Abtastzeit von drei Sekunden mehrere Schnittebenen mit einer Auflösung von 3 mm x 3 mm in der Bildebene und 5 mm Schichtdicke gleichzeitig aufgenommen. Abbildung 1 zeigt die Schichtführung und die einzelnen Schichten.

Dabei wurde zunächst 30 Sekunden lang das Gehirn in Ruhe aufgenommen, dann wurde die Versuchsperson weitere 30 Sekunden stimuliert. Dieser Wechsel von Ruhe- und Aktivierungsperioden wiederholte sich drei- bis fünfmal. Durch Vergleich der Signalhöhe zwischen den einzelnen Phasen wurden anschließend die Bereiche des Gehirns gefunden, die einen BOLD-Effekt aufweisen.

Die lange Dauer der einzelnen Perioden und die mehrmalige Wiederholung der Stimulation ist deshalb notwendig, weil der BOLD-Effekt nur etwa 2–4% des Signals ausmacht und die Aufnahmen durch Rauschen überlagert sind, das ebenfalls ca. 1–2% der Signalhöhe beträgt.

Das Ergebnis der Auswertung ist ein Schnittbild, in dem die Gehirnareale eingezeichnet sind, die durch die Stimulation aktiviert wurden und ein Graph der den Verlauf der Meßwerte in diesen Regionen über der Zeit angibt.

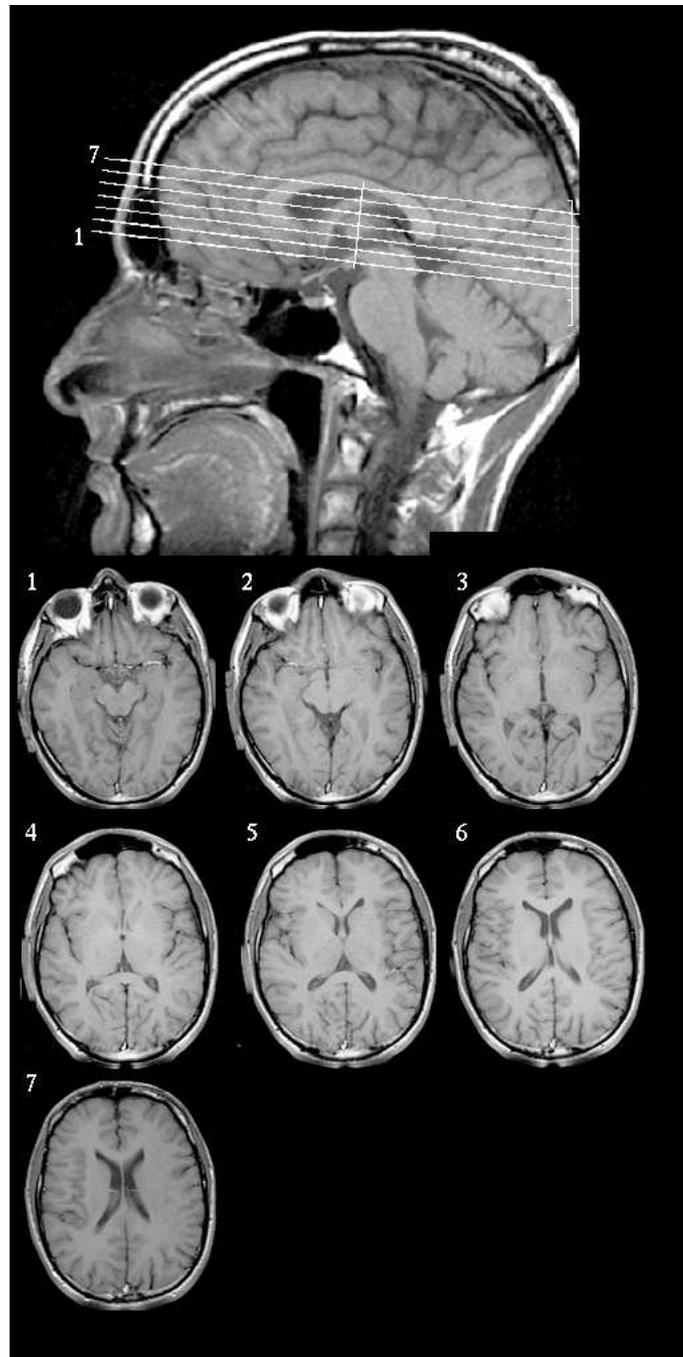


Abb. 1: Oben: Sagittale Aufnahme des Gehirns, die Schichtführung ist weiß eingezeichnet. Darunter sind die einzelnen Schichten abgebildet.

2.3 Stimulation

Die Aufgaben, die während der funktionellen Kernspinaufnahme an die Versuchsperson gestellt werden, sind zum Beispiel:

motorische Aufgaben: Öffnen und Schließen der Hand

Alternierende Fingerbewegung

Kreise auf ein Blatt Papier malen

sprachliche Aufgaben: Verben generieren: Der Proband bekommt ein Substantiv gesagt und muß im Kopf dazu passende Verben bilden

Wortassoziationen: Freie Assoziation zu vorgegebenen Buchstaben

Ein Sprichwort wird auf einem Bildschirm eingeblendet, die Versuchsperson muß den Sinn des Sprichworts erklären

Die Versuchsperson soll einen inneren Dialog mit zwei gedachten Gesprächspartnern führen

sensible Stimulation: Ein Handnerv wird elektrisch gereizt

visuelle Stimulation: Dem Probanden wird ein Videofilm gezeigt, oder im einfachsten Fall ein schnell invertierendes Schachbrett

akustische Stimulation: Dem Probanden wird Musik vorgespielt

Für sprachliche, akustische und visuelle Stimulationen trägt der Proband Kopfhörer und eine Datenbrille oder hat über Spiegel Blickkontakt zu einem Bildschirm oder einer Lichtquelle.

Neben einfachen sensorischen Reizen werden zunehmend komplexere, zum Beispiel kognitive Reize eingesetzt. Bei der Analyse ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese Aufgaben während einer Kernspinaufnahme durchgeführt werden müssen, also während der Proband in einer sehr engen und sehr lauten Röhre liegt.

Häufig können spezifische Hirnfunktionen oft erst durch Vergleich zweier sehr ähnlichen Stimulationen nachgewiesen werden, die sich möglichst nur in den zu untersuchenden Aufgaben unterscheiden. Ein weiteres Problem stellt die neuronale Aktivität in den Ruhephasen dar. Gerade bei den oben angeführten sprachlichen Aufgaben ist es dem Probanden schwer möglich, sich in den Ruheperioden nicht mehr auf die Aufgabe zu konzentrieren. Hier kann die Messung eventuell nur aus einer Ruhephase und einer anschließenden Stimulation bestehen. Gegebenenfalls ist es auch möglich, daß sich die Versuchsperson abwechselnd auf zwei verschiedene Aufgaben konzentriert und den Wechsel durch eine Rückmeldung anzeigt. Der zeitliche Ablauf muß dann später bei der Auswertung der Daten berücksichtigt werden.

Abbildung 2 zeigt die aktivierten Hirnareale bei verschiedenen Stimulationen. Oben links mußte der Proband während der Aktivierungsperiode möglichst schnell mit seinem Daumen abwechselnd jeden Finger berühren; Oben rechts wurde die linke Hand des Probanden elektrisch gereizt und dem Probanden unten links wurde während der Aktivierungsphase ein schnell invertierendes Schachbrett gezeigt.

Unten rechts wurde der Proband gebeten, sich seinen Lebenslauf bildlich vorzustellen und als „Kinofilm“ vor seinem inneren Auge ablaufen zu lassen. Wie gut ihm diese bildliche Vorstellung gelungen ist, zeigt

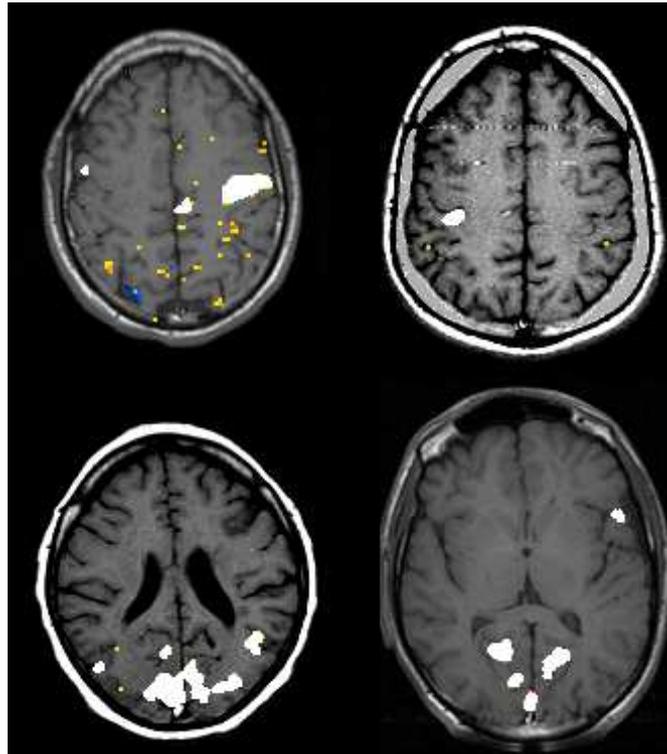


Abb. 2: Ergebnis der Auswertung: oben links: Bewegung der rechten Hand, oben rechts: elektrische Reizung der linken Hand, unten links: visuelle Stimulation mit Schachbrett, unten rechts: siehe Text (die Aufnahmen zeigen die Ansicht der Schnittebene von unten)

der Vergleich mit der Abbildung daneben. Ebenso wie bei dieser Aufnahme, bei der der Proband direkt visuell stimuliert wurde, zeigt sich eine deutliche Aktivierung im hinteren Bereich des Kopfes, in dem sich die Regionen der Großhirnrinde befinden, die für die Verarbeitung der visuellen Informationen zuständig sind (visueller Cortex). Die aktivierte Region im vorderen Bereich des Gehirns ist eine Sprachregion des Probanden.

Außer den hier aufgeführten Stimulationen, für die die zugehörigen Regionen im Gehirn bereits bekannt sind, sind zunehmend auch komplexere Aufgaben von Interesse, die allerdings an die Auswertungsmethoden höhere Anforderungen stellen.

2.4 Probleme bei der Auswertung der Aufnahmen

Neben der bereits angesprochenen geringen Signaländerung zwischen Aktivierungs- und Ruheperiode bei gleichzeitig hohem Rauschen gibt es noch weitere Probleme, die bei der Auswertung der funktionellen Verfahren auftreten, und die im Folgenden beschrieben werden.

2.4.1 Bewegungsartefakte

Die bedeutendsten Artefakte bei den fMRI-Aufnahmen entstehen durch Bewegung der Versuchsperson. Der Kopf des Probanden wird zwar meist mit einem Vakuumkissen fixiert, es bleibt aber immer noch

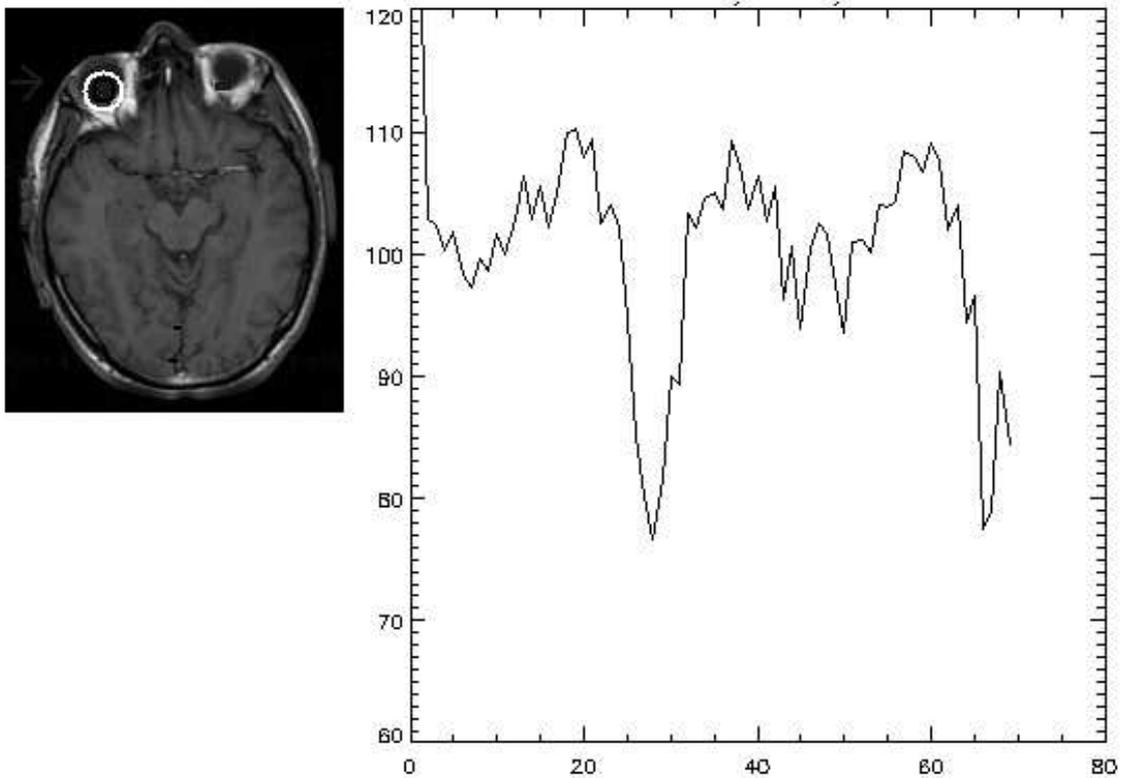


Abb. 3: Rechts ist der Zeitverlauf der eingekreisten Pixel im rechten Augapfel dargestellt. Eine derart große Signalveränderung von über 20% kann nur ein Bewegungsartefakt sein.

genügend Raum für leichte Kopfbewegungen. Bewegungen von wenigen Millimetern über einen Zeitraum von drei oder fünf Minuten werden von den Probanden auch nicht wahrgenommen. Schnelle Veränderungen in der Richtung der Schnittebene können leicht erkannt werden, wenn die zeitliche Abfolge der Aufnahmen als Film dargestellt wird, Kippen durch die Bildebene und Verschiebung entlang einer Achse, die senkrecht zu den Schnittebenen liegt, können aber mit dem Auge nicht festgestellt werden.

Besonders deutlich treten die Bewegungsartefakte am Rand zwischen Gehirngewebe und Hintergrund auf. Ein Volumenelement, das zu Beginn der Messung nur zur Hälfte im Gewebe liegt, dann aber kurzzeitig vollständig im Bereich des Gehirngewebes liegt, erzeugt eine Signaländerung um 100%.

Eine zufällige Bewegung während der Meßdauer täuscht bei der Auswertung keinen BOLD-Effekt vor. Falls die Bewegung aber im Takt der Stimulation erfolgt, zum Beispiel durch unwillkürliches Mitbewegen während einer motorischen Aufgabe, sind die Bewegungsartefakte nicht von einer echten Aktivierung zu unterscheiden. Ganz grobe Artefakte können dadurch vermieden werden, daß Pixel, die eine Signaländerung von mehr als 10% aufweisen, als nicht aktiviert angesehen werden, da bisherige Untersuchungen und theoretische Erwägungen eine derart hohe Änderung des Signals nur durch den BOLD-Effekt ausschließen. Bewegung im Takt der Stimulation, die kleinere Auswirkungen hat wird als Aktivierung fehlklassifiziert und kann nur durch das anatomische Vorwissen des Betrachters erkannt werden. Abbildung 3 zeigt den Zeitverlauf der Signalintensität bei einem Probanden, der an der Höhe der Änderung und an der Lokalisation als Bewegungsartefakt erkannt werden kann.

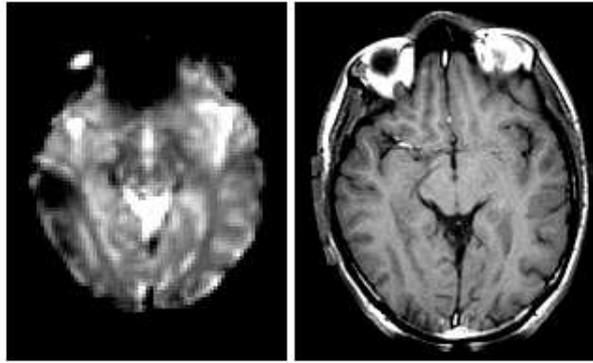


Abb. 4: Verzerrungen der funktionellen Aufnahmen (links) gegenüber der anatomischen Aufnahme

Neben den Artefakten, die durch Bewegung des Probanden entstehen, gibt es noch ähnliche Effekte, die durch Pulsation der Gehirnflüssigkeit sowie durch Bewegung großer Gefäße im Takt des Herzschlags entstehen.

2.4.2 Verzerrungen

Da bei der Aufnahme der anatomischen Bilder und der funktionellen Daten verschiedene Aufnahmemethoden zum Einsatz kommen, kommt es bei der Abbildung der Ergebnisse auf die anatomisch Schicht zu Abweichungen.

Das Aufnahmeverfahren für die funktionellen Aufnahmen (EPI, echo planar imaging) erzeugt in den Schichten, die unterhalb der Augen liegen deutliche Artefakte, die in den anatomischen Aufnahmen nicht auftreten. Diese Artefakte treten in den Bereichen als „schwarze Löcher“ auf, in denen starke Magnetfeldinhomogenitäten herrschen. Abbildung 4 zeigt solche Artefakte im Übergangsbereich zwischen Luft und Gewebe.

3 Verfahren zur Segmentierung der aktivierten Areale

Wie oben bereits beschrieben, werden bei der funktionellen Kernspintomographie über einen längeren Zeitraum hinweg fortlaufend Aufnahmen gemacht. So erhält man für jedes Volumenelement (Voxel), das von der Aufnahme erfaßt wird, eine fortlaufende Reihe von Signalintensitäten.

Die hier vorgestellten Verfahren arbeiten mit den Zeitreihen, die sich aus den Aufnahmen eines einzelnen Voxels ergeben. Das Ergebnis ist immer ein Wert der ein Maß für die Aktivierung des aufgenommenen Voxels liefert. Auf dieses Ergebnis wird dann ein Schwellwert angewendet und damit die Entscheidung „Aktiviert“/„Nicht aktiviert“ getroffen.

Die räumliche Zuordnung des Pixels zu einer Region findet bei der Nachbearbeitung der Bilder statt.

3.1 Modell des Signalverlaufs

Im Folgenden wird angenommen, daß sich das Signal mit folgenden Funktionen modellieren läßt:

- Bei nicht aktivierten Pixeln ist das Signal in der Ruheperiode und der Aktivierungsperiode konstant und wird lediglich vom Rauschen überlagert:

$$r_i = a_i = \bar{s} + R_i$$

- Bei aktivierten Pixeln verhält sich das Signal während der Ruheperiode genauso wie bei nicht aktivierten Pixeln,

$$r_i = \bar{s} + R_i$$

das Signal in der Aktivierungsperiode ist um den BOLD-Effekt angehoben:

$$a_i = \bar{s}(1 + b) + R_i$$

\bar{s} bezeichnet dabei das „wirkliche“ Signal, ohne Einfluß der Messung, r_i das gemessene Signal zum Zeitpunkt i in einer Ruhephase, a_i das gemessene Signal in einer Aktivierungsphase und R_i den Meßfehler. b bezeichnet den BOLD-Kontrast und liegt in der Größenordnung von etwa 2 – 4%.

Vom Rauschen R_i wird dabei angenommen, daß R normalverteilt mit unbekannter Standardabweichung ist (bei den in dieser Arbeit verwendeten Aufnahmen liegt die Standardabweichung bei etwa 1 – 2% des Signalwertes). Insbesondere wird angenommen, daß R_i unabhängig vom Zeitpunkt i ist.

Ein großer Teil des Rauschens resultiert allerdings aus der herzs Schlag- und atemfrequenzabhängigen Durchblutung des Gewebes, so daß die Normalverteilung und vor allem die Unabhängigkeit vom Zeitpunkt der Aufnahme eine stark idealisierte Annahme darstellt. Dazu kommen noch weitere unbekanntes und nicht stimulusabhängige Schwankungen der Durchblutung des wachen Gehirns.

3.2 Subtraktionsverfahren

Beim Subtraktionsverfahren wird die Summe der Bilder in den Aktivierungsphasen von der Summe der Bilder in den Ruhephasen subtrahiert. Dieses Verfahren benötigt sehr wenig Rechenzeit und eignet sich zum schnellen Betrachten der Bilder.

Der Nachteil dieser Methode ist, daß einzelne Ausreißer, die durch das überlagerte Rauschen entstehen, zu stark in das Ergebnis eingehen. Außerdem wird das Ergebnis vom absoluten Signalwert der Eingangsdaten bestimmt, der keine funktionelle Bedeutung hat.

3.3 Prozentbildung

Um das Ergebnis vom absoluten Signalwert unabhängig zu machen, wird das Ergebnis des Subtraktionsverfahrens durch den mittleren Signalwert der Ruheperioden geteilt und in Prozentpunkten angegeben. Damit läßt sich auch eine recht anschauliche Quantifizierung der BOLD-Antwort angeben.

Die Prozentbildung ist allerdings ebenso wie die Subtraktion sehr anfällig gegenüber einzelnen Ausreißern. Zudem wird das Bild stark verfälscht von langsamen Bewegungen des Probanden. Besonders deutlich werden diese Bewegungsartefakte bei den Pixeln im Randbereich, die zum Teil im Hintergrund liegen. Bei geringen Änderungen der Kopflage ändert sich die Signalintensität hier um ein Vielfaches.

Langfristigen Änderungen werden bei der Berechnung kompensiert, indem die Prozentwerte immer nur für einen relativ kurzen Zeitraum berechnet werden. Der Durchschnitt jeder Aktivierungsperiode wird immer nur mit dem Durchschnitt der beiden benachbarten Ruheperioden verglichen. Die daraus ermittelten Teilergebnisse werden wiederum gemittelt.

Kurzfristige Änderungen, etwa plötzliche Änderung der Kopflage werden dadurch allerdings nicht ausgeglichen.

3.4 t-Test

Bei der Anwendung des t-Tests wird vorausgesetzt, daß das überlagerte Rauschen unabhängig und normalverteilt ist (Kap. 3.1).

Die Aufnahmen in der Aktivierungs- und Ruhephase werden als Stichprobenmengen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten mit gleicher Standardabweichung und unterschiedlichen Mittelwerten betrachtet. Die beiden Stichprobenmengen haben den Umfang N_A beziehungsweise N_R und die Mittelwerte \bar{a} und \bar{r} . Um die Nullhypothese „die Mittelwerte der beiden Grundgesamtheiten sind gleich“ zu widerlegen, wird der Zweistichproben-t-Test durchgeführt [9].

Dazu wird zunächst

$$T = \frac{\bar{a} - \bar{r}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_A} (a_i - \bar{a})^2 + \sum_{i=1}^{N_R} (r_i - \bar{r})^2}{N_A + N_R - 2} \left(\frac{1}{N_A} + \frac{1}{N_R} \right)}}$$

berechnet.

Dieser T-Wert ist t-verteilt mit $N_A + N_R - 2$ Freiheitsgraden. Das Signifikanzniveau $P(T \geq p\%)$ dieses Wertes ergibt sich aus der Dichte der t-Verteilung mit $n = N_A + N_R - 2$ Freiheitsgraden [8]:

$$P(T \geq p\%) = \frac{\Gamma(\frac{n+1}{2})}{\sqrt{\pi n} \Gamma(\frac{n}{2})} \left(1 + \frac{T^2}{n} \right)^{-\frac{n+1}{2}} 100\%$$

Für die Anwendung des t-Tests zur Trennung von aktivierten und nicht Pixeln wird ebenso wie bei der Prozentbildung versucht, langfristige Änderungen des Signalverlaufs zu kompensieren. Hier werden die einzelnen Aktivierungsperioden gegen ihre benachbarten Ruheperioden getestet. Ein Pixel gilt dann als

aktiviert, wenn eine bestimmte Anzahl der T-Werte einen Schwellwert überschreiten. Als Standardverfahren dafür hat sich der „split t-Test“ durchgesetzt [4]. Durch diese Form der Berechnung wird auch ausgeglichen, daß nicht alle Stimulationsperioden eine gleich gute Aktivierung in den Gehirnregionen hervorrufen, weil zum Beispiel die Aufmerksamkeit des Probanden nach einiger Zeit nachläßt.

3.5 Kreuzkorrelation

3.5.1 Korrelationskoeffizient

Eine Zeitreihe von Meßwerten $\{m_i\}$ ist mit einer Referenzfunktion $\{r_i\}$ linear korreliert, wenn sich die Meßwerte in der Form

$$\begin{aligned} m_i - \bar{m} &= b(r_i - \bar{r}) \\ r_i - \bar{r} &= \frac{1}{b}(m_i - \bar{m}) \end{aligned}$$

darstellen lassen (\bar{m} und \bar{r} sind die Mittelwerte). Falls die Meßwerte verrauscht sind, ist der lineare Zusammenhang mit einem Fehler d_i behaftet:

$$\begin{aligned} m_i - \bar{m} &= b_{mr}(r_i - \bar{r}) + d_{m,i} \\ r_i - \bar{r} &= b_{rm}(m_i - \bar{m}) + d_{r,i} \end{aligned}$$

Um die Regressionskoeffizienten b so zu bestimmen, daß die Fehlerquadratsummen $\sum d_i^2$ minimal werden, setzt man die partielle Ableitungen $\frac{\partial \sum d_i^2}{\partial b} = 0$.

$$\begin{aligned} \sum d_{m,i}^2 &= \left[\sum (m_i - \bar{m}) - b_{mr} \sum (r_i - \bar{r}) \right]^2 \\ &= \sum (m_i - \bar{m})^2 - 2 \sum (m_i - \bar{m}) b_{mr} (r_i - \bar{r}) + 2 b_{mr}^2 \sum (r_i - \bar{r})^2 \\ \frac{\partial \sum d_{m,i}^2}{\partial b_{mr}} &= \sum 2(m_i - \bar{m})(r_i - \bar{r}) + \sum 2b_{mr}(r_i - \bar{r})^2 = 0 \\ b_{mr} &= \frac{\sum (m_i - \bar{m})(r_i - \bar{r})}{\sum (r_i - \bar{r})^2} \end{aligned}$$

Die Summen gehen jeweils von $i = 1$ bis $i = N$, mit N =Anzahl der Meßwerte.

Analog dazu erhält man den Regressionskoeffizienten b_{rm} mit:

$$b_{rm} = \frac{\sum (m_i - \bar{m})(r_i - \bar{r})}{\sum (m_i - \bar{m})^2}$$

Um ein Maß für die lineare Abhängigkeit zu schaffen, das von den Dimensionen der beiden Zeitreihen unabhängig ist, werden die Regressionskoeffizienten mit dem Quotienten der Standardabweichungen der beiden Zeitreihen multipliziert und man erhält den Korrelationskoeffizienten R .

$$\begin{aligned} R = R_{mr} = R_{rm} &= b_{mr} \frac{s_r}{s_m} = b_{rm} \frac{s_m}{s_r} \\ &= \frac{\sum (m_i - \bar{m})(r_i - \bar{r})}{\sqrt{\sum (r_i - \bar{r})^2 \sum (m_i - \bar{m})^2}} \end{aligned}$$

Das Produkt der beiden Regressionskoeffizienten heißt Bestimmtheitsmaß B .

$$B = b_{mr} b_{rm} = R^2 = \frac{(\sum (m_i - \bar{m})(r_i - \bar{r}))^2}{\sum (r_i - \bar{r})^2 \sum (m_i - \bar{m})^2}$$

B gibt den Anteil der Varianz der Meßwerte an, die durch den Einfluß der Referenzfunktion erklärt werden können.

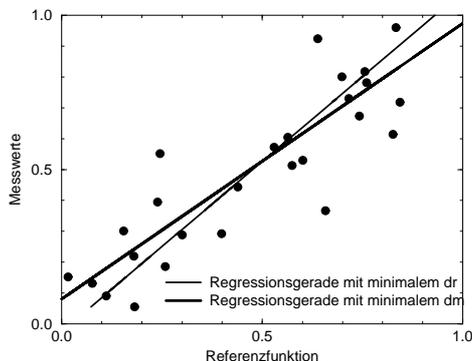


Abb. 5: Meßwerte und Referenzfunktion, die durch zwei Regressionsgeraden angenähert werden. Der Korrelationskoeffizient der beiden Funktionen ist 0.9.

Abbildung 5 zeigt zwei Zeitreihen, die durch die beiden Regressionsgeraden angenähert werden. Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Winkel zwischen den beiden Regressionsgeraden, bei $|R| = 1$ fallen die beiden Geraden zusammen, bei $R = 0$ stehen die Geraden senkrecht aufeinander.

3.5.2 Kreuzkorrelationskoeffizient

Falls die Zeitreihe der Meßwerte der Referenzfunktion mit einiger Verzögerung folgt, wird der Kreuzkorrelationskoeffizient $R(t)$ verwendet. Er gibt die Korrelation der Meßwerte mit einer um t Abtastperioden verschobenen Referenzfunktion an. Da die Referenzfunktion nicht aus Meßwerten besteht, sondern ein künstliches Modell darstellt, gibt es auch Referenzwerte bei negativem t und bei $t > N$.

$$R(t) = \frac{\sum_{i=1}^N (m_i - \bar{m})(r_{i+t} - \bar{r})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (r_{i+t} - \bar{r})^2 \sum_{i=1}^N (m_i - \bar{m})^2}}$$

Bei der Auswertung der Bilder wird als Referenzfunktion der Verlauf der Stimulation zugrundegelegt. Das heißt, daß man wie auch bei den anderen Verfahren davon ausgeht, daß der BOLD-Kontrast einen rechteckigen Verlauf hat [1]. Abbildung 6 zeigt den Zeitverlauf in einem aktivierten Pixel und die Referenzfunktion. Der BOLD-Kontrast folgt der Stimulation mit etwa zwei Abtastperioden (6 Sekunden) Verzögerung. Als „aktiviert“ werden die Pixel bezeichnet, deren Kreuzkorrelationskoeffizient einen bestimmten Schwellwert, in der Regel 0.5, überschreitet.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Kreuzkorrelation ist die Suche nach funktionellen Zusammenhängen zwischen Regionen, die nicht durch Stimulation aktiviert werden [2]. Dazu wird als Referenzfunktion der Zeitverlauf eines Pixels genommen und die Korrelationskoeffizienten aller anderen Zeitkurven mit dieser Referenzfunktion berechnet. Pixel, die über einen Schwellwert hinaus mit der Referenzfunktion korreliert sind, könnten dann Hirnareale darstellen, die mit dem Referenzpixel in einem funktionellen Zusammenhang stehen. Um das Rauschen der Referenzfunktion zu verringern, wird dabei nicht ein Pixel, sondern der Durchschnitt einer größeren Region (z.B. 3x3-Umgebung) verwendet.

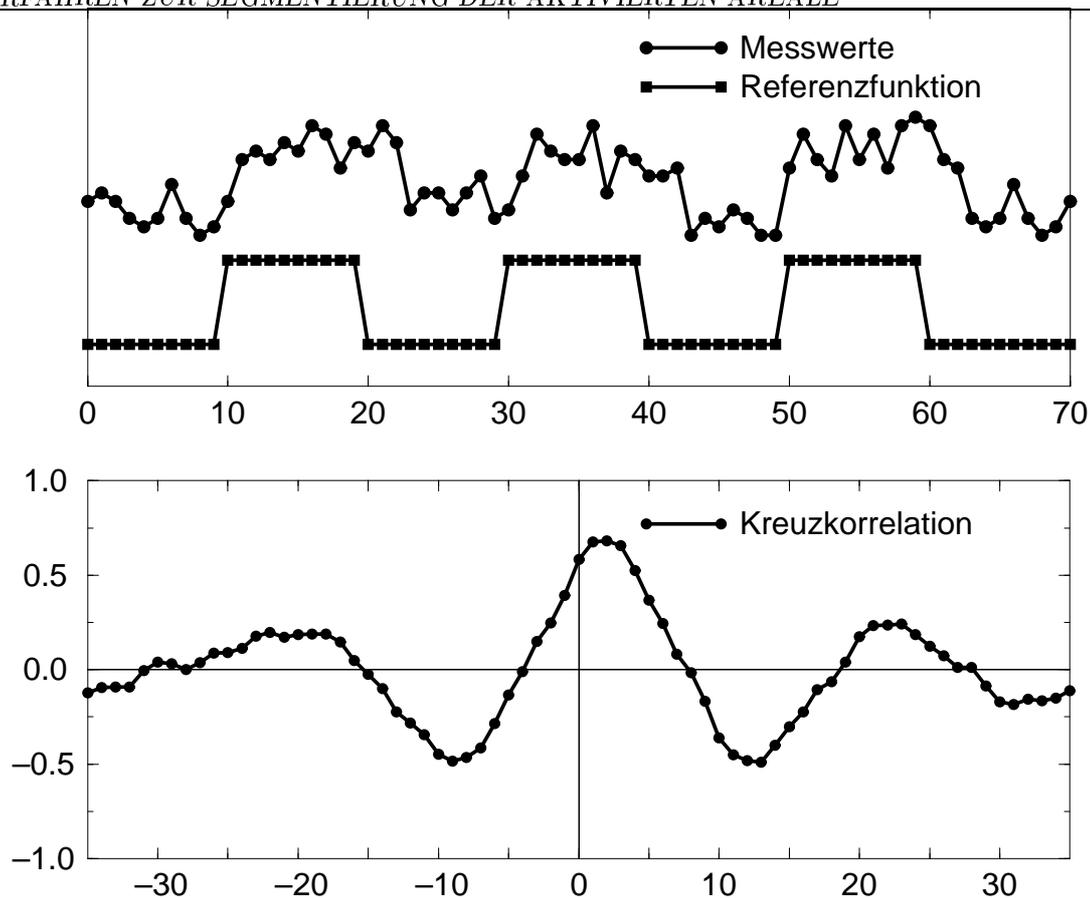


Abb. 6: Zeitverlauf eines Pixels und der Referenzfunktion. Unten sind die Kreuzkorrelationskoeffizienten über die Verschiebung aufgetragen, bei einer Verschiebung der Referenzfunktion um zwei Abtastperioden sind die beiden Zeitreihen maximal korreliert.

3.6 Spektralanalyse

Die Zeitreihe der Meßwerte $\{m_i\}$ läßt sich durch eine Summe von Sinus- und Cosinustermen interpolieren [3].

$$\begin{aligned}
 m_i &= a_0 + \sum_{p=1}^{N/2} \left[a_p \cos(i2\pi \frac{p}{N}) + b_p \sin(i2\pi \frac{p}{N}) \right] \\
 a_0 &= \overline{m} \\
 a_p &= \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N m_i \cos(p2\pi \frac{i}{N}) \\
 b_p &= \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N m_i \sin(p2\pi \frac{i}{N})
 \end{aligned}$$

Für die Unterscheidung von aktivierten und nicht aktivierten Bildpunkten ist der Mittelwert des Signals $a_0 = \overline{m}$ uninteressant. Entscheidend ist der Anteil der Frequenz, mit der stimuliert wurde im Vergleich zu den Frequenzanteilen, die durch das Rauschen entstanden sind. Der Begriff „Frequenz“ wird hier immer als „Perioden pro Meßzeitraum“ verwendet.

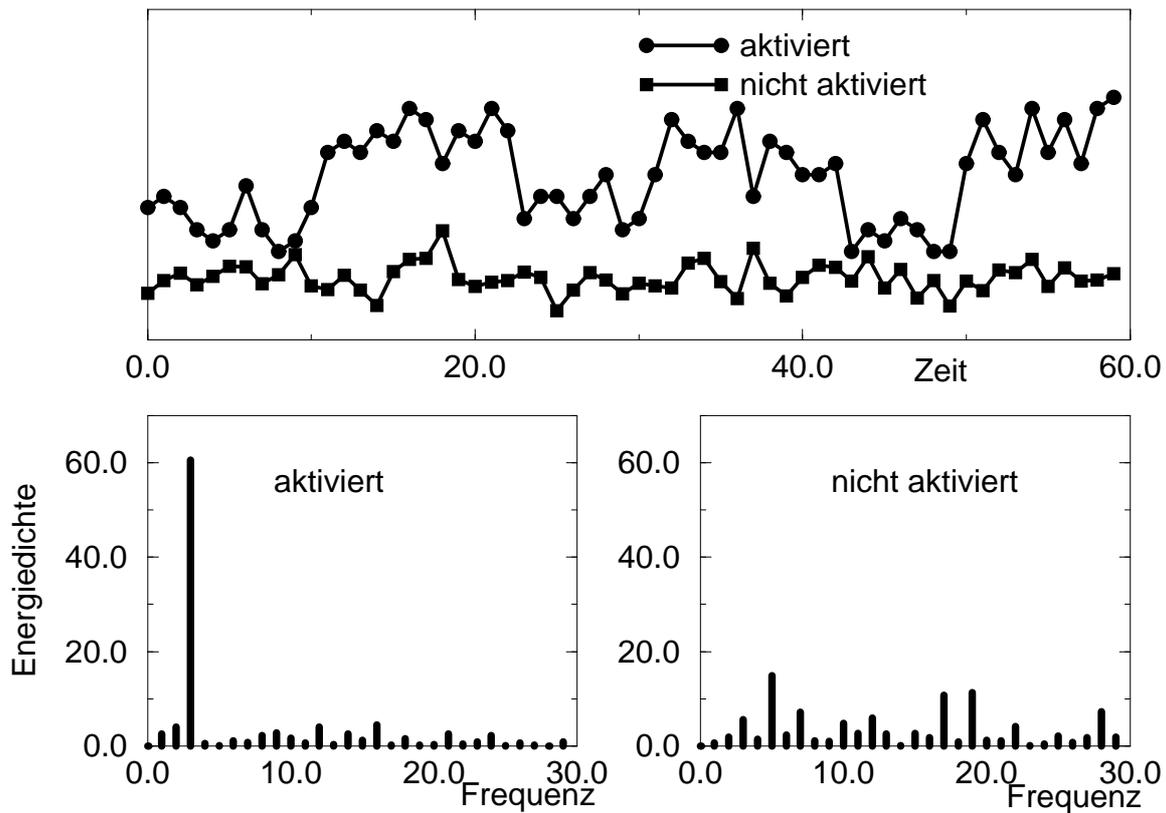


Abb. 7: Zeitverlauf eines aktivierten und eines nichtaktivierten Pixels. Unten die Spektren der beiden Verläufe, beim aktivierten Pixel ist deutlich der Peak bei der Stimulationsfrequenz zu sehen, die etwa 60% der Gesamtenergie beträgt.

Die Amplitude der Frequenz p wird durch $\sqrt{a_p^2 b_p^2}$ beschrieben, die „Energie“ dieser Frequenz analog zum Energiebegriff in der Signalverarbeitung mit $e_p = a_p^2 b_p^2$. Wird die Energie einer Frequenz im Verhältnis zur Gesamtenergie als Linienspektrum ausgegeben, sieht man bei aktivierten Bildpunkten eine deutlich höheren Anteil der Stimulationsfrequenz. Bei nicht aktivierten Pixeln ist das Spektrum relativ gleichmäßig (Abb. 7).

Auch hier werden die Pixel wieder durch einen Schwellwert (20 – 30%) zwischen „aktiviert“/„nicht aktiviert“ unterschieden.

Gegenüber den bisherigen Verfahren hat die Spektralanalyse in dieser Form den Vorteil, daß hier Pixel zusammengefaßt werden, die zwar eine Periodizität der Aktivierung im Takt der Stimulation aufweisen, deren BOLD-Kontrast mit unterschiedlichen Verzögerungen der Stimulation folgt. Die so gefundenen Regionen können dann mit der Kreuzkorrelation noch weiter unterschieden werden.

3.7 Kohonen-Netz

Ein Kohonen-Netz (SOM, Self Organizing Map) ist ein neuronales Netz, das mehrdimensionale Eingangsvektoren in ein zweidimensionales Gitternetz abbildet [6].

Dazu wird jeder Knotenpunkt des Netzes mit einem Referenzvektor r initialisiert. Diese Referenzvektoren sind zunächst zufällig. Zum Zeitpunkt t wird nun ein Eingangsvektor m mit jedem Referenzvektor verglichen und dem Knotenpunkt c zugeordnet, dessen Referenzvektor dem Eingangsvektor „am ähnlichsten“ ist, wobei „Ähnlichkeit“ hier minimale euklidische Distanz bedeutet.

Anschließend wird der neue Referenzvektor jedes Knotenpunktes i für den Zeitpunkt $t + 1$ bestimmt:

$$r_i(t + 1) = r_i(t) + h_{ci}(t)(m_i - r_i(t))$$

$h_{ci}(t)$ ist eine Funktion, die den Einfluß des Knotens c auf den Knoten i beschreibt. Die Funktion sollte so gestaltet sein, daß der Einfluß bei steigender Entfernung in der Gitterebene abnimmt. In dieser Arbeit wird eine Nachbarschaftsbeziehung verwendet, die die Knoten innerhalb eines bestimmten Radius D um c gleich behandelt:

$$\begin{aligned} h_{ci}(t) &= \alpha(t) & \|c - i\| \leq D \\ h_{ci}(t) &= 0 & \|c - i\| > D \end{aligned}$$

Die Funktion $\alpha(t)$ gibt die Stärke der Änderung der Referenzvektoren an. Sie ist von der Lernrate a abhängig: $\alpha(t) = e^{-at}$.

Dieses Vergleichen und Anpassen wird so lange wiederholt, bis entweder eine maximale Anzahl überschritten wurde, oder $\alpha(t)$ eine festgelegte Schranke unterschreitet. Danach sind alle Eingangsvektoren einem Knoten zugeordnet und die Referenzvektoren der Knoten haben minimale Distanz zu den zugeordneten Vektoren. Da bei der Berechnung der Referenzvektoren auch die Knoten in der näheren Umgebung berücksichtigt werden, werden ähnliche Eingangsvektoren auf benachbarte Knoten abgebildet.

Die Zuordnung wird erst einige Male mit einem relativ großen Radius D durchgeführt, um das Netz möglichst schnell an die Eingangsdaten anzupassen. In einem zweiten Durchgang wird ein kleinerer Radius gewählt, um eine möglichst scharfe Trennung der einzelnen Referenzvektoren zu erreichen.

Um den Einfluß der Signalhöhe auf das Ergebnis der Klassifizierung auszuschließen, wird zuvor jeder einzelne Meßwert dieses Bildpunktes durch den Durchschnittswert aller Meßwerte des Bildpunktes geteilt.

Das Ergebnis dieses Verfahrens ist die Zuordnung eines Pixels zu einem Knoten, einer „Kohonen-Klasse“. Jede Klasse enthält Pixel, die eine Gemeinsamkeit in ihrem Zeitverlauf aufweisen.

Der Vorteil dieser Art der Klassifizierung ist, daß auch Gemeinsamkeiten erfaßt werden, die nichts mit der Stimulation zu tun haben. Der Nachteil ist, daß die Information über die Stimulation nicht in das Klassifizierungsverfahren mit eingeht. Deshalb kommt es vor, daß andere Einflüsse, die in der Regel nicht interpretierbar sind, vom Kohonen-Netz höher bewertet werden als die Stimulation. Das ist besonders dann der Fall, wenn nur wenige Pixel aktiviert sind. Diese wenigen Eingangsvektoren reichen dann nicht aus, um einen „eigenen“ Knoten zu bilden und werden statt dessen irgendwelchen anderen Knoten zugeordnet.

Ein weiteres Problem ist die Wahl der richtigen Parameter, etwa die Anzahl der Trainingszyklen, die Radien und vor allem die Größe des Netzes. Werden zu wenige Knoten vorgegeben, wird vielleicht gerade die interessierende Gehirnregion nicht auf einen gemeinsamen Knoten abgebildet, bei zu vielen Knoten wird die Region eventuell auf mehrere Knoten aufgeteilt, die dann allerdings zueinander benachbart sind. Die Anzahl der möglichen Klassen kann auch eingeschränkt werden, indem man nur einen Ausschnitt des gesamten Bildes vom Kohonen-Netz klassifizieren läßt. Auf diese Weise könnte man zum Beispiel

versuchen, die Regionen noch weiter zu trennen, die bei der Spektralanalyse als aktiviert bezeichnet wurden.

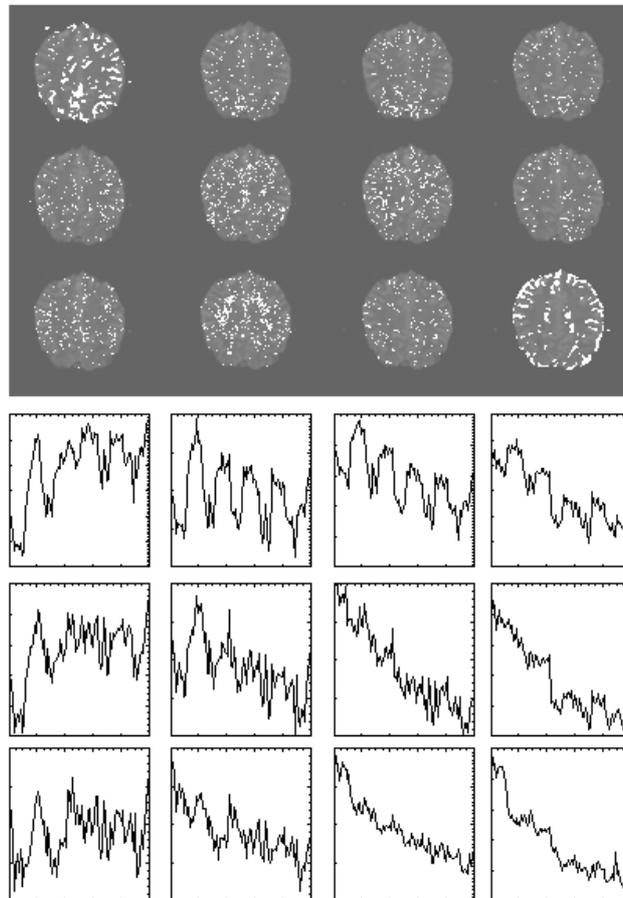


Abb. 8: Ergebnis der Klassifizierung eines visuellen Datensatzes mit 12 Knoten, oben sind die Bildpunkte, die zu einem Knoten zugeordnet wurden markiert, unten die durchschnittlichen Zeitverläufe dieser Pixel

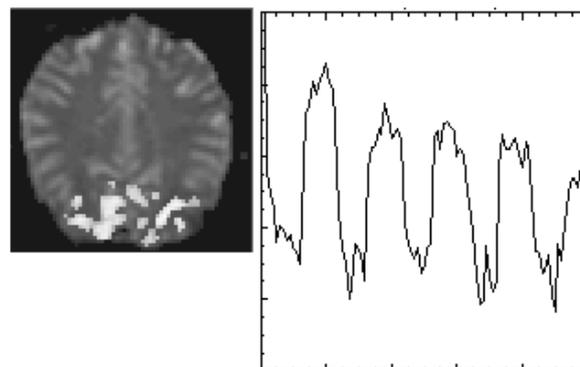


Abb. 9: Ergebnis des Segmentierung des Datensatzes aus Abbildung 8 mit der Kreuzkorrelation. Der Schwellwert liegt bei 0.5.

4 Vorverarbeitung der Bilder

Bevor die Bildpunkte klassifiziert werden, können noch einige Artefakte beseitigt werden. Dabei wird durch Filterung versucht, das Rauschen zu verringern. Ferner können starke Bewegungsartefakte durch Unterdrücken von Pixeln mit zu großen Unterschieden zwischen den Ruhe- und Aktivierungsphasen vermieden werden.

4.1 Unterdrücken des Hintergrundrauschens

Die Bildpunkte im Hintergrund lassen sich in der Regel durch ein einfaches Schwellwertverfahren trennen. Dabei werden alle Pixel auf 0 gesetzt, deren mittlerer Signalwert den Schwellwert unterschreitet. Die Hintergrundpixel werden dann bei der Auswertung nicht weiter berücksichtigt. Es gibt allerdings immer Pixel im Randbereich zwischen Gehirn und Hintergrund, die nicht eindeutig dem Vorder- oder Hintergrund zugeordnet werden können.

4.2 Beseitigen des linearen Trends

Einige Zeitreihen weisen einen linearen Anstieg über der Zeit auf. Die Ursache dieses Trends ist nicht klar, es handelt sich entweder um einen Meßfehler bei der Aufnahme der Bilder, oder um einen physiologischen Effekt. Der Trend kann beseitigt werden, indem eine Gerade durch die Durchschnittswerte der ersten und der letzten Ruheperiode gelegt wird und die Steigung der Geraden dann von allen Meßwerten subtrahiert wird.

4.3 Mittelwertfilterung im Bildbereich

Um das Rauschen zu unterdrücken, wird jeder Meßwert eines Pixels durch den Durchschnitt der Meßwerte in der Nachbarschaft des Pixels ersetzt. Als Umgebung wird die 3x3- oder 5x5-Umgebung verwendet.

4.4 Tiefpaßfilterung im Zeitbereich

Diese Filterung wird ebenfalls eingesetzt, um das Rauschen zu unterdrücken. Dabei wird die Fouriertransformierte jedes Zeitverlaufs gebildet, alle Fourierkoeffizienten über einen bestimmten Abschneidefrequenz auf 0 gesetzt und die Zeitreihe dann durch die inverse Fouriertransformierte ersetzt.

Da das Hintergrundrauschen in höheren Frequenzen auftritt als die Signaländerung, die durch die Stimulation hervorgerufen wurde, sollten nach dieser Filterung nur noch Schwingungen vorhanden sein, die von der Stimulation herrühren.

4.5 Filtern im Zeitbereich mit wählbarem Filterkern

Hier wird ein Filterkern $\{k_{-l}, \dots, k_0, \dots, k_l\}$ der Länge $2l + 1$ auf jeden Meßwert m_i angewendet

$$m_i = \sum_{p=-l}^l k_p m_{i+p}$$

Die Filterkerne können frei gewählt werden, zum Beispiel ein Mittelwertfilter mit $k_i = 1$ oder ein Trendfilter der Ordnung (3,7) $\{-2, 3, 6, 7, 6, 3, -2\}$, der jeweils 7 Meßwerte durch ein Polynom 3. Ordnung approximiert.

4.6 Unterdrücken von zu großen Änderungen

Unterschiede zwischen Aktivierungs- und Ruheperioden, die größer als etwa 10% sind, können nicht vom BOLD-Effekt hervorgerufen werden. Sollte ein Pixel eine derart große Änderung aufweisen, handelt es sich dabei vermutlich um ein Bewegungsartefakt. Solche Pixel können also von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen werden.

Der Nachteil des Filterns ist, daß die Signale auf Kosten der räumlichen oder zeitlichen Auflösung der Meßwerte verbessert werden. Da zur Zeit die Daten mit einer Auflösung von etwa 3mm x 3mm im Bildbereich und 3 Sekunden in der Zeit gemessen werden, gibt es allerdings kaum Spielraum zur Verbesserung der Daten, ohne wichtige Informationen zu verlieren.

4.7 Bewegungskorrektur

Zur Korrektur von Kopfbewegungen des Probanden wird jedes Bild auf ein Referenzbild bezogen. Durch Verschieben und Drehen des Bildes wird dann versucht, die Differenz der einzelnen Bildpunkte des Referenzbildes und des gedrehten Bildes zu minimieren. Für diese Arbeit wurden Bilder verwendet, die entweder nicht korrigiert waren oder mit dem Programm AIR von Roger P. Woods korrigiert wurden. Dieses Programm kann auch funktionelle Kernspinaufnahmen in allen drei Dimensionen bewegungskorrigieren.

5 Nachbearbeitung und Darstellung der Ergebnisse

5.1 Nachbarschaftsbeziehung

Möglicherweise wird ein Pixel falsch klassifiziert, weil das Rauschen dieses Pixels zufällig eine Form annimmt, die einen Einfluß der Stimulation vortäuscht. Es ist allerdings unwahrscheinlich, daß diese Fehlklassifizierung bei mehreren benachbarten Pixeln auftritt. Deshalb werden Bildpunkte unterdrückt, die als aktiviert klassifiziert wurden, in deren näheren Umgebung aber kein weiteres aktiviertes Pixel liegt.

Da man davon ausgeht, daß durch den BOLD-Effekt das Signal in Gewebevolumen angehoben wird, die größer sind als einige Kubikmillimeter, sollten wirklich aktivierte Regionen durch diese Unterdrückung nicht beeinträchtigt werden.

Allerdings kann das Rauschen eine wirklich vorhandene Aktivierung auch unterdrücken. In diesem Fall führt eine zu starke Berücksichtigung der Nachbarschaft dazu, daß durch die Fehlklassifizierung einzelner Pixel ganze Regionen falsch klassifiziert werden.

5.2 Darstellung des Ergebnisbildes

Alle Verfahren zur Segmentierung liefern ein Bild, das für jeden Bildpunkt ein Maß für die Aktivierung enthält. Bildpunkte, die unter einem einstellbaren Schwellwert liegen, werden dabei auf den Wert 0 gesetzt, die Pixel, die über diesem Schwellwert liegen, werden farbig oder als Grauwerte dargestellt.

Als Farben für die Markierung der aktivierten Pixel wird ein gelb–rot-Verlauf für positiv aktivierte und ein zyan–blau-Verlauf für negativ aktivierte Pixel verwendet.

Das Ergebnisbild wird einer anatomischen Aufnahme der gleichen Schicht überlagert. Diese anatomische Aufnahme ist entweder die erste Aufnahme der funktionellen Serie, die kontrastreicher ist als die folgenden Aufnahmen, oder eine Aufnahme mit hoher Auflösung, die vor oder nach der funktionellen Serie aufgenommen wurde.

Die Überlagerung mit höher aufgelösten Aufnahmen scheitert allerdings häufig daran, daß zwischen den Aufnahmen ein großer Zeitraum liegt und der Proband sich zwischen den Aufnahmeserien bewegt. Dazu kommen in Bildern aus den unteren Kopfbereichen die bereits in Kapitel 2.4.2 angesprochenen Verzerrungen der funktionellen Aufnahmen.

5.3 Graph des durchschnittlichen Zeitverlaufs

Zur Darstellung der aktivierten Regionen ist neben dem Bild auch die Ausgabe des gemittelten Zeitverlaufs der Pixel dieser Regionen üblich. Dazu werden alle Meßwerte der aktivierten Bildpunkte, die zu einem Zeitpunkt aufgenommen wurden, addiert und die Summe durch die Anzahl der aktivierten Pixel geteilt. Da bei der Bildung des Durchschnitts von vielen Bildpunkten das überlagerte Rauschen verschwindet, gibt dieser Graph den wirklichen Einfluß der Stimulation wieder und wird zur Quantifizierung der BOLD-Antwort verwendet.

Anhand dieses Graphen läßt sich zum Beispiel die Auswirkung verschiedener Stimulationen auf einen Probanden beziehungsweise die Auswirkung gleicher Stimulationen auf verschiedene

Probanden vergleichen. Der Verlauf des Graphen zeigt auch Unterschiede der Aktivierungsintensitäten zwischen einzelnen Ruhe- und Aktivierungsperioden.

6 Das Programm fmri_exam

Das Programm `fmri_exam` wurde in IDL („interactive data language“ von der Firma Research Systems, USA) geschrieben, einer Interpretersprache für graphische Oberflächen. Es läuft auf einem SUN SPARC 20 -Rechner mit X11-Oberfläche. Die Funktionen zur Berechnung der Kreuzkorrelation und zum Filtern der Bilder wurden wegen der schnelleren Laufzeit in Module ausgelagert, die in C geschrieben wurden und von IDL als object-Datei aufgerufen werden können. Die Klassifizierung mit dem Kohonen-Netz wird in einem eigenen Programm (`SOM_PAK` von Teuvo Kohonen) vorgenommen, das aus IDL heraus als externes Programm aufgerufen wird.

Das Hauptprogramm und die meisten Prozeduren befinden sich in der Datei `EXAM_fmri.pro`. Sollten einzelne Prozeduren in anderen Dateien zusammengefaßt worden sein, wird dies im Folgenden erwähnt.

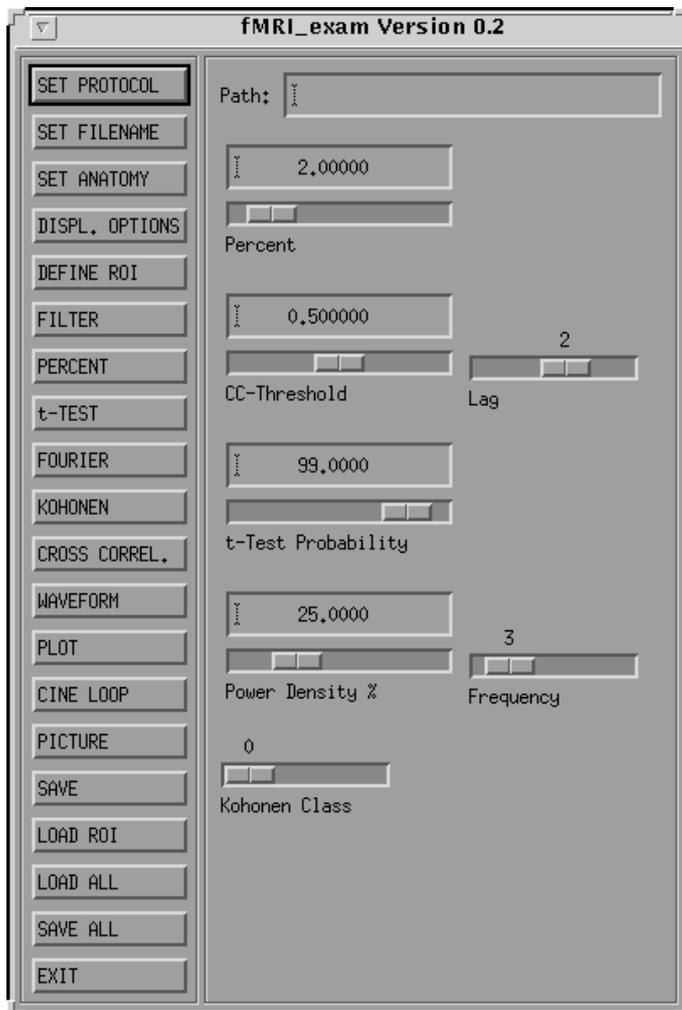


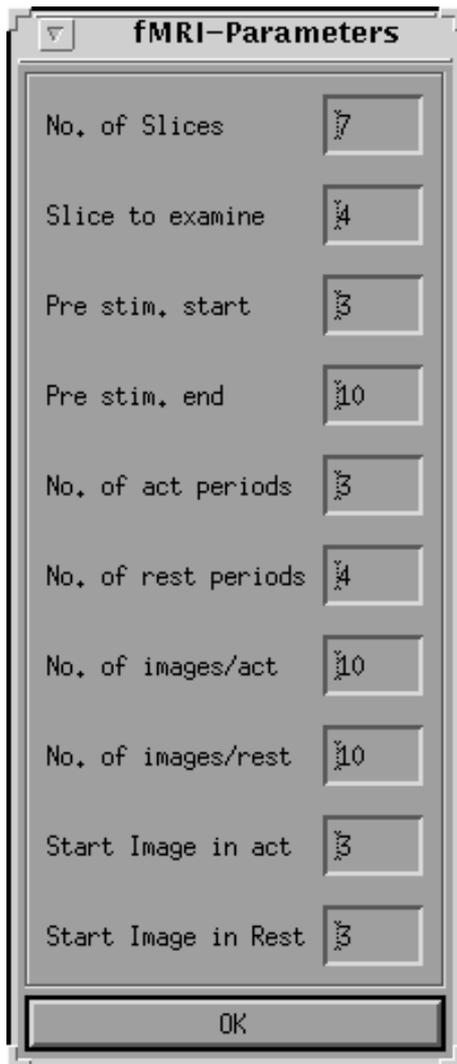
Abb. 10: Hauptmenü

Die wichtigsten Daten werden im Common-Block `fmri_ttest` abgelegt. Dieser Block wird von fast allen Unterprogrammen verwendet, und enthält damit so etwas wie die „globalen“ Variablen des Programms. Die Verwendung von Common-Blocks wird bei IDL durch die Struktur des Event-Handlers erzwungen, der die Übergabe von Daten an Unterprogramme nur bedingt erlaubt.

Nach dem Aufruf des Programms kommt das Hauptmenü auf den Bildschirm (Abbildung 10). Die Knöpfe sind allerdings zu Beginn nicht aktiv, lediglich die Eingabe des Stimulationsprotokolls mit `SET PROTOCOL`, das Laden der Bilder mit `SET FILENAME` und das Beenden des Programms sind erlaubt.

im Folgenden werden die Funktionen des Programms beschrieben, deren Grundlagen oben vorgestellt wurden.

6.1 Eingabe des Protokolls



The image shows a dialog box titled "fMRI-Parameters" with a dropdown arrow on the left. It contains ten input fields, each with a numerical value and a small "x" icon to its right. At the bottom of the dialog is an "OK" button.

Parameter	Value
No. of Slices	7
Slice to examine	4
Pre stim. start	3
Pre stim. end	10
No. of act periods	3
No. of rest periods	4
No. of images/act	10
No. of images/rest	10
Start Image in act	3
Start Image in Rest	3

Abb. 11: Eingabe des Stimulationsprotokolls

Bevor die Bilder geladen werden können, muß der Anwender erst die Anzahl der aufgenommenen Schichten, die Schicht, die bearbeitet werden soll und die Anzahl der Aktivierungsperioden eingeben (Abb. 11). Außerdem kann er noch die ersten Bilder jeder Periode von der späteren Analyse mit dem t-Test ausnehmen. Damit soll die verzögerte Reaktion des BOLD-Effekts auf die Stimulation ausgeglichen werden.

6.2 Einlesen der Bilder

Die Bilder einer Serie liegen im Verzeichnis `/datamerlin/GinxDataBase/fMRI/GENESIS/MRO/patient-id/exam-nr/serie-nr`, wobei `patient-id` in der Regel das Geburtsdatum des Patienten, `exam-nr` die fortlaufende Nummer der Untersuchung und `serie-nr` die Nummer der Serie angibt. Die einzelnen Bilder sind in den Dateien I.001 bis (maximal) I.512 abgelegt. In der Prozedur `fmri_load_image` kann der Anwender in einem IDL-Fenster das entsprechende Verzeichnis aussuchen und dann die gewünschte Datei in einem Filebrowser anklicken.

Aus den globalen Variablen `NofSlices` und `SliceNo` ist die Anzahl der aufgenommenen Schichten und die Nummer der zu untersuchenden Schicht bekannt. So werden also alle Aufnahmen einer Schicht in die Variable `ImageArray` eingelesen. Die Dimensionen der Bilder werden aus dem Header des ersten Bildes eingelesen und in den Variablen `I_height` und `I_width` abgelegt.

Anschließend wird ein Schwellwert auf die Bilder angewendet, um Vordergrund und Hintergrund zu trennen. Hier wird jedes Pixel, das einen kleineren Wert als 20% des maximalen Wertes eines Bildes in der Mitte der Serie aufweist auf 0 gesetzt. Außerdem wird mit den Variablen `Left`, `Right`, `Top` und `Bottom` ein rechteckiger Bereich in der Mitte des Bildes beschrieben. Außerhalb dieses Bereichs liegen nur Hintergrundpixel, die bei den Auswertungen nicht berücksichtigt werden müssen.

Alle Ergebnisbilder werden einer anatomischen Aufnahme überlagert, die der Anwender später mit dem Knopf `SET ANATOMY` auswählen kann. Zunächst wird allerdings einfach die erste Aufnahme der funktionellen Serie, die in der Regel kontrastreicher ist als die folgenden Bilder, als Anatomie verwendet und in `BigImage` abgelegt.

6.3 Vorverarbeitung der Daten

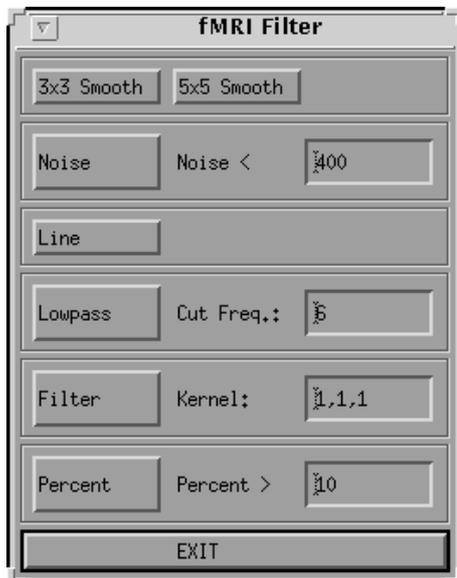


Abb. 12: Menü zur Auswahl der Vorverarbeitung

Die in Kapitel 4 aufgeführten Vorverarbeitungsschritte können mit `FILTER` aufgerufen werden. Die dazu notwendigen Prozeduren `fmri_filter` und `fmri_filter_event` befinden sich in der Datei

EXAM_fmri_filter.pro.

Bei Auswahl von `3x3 Smooth` oder `5x5 Smooth` wird ein Mittelwertfilter auf den Bildbereich angewendet, Dazu wird die IDL-Routine `SMOOTH(array bild,int umgebung)` verwendet.

Mit `Noise` werden alle Pixel unterdrückt, deren durchschnittliches Signal den rechts eingegebenen Schwellwert nicht erreichen. Anschließend wird ein neuer Bildbereich bestimmt, der alle Vordergrundpixel enthält.

Mit den Knöpfen `Lowpass` und `Filter` wird ein Tiefpaß-Filter beziehungsweise einen Filter mit frei wählbarem Kern angewendet. Da die Rechenzeit bei IDL-Programmen drastisch zunimmt, wenn man auf alle Elemente eines Arrays einzeln zugreifen muß, wurde die Filterung in die C-Funktion `image_filter` in der Datei `fmri_c.o` ausgelagert. Der Tiefpaß greift auf die IDL-Routine `FFT(array)` zurück.

`Line` beseitigt den linearen Trend der Zeitreihen.

Alle Verarbeitungsschritte verändern die globale Variable `ImageArray`. Die Hintergrundunterdrückung verwendet als Eingangsdaten die Variable `OrgImageArray`, die die unbehandelten Bilddaten enthält. Da bereits beim Einlesen der Daten ein Schwellwert zur Trennung von Hintergrund und Vordergrund verwendet wird und der dort verwendete Schwellwert möglicherweise zu hoch lag, müssen hier die unbehandelten Daten verwendet werden.

6.4 Segmentierung

Die einzelnen Verfahren zur Segmentierung sind in Kapitel 3 beschrieben. Die Berechnungen werden im Hauptmenü (Seite 24) mit den Knöpfen `PERCENT`, `t-TEST`, `CROSS CORRELATION`, `FOURIER` und `KOHONEN` aufgerufen.

Prozentbild

Die Berechnung des Prozentbildes erfolgt in der Prozedur `fmri_subtract`. Das Ergebnis dieser Prozedur ist ein zweidimensionales Array `diff_image`.

t-Test

IDL stellt bereits eine Funktion `tm_test` zur Berechnung der T-Werte und der Signifikanz der Werte bereit. In der Prozedur `fmri_ttest` wird der Zeitverlauf jedes Pixels in die einzelnen Aktivierungs- und Ruheperioden eingeteilt und der t-Test wird für jede Aktivierungsperiode und deren benachbarte Ruheperioden getrennt berechnet. Danach werden die so berechneten T-Werte nach ihren Beträgen sortiert und der zweitschlechteste Wert wird in der Variable `ttest_image` dem Bildpunkt zugeordnet.

Kreuzkorrelation

In der Prozedur `fmri_cctest` wird der Kreuzkorrelationskoeffizient jedes Zeitverlaufs mit der Referenzfunktion in der Variable `wave` berechnet. Die eigentliche Berechnung erfolgt in der C-Funktion `cc`. Das Ergebnis der Berechnung liegt dann im dreidimensionalen Array `cctest_image(x,y,lag)`, das zu jeder Verschiebung `lag` ein Bild aus Korrelationskoeffizienten enthält. Die Werte werden für Verschiebungen der Referenzfunktion von -9 bis $+9$ berechnet.

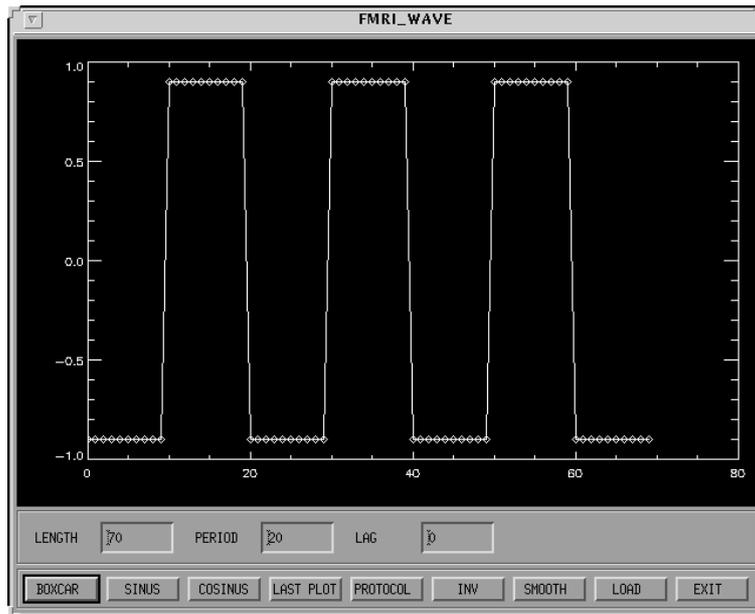


Abb. 13: Eingabe der Referenzfunktion für die Kreuzkorrelation

Die Referenzfunktion kann nach Auswahl des Knopfes WAVEFORM im Hauptmenü angegeben werden. In den meisten Fällen ist die Referenzfunktion eine Rechteckfunktion, deren Verlauf mit dem eingegebenen Stimulationsprotokoll identisch ist. Der Anwender kann aber eigene Signalverläufe erzeugen, indem er aus einem Menü Sinus-, Cosinus- und Rechteckfunktionen auswählt. Die Form der Funktion kann auch mit der Maus eingegeben werden. Ferner kann die Zeitreihe eines einzelnen Pixels oder einer größeren Region, zum Beispiel das Ergebnis einer früheren Auswertung, als Referenzfunktion verwendet werden. Die Referenzfunktion kann abgespeichert und wieder geladen werden (Abbildung 13).

Spektrum

In der Prozedur `fmri_fourier` wird von jedem Pixel das Spektrum des Zeitverlaufs mit der IDL-Funktion `FFT(array)` gebildet. Die Fourierkoeffizienten jeder Frequenz werden zur Amplitude verrechnet und so normiert, daß die Summe aller Amplituden = 1 ist. Das Ergebnis ist ein dreidimensionales Array `fourier_image`, das die Energiedichte eines Bildpunktes zu einer bestimmten Frequenz enthält.

Falls die Stimulation mit einer Ruheperiode endet, wird die erste Ruheperiode bei der Berechnung der Fouriertransformation weggelassen, um einen periodischen Verlauf der Zeitreihen zu erreichen.

Kohonen-Netz

Der Anwender kann in einem Dialogfenster die wichtigsten Parameter zum Training des Kohonen-Netzes eingeben. Diese Parameter werden dann einem Shell-Skript `EXAM_kohonen.sh` übergeben, das den Aufruf von `SOM_PAK` steuert. In diesem Fenster kann die Größe des Netzes, die Anzahl der Trainingszyklen mit großem und kleinem Radius und die Radien dazu eingegeben werden. Außerdem kann festgelegt werden, ob das gesamte Bild, oder nur das Bild in der „region of interest“ klassifiziert werden soll.

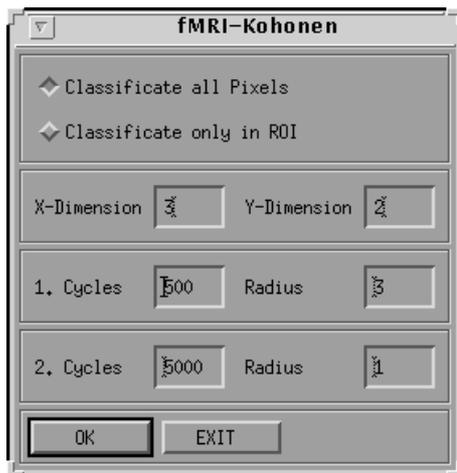


Abb. 14: Menü zur Eingabe der Parameter des Kohonen-Netzes

Die Routinen zum Eingabe der Parameter, zum Aufruf von `SOM_PAK` und zum Einlesen der Ergebnisse des Netzes sind in der Datei `EXAM_fmri_kohonen.pro` zusammengefaßt. Die Schnittstelle zu diesem Programm bildet eine Datei, die in jeder Zeile die Meßwerte eines Pixels enthält. `SOM_PAK` erzeugt daraus eine weitere Datei, die in jeder Zeile die Koordinaten des Knotens enthält, dem diese Zeitreihe zugeordnet wurde. Das Ergebnis steht nach der Klassifizierung in der Variablen `Kohonen_Image`. Dieses zweidimensionale Array enthält für jeden Bildpunkt die Nummer des zugeordneten Knotens, Hintergrundpixeln wird der Knoten -1 zugeordnet.

6.5 Darstellung der Ergebnisbilder

Die Ergebnisse werden den anatomischen Bildern farbig überlagert. Dazu werden die Werte in den Ergebnisbildern, die den eingestellten Schwellwert überschreiten auf eine Farbskala von gelb nach rot linear abgebildet. Werte, die unter dem negativen Schwellwert liegen, werden auf eine Skala von zyan nach blau abgebildet. Für die Farbtabelle werden jeweils 50 Farbwerte verwendet.

Die anatomische Aufnahme wird auf 100 Grauwerte abgebildet. Für die Kontrasteinstellung hat sich in der Kernspintomographie die Angabe von „Window“ und „Level“ bewährt. Dabei wird die Abbildung der Bilddaten auf die ausgegebenen Werte so vorgenommen, daß die interessierenden Werte in der Mitte des Bilddatenbereichs linear auf die ausgegebenen Grauwerte abgebildet werden. Daten, die kleiner als $(\text{Level}-\text{Window}/2)$ sind, werden schwarz und Daten, die größer als $(\text{Level}+\text{Window}/2)$ sind, werden weiß ausgegeben.

Die Überlagerung der Ergebnisbildung wird in der Prozedur `show_image` vorgenommen. Die Parameter zur Ausgabe werden vom Anwender in einem Dialogfenster (Abbildung 16) festgelegt. Dieser Prozedur werden zwei Masken übergeben, die die Indizes der positiv und der negativ aktivierten Pixel enthalten. Anhand dieser Masken wird zunächst die Unterdrückung von Pixeln durchgeführt, die nicht genügend aktivierte Nachbarn haben.

Anschließend wird die „region of interest“ auf die Masken angewendet. Der Einfluß der ROI auf die Ausgabe hängt von den Einstellungen im Dialogfenster ab:

all active Pixels: Alle Pixel, die als aktiviert erkannt wurden, werden farbig angezeigt und zur Berech-

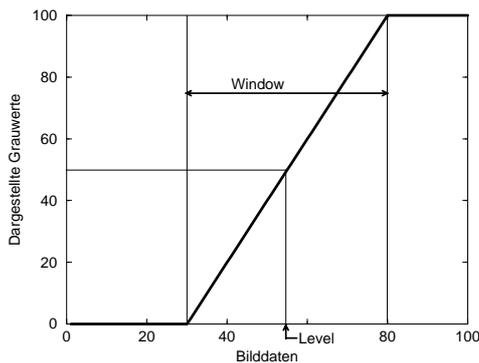


Abb. 15: Abbildung der Bilddaten auf die ausgegebenen Grauwerte mit Window und Level.

nung des durchschnittlichen Zeitverlaufs herangezogen.

active Pixels in ROI: Nur die Pixel, die aktiviert sind und auch innerhalb der ROI liegen werden angezeigt und zur Berechnung des Durchschnitts herangezogen. Aktivierte Pixel außerhalb der ROI werden weiß beziehungsweise schwarz gemalt.

all Pixels in ROI: unabhängig von der Aktivierung werden alle Pixel in der ROI verwendet.

Diese Bilder werden dann um den Faktor 2 vergrößert, der anatomischen Aufnahme überlagert und dargestellt. Alle Pixel, die als „aktiv“ dargestellt wurden, werden dann als Maske an die Prozedur `plot_mean` übergeben. Dort werden die Zeitverläufe aufsummiert und der durchschnittliche Verlauf ausgegeben. Dieser Zeitverlauf wird so normiert, daß der Durchschnitt der ersten Ruheperiode bei 100 % liegt.

Daneben wird noch das Histogramm der prozentualen Änderung ausgegeben. Da, wie bereits besprochen, Bewegungsartefakte häufig sehr hohe Signaländerungen hervorrufen, kann das Histogramm Aufschluß darüber geben, ob Teile der Aktivierung durch Bewegungsartefakte vorgetäuscht werden.

6.6 Festlegen der Region Of Interest

Nach dem Aufruf von `DEFINE ROI` muß der Anwender ein Ergebnisbild anwählen. Dieses Fenster wird dann in vierfacher Vergrößerung dargestellt. Im Fenster daneben kann der Anwender entweder eine rechteckige ROI bestimmen, die durch die Mitte der oberen Begrenzung, die Höhe und die Breite bestimmt wird, oder er kann mit `FREE` eine Freihandfläche als ROI bestimmen. Die Prozeduren zur Eingabe der ROI sind in der Datei `EXAM_fmri_get_roi.pro` zusammengefaßt.

Neben der Eingabe der ROI von Hand gibt es noch die Möglichkeit, eine ROI von der Platte zu laden. So kann etwa das Ergebnis einer Stimulation als ROI für eine andere Stimulation des gleichen Probanden verwendet werden. Außerdem hat der Anwender hier die Möglichkeit, zwei ROI's miteinander logisch zu verknüpfen. Abbildung 18 zeigt die Verknüpfung eines Ergebnisbildes mit einer Freihandregion. Das Laden der ROI's wird in den Prozeduren der Datei `EXAM_fmri_load_mask.pro` ausgeführt.



Abb. 16: Einstellung der Parameter zur Darstellung.

6.7 Abspeichern der Ergebnisse

Alle Ergebnisbilder können abgespeichert und später als Maske für die ROI einer anderen Serie wieder geladen werden. Die Bilder werden als ganzzahlige Werte zwischen -1000 und +1000 skaliert und als Feld von Integerwerten gespeichert. Die Zuordnung zur funktionellen Serie ist durch den Namen der Datei möglich.

So wird zum Beispiel die Auswertung der Serie

```
/data/ ... /BM_VIS_EP_01/01787/006/*
```

mit der Spektralanalyse in folgender Datei abgelegt, falls der Anwender nichts anderes eingibt:

```
N-01787-006-03-four-180
|         |         |         |         |
|         |         |         |         | +- Schwellwert: 18%
|         |         |         |         | +----- Fourier
|         |         |         |         | +----- Schicht
|         |         |         |         | +----- Serie
|         |         |         |         | +----- Exam-Nr
|         |         |         |         | +----- Nicht bewegungskorrigiert
```

Außerdem können die durchschnittlichen Zeitverläufe jeder Auswertung abgespeichert werden, um später mit einem Statistikprogramm weiter ausgewertet zu werden.

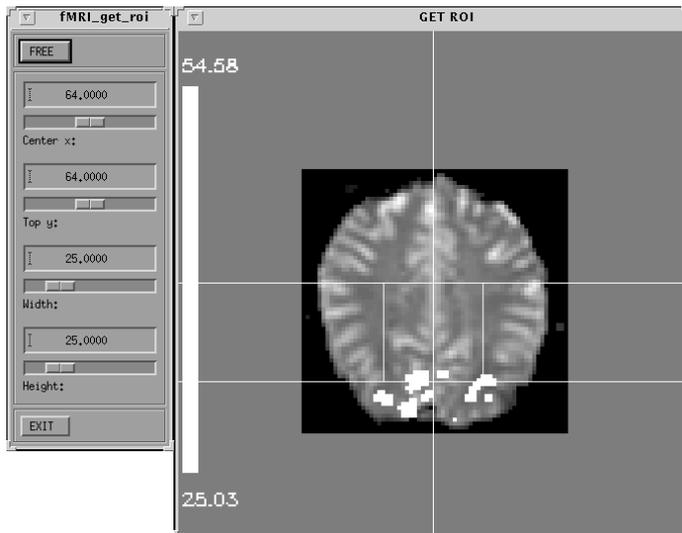


Abb. 17: Eingabe der region of interest.

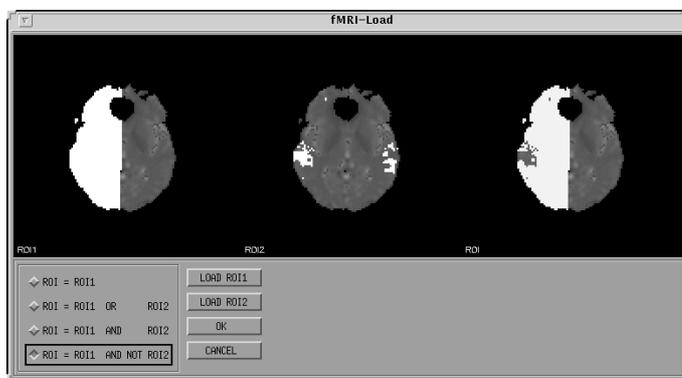


Abb. 18: Laden einer ROI.

Beim Abspeichern der Daten in dieser Form hat den Nachteil, daß mit den Daten nicht weitergerechnet werden kann, weil nur die momentan sichtbare Information der Auswertung abgelegt wird. So geht zum Beispiel die Information über die Korrelationskoeffizienten bei verschiedenen Lags und über die Spektralanalyse bei verschiedenen Frequenzen verloren. Um das Weiterarbeiten mit den Daten zu ermöglichen, können die Ergebnisse auch mit der **SAVE ALL**-Funktion abgespeichert werden. Hier werden die Arrays, die im Programm die Ergebnisse enthalten gespeichert. Alle bis dahin berechneten Werte werden also gespeichert und nach dem Laden weiterverwendet. Beim Laden dieser Daten werden automatisch die Rohdaten der funktionellen Serie nachgeladen.

Die Prozeduren zum Abspeichern und Laden der Daten sind `fmri_save_all` und `fmri_load_all` in der Datei `EXAM_fmri.pro`, sowie die Unterprogramme in der Datei `EXAM_fmri_save_mask.pro`.

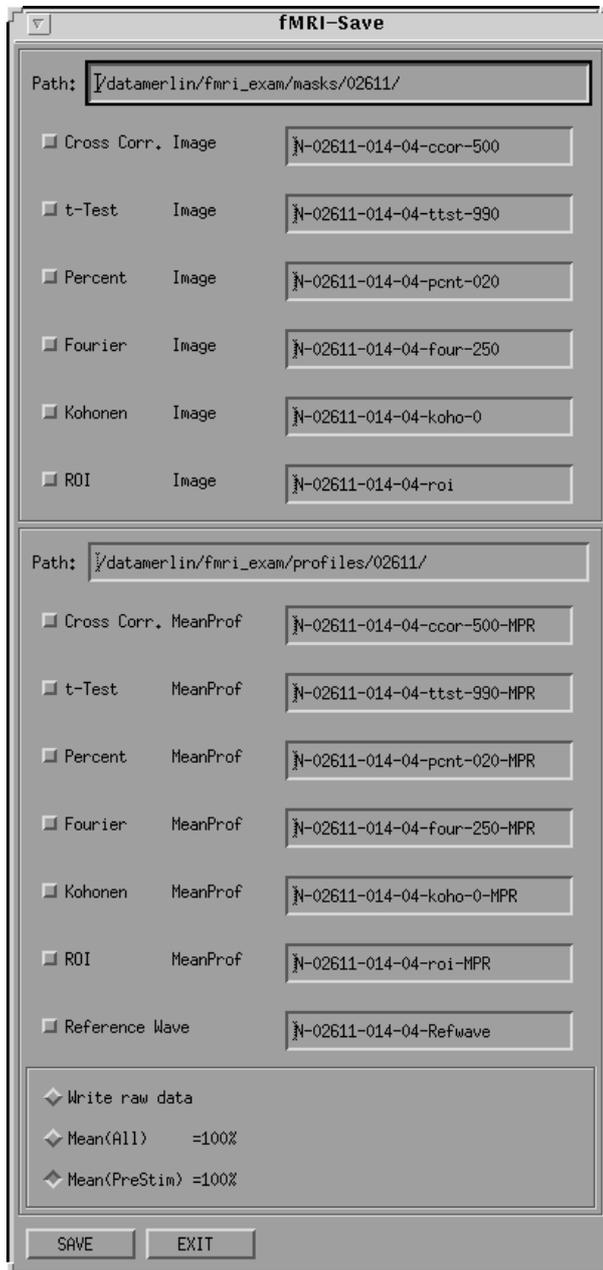


Abb. 19: Abspeichern der ausgewerteten Bilder

7 Ergebnisse

7.1 Simulationsergebnisse

Um die Zuverlässigkeit der Verfahren zur Trennung von aktivierten und nicht aktivierten Bildpunkten zu vergleichen, wurden funktionelle Eingangsdaten simuliert. Dazu wurden alle Meßwerte einer funktionellen Serie durch den Durchschnittswert des Zeitverlaufs ersetzt und durch ein normalverteiltes Rauschen von 2% überlagert. Danach wurde das Signal in der rechten Bildhälfte in den „Aktivierungsperioden“ um einige Prozent angehoben, um damit einen BOLD-Effekt zu simulieren.

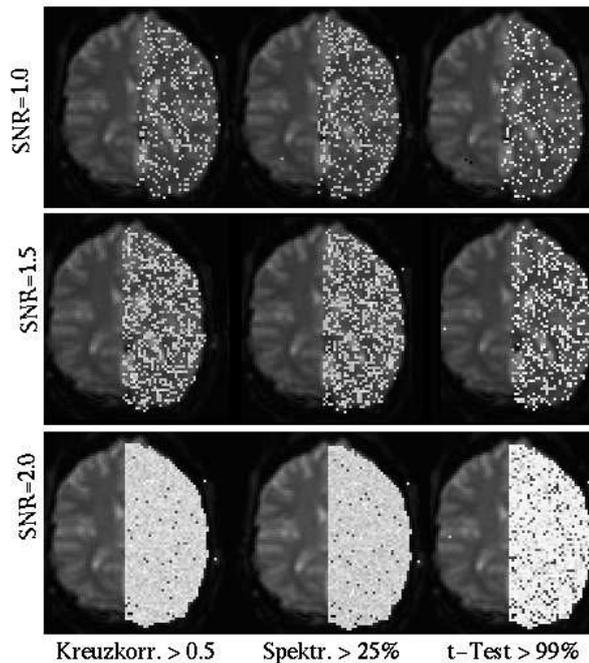


Abb. 20: Ergebnis der Segmentierung der simulierten Datensätze bei verschiedenen Signal zu Rausch-Verhältnissen

Diese simulierten Daten wurden dann mit der Kreuzkorrelation, der Spektralanalyse und dem t-Test segmentiert (Abbildung 20). Für jedes Verfahren wurde die Anzahl der Pixel, die richtig als aktiviert erkannt wurden, und die Anzahl der Pixel, die zwar nicht aktiviert waren, aber trotzdem als aktiviert erkannt wurden (falsch positive), gezählt und als Kurve über den Schwellwert aufgetragen (Abbildung 21). Die Segmentierung wurde bei verschiedenen Signal zu Rausch-Verhältnissen wiederholt.

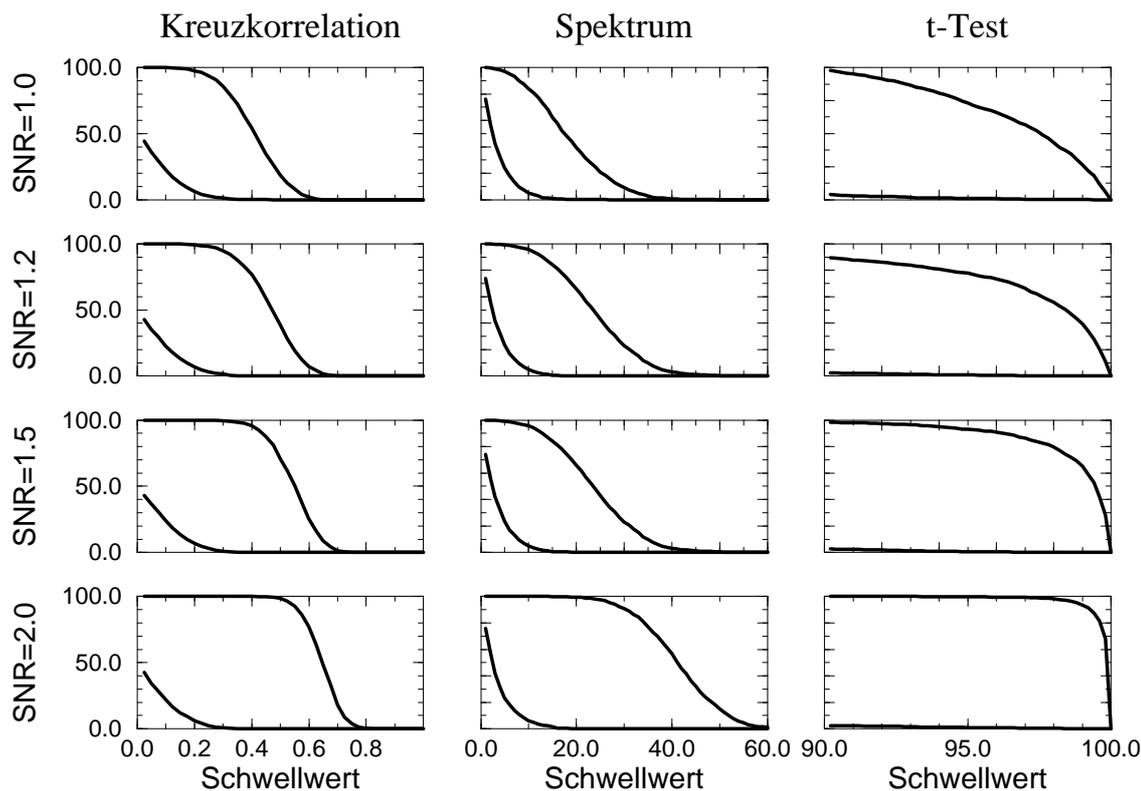


Abb. 21: Richtig erkannte aktivierte Bildpunkte bei verschiedenen Signal zu Rausch-Verhältnissen (SNR). Die oberen Kurven zeigen die Anzahl der richtig erkannten aktivierten Bildpunkte, die unteren Kurven die Anzahl der Bildpunkte, die nicht aktiviert sind, aber als aktiviert erkannt wurden. Maßstab der y-Achse ist das Verhältnis von erkannten Bildpunkten zu der Gesamtzahl der Bildpunkte in Prozent.

Ein SNR von 1.5 ist ein realistisches Maß für das Rauschen bei echten Aufnahmen. Um mindestens 90% der aktivierten Pixel richtig zu klassifizieren, muß bei der Kreuzkorrelation ein Schwellwert von höchstens 0.5 angewendet werden. Abbildung 21 zeigt, daß bei diesem Schwellwert kein einziges Pixel falsch positiv bewertet wurde. Zum gleichen Ergebnis kommt man bei der Spektralanalyse und einem Schwellwert von 15% beziehungsweise beim t-Test und einem Schwellwert von 98%.

Auch die Segmentierung mit dem Kohonen-Netz (Abbildung 22) zeigt eine klare Trennung der aktivierten von den nicht aktivierten Pixeln.

Im Gegensatz zu den anderen Verfahren, die nur den Zeitverlauf eines einzelnen Pixels berücksichtigen, werden beim Kohonen-Netz alle Bildpunkte zur Klassifizierung herangezogen. Um den Einfluß des Signal zu Rausch-Verhältnisses bei einer kleineren aktivierten Region zu untersuchen, wurde für die in Abbildung 23 gezeigte Auswertung die aktivierte Region auf 10×10 Bildpunkte begrenzt. Diese Größe der aktivierten Areale ist typisch für visuelle Stimulationen, die im allgemeinen die größten aktivierten Areale hervorufen. Bei einem SNR von 2.0 werden alle aktivierten Pixel einer Klasse zugeordnet. Allerdings werden selbst bei diesem SNR noch ebenso viele Pixel falsch wie richtig klassifiziert.

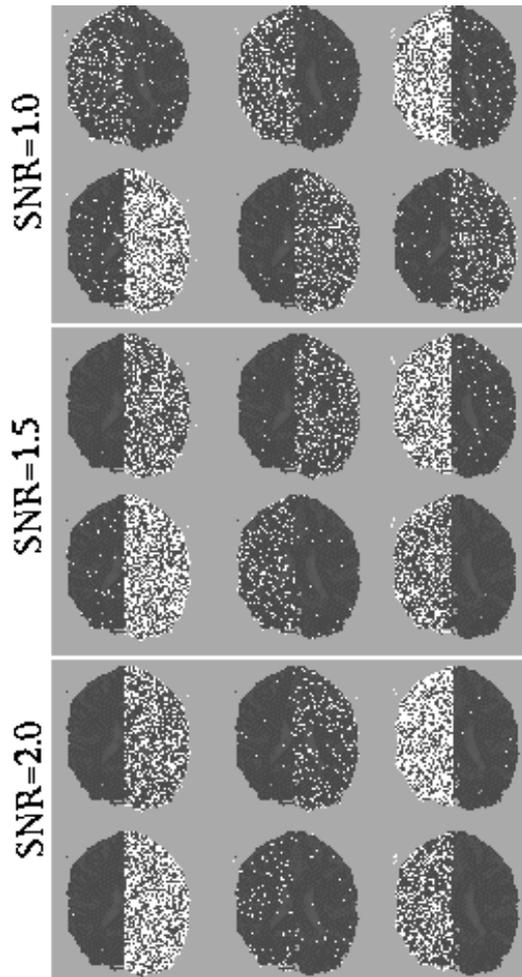


Abb. 22: Ergebnis der Segmentierung der simulierten Datensätze mit dem Kohonen-Netz bei verschiedenen Signal zu Rausch-Verhältnissen. Es wurde ein Netz mit 6 Knoten mit 500 Trainingszyklen und Radius 2 im ersten Durchgang und 5000 Trainingszyklen und Radius 1 im zweiten Durchgang verwendet.

Das Ergebnis der Simulation hängt insbesondere bei der Anwendung des t-Tests stark von der Annahme ab, daß das Rauschen unabhängig normalverteilt ist. Um den Einfluß des „echten“ Rauschens in die Simulation aufzunehmen, wurde eine funktionelle Serie aufgenommen, bei der der Proband nicht stimuliert wurde. Das Rauschen hatte bei dieser Serie eine Standardabweichung von 1.8 %. Diese Aufnahmen wurden wie oben in der rechten Bildhälfte mit einem simulierten BOLD-Effekt überlagert, ohne das Rauschen zu verändern. Abbildung 24 zeigt die Kurven für richtig positive und falsch positive Bildpunkte bei verschiedenen Schwellwerten und unterschiedlicher Höhe des BOLD-Effekts. Abbildung 25 zeigt die Ergebnisbilder der Kreuzkorrelation, der Spektralanalyse und des t-Tests.

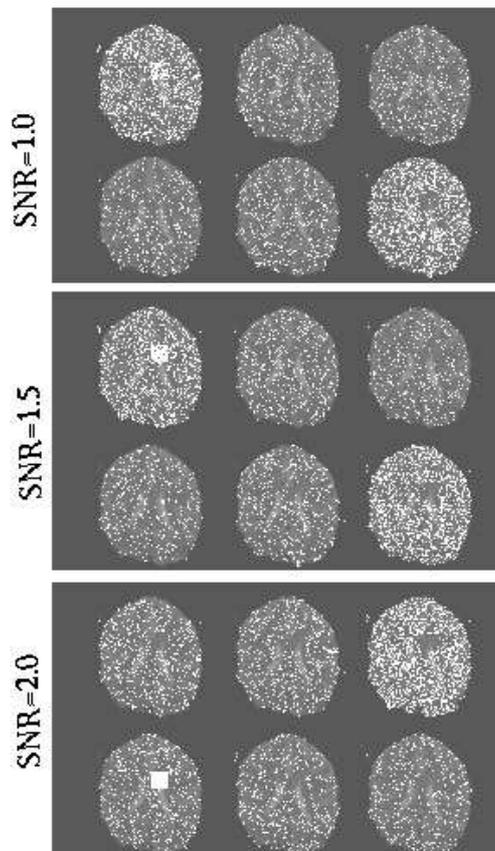


Abb. 23: Ergebnis der Segmentierung mit dem Kohonen-Netz. Es wurden die gleichen Signal zu Rausch-Verhältnisse und die gleichen Parameter für das Netz verwendet wie bei Abbildung 22. Die Größe der aktivierten Region wurde auf 10x10 Bildpunkte festgelegt

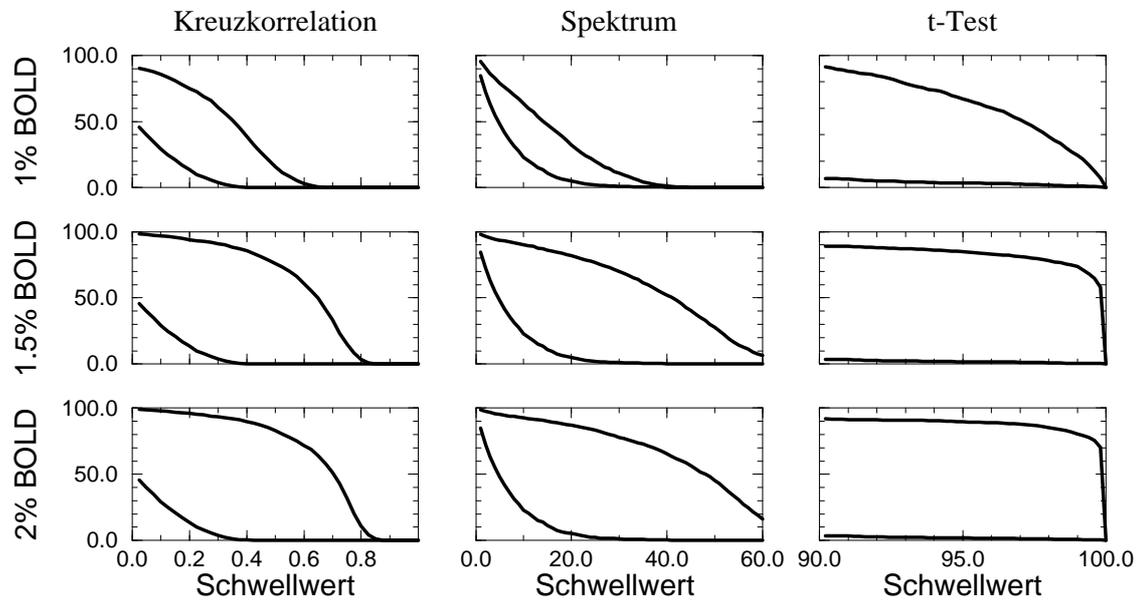


Abb. 24: Richtig erkannte aktivierte Bildpunkte bei Überlagerung einer funktionellen Serie ohne Aktivierung mit einem simulierten BOLD-Effekt.

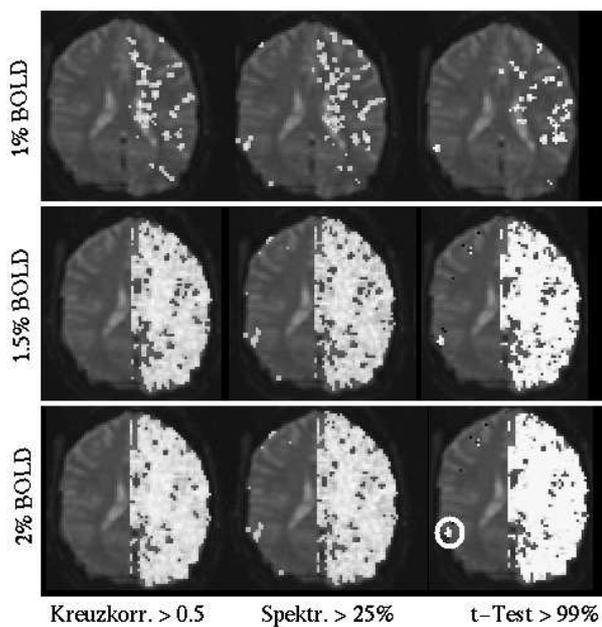


Abb. 25: Ergebnis der Segmentierung einer Serie, bei der ein simulierter BOLD-Effekt dem gemessenen Rauschen überlagert wurde. Die Ursache für die scheinbar stimulierte Region (Kreis) ist unklar.

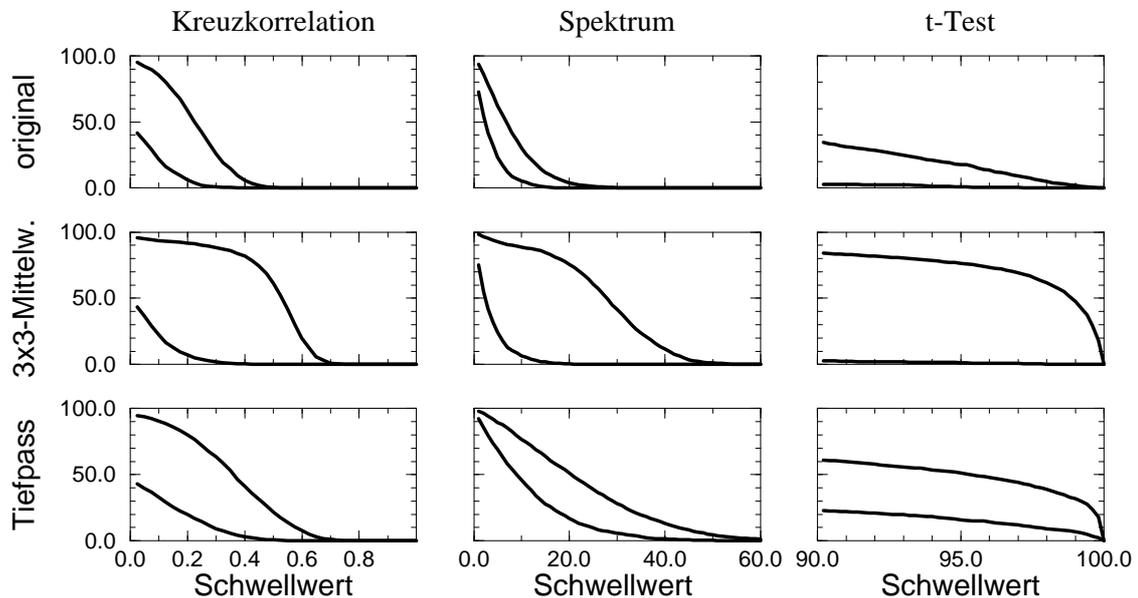


Abb. 26: Richtig erkannte aktivierte Bildpunkte bei einem SNR von 0.5 nach der Filterung mit einem 3x3-Mittelwert und einem Tiefpaß-Filter.

Einfluß der Vorverarbeitung

Um zu testen, welchen Einfluß die Vorverarbeitung auf die Leistungsfähigkeit der Verfahren hat, wurde ein Datensatz mit einem besonders niedrigem SNR von 0.5 erzeugt. Anschließend wurde dieser Datensatz mit einem Mittelwertfilter in der 3x3-Umgebung und einem Tiefpaß (Abschneidfrequenz 10 Schwingungen/Abtastzeitraum) gefiltert.

Abbildung 26 zeigt die Ergebnisse der Verfahren vor und nach diesen Filterungen. Die unbehandelten Daten konnten bei diesem SNR nicht zufriedenstellend segmentiert werden. Während die Segmentierung nach der Tiefpaß-Filterung nicht wesentlich zunahm, konnten nach der Mittelwertfilterung 80% der aktivierten Pixel richtig erkannt werden, ohne dabei mehr als 5% falsch positive zu erzeugen. Diese Verbesserung der Segmentierung ist allerdings mit einer deutlichen Abnahme der räumlichen Auflösung verbunden.

Die Mittelwertfilterung in einer großen aktivierten Region mittelt immer neun aktivierte Bildpunkte. Lediglich am Rand dieser Region werden aktivierte und nicht aktivierte Bildpunkte zusammengefaßt. Dies führt zu einer Fehlklassifizierung der Randpunkte. Deshalb kann das Ergebnis dieser Simulation nur auf echte Daten übertragen werden, wenn die aktivierten Regionen groß und kompakt genug sind, so daß die Verfälschung von wenigen Randpunkte akzeptiert werden kann.

7.2 Reale Daten

Abbildung 27 zeigt die aktivierten Regionen während einer motorischen Stimulation beider Hände. Die Schichten liegen in 5 mm Abstand übereinander. Die Bilder wurden nicht vorverarbeitet, aktivierte Bildpunkte, die weniger als drei aktivierte Nachbarn hatten, wurden unterdrückt.

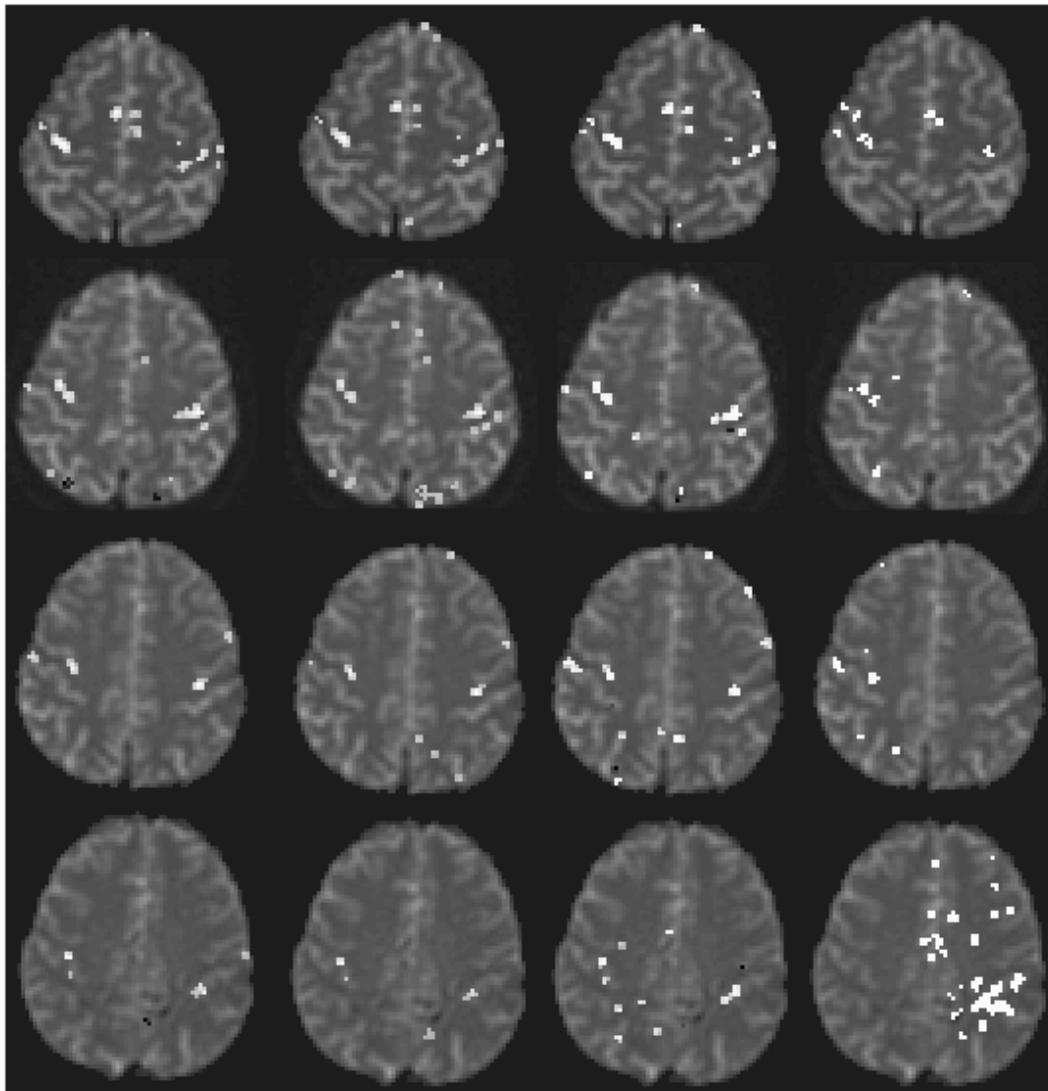
Der Proband mußte während der Aktivierungsperiode mit dem Daumen abwechselnd einen der anderen Finger der gleichen Hand berühren.

Die Ergebnisse der Segmentierung mit der Kreuzkorrelation, der Spektralanalyse und dem t-Test zeigen in etwa die gleichen Regionen. Die beiden gegenüberliegenden Areale für die Steuerung der Hände (motorischer Cortex) werden mit allen Segmentierungsverfahren als aktiviert erkannt.

Die abgebildete Kohonen-Klasse wurde so gewählt, daß zumindest eine der beiden aktivierten Regionen in der Klasse vertreten war. Die jeweils anderen Regionen wurde nicht auf eine gemeinsame Klasse abgebildet. Die Ursache dafür, daß in der untersten Schicht die Region, die von der Kohonen-Klasse gebildet wurde, deutlich mehr Pixel umfaßt, als die entsprechenden Regionen, die in den anderen Verfahren als aktiviert erkannt wurden, war aus den Zeitverläufen der Bildpunkte nicht ersichtlich.

Abbildung 28 zeigt einen Ausschnitt aus der mittleren Schicht. Die Meßwerte einer kleinen Region des rechten motorischen Cortex (die Schnittbilder zeigen die Ansicht von unten), wurden als Graph ausgegeben. Man erkennt deutlich den Einfluß der Stimulation in den grau hinterlegten Graphen.

Die mittlere Schicht wurde dann ebenso wie die simulierten Daten mit einem Mittelwertfilter in der 3x3-Region und einem Tiefpaß mit der Grenzfrequenz 10 Schwingungen/Abtastzeitraum behandelt. Abbildung 29 zeigt das Ergebnis der Vorverarbeitung. Bei der Filterung im Ortsbereich wurde die stimulierte Region deutlich größer, weil dabei allerdings auch Pixel in den gemittelten Zeitverlauf eingehen, die keinen BOLD-Kontrast aufweisen, ist der Unterschied zwischen den Aktivierungs- und Ruheperioden geringer als im Originalbild. Die Filterung mit dem Tiefpaß zeigt keine so deutlichen Auswirkungen auf das Ergebnisbild, allerdings nimmt der BOLD-Kontrast auch hier ab und der zeitliche Verlauf der Stimulation wird weniger deutlich erkennbar.



Kreuzkorr. > 0.5 Spektr. > 30% t-Test > 99% Kohonen

Abb. 27: Aktivierungsbilder einer motorischen Aktivierung. Die Kohonen-Klasse wurde so gewählt, daß mindestens eine aktivierte Region vollständig in einer Klasse liegt.

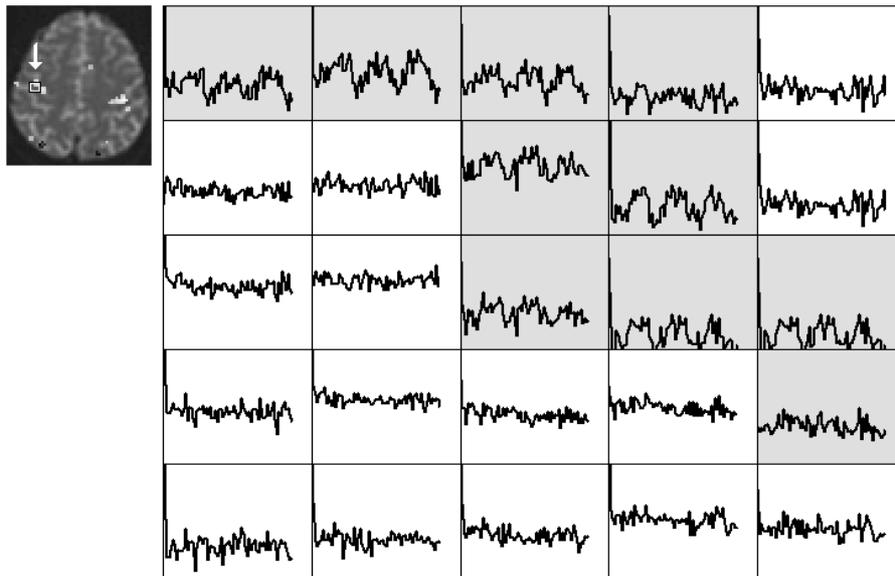


Abb. 28: Ein Ausschnitt von 25 Bildpunkten aus der mittleren Schicht von Abb. 27. Die Graphen zeigen die Zeitverläufe der einzelnen Pixel in der umrandeten Region. Die Graphen von aktivierten Pixeln (Korrelation größer als 0.5) sind grau hinterlegt.

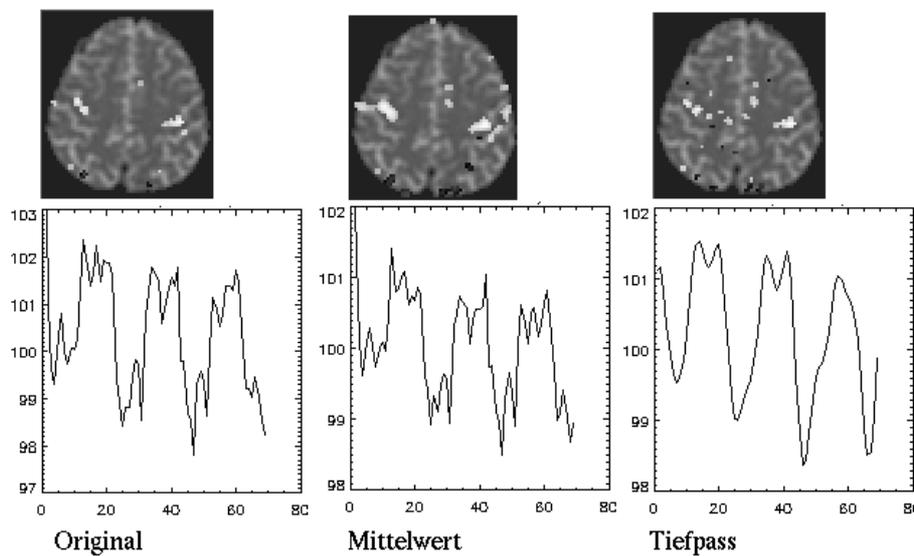


Abb. 29: Auswirkung der Vorverarbeitungsschritte auf das Ergebnis. Oben sind die Ergebnisbilder der Kreuzkorrelation (Schwellwert 0.5) abgebildet, darunter die gemittelten Zeitverläufe der aktivierten Regionen.

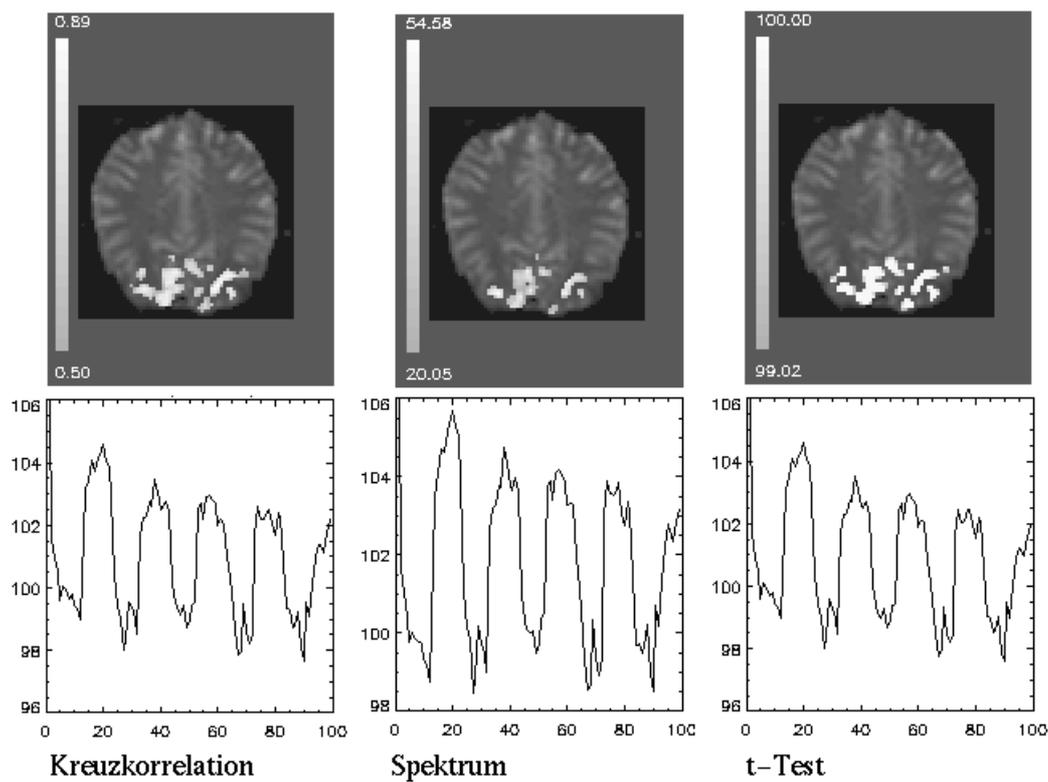


Abb. 30: Aktivierungsbilder einer visuellen Aktivierung mit einem invertierenden Schachbrett. Die Skalen neben den Bildern zeigen die Graustufen des Ergebnisbildes. Darunter die gemittelten Zeitverläufe der aktivierten Regionen

Abbildung 30 zeigt die Ergebnisse der Auswertung eines visuellen Datensatzes. Dem Probanden wurde in der Aktivierungsphase 30 Sekunden lang ein invertierendes Schachbrett gezeigt. Die Stimulation wurde fünfmal wiederholt.

Die Ergebnisse der Segmentierung mit der Kreuzkorrelation, der Spektralanalyse und dem t-Test. Die Form und Lage der aktivierten Regionen ist in allen drei Fällen etwa gleich.

Bei der Segmentierung mit dem Kohonen-Netz (Abbildung 31) wurden die aktivierten Regionen den Kohonen-Klassen links unten zugeordnet.

Nach der Anwendung eines Mittelwertfilters der Größe 3x3 wurden die Daten erneut mit dem Kohonen-Netz segmentiert. Abbildung 32 zeigt, daß die aktivierten Regionen nach dieser Vorverarbeitung wesentlich deutlicher in zwei Kohonen-Klassen abgebildet wurden.

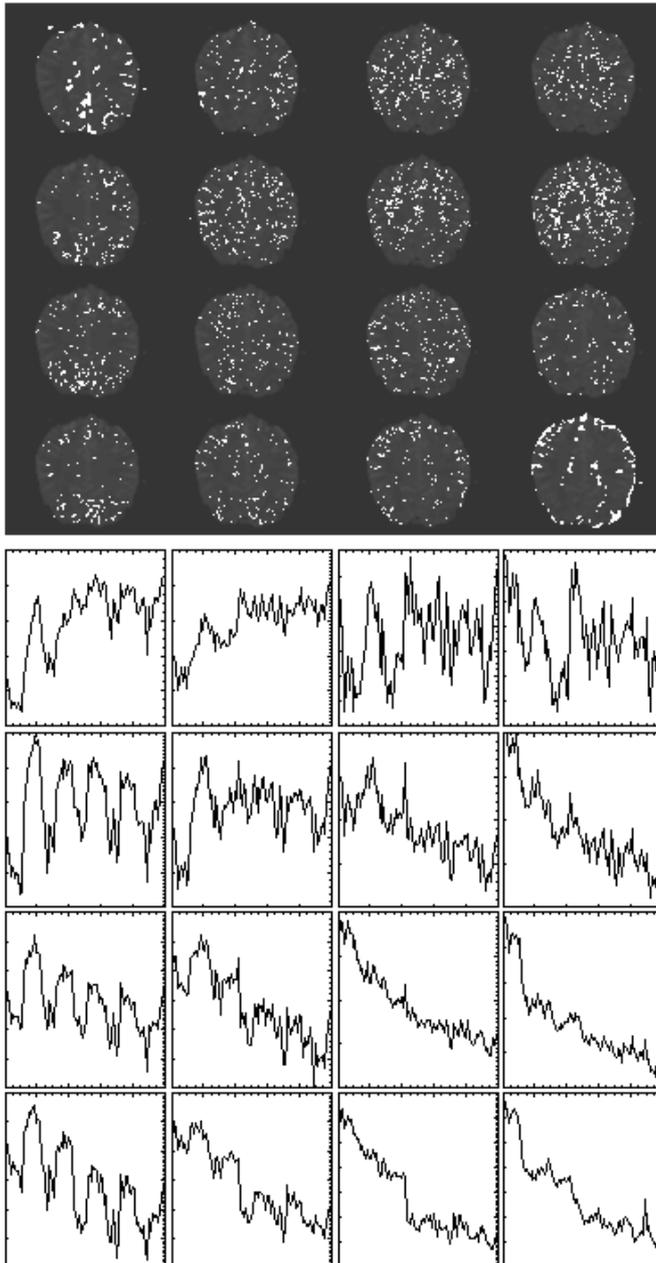


Abb. 31: Ergebnis der Segmentierung der Datensätze von Abb. 30 mit dem Kohonen-Netz. Darunter die gemittelten Zeitverläufe der einzelnen Knoten.

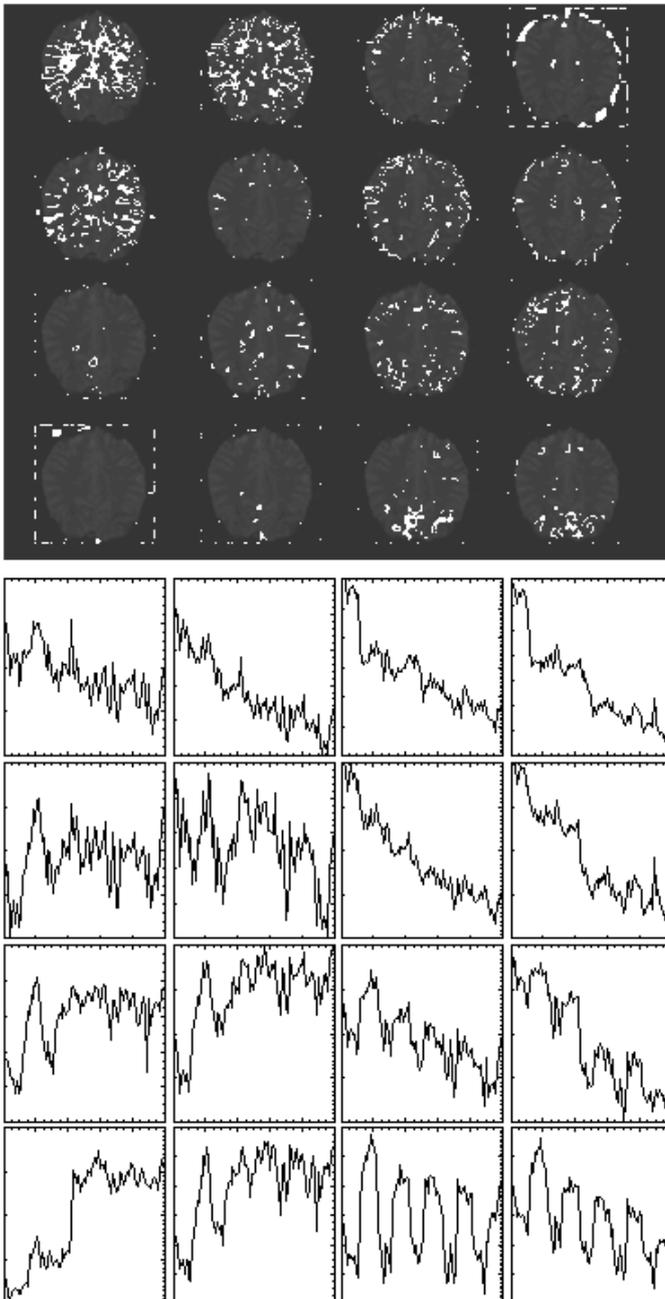


Abb. 32: Das Ergebnis der Segmentierung mit dem Kohonen-Netz nach Anwendung eines Mittelwertfilters.

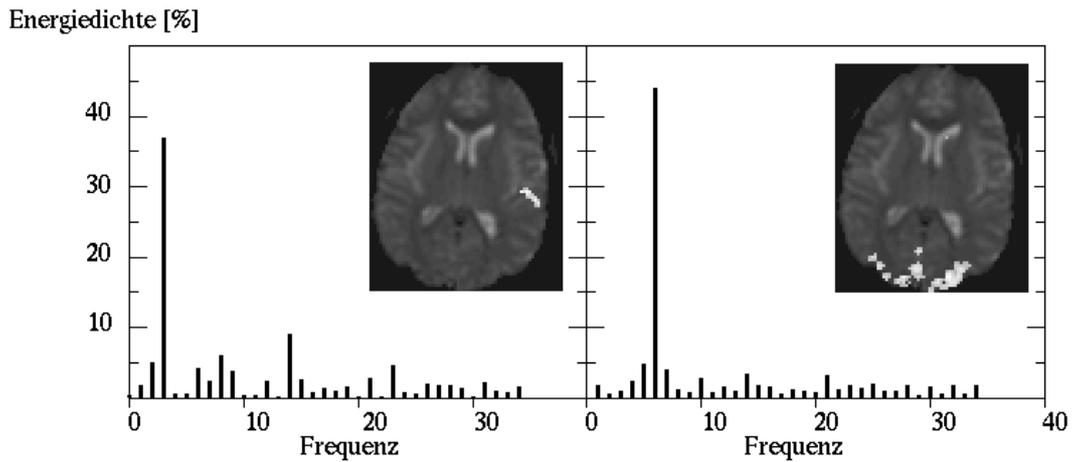


Abb. 33: Aktivierungsbilder einer gemischten Stimulation, Dem Probanden wurde im 15 Sekunden-Takt eine Videosequenz eingeblendet und im 30 Sekunden-Takt Musik vorgespielt. Die Diagramme geben die gemittelten Spektren der beiden Regionen wieder.

Abbildung 33 zeigt das Ergebnis einer gleichzeitigen Stimulation mit einem invertierenden Schachbrett im 15 Sekunden-Takt und mit Musik im 30 Sekunden-Takt. Diese Stimulation wurde gewählt, um in möglichst kurzer Zeit verschiedene Gehirnareale eines Probanden zu untersuchen. Zur Trennung der Regionen wurden die Energiedichten bei 3 und bei 6 Schwingungen pro Meßzeitraum berechnet und mit einem Schwellwert von 25% die aktivierten Regionen segmentiert.

Für derartige Versuche ist die Spektralanalyse deshalb besonders gut geeignet, weil hier mit einer Berechnung alle Frequenzkomponenten einer Zeitreihe in einem Schritt berechnet werden und die beiden Stimulationen erst bei der Darstellung des Ergebnisses unterschieden werden.

Abb. 34: Überlagerung einer anatomischen Schicht mit dem Ergebnis der Kreuzkorrelation, dem Probanden wurde in den Aktivierungsphasen Musik vorgespielt. Die Farbskala der Aktivierung reicht von einem Korrelationskoeffizienten von 0.5 (gelb) bis 0.81 (rot)

Abb. 35: Aktivierungsbild einer visuellen Stimulation mit einem invertierenden Schachbrett; die Farbskala der Aktivierung reicht von einem Korrelationskoeffizienten von 0.5 (gelb) bis 0.86(rot)

8 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden verschiedene Verfahren zur Segmentierung aktivierter Gehirnregionen vorgestellt. Neben der Prozentbildung, dem t-Test, der Spektralanalyse und der Kreuzkorrelation wurde auch ein Kohonen-Netz als nicht überwachtes Klassifizierungsverfahren verwendet. Diese Verfahren wurden mit simulierten Daten getestet und miteinander verglichen. Dabei wurde auch der Einfluß von Filtern im Ortsbereich und im Zeitbereich auf die Qualität der Segmentierung getestet.

Die vorgestellten Verfahren eignen sich gut für die Segmentierung aktivierter Gehirnregionen, falls die Aktivierung zeitlich mit der Stimulation korreliert ist.

Mit der Spektralanalyse ist es möglich, jede Aktivierung sichtbar zu machen, unabhängig von der verzögerten Reaktion des BOLD-Effekts auf die Stimulation.

Der t-Test liefert im Rahmen der Gültigkeit des Modells aus Kapitel 3.1 ein Maß für die Signifikanz, mit der eine Region als aktiviert gelten kann.

Die Kreuzkorrelation ergibt ebenfalls ein Maß für die Signifikanz und kann darüber hinaus dafür eingesetzt werden, Bildpunkte mit Zeitverläufen zu finden, die nicht dem einfachen EIN/AUS-Schema der Stimulation folgen. Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung für die Suche nach zeitlich korrelierten Aktivitäten, die im ruhenden Gehirn nicht auf Einflüsse von außen zurückgeführt werden können.

Das Prozentbild gibt zwar nicht für sich alleine genommen, aber in Verbindung mit den anderen Verfahren ein vergleichbares Maß für die Intensität einer Aktivierung. Die Region, die dabei betrachtet wird, sollte allerdings mit einem der anderen Verfahren gefunden worden sein.

Bei komplexeren Stimulationen, bei denen verschiedene Regionen in unterschiedlichem Ausmaß und zu unterschiedlichen Zeitpunkten aktiviert werden, können Verfahren, die auf die Information des Stimulationsprotokolls zurückgreifen, keine Ergebnisse bringen. Hier müssen Methoden angewendet werden, die ohne Parametervorgabe nach „Auffälligkeiten“ und eventuell „Gemeinsamkeiten“ in den einzelnen Zeitverläufen der Pixel suchen.

In dieser Arbeit wurde für solche Fälle die Segmentierung mit dem Kohonen-Netz eingeführt. Die Ergebnisse dieser Segmentierungsmethode geben zwar noch keinen Aufschluß über die Aktivierung der gefundenen Regionen, die Suche nach funktionsspezifischen Hirnarealen wird aber wesentlich erleichtert durch die Reduzierung der hochdimensionalen Daten auf eine überschaubare Anzahl von Kohonen-Klassen.

Weitere Möglichkeiten, die Auswertung der funktionellen Kernspinaufnahmen zu verbessern sind eine dreidimensionale Darstellung der Ergebnisse, so daß die räumliche Zuordnung der aktivierten Areale auf die Gehirnoberfläche erleichtert wird.

Daneben würde es die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Probanden erhöhen, wenn der Ort der Aktivierung auf ein „Normgehirn“ abgebildet werden könnte. Insbesondere für den Vergleich der Volumen von aktivierten Regionen ist diese Transformation nötig.

Literatur

- [1] **Peter A. Bandettini, A. Jesmanowicz, Eric C. Wong und James S. Hyde (1993):** Processing Strategies for Time-Course Data Sets in Functional MRI of the Human Brain. *Magnetic Resonance in Medicine* **30**, 161–173.
- [2] **Bharat Biswal, F. Zerrin Yetkin, Victor M Haughton und James S. Hyde (1995):** Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* **34**, 537–541.
- [3] **C. Chatfield (1982):** *Analyse von Zeitreihen*, Hanser, München.
- [4] **R. Todd Constable, Pawel Skudlarsky und John C. Gore (1995):** An ROC Approach for Evaluating Brain MR Images and Postprocessing Protocols. *Magnetic Resonance in Medicine* **34**, 57–64.
- [5] **J. Henning, O. Speck, Th. Lönnecker und C. Janz (1995):** Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie. *Radiologie* **35**, 221–227.
- [6] **Teuvo Kohonen, Jari Kangas und Jorma Laaksonen (1992):** The Self-Organizing Map Program Package. *Handbuch zu SOM_PAK 1.2*.
- [7] **S. Ogawa, T-M. Lee, AS. Nayak und P. Glynn (1990):** Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance images of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine* **14**, 68–78.
- [8] **William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling und Brian P. Flannery (1995):** *Numerical Recipes in C*, 2. Auflage, Cambridge University Press.
- [9] **Lothar Sachs (1992):** *Angewandte Statistik*, 7. Auflage, Springer, Berlin und Heidelberg.

München, den 12. Dezember 1999

Max Berger

Geburtsdatum: 6. November 1966

Studiengruppe: 07IF8T im WS 96/97

Erklärung

gemäß §31 Abs. 5 RaPO

Hiermit erkläre ich, daß ich die Diplomarbeit selbständig verfaßt, noch nicht anderweitig für Prüfungszwecke vorgelegt, keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benützt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate als solche gekennzeichnet habe.