

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H.-W. Müller

**Eine graphentheoretische Untersuchung zur funktionellen Konnektivität
cerebraler Netzwerke in der fMRT:
,Neural Traffic'**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Simon Baudrexel

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Wilhelm Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Für meine Eltern und Großeltern

Abstract

Moderne Verfahren der funktionellen Kernspintomographie (fMRT), sog. funktionelle Konnektivitätsanalysen, erlauben eine Beschreibung der Kopplungsstärke von an gedanklichen Prozessen beteiligten Hirnarealen. Ein inhärentes Problem vieler dieser Methoden ist die Notwendigkeit, Netzwerkknötelpunkte a priori zu definieren, um eingebettete funktionelle Netzwerke post hoc extrahieren zu können. Zur Überwindung dieser Problematik wird in der vorliegenden Arbeit ein auf graphentheoretischen Überlegungen basierendes Summenkonnektivitätsmaß, Neural Traffic (NT) genannt, definiert, welches erlaubt, rein datengetrieben, d.h. ohne Kenntnis der zeitlichen Abfolge des Stimulus und der neuronal vermittelten BOLD-Antwort sowie ohne explizite Verwendung anatomischer a priori Informationen, Netzwerkknötelpunkte direkt zu bestimmen. Berechnungsgrundlage der funktionellen Kopplung neuronaler Aktivität zweier Voxel ist dabei der Pearson'sche Korrelationskoeffizient der entsprechenden fMRT-Zeitreihen. Korrelationskoeffizienten oberhalb eines frei wählenden Thresholdparameters r werden als netzwerkrelevant angesehen, der NT-Wert eines beliebigen Voxels ergibt sich aus der Anzahl aller relevanten Verbindungen dieses Voxels. Die Berechnung von NT-Parameterbildern erfolgt am Beispiel eines passiven Hör- und Leseparadigmas, jeweils für die Schwellenwerte $r = 0,35$ und $r = 0,65$. Es kann gezeigt werden, dass mit dem NT-Verfahren sowohl die auditorischen und visuellen Netzwerke der Wortverarbeitung als auch wichtige Schnittstellen bekannter Resting-State Netzwerke erfasst werden.

Methodische Vergleichsuntersuchungen mit anderen Auswerteverfahren der fMRT ergeben, dass NT-Parametermaps für $r = 0,35$ sehr gut mit der ersten Komponente einer Principal-Component-Analyse (PCA) korrelieren, wobei visueller und auditorischer Kortex mit dem NT-Verfahren besser darzustellen sind. NT-Parameterbilder zum Threshold $r = 0,65$ korrelieren nur schwach mit der PCA-Analyse. Hingegen ergibt sich im Vergleich zwischen einer konventionellen SPM-Analyse nach dem General Linear Model und dem NT-Verfahren, eine positive Korrelation nur bei $r = 0,65$ - beschränkt auf den auditorischen und visuellen Kortex.

Eine weiter angestellte Untersuchung zur Häufigkeitsverteilung von NT-Konnektivitätswerten zeigt, dass die Verteilung gut durch ein Hyperbelgesetz der Form $f(x) = a \cdot x^{-b}$ approximierbar ist, mit einem Exponenten b etwas größer als 1. Verteilungsgesetze von Netzwerkknötelpunkten dieser Art sind charakteristisch für viele in der Natur vorkommende funktionelle Systeme, sie werden als „Small-World“ Netzwerke bezeichnet. Das hier gefundene voxelbasierte Resultat untermauert die Hypothese, dass kortikale Netzwerke auch auf Grundlage niederfrequenter BOLD-Fluktuationen – im hier untersuchten Frequenzbereich zwischen 0,01 und 0,1 Hz - einer Small-World Topologie genügen.

Insgesamt geht das NT-Verfahren als modellunabhängige Methode über eine „einfache“ Korrelation der Stimulusfunktion mit den BOLD-Aktivitätszeitreihen hinaus und ermöglicht eine quantitative Beschreibung biologischer Netzwerke unter Berücksichtigung aller Frequenzbänder. Theoretisch erfassbar ist damit auch eine rein stimulusgetriebene neuronale Antwort, deren temporale Charakteristik sich im Zuge der kortikalen Verarbeitung verändert hat und die daher in konventionellen (stimulus-gelockten) SPM-Analysen nicht zur Darstellung kommt.

Inhaltsverzeichnis	Seite
0. Zusammenfassung	5
I. Einleitung	7
I.1. Übersicht	7
I.1.2. Erweiterte Einführung	7
I.2. Theoretische Grundlagen	10
I.2.1. Mathematische Verfahren der funktionellen Konnektivitätsanalyse	10
I.2.2. Graphentheoretische Aspekte zur funktionellen Konnektivität	12
I.2.3. Methodenorientierte Übersicht wichtiger Resultate aus dem Bereich der funktionellen Konnektivität	14
II. Material und Methoden	16
II.1. Probanden	16
II.2. Experimenteller Aufbau	16
II.3. Technische Daten	17
II.4. Stimulusdesign	18
II.4.1. Auswahl der Worte aus den Kategorien ‚Bildhaft‘ und ‚Abstrakt‘	18
II.4.2. Auswahl der Worte aus der Kategorie ‚Nonsense‘	20
II.5. Datenverarbeitung	21
II.5.1. Datenvorverarbeitung	21
II.5.2. NT-Analyse	21
II.5.3. SPM-Analyse nach dem General Linear Model	23
II.5.4. PCA-Analyse	24
III. Ergebnisse	26
III.1. Allgemeine Bemerkungen	26
III.2. Single-Subject Analyse	27
III.2.1. NT-Analyse	27
III.2.1.1. Allgemeine Bemerkungen zur Verteilung der NT-Werte	27
III.2.1.2. Räumliches Verteilungsmuster von NT-Werten in der auditorischen Versuchsbedingung	28
III.2.1.3. Räumliches Verteilungsmuster von NT-Werten in der visuellen Versuchsbedingung	28
III.2.1.4. Verteilung der Korrelationskoeffizienten	29
III.2.1.5. Verteilung der NT-Werte	30
III.2.1.6. Signifikanz von NT-Werten	31
III.2.2. Principal Component Analyse (PCA)	32
III.2.2.1. Erste räumliche Komponente am Beispiel der auditorischen Versuchsbedingung	32
III.2.2.2. Komponenten höherer Ordnung	33

III.2.3.SPM-Analyse nach dem General Linear Model	34
III.2.3.1.Räumliches Verteilungsmuster der SPM-t-Werte	34
III.2.3.2. Vergleich der SPM-Auswertung mit den Resultaten der NT-Analyse	35
III.2.4. Zusammenfassende Bemerkungen zur Single-Subject-Analyse	37
III.3. Gruppenanalyse	39
III.3.1.1. NT-Gruppenanalyse	39
III.3.1.2. NT-Subtraktionsanalyse	41
III.3.2. PCA-Gruppenanalyse	41
III.3.3. SPM-Gruppenanalyse	43
III.3.4. Vergleich der NT- mit der SPM-Gruppenanalyse	43
III.3.5. Vergleich der NT- mit der SPM-Subtraktionsanalyse	45
III.3.6. Verteilung der NT-, PCA- und SPM-Werte auf Gruppenebene	45
III.4. Anwendungen des NT-Konzepts	47
III.4.1. Nichtfundamentalfrequenzassoziierte Netzwerke am Beispiel des mittleren Cingulums	47
III.4.2. Seed-Voxel-Analysen zum auditorischen und visuellen System als Beispiel fundamentfrequenzassoziiierter Netzwerke	48
III.5. Zusammenfassung	51
IV. Diskussion	52
IV.1. Vergleich der NT-Resultate mit Literaturergebnissen zur auditorischen und visuellen Wortverarbeitung	53
IV.1.1. Theoretischer Hintergrund zur Anatomie der Wortverarbeitung	53
IV.1.2. NT-basierte Analyse der Wortverarbeitung	54
IV.2. Resultate der NT-Analyse unter dem Aspekt cerebraler Resting-State-Netzwerke	58
IV.3. Betrachtungen zur Verteilungsfunktion der Netzwerkknoten: Graphentheorie und Small-World-Netzwerke	63
IV.4. Principal und Independent Component Analyse im Vergleich zum NT-Verfahren: technische und theoretische Aspekte	66
IV.5. Experimentelle und methodische Kritikpunkte	70
V. Danksagung	73
VI. Literaturverzeichnis	74
VII. Abkürzungsverzeichnis	83
VIII. Abbildungsverzeichnis	84
IX. Anhang	86
IX.1. Abbildungen	86
IX.2. Tabellen	101
IX.3. Akademischer Lebenslauf	103
IX.4. Publikationen	104

0. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein auf graphentheoretischen Überlegungen basierendes Summenkonnektivitätsmaß zur Beschreibung neuronaler Netzwerke eingeführt, welches Neural Traffic (NT) genannt wird. Am Beispiel eines fMRT-Experimentes, einem passiven Hör- und Leseparadigma von zweisilbigen Substantiven, wurde gezeigt, dass mit diesem Verfahren rein datengetrieben, d.h. ohne Kenntnis der zeitlichen Abfolge des Stimulus und der neuronal vermittelten BOLD-Antwort sowie ohne explizite Verwendung anatomischer a priori Informationen, wichtige Netzwerkknotenpunkte bestimmt werden können. Berechnungsgrundlage der funktionellen Kopplung neuronaler Aktivität zweier beliebiger Hirnvoxel in dem vorgestellten Verfahren war der Pearson'sche Korrelationskoeffizient der entsprechenden fMRT-Zeitreihen. Korrelationskoeffizienten oberhalb eines frei zu wählenden Thresholdparameters r wurden dabei als netzwerkrelevant angesehen, der NT-Wert eines Voxels ergab sich aus der Anzahl aller relevanten Verbindungen dieses Voxels. NT-Parametermaps wurden für $r = 0,35$ und $r = 0,65$ bestimmt und zur weiteren Evaluation mit zwei gängigen Analyseverfahren aus dem Bereich der funktionellen Bildgebung, dem Statistical Parametric Mapping (SPM) auf Grundlage des General Linear Models (GLM) und mit der ersten Komponente einer Principal Component Analyse (PCA), verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass mit dem NT-Verfahren nicht nur die bekannten auditorischen und visuellen Netzwerke der Wortverarbeitung sehr gut zur Darstellung kommen, sondern auch, dass in den NT-Parameterbildern viele Aspekte vorbeschriebener Resting-State Netzwerke erfasst werden. Entsprechend fanden sich - unabhängig davon, ob Worte auditorisch oder visuell präsentiert wurden - hohe NT-Werte vor allem im Cingulum, Cuneus, Gyrus lingualis, Thalamus und in frontalen Regionen, also in Arealen, die sich durch eine hohe Synchronisation im Resting-State auszeichnen.

NT-Parametermaps zum Threshold $r = 0,35$ korrelierten insgesamt sehr gut mit der ersten Komponente der PCA-Analyse, wobei visueller und auditorischer Kortex mit dem NT-Verfahren besser darzustellen waren. NT-Parameterbilder zum Threshold $r = 0,65$ korrelierten hingegen nur schlecht mit der PCA-Analyse. Auf der anderen Seite ergab der Vergleich zwischen SPM- und NT-Parameterbildern keinen systematischen Zusammenhang zwischen beiden Auswertemodalitäten, weder für $r = 0,35$ noch für $r = 0,65$. Beschränkte man die Vergleichsanalyse - je nach Sinnesmodalität des Experiments - auf rein visuelle bzw. auditorische Areale, so zeigte sich jedoch eine annähernd sigmoidale Beziehung zwischen SPM-t- und NT-Parameterwerten bei $r = 0,65$. Insgesamt geht das NT-Verfahren als

modellunabhängige Methode über eine ‚einfache‘ Korrelation der Stimulusfunktion mit den BOLD-Aktivitätszeitreihen hinaus und ermöglicht eine quantitative Beschreibung biologischer Netzwerke unter Berücksichtigung aller Frequenzbänder. Theoretisch erfassbar ist damit auch eine rein stimulusgetriebene neuronale Antwort, deren temporale Charakteristik sich im Zuge der kortikalen Verarbeitung verändert hat und die daher in konventionellen (stimulus-gelockten) SPM-Analysen nicht zur Darstellung kommt. Inwiefern dieser Aspekt von praktischer Bedeutung ist, ist zu jetzigem Zeitpunkt jedoch unklar.

Eine weiter angestellte Untersuchung zur Häufigkeitsverteilung von NT-Konnektivitätswerten ergab, dass sich die Verteilung gut durch ein Hyperbelgesetz der Form $f(x) = a \cdot x^{-b}$ approximieren lässt, mit einem Exponenten b etwas größer als 1. Verteilungsgesetze von Netzwerknoten dieser Art sind charakteristisch für viele in der Natur vorkommende funktionelle Systeme, für sie hat sich der Begriff ‚Small-World‘ Netzwerke etabliert. Sie zeichnen sich durch eine hohe Effizienz und Stabilität bei gleichzeitig geringem Ressourcenverbrauch aus. Das hier gefundene Resultat bestätigt Vorarbeiten auf diesem Gebiet und untermauert die Hypothese, dass kortikale Netzwerke auf Grundlage niederfrequenter BOLD-Fluktuationen – d.h. im untersuchten Frequenzbereich zwischen 0,01 und 0,1 Hz - einer Small-World Topologie genügen.

Zuletzt wurde auf die Problematik von physiologischem oder technisch bedingtem non-white Noise in den fMRT-Zeitreihen eingegangen und dessen potentiell verzerrende Auswirkung auf eine NT-Gruppenanalyse untersucht. Diesbezüglich wurde ein Lösungsansatz vorgestellt, in dem der Thresholdparameter r jeweils nach festen Quantilen der individuellen Korrelationsverteilung bestimmt wird. Eine unverzerrte Quantifizierung von NT-Parametern ist damit auf Gruppenebene möglich.

Als Stärke des NT-Verfahrens ist neben der Modellunabhängigkeit auch die leichte Implementierbarkeit von Nebenbedingungen oder Restriktionen im Algorithmus zu erwähnen. So erlaubt das Verfahren etwa differenzierte Untersuchungen zur reinen interhemisphärischen funktionellen Konnektivität, was mit herkömmlichen Methoden, wie der viel verwandten Independent Component Analyse oder einer PCA, nicht möglich ist. Ein solcher Parameter könnte z.B. in der Behandlung der Multiplen Sklerose, in der aufgrund von Marklagerläsionen im Corpus callosum eine reduzierte interhemisphärische Konnektivität zu erwarten ist, auch potentiell von therapeutischem Nutzen sein (siehe z.B. Lowe et al., 2008).

Einleitung

I.1. Übersicht

Ziel dieser Untersuchung ist die Analyse der Kovarianzstruktur eines fMRT-Experiments¹ zu einem auditorischen und visuellen Wortpräsentationsparadigma. Die erhobenen Daten werden mit einem auf der Summation von Korrelationskoeffizienten basierenden Algorithmus, der Neural Traffic (NT) genannt wird, ausgewertet. Im Kern handelt es sich bei diesem Analyseverfahren um einen Ansatz aus der mathematischen Teildisziplin der Graphentheorie, der erst in jüngster Zeit auf die Analyse von fMRT-Daten angewandt wird. Die Resultate dieser Methode werden mit anderen Standard-Analysemethoden der funktionellen Bildgebung, zum einen mit dem im SPM-Analysetool implementierten General Linear Model (GLM), zum anderen mit einer Principal Component Analyse (PCA) verglichen. Die Analyse umfasst damit einen methodischen Vergleich eines modellabhängigen (SPM) mit zwei modellunabhängigen Verfahren (NT, PCA). Es kann gezeigt werden, dass sich mit dem NT-Analyseverfahren bereits bekannte Ergebnisse der funktionellen Bildgebung zur Wortverarbeitung und zum Resting State reproduziert lassen. Speziell ergibt sich im Vergleich mit der SPM-Analyse eine gute Übereinstimmung der Resultate beider Verfahren in den primären und sekundären auditorischen bzw. visuellen Sinnesarealen. Der Vergleich mit der PCA-Analyse zeigt hingegen vor allem Übereinstimmungen in an kortikalen Ruhenetzwerken beteiligten Arealen. Basierend auf einer Analyse der Verteilungsfunktion von NT-basierten Konnektivitätswerten kann zudem eine ‚Small-World‘ Topologie kortikaler Netzwerke nachgewiesen werden. Teilergebnisse dieser Arbeit wurden in der Zeitschrift *Journal of Neuroscience Methods* veröffentlicht (Beu et al., 2009).

I.1.2. Erweiterte Einführung

Zielsetzung der bildgebenden Neurowissenschaften ist der Erkenntnisgewinn über die Funktionsweise einzelner Hirnregionen (functional spezialisation) einerseits und deren Verknüpfung, d.h. Zusammenwirken im Sinne eines Netzwerkes (functional integration) andererseits. Sehr bedeutend ist in diesem Zusammenhang die Frage nach dem „Wo“, d.h. nach denjenigen Hirnregionen, die auf eine bestimmte kognitive Aufgabe mit einer Aktivierung

¹ fMRT = functional magnetic resonance tomography

(Erhöhung des Stoffwechsels dieser Regionen) oder Deaktivierung (Erniedrigung des Stoffwechsels) reagieren. Diese Stoffwechselveränderung wird in der funktionellen Kernspintomographie über den sog. BOLD-Kontrast², dem Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin gemessen (Ogawa et al., 1990). Sie ist insbesondere abhängig von der gewählten Referenzbedingung oder Baseline. Diese Art der Differenzauswertung, welche als Subtraktionsprinzip oder als kognitive Subtraktion bezeichnet wird, wird seit den Anfängen der funktionellen Bildgebung durch die Positronenemissionstomographie häufig angewandt (Friston et al., 1996a). Ein gängiges statistisches Verfahren zur Signifikanzanalyse ist dabei das in der SPM-Toolbox und vielen anderen Programmen zur funktionellen Datenanalyse implementierte univariate General Linear Model (GLM) (Friston et al., 1995). Es basiert im Wesentlichen auf einer multiplen linearen Regression der Zeitreihe eines Voxels mit beliebig vielen externen Kovariaten. Eine wichtige Kovariable ist dabei die Stimulusfunktion. Mit der funktionellen Kernspintomographie ist es möglich geworden, Stoffwechseldaten des gesamten Gehirns nicht nur in höherer räumlicher Auflösung als in der Positronenemissionstomographie, sondern auch in hoher zeitlicher Auflösung (im Sekundenbereich) zu gewinnen. Dies eröffnete grundsätzlich einen weiteren Zugang zur Datenanalyse, welcher explizit diese zeitliche Information verwendet und seit dem Beginn der Neunziger Jahre unter den Begriffen funktionelle und effektive Konnektivitätsanalyse Eingang in die bildgebenden Neurowissenschaften gefunden hat (Friston et al., 1993; McIntosh et al., 1996; Horwitz, 2003; Rogers et al., 2007). Ziel dieser Verfahren ist neben der Lokalisation neurologischer Netzwerke auch die Beschreibung der Interaktion einzelner Netzwerkknoten. Ein entscheidender Punkt in der Anwendung und Entwicklung dieser oft rechenaufwendigen Verfahren ist dabei die Wahl des Maßes zur Beschreibung der Stärke des Zusammenhanges einzelner Hirnareale. Ein sehr einfaches, häufig verwendetes und letztlich im Mittelpunkt dieser Arbeit stehendes Maß für die funktionelle Kopplung einer Hirnregion mit anderen Hirnregionen ist der zeitliche Pearson'sche Korrelationskoeffizient. In der Neurowissenschaft wurden Korrelationsanalysen bereits seit den 50er Jahren zur Beschreibung der Kopplung von Nervenzellen erfolgreich im Bereich der Elektrophysiologie angewandt. Biologische Grundlage dabei ist, dass die Informationsübertragung zwischen zwei funktionell gekoppelten Nervenzellen -vermittelt durch das Aktionspotential- nahezu instantan erfolgt (Hebb, 1949). Aus diesem Grund zeichnen sich die elektrophysiologischen Aktivitätszeitreihen bzw. Spike Trains gekoppelter Nervenzellen durch eine hohe (zeitliche) Korrelation aus. Anders herum betrachtet ist auch eine Identifikation funktionell gekoppelter Zellen in Rahmen einer

² BOLD = blood oxygen level dependent

Korrelationsanalyse möglich. Eine direkte Übertragung dieser Vorgehensweise auf die fMRT ist aufgrund der viel schlechteren räumlichen und zeitlichen Auflösung dieser Methode im Vergleich zu einer elektrophysiologischen Einzelzellaufzeichnung sicher nicht unproblematisch. Dennoch konnte bereits vielfach gezeigt werden, dass statistisch signifikante Kopplungen, die auf dem Prinzip der gleichzeitigen Koaktivierung von größeren Neuronenpopulationen beruhen und dadurch Fluktuationen des BOLD-Kontrastes bewirken, auch mit der fMRT erfasst werden können (Biswal et al., 1995; Fox et al., 2007; Shmuel et al., 2008).

Das folgende Beispiel soll exemplarisch den prinzipiellen Unterschied einer Subtraktionsanalyse nach dem GLM zu einer Korrelationsanalyse erläutern. Man betrachte hierzu die Aktivitätszeitreihen zweier Hirnregionen eines Probanden $R_1(t)$ und $R_2(t)$, die jeweils in den Versuchsbedingungen A und B gemessen wurden. Auf Grundlage des GLM kann nun die Zeitreihe jedes Hirnvoxels hinsichtlich der Frage nach einer statistisch signifikanten Aktivierung oder Deaktivierung untersucht werden. Die Signifikanz hängt dabei u.a. von der Differenz der durchschnittlichen Aktivitätsniveaus der Zeitreihen eines Voxels in beiden Versuchsbedingungen: $\overline{R_{1A}} - \overline{R_{1B}}$ ab. Zusätzlich sind zur Berechnung des Signifikanzniveaus Terme zur Berücksichtigung der Standardabweichung der Zeitreihen und der Anzahl der Freiheitsgrade zu berücksichtigen. Mathematisch entspricht dieses Vorgehen im Falle einer einzigen Modellgröße einem t-Test, auf dessen Grundlage nun ein Aussage darüber getroffen werden, ob der Stoffwechsel in Region R_1 in Versuchsbedingung A im Vergleich zu Bedingung B signifikant oder nicht signifikant erhöht bzw. erniedrigt ist ³. Für die Korrelation der Zeitreihen $cor(R_1(t), R_2(t))$ gilt ebenfalls, dass sie je nach Untersuchungsbedingung unterschiedliche Werte annehmen kann. Auf Grundlage einer Korrelationsanalyse kann also eine Aussage der Art getroffen werden, ob sich die funktionelle Kopplung zwischen R_1 und R_2 in Bedingung A von der in Bedingung B unterscheidet. Für das korrelationsbasierte Maß der Kopplungsstärke hat sich in der Literatur der Begriff funktionelle Konnektivität etabliert (Friston et al., 1993; Horwitz, 2003). Es ist wichtig zu beachten, dass dabei keine Aussage über die Richtung der Kopplung bzw. des Effektes getroffen werden kann. Mathematische Modelle, in denen kausale Zusammenhänge explizit modellieren werden, sind in der Literatur unter dem Begriff der effektiven Konnektivitätsanalyse bekannt (McIntosh et al., 1996; Horwitz, 2003). Fragestellung dieser Arbeit ist 1. inwieweit sich ein modifiziertes, auf der Summation aller paarweisen Korrelationskoeffizienten beruhendes funktionelles Konnektivitätsmaß als

³ im Fall einer großen Anzahl parallel untersuchter Regionen ist zusätzlich eine Korrektur für multiple Vergleiche erforderlich. Hierbei gibt es unterschiedliche Ansätze wie z.B. die Korrektur nach Bonferroni oder die Korrektur auf Grundlage von Wahrscheinlichkeitsfeldern (Random-Field-Theory) (Worsley et al. 1996).

Parameter zur Beschreibung menschlicher neuronaler Netzwerke eignet und 2. inwieweit sich bekannte Resultate der Wortverarbeitung und der Resting-State-Netzwerke mit diesem Verfahren reproduzieren lassen. Dieses voxelbasierte Summenkonnektivitätsmaß wird als Neural Traffic bezeichnet. Der theoretische Rahmen und die der Methode zugrunde liegende Heuristik werden in den folgenden Kapiteln genauer erörtert.

I.2. Theoretische Grundlagen

I.2.1. Mathematische Verfahren der funktionellen Konnektivitätsanalyse

In der Literatur finden sich eine Vielzahl an mathematischen Methoden zur Beschreibung der BOLD-basierten funktionellen Konnektivität (fcMRT), wobei auf einer Seite die sog. Seed-Voxel Analyse zu nennen ist und auf der anderen Seite in weites Spektrum verschiedenster multivariater Verfahren (Rogers et al., 2007). Auf die physiologische und messtechnische Basis des BOLD-Kontrastes soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie findet sich in jedem Standardlehrbuch zur funktionellen Bildgebung mittels MRT.

a) Seed-Voxel Analyse

In der Praxis erfolgt eine Seed-Voxel Analyse in der Regel in zwei Schritten. Zunächst erfolgt dabei auf der Basis einer univariaten Vorabanalyse des Datensatzes eine Auswahl derjenigen Voxel of interest (VOI), die eine hohe zeitliche Korrelation mit der Paradigmafunktion aufweisen. Die Zeitreihen dieser Voxel oder ‚Seeds‘ dienen in einer zweiten Stufe als Kovariate in einer Korrelationsanalyse mit den fMRT-Zeitreihen aller anderen Hirnvoxel. Die Vorstellung hierbei ist, dass die ausgewählten Voxel die ‚besten‘ Repräsentanten der durch das entsprechende Paradigma aktivierten oder deaktivierten Hirnregionen darstellen und dass die berechneten Korrelationsbilder der tatsächlichen Verbindungsstruktur der untersuchten Region sehr nahe kommen. Die Problematik dieser Methode liegt in der geeigneten Wahl der Seed-Voxel, da z.B. nicht alle theoretisch interessanten Regionen durch ein spezifisches Paradigma angeregt werden können. Andererseits ist eine hohe Korrelation mit der Paradigmafunktion (entsprechend einem hohen t-Wert nach dem GLM) nicht zwangsläufig ein Garant dafür, dass

das ausgewählte Voxel auch unter dem Aspekt der funktionellen Konnektivität ein ‚guter‘ Repräsentant dieser Region ist (Beckmann et al., 2005).

b) Multivariate Analysemethoden

Grundlage vieler multivariater Analysemethoden, wie auch der in dieser Arbeit angewandten Principal Component Analyse (PCA), ist eine (Matrix-) Zerlegung des 4 dimensionalen fMRT-Datensatzes D in der allgemeinen Form $D = A \cdot X$. Die interessierenden räumlichen funktionellen Korrelationsstrukturen sind dann der Matrix X , die nach spezifischen Kriterien optimiert wurde, zu entnehmen. Im Fall der PCA erfüllt X dabei das Kriterium der paarweisen Orthogonalität einzelner Spalten. Im Fall der jüngeren, aber zunehmend populären Independent Component Analyse (ICA) erfüllen die Spalten von X das Kriterium der paarweisen maximalen statistischen Unabhängigkeit (Friston et al., 1993; Beckmann et al., 2005). Bei einer zeitlichen Dimension T des Datensatzes erhält man mit beiden Methoden genau T räumliche funktionelle Netzwerke. Um zusätzlich Aussagen über die Richtung der funktionellen Abhängigkeiten machen zu können (effektive Konnektivität), stehen in der Praxis eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung. Exemplarisch seien die Pfadanalyse, das Structural equation modelling und das Dynamic causal modelling genannt. Eine Voraussetzung für die Anwendung dieser Verfahren ist jedoch die Aufstellung eines a priori-Modells über die prinzipiellen Netzwerkkomponenten (siehe Protzner et al., 2006). Aus diesem Grund eignen sich letzter Methoden eher für eine second-level Analyse und nicht zum Aufspüren von Knotenpunkten eines Netzwerkes unbekannter Struktur. Sie werden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

I.2.2. Graphentheoretische Aspekte zur funktionellen Konnektivität

Sowohl die ICA als auch die PCA-Analyse bergen den Nachteil, dass eine Vielzahl (nämlich genau T) von Netzwerken auf ihre biologische Sinnhaftigkeit zu interpretieren sind. Dies ist oftmals nicht praktikabel. Wünschenswert ist daher ein Verfahren, welches in einem einzigen dreidimensionalen Bilddatensatz Informationen sämtlicher Netzwerke abbildet. Auf diese Weise könnten dann interessante Regionen ‚herausgepickt‘ werden und mittels Seed-Voxel-Analysen oder anderen multivariaten Methoden der effektiven Konnektivität in detaillierteren Modellen weiterverarbeitet werden. Genau hierin liegt die Motivation dieser Arbeit, in der mit dem bereits unter I.1.2. definierten NT-Maß ein Ansatz aus der mathematischen Teildisziplin der Graphentheorie verfolgt wird, der diesen Anspruch in theoretischer Hinsicht erfüllt (Watts und Strogatz, 1998; Barabasi und Albert, 1999; Amaral et al., 2000;). Aus mathematischer Sicht besteht ein Netzwerk aus ‚Knoten‘⁴, die miteinander über sog. ‚Kanten‘⁵ verbunden sind. Die Anzahl der Kanten eines Knotens wird dabei üblicherweise als Grad („Degree“) bezeichnet, Knoten mit einer hohen Verbindungszahl als ‚Hubs‘. Sie repräsentieren besonders wichtige Schnittstellen des Netzwerks. Als Gründer der Netzwerktheorie ist Erdős mit Beiträgen zur Theorie der Zufallsnetzwerke in den 50er Jahren zu nennen (Erdős und Renyi, 1959). Erweiterungen dieses Modells erfolgten in den 90er Jahren durch Watts und Strogatz (Watts und Strogatz, 1998). Sie basierten auf der Beobachtung, dass viele in der Natur vorkommende Netzwerke bestimmten wohl zu definierenden Dynamiken unterworfen sind, welche in den Gleichungen zur Beschreibung der Netzwerkarchitektur natürlicher Systeme unbedingt zu berücksichtigen sind. Sie lassen sich in folgenden drei Punkten zusammenfassen: 1. Das Verbindungsmuster eines natürlichen Netzwerks ist nicht rein regulär und auch nicht rein zufällig. 2. Das System ist einem natürlichen Wachstumsprozess (sonst gäbe es dieses Netzwerk gar nicht) und ggfs. auch Verfallsprozess unterworfen. 3. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein neu hinzukommender Knoten eine Verbindung mit einem Knoten vom Degree k eingeht, ist ungefähr proportional zum Degree dieses Knotens multipliziert mit einem Kostenfaktor für diese Verbindung. Dieser Kostenfaktor ist abhängig von der Kapazität bzw. von der Resource des Knotens, diese neue Verbindung überhaupt eingehen oder unterhalten zu können.

Diese Gesetzmäßigkeiten haben einen fundamentalen Einfluss auf die kumulative Verteilungsfunktion der Netzwerknoten. Während die Verteilungsfunktion bei einem reinen

⁴ in Übertragung auf das neuronale Netzwerk: Neuronen bzw. Neuronenpopulationen

⁵ entsprechend Axonen und Synapsen

Zufallsnetzwerk einer Poisson-Verteilung genügt, ergibt sich unter Berücksichtigung obiger Gesetze eine Verteilungsfunktion der Form $f(x) = x^{-b} \cdot h(x/\zeta)$ mit positivem b (Simon, 1955; Watts and Strogatz, 1998). Die Funktion h hat die Bedeutung einer Korrekturfunktion, die für Argumente aus dem Intervall $[0,1]$ annähernd eins ergibt, für größere Argumente jedoch rasch abfällt. Dieser Faktor berücksichtigt die Kosten einer neuen Verbindung. Für Netzwerke dieser Art hat sich der Begriff ‚Small World Netzwerke‘ eingebürgert, in Anlehnung an die weit verbreitete Einschätzung, dass ‚jeder über 6 Ecken mit jedem bekannt ist‘. Netzwerke, deren Verteilungsfunktion exakt einem hyperbolischen Verteilungsgesetz genügen (betrachtet wird hier also der Sonderfall $h = \text{const.} = 1$), werden auch als skalenfreie Netzwerke bezeichnet. Prominentes Beispiel hierfür ist die Verteilung der Links, mit der auf eine bestimmte Seite im World Wide Web verwiesen wird. In den meisten natürlich zu beobachtenden Systemen, in denen Ressourcenknappheit und Energiehaushalt eine Rolle spielt, fällt die Verteilungsfunktion oberhalb eines kritischen Schwellenwertes ζ jedoch exponentiell oder gaussförmig nach obiger Formel ab (Amaral et al., 2000). Am Beispiel der beobachteten Auftretenshäufigkeit von Worten in der Schriftsprache, von Einwohnerzahlen in Großstädten sowie anhand von Beispielen aus der Ökonomie wurden die diesen Verteilungen zugrunde liegenden mathematischen Gesetzmäßigkeiten zunächst von H. Simon aufgedeckt und von Watts und Strogatz verfeinert. (Simon, 1955; Watts und Strogatz 1998, Strogatz, 2001).

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass auch dem cerebralen Netzwerk eine Small-World-Architektur zugrunde liegt. Diese Hypothese stützt sich sowohl auf Studien aus dem Bereich der Elektrophysiologie (Schneidman et al., 2003 und 2006; Stam, 2004; Yu et al., 2008; Chen et al., 2008), der Anatomie (Young et al., 1994 und 1995; Scannell et al. 1995; Sporns und Zwi 2004; Sporns, 2006, Basset et al., 2006) als auch jüngst auf Studien aus dem Bereich der fMRT (Eguiluz et al., 2005; Achard et al. 2006 und 2007; Liang et al., 2006; Salvador et al. 2007 und 2008; Cecchi et al., 2007; Liu et al., 2008). MRT-Studien zu diesem Thema erfolgten bislang jedoch überwiegend auf dem Boden parcellierter Hirntemplates (siehe Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Dies hatte u.a. methodische Gründe, da die Berechnungen der funktionellen Konnektivität in den zitierten Arbeiten auf partiellen Korrelationen basierten und dieser Ansatz eine größere Anzahl an zeitlichen Messpunkten als Hirnregionen erfordert⁶. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit ein explizit voxelbasierter Ansatz verfolgt.

⁶ Dieselbe Problematik gilt u.a. auch für auf ‚Mutual Information‘ basierende Konnektivitätsmaße wie z.B. das ‚Functional Clustering‘ oder Anwendungen des ‚Ising Spin Modells‘ (Tononi et al. 1998; Salvador et al., 2007; Schneidmann et al., 2003; Yu et al., 2008)

Small-World-Netzwerke zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass von einem beliebigen Ausgangspunkt alle anderen Knoten mit einer sehr geringen Anzahl an Zwischenstationen erreichbar sind, bei gleichzeitig hoher lokaler Verbindungsichte. Diese Netzwerkarchitektur bietet damit einen effizienten Rahmen zur Informationsintegration distributiv angelegter neuronaler Netzwerke (Salvador et al., 2005a, 2005b und 2007; Basset et al., 2006; Achard et al., 2007). In Anlehnung an diese Eigenschaften erfolgte die Namensgebung des in dieser Arbeit untersuchten Summenkonnektivitätsmaßes: ‚Neural Traffic‘.

I.2.3. Methodenorientierte Übersicht wichtiger Resultate aus dem Bereich der funktionellen Konnektivität

Während das Konzept der funktionellen Konnektivität in der Elektrophysiologie bereits in den 50er Jahren durch Hebb in die neurowissenschaftliche Praxis eingeführt worden war, setzte sich dieser Ansatz erst Anfang der 90er Jahre auch in der funktionellen Bildgebung durch. Als wichtiger Meilenstein ist dabei die Arbeit von Biswal et al. zu nennen, in der Seed-Voxel-basiert eine hohe funktionelle Konnektivität zwischen beiden primären motorischen Hemisphären sowie den supplementär motorischen Arealen gezeigt werden konnte (Biswal et al., 1995). Dieses motorische Netzwerk konnte dabei nicht nur bei motorischer Aktivierung, sondern insbesondere auch in Ruhe nachgewiesen werden. Seitdem wurde diese Analysemethode in zahlreichen Studien u.a. zur visuellen und auditorischen Sinnesverarbeitung sowie in Untersuchungen zur Kognition (‚Working-Memory‘ und ‚Attention‘) angewandt (Horwitz et al., 1998 und 2004; Hampson et al., 2002; Booth et al., 2002a und 2002b; Fox et al., 2005 und 2006; Dodel et al., 2005; Burton et al., 2005). Auffällig ist die sehr häufig gemachte Beobachtung, dass Zeitreihen homologer Areale beider Hemisphären hoch miteinander korreliert sind (interhemisphärische Konnektivität). Viele etablierte Erkenntnisse zur anatomischen Konnektivität, welche auf Grundlage von invasiven Tracerstudien und elektrophysiologischen Studien am Primaten oder durch neuere bildgebenden Methoden wie dem ‚Fiber Tracking‘ am Menschen selbst gewonnen wurden, konnten bereits auch mit Methoden der fMRI nachgewiesen und bestätigt werden (Booth et al., 2002b, Behrens et al., 2003; Margulies et al., 2007; Fox et al., 2007; Eckert et al., 2008). Unter der Vielzahl an multivariaten Verfahren wurde die Principal Component Analyse erstmals von Friston et al. zu Beginn der 90er Jahre auf die Auswertung eines Verbal fluency

tasks in der PET-Bildgebung angewandt (Friston et al., 1993). Hier fand sich in der ersten Komponente ein sehr großes, über beide Hemisphären verteiltes Netzwerk, welches in dieser Arbeit als ‚intrinsisches‘ bzw. Intentionsnetzwerk bezeichnet wurde. In folgenden fMRT- und PET-Studien zur Kognition konnte wiederholt gezeigt werden, dass der Sauerstoffverbrauch in im Bereich der Mittellinie gelegenen Arealen, namentlich im Precuneus, im hinteren und vorderen Cingulum, sowie im medialen Frontallappen und im inferioren Parietallappen bds., negativ mit der Anforderung oder ‚cognitive demand‘ des Paradigmas korreliert. Diese Entdeckung führte im Jahr 2001 zur Begriffsbildung des sog. Default-Mode- oder Ruhenetzwerks durch Raichle et al. auf Basis einer PET-Studie (Raichle et al., 2001). 2003 erfolgte in einer Studie von Greicius et al. mittels Seed-Voxel Analysen die Charakterisierung dieses Ruhenetzwerks auch in der fMRT (Greicius et al., 2003; siehe auch Raichle und Snyder, 2007). Durch Anwendung der Independent Component Analyse konnten im folgenden weitere Ruhenetzwerke identifiziert werden, u.a. ein ventrales Netzwerk, welches neben inferioren occipitalen und temporalen auch insuläre und inferior frontal gelegene Areale enthält (De Luca et al., 2006; Beckmann et al., 2005). Mit Hilfe von Spektralanalysen konnte mehrfach gezeigt werden, dass niedrigfrequente Fluktuationen des BOLD-Signals im Bereich zwischen 0.01 Hz und 0.08 Hz Träger dieser Ruhekorrelationen sind (siehe z.B. Cordes et al., 2002). Die neurophysiologische Basis dieses Phänomens ist bis heute nicht eindeutig geklärt und ist Gegenstand aktueller Forschung. Es ergeben sich Hinweise, dass ein enger Zusammenhang zwischen BOLD-Fluktuationen und lokalen Schwankungen der (elektrophysiologischen) lokalen Feldpotentiale, den Local Field Potentials, besteht (Logothetis, 2002; Leopold et al., 2003; Shmuel et al., 2008). Inwieweit sich kortikale Netzwerke auch mit dem vorgestellten NT-Verfahren nachweisen lassen, ist Gegenstand dieser Arbeit.

II Material und Methoden

II.1. Probanden

8 männliche gesunde Normalpersonen mit leerer Anamnese für neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen, Drogenabusus oder anderweitige schwere internistische Erkrankungen nahmen an der an der fMRT-Studie teil. Das durchschnittliche Alter lag bei 29 Jahren (Range: 22-38 Jahre). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf genehmigt. Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung über Ablauf der Untersuchung und mögliche gesundheitliche Risiken ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Eine Probandenversicherung wurde für die Fahrt von der Universitätsklinik Düsseldorf zum Untersuchungsort im Forschungszentrum Jülich abgeschlossen. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro. Alle Versuchspersonen sprachen Deutsch als Muttersprache. Die Ergebnisse eines Wortflüssigkeitstests (FAS-Test, Benton und Hamsher, 1976) und Word Listening by Domain (WLD)-Tests (Lambert et al., 1958; Fishman und Cooper, 1969) lagen für alle Probanden innerhalb des Referenzbereichs. Alle Probanden waren nach eigener Angabe und auf Grundlage des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) Rechtshänder.

II.2. Experimenteller Aufbau

Das fMRT Experiment gliedert sich in zwei streng voneinander getrennte auditorische und visuelle Abschnitte, in denen zweisilbige deutsche Substantive entweder akustisch über Kopfhörer oder in Druckbuchstaben geschrieben über einen Bildschirm präsentiert wurden. Jeder Abschnitt gliederte sich in 18 Blöcke, jeweils bestehend aus einer ON-Phase mit Präsentation von 30 unterschiedlichen Substantiven, gefolgt von einer 30-sekündigen Ruhephase (OFF-Phase). Die Dauer der Stimuluspräsentation betrug im visuellen Teil des Experimentes genau 30 Sekunden, in der auditorischen Versuchsbedingung 36 Sekunden. Da die zeitliche Länge einzelner auf Tonband gespeicherter Worte um wenige ms variierte, ergaben sich abhängig von der Stichprobe der gewählten Worte Abweichungen von nicht mehr als einer Sekunde von diesem Zahlenwert.

Die Auswahl der zweisilbigen Worte, die innerhalb eines Blockes präsentiert wurden, erfolgte pseudorandomisiert aus je einem von drei Pools mit einem Umfang von je 200 Worten. Während der erste Pool Worte mit hohem Grad an Bildhaftigkeit (z.B. Blume) beinhaltete, umfasste der zweite Pool Worte mit hohem Grad an Abstraktheit (z.B. Theorie). Der dritte Pool enthielt zweisilbige Pseudoworte (z.B. Nurlik). Eine genaue Beschreibung der Auswahl der Stimuli erfolgt später. Die Stimuluspräsentation erfolgte derart, dass sowohl im auditorischen als auch im visuellen Versuchsteil jedes Wort höchstens einmal auftrat. Zusammenfassend bestand ein Versuchsteil aus 18 Blöcken, wobei je 6 Blöcke einer der drei Kategorien ‚Bildhaft‘, ‚Abstrakt‘ oder ‚Nonsense‘ zuzuordnen waren.

Die Probanden wurden angewiesen, den Worten zuzuhören bzw. diese zu lesen, ohne jedoch die Gedanken abschweifen zu lassen. Über den gesamten auditorischen Versuchsteil - nicht jedoch im visuellen Experiment - sollten die Versuchspersonen zudem die Augen geschlossen halten. Innerhalb der Ruhepausen sollten die Probanden versuchen, sich nach Möglichkeit zu entspannen. Alle Probanden gaben im Anschluss an das Experiment an, die Anweisungen nach bestem Wissen befolgt zu haben. Die Worte seien akustisch gut verständlich gewesen. Alle Probanden verneinten zudem, zu irgendeinem Zeitpunkt eingeschlafen zu sein.

II.3. Technische Daten

Die Messungen erfolgten an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen (Typ: Sonata, Siemens, Erlangen) am Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich. Die funktionellen Daten wurden mit einer T2*-gewichteten Gradientenecho-(EPI-) Sequenz mit den folgenden Parametern erhoben: TR (Repetition time) = 3s, TE (Echo time) = 60 ms, Flip angle = 90°, Field of View (FOV) = 200 mm. Es erfolgte eine axiale Schnittführung entlang der anterioren und posterioren Kommissur. Die Größe der (Schicht-) Matrix betrug 64*64 entsprechend einer räumlichen Auflösung von $3.12 \times 3.13 \text{ mm}^2$ in der (x-y-) Ebene. Die Anzahl der Schichten betrug 25, der Schichtabstand (in z-Richtung) 6 mm. Zusätzlich zu den funktionellen Daten erfolgte eine anatomische Messung mit einer hochauflösenden MP-RAGE-Sequenz mit folgenden Parametern: TR = 1.4 ms, TE = 4.4 ms, Flip angle 15°, FOV= 250 mm, sagittale

Schnittführung, Matrixgröße 256*256 entsprechend einer räumlichen Auflösung von 0.98*0.98 mm² in der (y-z-) Ebene, Anzahl der sagittalen Schichten: 128, Schichtdicke 1.25 mm.

Die akustische Präsentation der Worte erfolgte über eigens für psychophysische Experimente entwickelte MR-taugliche (Stereo-) Kopfhörer. Die Worte wurden zuvor von einem erfahrenen Sprecher auf Tonband aufgenommen, geschnitten und in elektronischer Form verlustfrei als Wave-Datei gespeichert. Die visuelle Präsentation der geschriebenen Worte erfolgte durch Projektion auf eine Leinwand über einen Videobeamer. Die Wortauswahl, das genaue Timing der Wortpräsentation und die zeitliche Koordination des Gesamtexperimentes erfolgte über die Stimulussoftware ‚Presentation‘ (Neurobehavioral Systems, Kalifornien, USA).

Die reine Messzeit des Experimentes betrug ca. 52 min (2x~20 min für die Wortpräsentation und 12 Minuten für die strukturelle Bildgebung). Für den funktionellen 3D-Datensatz ergaben sich bei einer TR von 3s ca. 400 Meßpunkte sowohl für den auditorischen, als auch visuellen Versuchsabschnitt. Nach Verwerfung der Daten des ersten Versuchsblocks zur Vermeidung von Sättigungseffekten wurde die Zeitreihe für beide Bedingungen auf 376 Zeitpunkte beschränkt. Alle Details des Experimentes bezüglich Stimulus und den genauen Zeitpunkt der Präsentation wurden anonymisiert in elektronischer Form in einem Protokoll festgehalten.

II.4. Stimulusdesign

II.4.1. Auswahl der Worte aus den Kategorien ‚Bildhaft‘ und ‚Abstrakt‘

Die Auswahl der Worte für die Kategorie ‚Bildhaft‘ und ‚Abstrakt‘ stützt sich im Wesentlichen auf die Arbeit von Baschek et al. (Baschek et al., 1977). 85 Versuchspersonen beurteilten in dieser Untersuchung 800 deutsche Substantive gemäß ihrem Gehalt an Bildhaftigkeit, Konkretheit und Bedeutung nach einer zuvor etablierten Werteskala durch Paivio (Paivio et al., 1968). Die Skala zur Beschreibung der Worte erstreckte sich dabei jeweils von 1 bis 7, mit 7 als der höchsten Wertung im untersuchten Aspekt. Als Beispiel wurde für das Wort Vogel eine Bildhaftigkeit B von 6,4 bzw. eine Konkretheit K von 6,36 bestimmt, das Wort Tendenz hingegen erhielt entsprechend die Werte B = 3,16 und K = 2,79. Da Konkretheit und Bildhaftigkeit in dieser Untersuchung sehr stark korrelieren, werden im Weiteren die Begriffe

Konkretheit und Bildhaftigkeit synonym verwendet. Worte mit einem sehr niedrigen Wert in beiden Kategorien werden vereinfachend als ‚abstrakt‘ bezeichnet, entsprechend Worte mit einem hohen Bildhaftigkeitswert als ‚bildhaft‘.

Um das hier vorgestellte Experiment im Hinblick auf den explorativen Charakter des im Folgenden untersuchten Auswertealgorithmus so einfach wie möglich zu halten, wurden nur zweisilbige Worte ausgewählt. Dies erfolgte unter der zusätzlichen Nebenbedingung, dass das Maß für die Auftretenshäufigkeit H im deutschen Sprachschatz 14 nicht überschreitet. Ein bestimmtes Wort hat definitionsgemäß die Auftretenshäufigkeit H falls der Artikel ‚der‘ (das am häufigsten vorkommende Wort) genau „2 hoch H mal“ so häufig ist, wie das untersuchte Wort. Durch den Ausschluss sehr seltener Worte sollten mögliche ‚Seltenheitseffekte‘ in der kognitiven Verarbeitung umgangen werden, die zu Verzerrungen in der Datenanalyse führen könnten. Um eine ausreichende Trennschärfe für beide Wortkategorien zu gewährleisten, wurden in beide Pools nur diejenigen Substantive aufgenommen, die sich ober bzw. unterhalb einer halben Standardabweichung vom Mittelwert für Bildhaftigkeit befanden (Durchschnitt $B = 4,9$, $SD = 1,29$; zur Ergänzung: Durchschnitt $K = 4,66$, $SD = 1,36$). Ausreißer mit einer offensichtlichen Diskrepanz zwischen den Werten für Bildhaftigkeit und Konkretheit wurden ausgeschlossen. Als Beispiel für ein solches Wort diene das Wort Himmel ($B = 6,08$; K jedoch nur $3,45$). Insgesamt kamen auf diese Weise 121 Worte in den bildhaften und 119 Worte in den abstrakten Stimuluspool. Aufgrund des begrenzten Wortumfanges (nach eingehender Literaturrecherche ergab sich keine weitere Sammlung zur Bildhaftigkeit deutscher Substantive), entschlossen wir uns, die Wortliste mit Worten aus einer englischen psycholinguistischen Datenbank zu ergänzen (www.psy.uwa.edu). Als Suchkriterien wählten wir alle Substantive die den entsprechenden Auswahlkriterien der deutschen Datenbank genügten. Da die international übliche Skala für Wortcharakterisierungen zwischen 100 und 700 liegt, mussten für einen Vergleich die von Paivio etablierten Skalenwerte mit 100 multipliziert werden. In der zitierten Studie von Baschek wurde für 52 zufällig ausgewählte Worte, die von Pavio zuvor im Englischen schon charakterisiert worden waren, eine Vergleichbarkeitsstudie angestellt, die für den zwischensprachlichen Vergleich eine Produkt-Moment-Korrelation von 0,93 ergab. Die Worte der englischen Datenbank lagen dabei im Vergleich zur Einstufung nach Baschek in der Kategorie Bildhaftigkeit im Durchschnitt um 0,3 Skalenpunkte bzw. in der Kategorie Konkretheit um 0,5 Skalenpunkte höher. Zur Ergänzung unseres Wortpools wurden nur zweisilbige Übersetzungen ins Deutsche übernommen, die in einem Standardwörterbuch (Duden Oxford Dictionary) an erster Stelle auftraten und möglichst

wenige Alternativbedeutungen hatten. Auf diese Weise wurde der ursprüngliche Wortpool um ca. 70 Worte aus der englischen Datenbank in beiden Kategorien ergänzt.

II.4.2 Auswahl der Worte aus der Kategorie ‚Nonsense‘

Bei der Auswahl der Nonsense-Worte, also Worten, die keine sinnhafte Bedeutung im Sprachgebrauch der Probanden haben sollten, wurde wie folgt vorgegangen: Alle Worte des deutschen Grundwortschatzes wurden nach Silben getrennt und zufällig zu zweisilbigen Konstrukten zusammengefügt. Auf diese Weise zufällig entstandene tatsächliche Worte und Nonsense-Worte, die eine starke Assoziation mit tatsächlichen Worten hervorriefen, sei es in deutscher Sprache oder in einer anderen gängigen Fremdsprache, wurden vorab aus dem Pool aussortiert. 400 ausgewählte Nonsense-Worte wurden danach 5 Probanden vorgelegt, die ihrerseits entscheiden konnten, ob diese „Worte“ auch subjektiv als nicht sinnhaft empfunden werden. Letztlich wurden Worte als „Nonsense-Wort“ eingestuft, wenn mindestens 4 der 5 Testpersonen diese Meinung vertraten. 200 Worte wurden nach diesem Verfahren in den Nonsense-Wortpool aufgenommen.

II.5. Datenverarbeitung

II.5.1. Datenvorverarbeitung

Die Vorverarbeitung des fMRT-Datensatzes erfolgte mit dem Softwarepaket SPM2 (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/>). Zunächst erfolgte eine räumliche Koregistrierung der einzelnen Datensätze auf das 10. Bildvolumen der akustischen Versuchsbedingung, um für Kopfbewegungen innerhalb des Experimentes zu korrigieren. Anschließend wurden die Daten mit einem 3-D Gaußfilter (FWHM = 6 mm) geglättet und räumlich auf das anatomische Template des Montreal Neurological Institutes (MNI) normalisiert (Evans et al., 1993). Die Daten wurden mit einer räumlichen Auflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^2$ gespeichert. Eine zeitliche Filterung (sog. Slice-time correction) zur Korrektur technisch bedingter Unterschiede der Acquisitionszeitpunkte einzelner Schichten eines Volumendatensatzes erfolgte nicht. Ebenso

wurde auf ein Global Scaling, d.h. eine Normalisierung jedes Bildvolumens auf den entsprechenden Mittelwert, verzichtet. Zur Korrektur niederfrequenter Artefakte wie Scanner-Drift und Kopfbewegung, sowie zur Korrektur für hochfrequenter puls- und atemabhängiger Artefakte erfolgte eine zeitliche Bandpass-Filterung mit cut-off-Frequenzen von 0.01 Hz und 0.1 Hz durch Nullsetzung der entsprechenden Fourierkoeffizienten. Damit war gewährleistet, dass die Information bzw. Amplitude der durch das Block-Desing experimentell fixierten Versuchs- oder Fundamental Frequenz von 0.015 Hz durch den Filterprozess nicht beeinflusst wurde. Als Ergebnis dieser Vorverarbeitungsschritte ergaben sich für beide Untersuchungsbedingungen somit zwei 4d- Datensätze, jeweils gespeichert in einer Matrix der Größe 79*95*69*376 (in der Reihenfolge x-,y-,z- Koordinaten, T = Anzahl der Zeitpunkte). Diese Datensätze waren Grundlage für die Vergleichsuntersuchungen der hier vorgestellten Neural-Traffic-Analyse (NT-Analyse) mit der SPM-Auswertung auf Grundlage des General Linear Models (GLM) sowie einer Principal Component Analyse (PCA). Alle Koordinaten werden im MNI-Space berichtet.

II.5.2. NT-Analyse

Die Berechnung der NT-Werte erfolgte mit eigens geschriebenen ProgrammROUTINEN in der Programmiersprache C++. Als Compiler diente die frei erhältliche Software Devil-C++ (<http://www.bloodshed.net/devcpp.html/>). Ein moderner PC mit 2 Gigabyte RAM und einer Taktfrequenz von 2 Gigahertz diente als Hardware. Nach geeigneter Sortierung der Daten und Verwerfung aller Voxel außerhalb des Hirnvolumens auf Grundlage der koregistrierten MP-RAGE-Sequenz wurden die Datensätze einer z-Transformation unterzogen. Hierbei wurde jeder Messpunkt einer Voxelzeitreihe auf den jeweiligen Mittelwert und die Standardabweichungen der Zeitreihe normiert. Durch diese Transformation konnte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten $Cor(i,j)$ zweier Voxelzeitreihen $v_i(t)$ und $v_j(t)$ auf eine einfache Multiplikation aller Wertepaare zurückgeführt werden:

$$Cor(i, j) = \frac{1}{T} \sum_{t=1, \dots, T} v_i(t) v_j(t) \quad \text{mit } T = \text{Anzahl der Zeitpunkte (376)}.$$

Bei einer Gesamtzahl von ca. $N = 250000$ Bildvoxeln, die neben der Grauen Substanz auch die Weiße Substanz und innere Liquorsysteme umfassten, ergaben sich $N^2/2 \sim 3.1 \cdot 10^{10}$ mögliche Paare von Voxelverbindungen.

Die Berechnung der NT-Werte erfolgte nach der Formel:

$$NT_{R=Threshold}(i) = \sum_{j=1, \dots, N} 1 \{ \text{if } |Cor(i, j)| > Threshold \ R \} ,$$

wobei als Threshold R für eine zu wertende Verbindung zwischen zwei Voxeln die Werte 0.25, 0.35, 0.45, 0.55, 0.65 und 0.75 gewählt wurden. Im Fokus der Auswertung stehen NT-Maps zu den Thresholds $r = 0.35$ und $r = 0.65$. Auch die individuelle kumulative Verteilung der Korrelationskoeffizienten $V(Cor(i, j))$, also die Verteilung der Einträge in der Korrelationsmatrix, wurde für jeden Probanden ermittelt, ebenfalls für beide Versuchsmodalitäten.

Zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit erfolgte zudem eine Normierung von (absoluten) NT-Werten auf den jeweiligen individuellen Bildmittelwert. Diese Größe wird im Weiteren als relativer NT-Wert bezeichnet:

$$rel - NT_R(i) = NT_R(i) \cdot \frac{N}{\sum_{j=1, \dots, N} NT_R(j)}$$

Die Berechnung der Gruppen-NT-Maps erfolgte durch arithmetische Mittelung der relativen NT-Werte.

Einzelne ausgewählte -auf dem Boden der obigen Berechnungen ‚interessante‘- Voxel gingen in einer zweiten Stufe in eine Seed-Voxel-Analyse ein. Zu diesem Zweck wurde die Zeitreihe dieses Voxel of interest mit allen anderen Voxelzeitreihen des Datensatzes korreliert (Berechnung s.o.) und als 3-D Datensatz gespeichert. Für den Gruppenvergleich dieser Datensätze wurden die individuellen Korrelationskoeffizienten auf die Standardabweichung und den Mittelwert der entsprechenden kumulativen Korrelationsverteilung $V(Cor(i, j))$ normiert. Die z-Statistik

$$z = \frac{1}{\sqrt{8}} \sum_{i=1, \dots, 8} z_i$$

ist dann als Maß dafür zu interpretieren, wie wahrscheinlich eine beobachtete Abweichung in bezug auf den Mittelwert dieser Korrelationsverteilungen ist. Für die ebenfalls angestellten Seed-Voxel-Differenzanalysen (auditorisch –visuell) auf Basis eines gepaarten Tests gilt entsprechend:

$$z = \frac{1}{\sqrt{8}} \sum_{i=1, \dots, 8} (z_i(aud) - z_i(vis)) / \sqrt{2}$$

Beide Verteilungen sind (z-) normalverteilt.

II.5.3. SPM-Analyse nach dem General Linear Model

Die SPM-Analyse erfolgte mit dem Programm SPM2 nach dem allgemeinen General Linear Model (GLM). Als Grundlage dieses Modells dient die Beschreibung der beobachteten Messdaten $Y = y(t_1), \dots, y(t_T)$ als Summe der Beobachtung von genau $(p+1)$ fest vorgegebenen Kovariablen oder Modellfunktionen $X = 1, x_1, \dots, x_p$ mit jeweils unbekannten Gewichten $b = b_1, \dots, b_{1+p}$ und einem zufällig (gauss-)verteilten Fehler $e = e_1, \dots, e_T$ für jeden Messwert:

$$Y_T = X_{T \times (p+1)} \cdot b_{p+1} + e_T$$

Dieses Gleichungssystem kann separat für jede Voxelzeitreihe über das Gauss-Markov-Theorem nach b aufgelöst werden. b ist dann nach der Theorie der beste erwartungstreue Schätzer mit kleinster Varianz, der das Gleichungssystem erfüllt. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Kovariable x_j einen signifikant von Null verschiedenen Beitrag zur Erklärung der beobachteten Datenvarianz liefert, ergibt sich zu

$$t_j = \frac{b_j}{se(b_j)}$$

mit $se(b_j)$ als Standardfehler von b_j ; t_j ist nach obigem Modell (Student-) $t_{(T-p)}$ -verteilt.

Als Modelfunktion X wurde (neben einer Konstanten) die Box- bzw. Stimulusfunktion des Paradigmas (d.h. ON = 1, OFF = 0) gewählt. Als Modell für die BOLD-vermittelte neuronale Antwortfunktion wurde die in SPM-implementierte dreiparametrische hämodynamische Response Funktion (HRF) mit der Stimulusfunktion gefaltet. Die Ergebnisse der Analyse wurden auf Single-Subject-Ebene als t-Map gespeichert. Diese Daten wurden für den Gruppenvergleich einer second-level Analyse mittels (one-way-) ANOVA (Analysis of Variance) unterzogen.

Sowohl für die auditorische als auch visuelle Bedingung wurde zwecks Vergleich der hier vorgestellten Methoden nicht zwischen unterschiedlichen Wortkategorien unterschieden.

II.5.4. PCA-Analyse

Die PCA-Analyse oder Hauptkomponentenanalyse erfolgte mit dem Mathematikprogramm Matlab 7.0. (The MathWorks, Massachusetts, USA). Sie dient der Zerlegung eines $n \times m$ Datensatzes D mit n gleich der Anzahl der Variablen und m gleich der Anzahl der Beobachtungen nach folgendem Schema:

$$D'_{m \times n} = A_{m \times n} \cdot K_{n \times n}$$

wobei die Spalten der $n \times n$ -Matrix K als Hauptkomponenten bezeichnet werden und die i -te Hauptkomponente den i -größten Varianzanteil von D erklärt. Es handelt sich bei diesem Verfahren um eine orthogonale Koordinatentransformation innerhalb des ursprünglichen Datenraumes. Die Zeilen der berechneten Matrix A entsprechen dabei den transformierten Koordinaten von D . Das Verfahren wird generell als Suchfunktion für das Auffinden von Mustern (d.h. Korrelationsstrukturen) in hochdimensionalen Datenräumen eingesetzt.

Aus Speichergründen erfolgte die Berechnung der Komponenten K über die zeitliche Kovarianzmatrix C

$$C_{T \times T} = D'_{T \times N} \cdot D_{N \times T} ,$$

mit T gleich der Anzahl der Messpunkte und N gleich der Anzahl der Voxel. K ergibt sich nun als Lösung des Eigenwertproblems

$$\Lambda_{T \times T} = K^t_{T \times T} C_{T \times T} K_{T \times T} ,$$

wobei die Diagonalmatrix Λ die der Größe nach geordneten Eigenwerte der zeitlichen Eigenvektoren K enthält. Die Kovarianzmatrix C wurde vorab in einer in C++ geschriebenen Routine berechnet. Die räumlichen Eigenvektoren R ergeben sich nun zu

$$R_{N \times T} = D_{N \times T} \cdot K_{T \times T} .$$

Für einen besseren Vergleich mit den Resultaten der NT-Analyse, die nur positive Ergebnisse für die Anzahl der Voxelverbindungen liefert, wurden die einzelnen Elemente von R quadriert, wonach diese im Intervall [0,1] liegen.

Die Gruppenanalyse erfolgte durch Mittelung der ersten Komponente über alle Probanden. Höhere Komponenten wurden nicht berücksichtigt, da sie probandenabhängig unterschiedliche Aspekte des Netzwerkes beinhalten und die Reihenfolge ihres Auftretens weitgehend dem Zufall unterliegt.

III. Ergebnisse

III.1. Allgemeine Bemerkungen

Die graphische Darstellung der Ergebnisse der hier untersuchten Verfahren erfolgte in Form von Parameterbildern anhand einer exemplarischen Auswahl an Transversalschnitten in Überlagerung zur anatomischen, T1-gewichteten Aufnahme. Zur Orientierung der für alle Abbildungen konstanten Schnittführung dient der mitabgebildete anatomische Sagittalschnitt. Die Angaben aller Koordinaten und Schnittebenen erfolgte im MNI-Koordinatensystem. Die Graphiken der Parameterbilder wurden mit der frei erhältlichen Software MRICro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>) erstellt. Die Lokalisation der Regionen erfolgte unter Zuhilfenahme der in MRICro enthaltenen anatomischen Templates (AAL-Atlas). Soweit nicht explizit anders vermerkt sind mit der Angabe einer Hirnregion die entsprechenden homologen Regionen beider Hemisphären gemeint. Nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden der Übersicht halber Kleinhirn, Hirnstamm sowie primär- und sekundärmotorische Regionen einschließlich der Basalganglien. Bewusst wurde auf ein graphisches Thresholding in den Darstellungen verzichtet. Der Wertebereich der Farbskala erstreckt sich im Fall der NT-Analyse von Null bis zum individuellen Bildmaximum, im Fall der PCA-Analyse von 0 bis 1, wobei 1 einer erklärten Varianz von 100% entspricht. In der SPM-Analyse wurde - wie auch allgemein im Bereich der funktionellen Bildgebung üblich - für positive und negative t- Werte eine eigene Farbskala verwendet (Rotton für positive, Blauton für negative t-Werte). Auch hier erfolgte eine Normierung der Farbskala auf das entsprechende positive oder negative Bildmaximum. Die Angabe sämtlicher t- oder z-Werte erfolgte ohne Korrektur für multiple Vergleiche. Die Untersuchungen zum NT-Verfahren erfolgten jeweils für die Thresholdbedingungen $r = 0,35$ und $0,65$. In bezug auf das NT-Verfahren ist die Studie explorativ. Eine Analyse ausschließlich auf Gruppenebene würde aufgrund der relativ hohen anatomischen und funktionellen interindividuellen Varianz einen direkten Vergleich der Methoden erschweren. Deshalb erfolgte die Darstellung zunächst auf Single-Subject-Ebene an einem repräsentativen Probanden und in einem anschließenden Teil auf Gruppenebene. Die biologische Validierung des NT-Verfahrens erfolgte aus der Zusammenschau beider Betrachtungsweisen. Um den Textfluß nicht zu stark zu beeinträchtigen, wurden alle Abbildungen dieses Kapitels in den Anhang aufgenommen.

III.2. Single-Subject Analyse

III.2.1. NT-Analyse

Fig.1 zeigt in einer graphischen Darstellung ein typisches Ergebnis der NT-Analyse sowohl für das auditorische als auch für das visuelle Paradigma am Beispiel des Probanden 5. Tabelle 1 des Anhangs gibt eine Übersicht über absolute und relative NT-Werte am Beispiel von 49 Voxeln aus verschiedenen Regions of Interest, die sowohl für die Sprachverarbeitung als auch für die Analyse von Resting State Netzwerken als relevant erachtet wurden.

III.2.1.1. Allgemeine Bemerkungen zur Verteilung der NT-Werte

In dem vorgestellten exemplarischen Beispiel erstreckt sich der Wertebereich der NT-Summenkonnektivität in der auditorischen Bedingung für $r = 0,35$ zwischen 25 und 140133 (Mean 26743) sowie zwischen 17 und 134510 (Mean 22430) in der visuellen Modalität. Im Fall $r = 0,65$ finden sich NT-Werte im Intervall zwischen 6 und 12399 (Mean 351,9) in der auditorischen Modalität, in der visuellen Modalität liegen diese im Intervall zwischen 1 und 12990 (Mean 314,1). Eine vergleichbare Abnahme des Bildmaximums um eine Größenordnung bzw. des Bilddurchschnittswertes um 2 Größenordnungen beim Übergang zum höheren Threshold kann auch bei allen anderen Probanden nachgewiesen werden. Der Berechnung der Bildmittelwerte liegen dabei Voxel aus den folgenden Kompartimenten zugrunde: Graue Substanz, Weiße Substanz, innere und äußere Liquorräume. Speziell für die Graue Substanz ergeben sich durchgehend höhere NT-Bildmittelwerte: 35795 für $r = 0,35$ in der auditorischen, bzw. 29618 in der visuellen Bedingung. Für $r = 0,65$ ergibt sich ein Mittelwert von 458,7 für die auditorische, sowie ein Mittelwert von 381,8 für die visuelle Versuchsbedingung. Die Segmentierung der grauen Substanz erfolgte zuvor mit einer in dem Bildverarbeitungsprogramm MRI-cro implementierten Routine. Insgesamt beinhaltete die Graue Substanz 118150 Voxel, was einem Anteil von 44,6 % an allen Voxeln (insgesamt 264740) entspricht. Eine ROI-basierte Auswertung der relativen NT-Werte in zentralen Regionen der Weißen Substanz ergibt für beide Thresholds und Versuchsbedingungen Werte im Bereich von 0,1, also Werte, die ungefähr um eine Größenordnung unter dem Bildmittelwert liegen. Ein anders Verhalten findet sich für die inneren Ventrikelräume. Hier finden sich vor allem im Bereich des dritten Ventrikels relative NT-Werte bis 1 bei $r = 0,35$ bzw. bis 2 bei $r = 0,65$.

III.2.1.2. Räumliches Verteilungsmuster von NT-Werten in der auditorischen Versuchsbedingung

In der auditorischen Bedingung finden sich für den Threshold $r = 0,35$ (Fig. 1a) großflächige ‚Hot spots‘ im Bereich des Precuneus und Cuneus, in allen Abschnitten des Cingulums, sowie im Bereich der primären und sekundären auditorischen sowie mit höheren Sprachverarbeitungsprozessen assoziierten Arealen. Diese Regionen umfassen die Heschl’schen Querwindungen als eigentlichen primären auditorischen Kortex, den Gyrus temporalis superior einschließlich des Wernicke-Areals, den Gyrus temporalis medialis und inferior, den Gyrus angularis und supramarginalis, das rolandische und inferiore Operculum sowie die hintere und vordere Insula. Zusätzlich zeigen sich lokale Maxima in nicht primär mit der Sprachverarbeitung assoziierten Arealen wie in der primären Sehrinde, im Gyrus lingualis, im Gyrus occipitalis superior, im Gyrus parietalis inferior und superior sowie in frontalen Regionen, betont im Bereich des Gyrus frontalis medialis und superior bds. Des Weiteren finden sich kleinere Hot spots in tiefer gelegenen Hirnstrukturen wie dem mediodorsalen Thalamus, dem Corpus geniculatum mediale sowie im Hippocampus /Parahippocampus und den Amygdala bds. Im Fall $r = 0,65$ (Fig. 1b) finden sich große Cluster nun mit verstärktem Kontrast in den Heschl’schen Querwindungen, in weiten Teilen des Gyrus temporalis superior und medialis, im Gyrus angularis, im rolandischen und frontalen Operculum sowie in der vorderen Insula re. Weitere lokale Maxima lassen sich im Bereich des Precuneus und Cuneus, in allen Anteilen des Cingulums, in Regionen des mittleren und superioren Frontallappens sowie im Gyrus lingualis re. abgrenzen. Die Lage dieser lokalen Maxima stimmt überwiegend mit der aus der vorausgegangenen Betrachtung für den Threshold $r = 0,35$ überein. Thalamische Strukturen lassen sich visuell auf diesem Thresholdniveau nicht abgrenzen.

III.2.1.3. Räumliches Verteilungsmuster von NT-Werten in der visuellen Versuchsbedingung

Das räumliche Verteilungsmuster von Clustern hoher funktioneller Summenkonnektivität in der visuellen Versuchsbedingung (Fig. 1c) weist für $r = 0,35$ große Gemeinsamkeiten mit der Verteilung von NT-Werten der entsprechenden auditorischen Untersuchungsmodalität auf (Fig.

1a). So finden sich ‚Hot spots‘ vergleichbarer Größe und Lokalisation im Cuneus, Precuneus, im cingulären und frontalen Kortex, sowie im gesamten Gyrus lingualis. Ebenso finden sich Maxima in auditorischen Arealen wie dem primären auditorischen Kortex, im Gyrus temporalis superior, in den mittleren Abschnitten des Gyrus temporalis medialis, im Gyrus angularis und supramarginalis sowie im rolandischen und inferioren Operculum des Gyrus frontalis inferior. ‚Aktivierungen‘ finden sich ebenfalls im Bereich des mediodorsalen Thalamus, in den Amygdala und im Hippocampus. Eine eindeutige Abgrenzung der Corpora geniculata laterale gelingt jedoch nicht. Im Unterschied zur auditorischen Bedingung kommen flächige Cluster mittlerer Summenkonnektivität in den Zentren der primären und sekundären visuellen Sinnesverarbeitung, die nahezu den gesamten occipitalen Kortex (BA 17,18,19) und auch Anteile des parietalen Kortex umfassen, zur Darstellung. Die Ausdehnung der Cluster unterscheidet sich in den parietalen Arealen (BA 39 und 7) jedoch nur geringfügig von der im auditorischen Paradigma. Des Weiteren finden sich kleinere ‚Hot spots‘ im Gyrus fusiformis und am Übergang vom occipitalen zum inferioren Temporallappen. Im Fall des höheren Thresholdes $r = 0,65$ (Fig. 1d) zeigt sich, wie zuvor auch in der auditorischen Bedingung für $r = 0,65$, eine deutliche Reduktion der Clusteranzahl und –größe. Der Großteil der Gesamtkonnektivität findet sich nun in den primären und sekundären visuellen Arealen des gesamten occipitalen Kortex. Daneben finden sich Cluster im gesamten Bereich der primären Hörrinde bds., sowie im Gyrus temporalis superior, im hinteren Anteil des Gyrus temporalis inferior an der Grenze zum Occipitallappen, in der hinteren Insula, nicht jedoch im Operculum, Gyrus angularis und supramarginalis. Weitere Hot spots kommen überwiegend in gleicher Position wie in der auditorischen Versuchsbedingung im Bereich des mittleren und superioren Frontallappens, im inferioren und superioren Parietallappen sowie im Cuneus, Präcuneus und sämtlichen Abschnitten des Cingulums zur Darstellung.

III.2.1.4. Verteilung der Korrelationskoeffizienten

Fig. 2 zeigt die der Berechnung der NT–Werte zugrunde liegende Verteilung der Korrelationskoeffizienten aller Voxelpaare der auditorischen Versuchsbedingung von Proband 5. Sie entspricht der Verteilung der Einzeleinträge der Korrelationsmatrix. In sehr guter Näherung lässt sich die Verteilung durch eine Gaußverteilung mit Mittelwert 0,15 und Standardabweichung 0,14 beschreiben ($R^2 > 0,99$). Der Peak der Verteilung liegt bei $r = 0,13$,

also etwas links vom Ergebnis des Fits. Dieser Unterschied zeigt, dass die Verteilung etwas linksschief ist. Fig. 3 gibt eine Übersicht obiger Parameter für alle Probanden, jeweils für beide Versuchsbedingungen. Dabei zeigt sich ein leichter, jedoch nicht signifikanter Trend zu höheren Mittelwerten in der auditorischen Modalität ($\text{Mittelwert}_{\text{aud}} = 0,15$ vs. $\text{Mittelwert}_{\text{vis}} = 0,11$, $t = 2,2$; zweiseitiger gepaarter t-Test). Beide Mittelwerte sind jedoch signifikant größer als Null ($t_{\text{aud}} = 7,3$ bzw. $t_{\text{vis}} = 5,5$; einseitiger ungepaarter t-Test). Die Abhängigkeit absoluter NT-Bildmaxima vom Mittelwert der individuellen Korrelationsverteilung ergibt sich aus den Diagrammen aus Fig. 4. Hier zeigt sich ein positiver korrelativer Zusammenhang in dem Sinn, dass ein hoher Mittelwert der Verteilung in der Tendenz einen höheren NT-Maximalwert zur Folge hat. Dieser Zusammenhang findet sich in gleicher Weise auch für die NT-Bilddurchschnittswerte (Abb. nicht gezeigt). Fig. 5 zeigt, dass selbst nach Normalisierung der NT-Bildmaxima auf den Bildmittelwert eine systematische, nun negative, lineare Abhängigkeit vom Mittelwert der Korrelationsverteilung bestehen bleibt. Diese Abhängigkeit ist für die auditorische Versuchsbedingung stärker ausgeprägt.

III.2.1.5. Verteilung der NT-Werte

Die sich für das auditorische Paradigma ergebenden kumulativen Verteilungsfunktionen von NT-Werten für $r = 0,35$ und $r = 0,65$ sind in Fig. 6 exemplarisch für Proband 5 dargestellt. Im Fall $r = 0,35$ lässt sich die Verteilung gut durch eine Summe aus einer Hyperbelfunktion und einer Gaußverteilung approximieren ($R^2 > 98,9\%$). Die Anzahl der freien Parameter beträgt entsprechend der Funktionsgleichung $f(x) = a \cdot x^b + c \cdot \exp(-((x-d)/e)^2)$ fünf. Im Fall $r = 0,65$ reicht bereits eine Hyperbelfunktion, $f(x) = a \cdot x^b$, mit 2 freien Parametern für eine exzellente Approximation aus ($R^2 > 99,3\%$). In der Verteilung wurden nur Voxel der Grauen Substanz berücksichtigt. Die Resultate der Fitprozedur sind im Diagramm eingefügt. Entsprechend ähnliche Verteilungsfunktionen fanden sich bei allen 8 Probanden, sowohl in der auditorischen als auch in der visuellen Modalität. Auf Ebene der Gruppenanalyse wird auf dieses Resultat erneut eingegangen.

III.2.1.6. Signifikanz von NT-Werten

Die vorausgegangenen Darstellungen aus Kapitel III.2.1.4. und III.2.1.5. ermöglichen eine Berechnung der Signifikanz von NT-Werten hinsichtlich der Nullhypothese, dass dem untersuchten Netzwerk eine rein zufällige Verbindungsstruktur zugrunde liegt. Unter dieser Hypothese lässt sich das Experiment als N-fache Summe von identischen und unabhängigen Bernoulli-Prozessen der (Einzel-) Wahrscheinlichkeit p interpretieren. N symbolisiert hierbei die Gesamtvoxelzahl 264740, p bestimmt sich unter Kenntnis der Verteilung der Einzelkorrelationen in Abhängigkeit vom Threshold r in guter Näherung zu

$$p = 1 - \Phi\left(\frac{r - \mu}{\sigma}\right)$$

wobei Φ die kumulative Normalverteilung, μ und σ die in Kapitel III.2.1.4. berechneten Parameter der Einzelkorrelationen symbolisieren. Bei N-facher Wiederholung des Experimentes ergibt sich für die Summenverteilung S ein Erwartungswert $\mu_S = N \cdot p$ mit der Standardabweichung $\sigma_S = (N \cdot p \cdot (1-p))^{1/2}$. S ist aufgrund des großen N in guter Näherung normalverteilt und erfüllt für hinreichend große r (und damit sehr kleine p) die Kriterien einer Poissonverteilung mit $\sigma_S = \mu_S^{1/2}$. Damit ergibt sich für das Signifikanzniveau eines beliebigen NT-Wertes x in Einheiten von z zu $z = (x - \mu_S) / \sigma_S$. Konkret an diesem Fallbeispiel ergibt sich für μ_S 25680 bzw. 256 und σ_S zu 152 bzw. 16 jeweils für das Thresholdniveau 0,35 bzw. 0,65. μ_S liegt dabei etwas niedriger als der in Kapitel III.2.1. angegebene Durchschnittswert, da negative Korrelationen, die nur einen kleinen Anteil in der kumulativen Verteilung ausmachen, in obigen Betrachtungen nicht berücksichtigt wurden. Die errechnete Standardabweichung σ_S ist derart klein, dass im Verhältnis zur Gesamtskala der NT-Verteilung schon geringste Abweichungen vom Mittelwert μ_S als hochsignifikant einzustufen sind. Relative NT-Werte $> 1,2$ oder $< 0,8$ im Fall $r = 0,35$ bzw. $> 1,8$ oder $< 0,5$ im Fall $r = 0,65$ sind vor diesem Hintergrund auf einem Signifikanzniveau $z \geq 10$ bereits hochsignifikant. Auf eine Angabe von z -Werten wurde daher in den Ausführungen verzichtet.

III.2.2. Principal Component Analyse (PCA)

III.2.2.1 Erste räumliche Komponente am Beispiel der auditorischen Versuchsbedingung

Fig. 7a zeigt eine Abbildung des Quadrates der 1. räumlichen Komponente der PCA-Analyse für Proband 5 am Beispiel der auditorischen Versuchsbedingung. Auffallend ist die große Übereinstimmung mit dem Ergebnis des NT-Verfahrens für den Threshold $r = 0,35$ aus Fig. 1a. Diese Ähnlichkeit bestätigt sich in der voxelweisen Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Verfahren im Scatter-Plot (Fig. 7b). Zwar ist der hier dargestellte Zusammenhang im Bereich niedriger NT- bzw. PCA-Varianzwerte nicht exakt - in diesem Fall gelänge die Darstellung durch einen funktionalen Ausdruck der Form $y = f(x)$ - er wird jedoch mit höheren Werten eindeutiger und verläuft annähernd linear. Abweichungen ergeben sich vor allem im primären auditorischen Kortex, der in der PCA-Analyse weniger stark zur Darstellung kommt. Für sämtliche Probanden konnte die gleiche Charakteristik für $r = 0,35$ nicht nur im Fall der auditorischen, sondern auch in der visuellen Versuchsbedingung gezeigt werden (Abbildungen nicht gezeigt). Für die schärfere Thresholdbedingung $r = 0,65$ hingegen offenbart der Scatter-Plot in Fig. 8 für denselben Vergleich keine eindeutige Abhängigkeit der Ergebnisse beider Verfahren.

Die zur ersten Komponente gehörige Zeitreihe sowie das Powerspektrum ihrer Fouriertransformierten sind in Fig. 9 dargestellt. Charakteristisch, auch für alle anderen Probanden, zeigt sich hier ein schmaler Peak exakt bei $1/(30s+36s) = 1/66$ Hz. Dies entspricht genau der Fundamentalfrequenz, die als Kehrwert der Dauer eines ON-OFF-Zykluses des auditorischen Versuchsparadigmas definiert ist. Weitere Peaks finden sich vorwiegend im Frequenzbereich zw. 0.01 und 0.06 Hz. Ihre Amplituden reichen jedoch in der auditorischen Bedingung bei 5 von 8 Probanden und in der visuellen Bedingung bei 4 von 8 Probanden nicht an die des Peaks der Fundamentalfrequenz heran.

Fig. 10 zeigt die kumulative Verteilungsfunktion der Varianzwerte der 1. Komponente, welche sich ebenfalls sehr gut durch eine 5-parametrische Summenfunktion aus Hyperbel und Gaußverteilung approximieren lässt ($R^2 > 0,998$). Im Gegensatz zur Kumulativverteilung der NT-Werte für den Threshold $r = 0,35$ aus Fig. 6a ist die Verteilung viel deutlicher durch ihren Gauss'schen Anteil bestimmt, was sich in einem höheren Koeffizienten c widerspiegelt ($c = 4525$ in der PCA-Analyse vs. $c = 230,1$ in der NT-Analyse bei $r = 0,35$).

III.2.2.2. Komponenten höherer Ordnung

Charakteristikum der PCA-Analyse ist das Auffinden eines Basiselementes im k-dimensionalen Datenraum, so dass durch dieses Element der maximale Anteil der Datenvarianz erklärt wird. Durch rekursive Anwendung dieses Prinzips auf das verbleibende Datenresiduum lässt sich ein vollständiges orthogonales Koordinatensystem konstruieren, in welchem die n-te Komponente den n-t größten Varianzanteil erklärt. Fig. 11a zeigt entsprechend die durch die ersten 10 Komponenten erklärten Varianzanteile. Den größten Beitrag liefert die erste Komponente mit ca. 20 % erklärter Varianz, während die Komponenten 2 bis 10 kumulativ nur ca. 20 % zur Gesamtvarianz beitragen. Resultate in gleicher Größenordnung finden sich auch bei den anderen Probanden.

Exemplarisch ist die 2. räumliche Komponente der PCA-Analyse der auditorischen Bedingung für Proband 5 in Fig. 11b abgebildet. Fig. 11c zeigt die zugehörige Zeitreihe und deren Powerspektrum. In Fig. 11a kommen vorwiegend Cluster im Bereich des primären und sekundären auditorischen Kortex, im Gyrus angularis, in Anteilen des Gyrus frontalis inferior einschließlich des Operkulum sowie im Cingulum zur Darstellung. Die 2. Komponente erklärt in diesen Regionen zwischen 10 und 35 % der Gesamtvarianz. Zusätzlich findet sich auch ein großflächiger Cluster im Bereich der inneren Liquorräume. Hier liegt die erklärte Varianz zwischen 20 und 45 %. Das Powerspektrum zeigt, wie auch für die erste Komponente, einen Peak exakt auf dem Niveau der Fundamentalfrequenz sowie weitere kleinere Peaks im Frequenzbereich zwischen 0,01 und 0,06 Hz. Das Amplitudenverhältnis des paradigmaassoziierten zum nächstgrößeren Peak ist im Vergleich zur ersten Komponente jedoch etwa doppelt so groß (1:5 vs. 1:2,5).

III.2.3. SPM-Analyse nach dem General Linear Model

III.2.3.1. Räumliches Verteilungsmuster der SPM-t-Werte

Fig. 12 zeigt die Parameterbilder der SPM-Analyse nach dem GLM für die auditorische (Fig. 12a) und visuelle (Fig. 12b) Versuchsbedingung. In der auditorischen Bedingung finden sich auf Single-Subject-Ebene hochsignifikante flächige Aktivierungen mit einem t-Wert > 10 in sämtlichen primären und sekundären auditorischen Arealen, sowie im Gyrus angularis, im Operculum und in der vorderen Insula rechts. Aktivierungen mit einem t-Wert zwischen 5 und 10 finden sich im Bereich des vorderen und hinteren Cingulums, in der dem Cingulum angrenzenden mediosuperioren Frontalregion, in Teilen des Gyrus frontalis superior sowie im inferioren Parietallappen. Gering signifikante Aktivierungen mit t-Werten zwischen 2 und 5 finden sich im Cuneus und Precuneus, im mittleren Abschnitt des Cingulums, im Gyrus lingualis, in der primären Sehrinde, im Corpus geniculatum mediale und im mediodorsalen Thalamus. Deaktivierungen mit einer Signifikanz zwischen $-1 > t > -4$ finden sich im Hippocampus und Parahippocampus, in der hinteren Insula, im mittleren Occipitallappen und im Gyrus frontalis medialis rechts mehr als links. Auch findet sich ein Cluster im dorsalen Abschnitt des medialen Gyrus temporalis links.

In der visuellen Versuchsbedingung finden sich signifikante Aktivierungen mit einem t-Wert > 10 (bis 40) in der primären Sehrinde, ebenso wie in den sekundären visuellen Arealen des Occipitallappens, insbesondere im Gyrus occipitalis medialis. Areale mittleren Signifikanzniveaus ($5 < t < 10$) finden sich im inferioren Parietallappen, in den hinteren Abschnitten des mittleren Temporallappens, im Gyrus occipitalis superior bds., im frontalen Operculum re. sowie im Gyrus fusiformis. Areale mit niedrigem Signifikanzniveau ($2 < t < 5$) finden sich in den vorderen Abschnitten der Insula und in mittleren Abschnitten des Gyrus temporalis medialis. Deaktivierungen mit einem t-Wert zwischen -1 und -3 finden sich im Gyrus temporalis medialis und superior (hier insbesondere im Bereich des temporalen Pols), im Bereich der primären Hörrinde und in der hinteren Insula, des Weiteren im Bereich des mittleren und vorderen Cingulums, im Precuneus, im Thalamus, im Hippocampus/Parahippocampus sowie im Gyrus frontalis superior und medialis. Deaktivierungen mit einer Signifikanz zwischen ($-4 > t > -10$) finden sich in Teilen des Gyrus occipitalis medialis und im Bereich des Cuneus sowie hochparietal bds.

Eine tabellarische Übersicht von SPM-t-Werten für ausgewählte Voxel of Interest findet sich ebenfalls in Tabelle 1 des Anhangs.

III.2.3.2. Vergleich der SPM-Auswertung mit den Resultaten der NT-Analyse

In diesem Abschnitt wird näher auf die Gemeinsamkeiten und Unterschiede von NT- und SPM-basierten Parameterbildern eingegangen. Gemeinsamkeiten im Verteilungsmuster fallen dabei vorwiegend in die Bereiche der primären und sekundären visuellen bzw. auditorischen Sinneszentren der entsprechenden Stimulusmodalität. Im Gegensatz zur SPM-Analyse finden sich in den NT-Parameterbildern jedoch auch zusätzlich Cluster hoher Summenkonnektivität in den primären und sekundären Sinneszentren der nicht stimulierten Sinnesmodalität. Weitere Übereinstimmungen – jedoch mit unterschiedlicher Relativgewichtung – ergeben sich vor allem in cingulären und frontalen Regionen und im Gyrus lingualis. Hingegen kommen thalamische Strukturen, insbesondere der mediodorsale Thalamus, der in der NT-Analyse als Areal hoher Konnektivität imponiert, in der SPM-Auswertung mit deutlich schwächerem Kontrast zur Darstellung. In Kapitel III.2.1.5. konnte gezeigt werden, dass sich die Wahl des Thresholds in den NT-Berechnungen auf die Höhe absoluter und relativer Summenkonnektivitätswerte auswirkt. Damit wird auch der Kontrast beeinflusst, mit dem einzelne Regionen zur Darstellung kommen und ein direkter Vergleich des NT-Verfahrens mit der SPM-Auswertemethode erschwert. Im folgenden wird daher am Beispiel ausgewählter – für das Verständnis der Analysealgorithmen repräsentativer – Voxel der Versuch unternommen, auf der Ebene der Zeitreihenanalyse die Ursachen für das beobachtete unterschiedliche Verhalten beider Auswertemodalitäten zu charakterisieren. Fig. 13 zeigt hierzu die Zeitreihen und deren zugehörige Powerspektren von 5 Voxeln aus dem Gyrus temporalis superior beidseits, dem vorderen Cingulum, dem mediodorsalen Thalamus li. und dem Gyrus lingualis re. Die Voxel entstammen alle demselben Transversalschnitt (MNI z-Koordinate = 4).

Es zeigt sich, dass die Zeitreihe des Voxels aus dem rechten Gyrus temporalis superior genau mit den ON- und OFF-Bedingungen des Paradigmas korreliert, während dies für die anderen Voxelzeitreihen nicht offensichtlich ist. Entsprechend weist das Powerspektrum der erstgenannten Voxelzeitreihe einen dominanten Peak exakt auf Höhe der Fundamentalfrequenz F auf. Zwei kleinere, der Größe nach mit Zunahme der Frequenz f abnehmende Peaks finden sich bei $f = 2F$ und $f = 3F$. Diese sind als Oberschwingungen und als ein der Fourieranalyse inhärentes Artefakt infolge des zeitlich begrenzten Messintervalls zu interpretieren. Im

Wesentlichen ist dasselbe Spektrum ist für die als Grundlage der SPM-Analyse verwandte Modellfunktion zu erwarten, die sich aus der Konvolution der hämodynamischen Response Funktion (HRF) mit dem ON-OFF-Blockdesign des Versuchs ergibt. Entsprechend ergab sich für dieses Voxel auch ein mit 18 hochsignifikanter SPM t-Wert. Beim Übergang zum höheren Threshold $r = 0,65$ fand sich für dieses Voxel in der NT-Analyse ein deutlicher Anstieg des relativen NT-Wertes. Ein genau entgegengesetztes Verhalten ergibt die Betrachtung der Voxelzeitreihe aus dem mediodorsalen Thalamus. Das Powerspektrum dieser Zeitreihe enthält neben einem nicht dominierenden Peak wieder bei $f = F$ eine Vielzahl an weiteren Peaks ungefähr gleicher Amplitude. Der SPM-t Wert an dieser Stelle ist aus diesem Grund mit 1,74 sehr klein und Ausdruck der geringen Korrelation mit der zeitlichen Abfolge der ON- und OFF-Bedingungen des Versuchsparadigmas. Hingegen ergibt die Betrachtung der NT-Werte für dieses Voxel ein zu vorherigem Beispiel unterschiedliches Bild: Der relative (und damit auch der absolute NT-Wert) ist für $r = 0,35$ eher dem oberen Ende der NT-Verteilungsfunktion aus Fig. 6a. zuzuordnen, im Fall $r = 0,65$ jedoch nur dem mittleren bzw. unteren Bereich der entsprechenden Verteilungskurve aus Fig. 6b. Die anderen aufgeführten Voxelzeitreihen entstammen hinsichtlich ihres Verhaltens aus Zwischenbereichen.

Obige Extrembeispiele legen eine natürliche Klassifizierung von Voxeln gemäß ihrem Anteil an paradigmaassoziierten (also task-abhängiger) und nicht-paradigmaassoziierten (nicht-task-abhängiger) Summenkonnektivität nahe. Problematisch ist, dass der Korrelationsbeitrag der paradigmaassoziierten Konnektivität nicht zwingend auf einen Korrelationsbeitrag durch die Fundamentalfrequenz beschränkt sein muss. Deswegen ist der Ausdruck ‚fundamentalfrequenzassoziiert‘ eigentlich vorzuziehen.

Anhalt für eine Clusterung von Voxeln in verschiedene Subpopulationen, die sich durch ihren Anteil an fundamentalfrequenzassoziierten Konnektivität unterscheiden, geben die Scatter-Plots aus Fig. 14 für den voxelweisen Vergleich von SPM-t mit NT-Werten.

Insbesondere in der höheren Thresholdbedingung in Fig. 14b zeigen sich mehrere, voneinander abgrenzbare bzw. fächerartige Ausläufer, wobei der mit A markierte Ast ein Maximum ungefähr bei $\text{SPM-t} = 4$ und $\text{NT} = 12000$ aufweist, der mit B markierte Zweig hingegen bei $t = 30$ und $\text{NT} = 5000$. A lässt sich demnach hinsichtlich der Zusammensetzung an Gesamtkonnektivität als maximal nicht-fundamentalfrequenzassoziierte Subpopulation, B als maximal fundamentalfrequenzassoziierte Subpopulation von Voxeln einordnen. Des Weiteren ist B in dem zur x-Achse gerichteten Abschnitt durch eine scharfe, streng positiv monotone, sigmoidförmige Grenze nach unten beschränkt (Kurve C). Diese Beschränkung des

Parameterraumes findet sich derart bei 6 von 8 Probanden. Sie ist Ausdruck der plausiblen Überlegung, dass Voxel mit einem höheren t-Wert per definitionem stärker mit dem paradigmaassoziierten Netzwerk konnektieren. Demnach müssen sie auch eine höhere Verbindungszahl aufweisen. Ihr Maximalwert entspricht der Größe des ‚rein‘ auf der Fundamentalfrequenz basierenden Netzwerkes zu einem bestimmten Threshold. Eine schärfere Trennung der Voxelpopulationen zeigt sich später auf Ebene der Gruppenanalyse.

III.2.4. Zusammenfassende Bemerkungen zur Single-Subject-Analyse

Anhand von Untersuchungen zum Verteilungsmuster der Parameterbilder sowie durch den voxelweisen Vergleich ganzer 3D-Datensätze konnten verschiedene methodenspezifische Charakteristiken sowie Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen dem NT-Verfahren, der PCA- und der SPM-Analyse an einem repräsentativen Probanden herausgearbeitet werden.

Für das NT-Verfahren fanden sich abhängig von der Modalität des Paradigmas großflächige Maxima im Bereich der primären und sekundären Sinneszentren, jedoch auch unabhängig von der Untersuchungsmodalität im Bereich des Cuneus und Precuneus, im gesamten cingulären Kortex, im Gyrus lingualis, in der Insula, im Thalamus, in parietalen Arealen sowie in mediosuperioren Arealen des Frontallappens. Insbesondere in den paradigmaabhängigen Sinnesarealen zeigte sich eine deutlich stärkere Relativgewichtung dieser Areale für den höheren Threshold $r = 0,65$. Während sich die Gesamtverteilung der Summenkonnektivität der Grauen Substanz für $r = 0,65$ gut durch eine Hyperbelfunktion der Form $f(x) = a \cdot x^{-b}$ beschreiben ließ, gelang im Fall $r = 0,35$ ein guter Fit nur durch Hinzunahme einer (3-parametrischen) Gaußfunktion.

Des Weiteren zeigte sich ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen dem Quadrat der 1. Komponente der PCA-Analyse und NT-Werten für den Threshold $r = 0,35$. Weniger stark korrelierten PCA-Analyse und NT-Methode bei $r = 0,65$. Der methodische Vergleich des NT-Verfahrens mit den Resultaten der SPM-Analyse ergab hingegen größere Übereinstimmungen für den Fall $r = 0,65$ als für $r = 0,35$. Methodenunabhängig fanden sich hier gemeinsame Maxima in den jeweils durch das Paradigma angesprochenen Sinneszentren. Zusätzlich zeigten sich in den NT-Maps der visuellen Versuchsmodalität auch Cluster hoher

Summenkonnektivität in primären und sekundären auditorischen Arealen. Dieser ‚Crosstalk‘ konnte für $r = 0,35$ - nicht jedoch für $r = 0,65$ - auch in der auditorischen Untersuchungsbedingung nachgewiesen werden. Weitere methodenspezifische Unterschiede ergaben sich v.a. im Bereich des Cuneus, Präcuneus und Cingulum, wobei diese Regionen in der SPM-Auswertung entweder schwache oder gar keine Aktivierungen, im Fall der visuellen Bedingung sogar überwiegend Deaktivierungen aufwiesen. In den NT-Parameterbildern imponierten diese Regionen jeweils durch hohe Summenkonnektivitätswerte. Des Weiteren fanden sich im Gyrus lingualis und im mediodorsalen Thalamus für $r = 0,35$ hohe Summenkonnektivitätswerte ohne entsprechendes Korrelat in der SPM-Auswertung.

Auf Basis einer Zeitreihenanalyse mehrerer Voxel erfolgte eine Klassifizierung von Voxeln hinsichtlich ihres Anteils an fundamentalfrequenzassoziiierter und nicht-fundamentalfrequenzassoziiierter Summenkonnektivität. Anhand von Untersuchungen zu den Powerspektren dieser Zeitreihen ließ sich der nicht-fundamentalfrequenzabhängige Korrelationsanteil auf Frequenzen aus dem Intervall zwischen 0.01 und 0.06 Hz zuordnen. Voxel mit einem hohen SPM-t-Wert wiesen dabei auch ‚relativ‘ hohe NT-Werte in der Thresholdbedingung $r = 0,65$ auf. Die Umkehrung der Aussage trifft jedoch nicht zu: durch die Kenntnis des NT-Wertes kann nicht auf den Beitrag der Fundamentalfrequenz zur Gesamtkonnektivität rückgeschlossen werden.

III.3. Gruppenanalyse

Viele der zuvor auf Single-Subject-Ebene gezeigten Resultate lassen sich auch auf Gruppenebene übertragen. Wenn erforderlich, wurde gezielt auf entsprechende vorhergehende Abschnitte verwiesen. Da der Wertebereich individueller NT-Bilder stark schwankt, erfolgte die Berechnung der Gruppen-NT Werte durchwegs über arithmetische Durchschnittsbildung der relativgewichteten NT-Maps. Die Überlagerung der Parameterbilder erfolgte auf die gemittelte anatomische, T1-gewichtete Aufnahme. Ein erster Vergleich der Resultate der NT- und SPM-Gruppenanalyse aus Fig. 15 mit den Resultaten der Einzelanalyse zeigt dabei, dass in der Gruppenbetrachtung die räumliche Verteilung des Summenkonnektivitätsmaßes im Wesentlichen der bereits besprochenen Verteilung auf Single-Subject-Ebene entspricht. Als Quelle kleinerer Abweichungen ist neben einer individuellen funktionellen Variabilität insbesondere auch die anatomische Variabilität anzuführen. Letztere führt im Rahmen der Durchschnittsbildung zu einer gewissen Unschärfe von in der Einzelanalyse noch scharf abgrenzbaren lokalen Maxima. Eine tabellarische Zusammenfassung der Gruppenresultate ausgewählter Regionen findet sich analog zur Single-Subject-Analyse in Tabelle 2 des Anhangs.

III.3.1.1. NT-Gruppenanalyse

Ebenso wie in der bereits besprochenen Single-Subject-Analyse finden sich in der auditorischen Bedingung für das Thresholdniveau 0,35 (Fig. 15a) lokale Maxima im primären und sekundären auditorischen Kortex sowie in weiteren Assoziationsarealen der Sprachverarbeitung. Dies insbesondere im Gyrus temporalis medialis und inferior, im Gyrus angularis, im Gyrus supramarginalis, im Bereich der vorderen und hinteren Insula sowie im rolandischen und, weniger ausgeprägt, im inferioren Operculum. Große Cluster hoher Summenkonnektivität lassen sich zudem im Gyrus lingualis, Cuneus, Präcuneus, im cingulären Kortex, sowie in an das Cingulum angrenzenden frontalen Arealen, dem Gyrus frontalis superior und medialis nachweisen. Des Weiteren zeigen sich Maxima niedrigerer Gesamtkonnektivität in visuellen Arealen, insbesondere im Sulcus calcarinus, geringer ausgeprägt in sekundären visuellen Arealen wie dem inferioren, medialen und superioren Occipitallappen und im inferioren und superioren Parietallappen. An tiefen Kernstrukturen lassen sich Maxima im Corpus geniculatum mediale, im mediodorsalen Thalamus sowie in den Amygdala abgrenzen.

Beim Übergang zum höheren Thresholdniveau $r = 0,65$ (Fig. 15b) finden sich in der auditorischen Bedingung ‚Hot Spots‘ in den gerade genannten auditorischen Arealen. Hierbei imponiert der gesamte Gyrus temporalis superior und medialis mit deutlich verstärktem Kontrast im Vergleich zu $r = 0,35$. Insula, Operkulum und inferiore frontale Strukturen lassen sich kaum vom Hintergrund abgrenzen. Des Weiteren finden sich ebenfalls ausgedehnte Maxima in den zuvor aufgeführten cunealen, cingulären und frontalen Regionen. An tiefen Kerngebieten lassen sich das Corpus geniculatum mediale und der mediodorsale Thalamus nur schwach als lokale Maxima abgrenzen.

Die Gruppenanalyse der visuellen Bedingung offenbart ebenfalls keine entscheidenden Unterschiede hinsichtlich der Resultate der bereits besprochenen Einzelanalyse. Im Gegensatz zur auditorischen Bedingung finden sich auf dem Thresholdniveau $r = 0,35$ (Fig. 15d) in der visuellen Modalität zwar auch ‚Hot spots‘ im primären auditorischen Kortex und im Gyrus temporalis superior, jedoch reduziert in mittleren und dorsalen Anteilen des Gyrus temporalis medialis und modalitätsspezifisch nur im dorsalen Abschnitt des Gyrus temporalis inferior. Hingegen lassen sich größere Cluster im Bereich des visuellen Assoziationskortex, insbesondere im Gyrus occipitalis inferior und medialis sowie auch in parietalen Regionen nachweisen. Die tiefen Kerngebiete kommen in der visuellen Bedingung ebenfalls in gleicher Lokalisation wie im akustischen Paradigma zur Darstellung, wobei eine selektive Darstellung des Corpus geniculatum laterale nicht sicher gelingt. Prägnanter werden die Unterschiede zwischen auditorischer und visueller Bedingung auf dem höheren Thresholdniveau $r = 0,65$ (Fig. 15e). Sehr deutlich kann nun der Gyrus occipitalis inferior abgegrenzt werden, die Aktivierungen in auditorischen Arealen zeigen sich auf die Heschl'schen Querwindungen und den Gyrus temporalis superior reduziert. Maxima finden sich zudem im Gyrus lingualis, Precuneus, in allen Anteilen des Cingulums sowie in frontalen Regionen ähnlich wie in der auditorischen Bedingung. Auffällig ist eine reduzierte Summenkonnektivität in den dorsocaudalen Anteilen des Cuneus.

Zusammenfassend ergeben sich nach obigen Ausführungen wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Untersuchungs- und Auswertemodalität nicht zwingend in den primären, jedoch vor allem im Bereich der sekundären visuellen bzw. auditorischen Sinneszentren, wobei sich die Unterschiede im Fall $r = 0,65$ viel deutlicher manifestieren. Untermauert wird diese Beobachtung durch eine voxelweise Gegenüberstellung der Werte der auditorischen mit denen

der visuellen Bedingung für den Threshold $r = 0,35$ (Fig. 16a) sowie für den Threshold $r = 0,65$ (Fig. 16b). Während im Fall $r = 0,35$ alle Wertepaare um die Hauptdiagonale gruppiert sind und damit hoch korreliert sind ($r_c = 0,89$), lassen sich die Wertepaare im Fall $r = 0,65$ im Wesentlichen drei verschiedenen Clustern zuordnen: Der größte Cluster ist um den Bereich der Hauptdiagonale lokalisiert und repräsentiert Voxel, deren Summenkonnektivität (wie im Fall $r = 0,35$) in guter Näherung als unabhängig vom Paradigma zu betrachten sind. Die beiden anderen Cluster zeichnen sich durch eine hohe Summenkonnektivität lediglich in einer Modalität bei gleichzeitig niedriger Konnektivität in der anderen Modalität aus. Die Gesamtkorrelation beträgt daher nur 0,52. Zur genauen Einschätzung und statistischen Quantifizierung dieser intermodalen Unterschiede erfolgte eine Subtraktionsanalyse, deren Resultate im folgenden Abschnitt betrachtet werden.

III.3.1.2. NT-Subtraktionsanalyse

Fig. 17 zeigt die Ergebnisse der intermodalen Subtraktionsanalyse (auditorisch – visuell) für die Thresholdbedingung $r = 0,35$ (Fig. 17a) und für $r = 0,65$ (Fig. 17b). Formal handelt es sich um einen gepaarten t-Test der (voxelweisen) Differenzen relativer NT-Werte (auditorisch – visuell). Für den Fall $r = 0,35$ finden sich lokale (positive) Maxima mit t-Werten > 2 vor allem in den bereits aufgeführten primären und sekundären auditorischen Arealen, vereinzelt im Gyrus lingualis und in frontalen Regionen. Negative t-Werte < -2 finden sich dagegen in allen Anteilen des Occipitallappens, im posterioren Abschnitt des Gyrus temporalis inferior, im Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus, in allen Anteilen des Cingulums sowie im inferioren und superioren Parietallappen. Im Fall $r = 0,65$ sind die beschriebenen Maxima und Minima deutlicher abzugrenzen, wobei auffällt, dass Areale im Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus und das Cingulum statt mit negativen nun mit positiven t-Werten > 2 belegt sind.

III.3.2. PCA-Gruppenanalyse

Fig. 18 zeigt die arithmetisch über alle 8 Probanden gemittelten quadratischen Varianzwerte der ersten PCA-Komponente für beide Versuchsmodalitäten (siehe Fig. 18a für die auditorische und Fig. 18b für die visuelle Bedingung). Ebenso wie in der Einzelanalyse (siehe Kapitel III.2.2.1.) kann mit einem Scatter-Plot für den voxelweisen Vergleich des Quadrates der ersten

Komponente mit den (Gruppen-) NT-Parameterbildern für $r = 0,35$ ein enger Zusammenhang zwischen beiden Auswerteverfahren nachgewiesen werden (siehe Fig. 19a, gezeigt wird exemplarisch der Vergleich für die auditorische Versuchsbedingung, $r_c = 0,93$). Bei optischer Betrachtung der PCA-Parameterbilder fällt jedoch auf, dass im Fall der auditorischen Versuchsbedingung der auditorische Kortex und im Fall der visuellen Modalität der visuelle Kortex schwächer zur Darstellung kommt als in der entsprechenden NT-Analyse bei $r = 0,35$. Fig. 19b zeigt ergänzend den Scatterplot zum voxelweisen Vergleich der PCA- und NT-Parameterbilder für die höhere Thresholdbedingung $r = 0,65$ (auditorisches Paradigma), die Korrelation ist mit $r_c = 0,53$ deutlich geringer als für $r = 0,35$.

Die über alle 8 Probanden gemittelten Zeitreihen der ersten Komponente sowie deren gemittelte Powerspektren sind für beide Versuchsmodalitäten in Fig. 20 dargestellt (Fig. 20a: auditorische Bedingung, Fig. 20b: visuelle Bedingung). Beide Powerspektren zeigen einen Peak exakt auf der Fundamentalfrequenz. Das weitere Spektrum fällt, von einigen lokalen Peaks abgesehen, zu höheren Frequenzen hin rasch abfällt.

Unterschiede zwischen beiden Versuchsbedingungen können analog zum vorangegangenen Kapitel durch eine Subtraktionsanalyse erfasst werden (siehe hierzu Fig. 21). Im Gegensatz zur NT-Subtraktionsanalyse bzgl. des intermodalen Vergleiches für $r = 0,35$ aus Fig. 17a finden sich hier nicht negative sondern positive t-Werte > 2 in den primären und sekundären visuellen Arealen und negative t-Werte < -2 in den entsprechenden auditorischen Sinneszentren. Das übrige Verteilungsmuster entspricht im Wesentlichen demjenigen der NT-Subtraktionsanalyse bei $r = 0,35$.

Wie die PCA-Analyse auf Single-Subject-Ebene zeigte, können primäre und sekundäre Sinnesareale in der 2. (aber auch der 3.) Komponente teils sehr spezifisch extrahiert werden. Dies war in 5 von 8 Probanden in der auditorischen Bedingung bzw. in 6 von 8 Probanden in der visuellen Bedingung der Fall. Das Maximum der Powerspektren war hier jeweils durch den Peak der Fundamentalfrequenz bestimmt. In den beschriebenen primären und sekundären Sinnesarealen der entsprechenden Modalität geht somit der ersten Komponente ein Teil der erklärten - im wesentlichen fundamentalfrequenzassoziierten- Varianz ‚verloren‘. Dies ist die Begründung, warum in der PCA-Subtraktionsanalyse aus Fig. 21 in der **auditorischen** Bedingung primäre und sekundäre **visuelle** Areale im Mittel mit einem höheren Anteil erklärter Varianz zur Darstellung kommen, als in der visuellen Bedingung und umgekehrt.

III.3.3 SPM-Gruppenanalyse

Auch in der SPM-Gruppenanalyse ergibt sich ein zur Single-Subject Analyse ähnliches Verteilungsmuster von SPM-t- Werten (Fig. 15c und f, vgl. Fig. 12 für die Ergebnisse der Single-Subject-Analyse). Die t-Absolutbeträge fallen jedoch deutlich geringer aus als in den Einzelanalysen. Der t-Wertebereich umfasst im Fall der auditorischen Untersuchungsmodalität (Fig. 15c) das Intervall $[-7,11]$, in der visuellen Bedingung das Intervall $[-7, 12]$. In der auditorischen Versuchsbedingung finden sich größere Cluster hoher Signifikanz ($t > 4$) in den Heschl'schen Querwindungen und im Gyrus temporalis superior und medialis. Maxima niedrigerer Signifikanz ($2 < t < 4$) finden sich im rolandischen und frontalen Operculum, in der vorderen Insel sowie in caudalen Anteilen des Gyrus frontalis inferior bds. Des Weiteren findet sich ein Hot spot im Sulcus calcarinus li. sowie im frontalen Augenzentrum re. Minima im Bereich zwischen -1 und -4 finden sich im Hippocampus, Precuneus, in allen Abschnitten des Cingulums und im Gyrus frontalis superior.

In der visuellen Bedingung finden sich Cluster mit einem Signifikanzniveau > 4 im gesamten Gyrus occipitalis medialis, weiter im Gyrus occipitalis inferior und superior, in der Area striata sowie im Hippocampus bds. Cluster mit einem t-Wert zwischen 2 und 4 findet sich im Bereich des inferioren und superioren Parietallappens, im Gyrus supramarginalis sowie in der vorderen Insel und im Gyrus frontalis inferior rechts. Minima zwischen -1 und -4 finden sich hingegen in Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus, im gesamten cingulären Kortex, im Gyrus frontalis superior und medialis und auch in höheren Arealen der Sprachverarbeitung wie dem Gyrus angularis und insulären Regionen.

III.3.4. Vergleich der NT- mit der SPM-Gruppenanalyse

Der Vergleich der Resultate der NT-Analyse mit denen der SPM-Auswertung aus Fig. 15 zeigt große Gemeinsamkeiten in Bezug auf die ‚Aktivierungen‘ in den primären und sekundären Sinnesarealen der entsprechenden Untersuchungsmodalität. Zusätzlich finden sich in der NT-

Analyse durchgehend Maxima in den primären und teilweise auch in den sekundären Sinneszentren der nicht durch das Paradigma angesprochenen Versuchsbedingung. Des Weiteren zeigen sich in der NT-Analyse - im Wesentlichen unabhängig vom Paradigma - größere Cluster hoher Konnektivität im Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus, in allen Abschnitten des Cingulums und in angrenzenden frontalen Arealen. Genau an diesen Stellen finden sich in der visuellen Bedingung Deaktivierungen ($t < -2$) in der SPM-Analyse. Während sich in der auditorischen Modalität konträr dazu ein nur leichtgradiger Trend zu Aktivierungen ($0 < t < 2$) in Gyrus lingualis und Cuneus finden, lassen sich (wie in der visuellen Modalität) in Precuneus und Cingulum ebenfalls Deaktivierungen ($t < -2$) in der auditorischen Modalität nachweisen.

Im Folgenden soll analog zu Kapitel III.2.3.2. auf Gruppenebene ein voxelweiser Vergleich der SPM-Auswertung mit den Resultaten der NT-Analyse angestellt werden. Fig. 22a zeigt hierzu den Scatter-Plot bezüglich des voxelweisen Vergleiches beider Auswertemethoden für die auditorische, Fig. 23a den entsprechenden Vergleich für die visuelle Versuchsbedingung (r jeweils 0,65). Besser als in der Single-Subject-Analyse (vgl. Fig. 14b) lässt sich jedes Wertepaar nun sehr gut einem von zwei abgrenzbaren Clustern zuordnen. Die Umhüllende des ersten Clusters (x) folgt dabei annähernd einer Normalverteilung mit Maximum bei $t = -0,5$ in der auditorischen und bei $t = -1,5$ in der visuellen Modalität. Die Summenkonnektivitätswerte der innerhalb dieses Clusters liegenden Voxel können nach den Ausführungen zu Kapitel III.2.3.2 entsprechend als fundamentalfrequenzunabhängig charakterisiert werden. Die Voxel des zweiten Clusters (y) sind hingegen fundamentalfrequenzabhängig. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen SPM-t und NT-Werten ist jedoch nicht feststellbar.⁷ In Fig. 22b und 23b wurden die im Scatterplot durch ein Rechteck markierten Voxel aus den jeweils oberen Anteilen der Verteilungen auf die anatomischen Schnittbildern projiziert. In der auditorischen Modalität (Fig. 22b) finden sich sämtliche Voxel des (fundamentalfrequenzunabhängigen) Clusters im Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus und im cingulären Kortex (rote Markierung), während die zum (fundamentalfrequenzabhängigen) Cluster gehörigen Voxel in primären und sekundären auditorischen Arealen liegen (schwarze Markierung). Ein analoges Resultat ergibt sich für die visuelle Modalität in Fig. 23b, mit dem Unterschied, dass die fundamentalfrequenzabhängigen Voxel nun im Bereich des visuellen Kortex zu finden sind.

⁷ Aufgrund der zweigipfligen Wertverteilung ist der Korrelationskoeffizient kein sinnvolles Maß zur Beschreibung der Abhängigkeit beider Variablen und wurde deshalb – im Gegensatz zu den nun folgenden Ausführungen in Kapitel III.3.5. - auch nicht berechnet.

III.3.5. Vergleich der NT- mit der SPM-Subtraktionsanalyse

Unter der Annahme, dass es fundamentalfrequenzunabhängige kortikale Netzwerke gibt, deren Kopplung nicht durch das Untersuchungsparadigma beeinflusst wird, sollten sich die Konnektivitäten dieser Netzwerke in einer Differenzbetrachtung aufheben. Eine NT-basierte Subtraktionsanalyse (auditorisch – visuell) sollte vor diesem Hintergrund auch stärker mit der entsprechenden SPM-Subtraktionsanalyse korrelieren, da die oben erörterten Unterschiede in den Ergebnissen beider nicht differenzbasierten Auswerteverfahren zu einem Teil gerade durch diese (fundamentalfrequenzunabhängigen) Netzwerke bedingt sind. In Fig. 24 sind die entsprechenden t-Parameterbilder der NT- und der SPM-Subtraktionsanalyse jeweils für den Kontrast auditorisch – visuell abgebildet (Berechnung mittels gepaartem t-Test, $r = 0,65$). Der Scatter-Plot in Fig. 25a zeigt eine voxelweise Gegenüberstellung der Resultate aus Fig. 24, es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient r_c von 0,37. Wie erwartet ist der Zusammenhang zwischen beiden Verfahren nun viel deutlicher, als im nicht differenzbasierten NT/SPM-Vergleich aus Fig. 22a und Fig. 23a. In einem voxelweisen Vergleich der Summe der Differenzen absoluter NT-Werte (siehe Fig. 25b), in dem hohe individuelle NT-Differenzen stärker gewichtet werden, als in einem gepaarten t-Test, ergibt sich mit $r_c = 0,59$ eine noch bessere Übereinstimmung mit dem Resultat der SPM-Subtraktionsanalyse.

III.3.6. Verteilung der NT-, SPM- und PCA-Werte auf Gruppenebene

Analog zur Single-Subject-Analyse in Kapitel 2.1.5. erfolgen nun Betrachtungen zur kumulativen Verteilungsfunktion der mittels NT-, PCA- und SPM-Verfahren berechneten Parameterwerte. Zunächst werden die Untersuchungen für die NT-Parameterbilder angestellt. Fig. 26a zeigt hierzu die kumulativen NT-Verteilungsfunktionen für die Thresholdbedingungen $r = 0,35$, $r = 0,45$ und $r = 0,55$ jeweils für die auditorische Modalität. Die Kurvenverläufe unterscheiden sich für diese Thresholds nicht von denen der visuellen Versuchsbedingung (Abbildung nicht gezeigt). Im Fall $r = 0,35$ lässt sich die Verteilungsfunktion gut durch eine Poissonverteilung mit Verteilungsparameter $\mu = 2,47$ approximieren (zur Ergänzung: $\mu = 2,51$ in der visuellen Bedingung, R^2 jeweils $>0,98$). Mit steigendem Threshold r rückt der Gipfel der Verteilung nach links und ist für $r \geq 0,55$ nicht mehr abgrenzbar. Die auditorische NT-Verteilungsfunktion für $r = 0,65$ ist in doppeltlogarithmischer Darstellung in Fig. 26b

abgebildet, in Fig. 26c entsprechend die der visuellen Modalität. Wie in den Untersuchungen auf Single-Subject-Ebene aus Kapitel III.2.1.5. kann die Verteilung sehr gut durch ein Potenzgesetz der Form $y = a \cdot x^{-b}$ beschrieben werden. Der entsprechende Fit ist als rote Kurve dargestellt. Für den Exponenten b ergibt sich ein Wert von $b = 1,15$ in der auditorischen bzw. ein Wert von $b = 1,32$ in der visuellen Modalität. Im Gegensatz zur Darstellung im nativen Koordinatensystem offenbart die doppellogarithmische Darstellung jedoch für sehr hohe NT-Werte einen Trend zu niedrigeren Häufigkeiten, als dies nach einem reinen Hyperbelgesetz zu erwarten wäre.

Eine ähnliche Beschreibung der Parameterverteilung durch eine Hyperbelfunktion gelingt weder im Fall der SPM-Auswertung (Fig. 26d, Abbildung der auditorischen Modalität) noch im Fall der PCA-Analyse (Fig. 26e, Abbildung der auditorischen und visuellen Modalität). Im Fall der SPM-Analyse sind die t -Werte annähernd gaußverteilt mit einem Verteilungsmaximum bei $t = 0$ ($R^2 > 0,99$). Im Gegensatz zu den Single-Subject-Resultaten aus Kapitel III.2.2.1. läßt sich die Kumulativverteilung der Varianzen der PCA-Gruppenanalyse ebenfalls gut durch eine reine Gaußverteilung approximieren (Fig. 26e, $R^2 > 0,98$). Auf Single-Subject-Ebene ließ sich die Verteilungsfunktion gut durch eine Summe aus Hyperbel- und Gaußfunktion darstellen (Fig. 10). Für $r = 0,35$ war diese Tendenz zur Normalverteilung in der Gruppenbetrachtung auch für das NT-Verfahren zu beobachten (Fig. 26a). Auf Single-Subject-Ebene zeigte sich hingegen eine gute Approximierbarkeit durch eine Potenzfunktion mit lediglich kleinem Gauß'schen Anteil (vgl. Fig. 6a).

III.4. Anwendungen des NT-Konzepts

In diesem Abschnitt werden Seed-Voxel-Analysen zur Darstellung der funktionellen Konnektivität von auf Grundlage des NT-Verfahrens ausgewählten Voxeln näher untersucht. Motivation der Untersuchungen war insbesondere die Fragestellung, ob eine räumliche Separation fundamentalfrequenzassoziierter von nicht-fundamentalfrequenzassozierten Netzwerken möglich ist. Dabei wurden in Anlehnung an die Resultate aus Kapitel III.3.4. ein Voxel aus dem mittleren Cingulum als Repräsentant eines maximal fundamentalfrequenzunabhängigen Netzwerkes und jeweils ein Voxel aus dem auditorischen und visuellen System als Repräsentanten eines maximal fundamentalfrequenzabhängigen Netzwerkes gewählt. Zusätzlich wurden Seed-Voxel-Differenzanalysen angestellt, um den Einfluß der Paradigmamodalität auf das Konnektivitätsmuster zu erfassen. Im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen, in denen zur Berechnung der statistischen Signifikanz eine Fisher's r to z-Transformation angewandt wird, erfolgte hier die Berechnung der z-Statistik auf dem Boden der individuellen Korrelationsverteilung aus Kapitel III.2.1.4. Dies hat den Vorteil, dass Unterschiede in den Ausgangsverteilungen als a priori Information adäquat berücksichtigt werden.⁸ Vor diesem Hintergrund ist die z-Statistik der Gruppen-Differenzanalyse als Maß dafür zu interpretieren, inwieweit der durchschnittliche Rang der Korrelation eines Voxelpaares (bezogen auf die individuelle Korrelationsverteilung) vom Paradigma beeinflusst wird.

III.4.1. Nichtfundamentalfrequenzassoziierte Netzwerke am Beispiel des mittleren Cingulums

In den Ausführungen zu Kapitel 3.4. konnte gezeigt werden, dass sich Voxel aus dem Gyrus lingualis, Cuneus und Precuneus sowie aus dem Bereich des hinteren, mittleren und vorderen Cingulums unabhängig von der Sinnesmodalität des Paradigmas durch einen hohen Anteil an nichtfundamentalfrequenzassoziiierter Konnektivität auszeichnen (vgl. Fig. 22 und 23). Es liegt daher die Vermutung nahe, dass diese Regionen auch untereinander - im Sinne eines Netzwerkes - eine entsprechend hohe funktionelle Konnektivität aufweisen. Zu diesem Zweck wurde eine Seed-Voxel-Analyse angestellt, wobei basierend auf den vorherigen NT-Analysen als repräsentatives Seed-Voxel für das mittlere Cingulum die Koordinate (-2,12,40) gewählt

⁸ Fisher's r to z-Transformation basiert auf einer zufälligen Verteilung der Korrelationskoeffizienten, eine Annahme, die bei Vorliegen von 'non-white noise', also korreliertem Rauschen, eindeutig verletzt ist.

wurde, die in der NT-Analyse als lokales Maximum imponierte. In Fig. 27a ist die entsprechende Seed-Voxel-Analyse für die auditorische, in Fig. 27b die der visuellen Versuchsbedingung dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine andere Farbskala gewählt. Die Abbildungen zeigen ein ausgedehntes, auf funktioneller Konnektivität basierendes Netzwerk, wobei alle rot und weiß erscheinenden Regionen als signifikant einzustufen sind ($z > 5$, keine Korrektur für multiple Vergleiche).

Das Netzwerk umfasst neben Gyrus lingualis, Precuneus, Cuneus und Cingulum seitensymmetrisch insbesondere auch den Thalamus, die gesamte Inselregion, das frontale und rolandische Operculum, den Gyrus temporalis superior und medialis und eine Vielzahl an im Frontal- und Parietallappen gelegenen Regionen. Ausnahmen bilden der Gyrus occipitalis medialis und inferior als sekundäre visuelle Assoziationsareale sowie Anteile der primären Sehrinde, die im Fall der auditorischen Bedingung zwar positiv ($2 < z < 4$), im Fall der visuellen Bedingung jedoch negativ mit der Zeitreihe des Seed-Voxels korrelieren ($-1 < z < -3$). Dieses Resultat spiegelt sich ebenfalls in der Seed-Voxel-Differenzanalyse (auditorisch – visuell) in Fig. 27c wider. Zusätzlich wird offenbar, dass in der auditorischen Versuchsbedingung die Konnektivitäten zu primären und sekundären auditorischen Assoziationsarealen ebenso wie zum gesamten Gyrus lingualis im Vergleich zur visuellen Bedingung signifikant geringer ausfallen ($z < -4$).

III.4.2. Seed-Voxel-Analyse des auditorischen und visuellen Systems als Beispiel fundamentalfrequenzassoziierter Netzwerke

Während im vorangegangenen Kapitel ein maximal nichtfundamentalfrequenzassoziertes Seed-Voxel als Ausgangspunkt der Konnektivitätsanalyse gewählt wurde, erfolgt nun eine entsprechende Analyse für zwei maximal fundamentalfrequenzassoziierte Voxel. Zu diesem Zweck wurden auf Grundlage der Resultate aus Kapitel 3.4. für das auditorische System ein Voxel aus dem Heschl'schen Querwindungen (Fig. 28a: auditorische Modalität, Fig. 28b: visuelle Modalität) und für das visuelle System ein Seed-Voxel aus dem Gyrus occipitalis medialis gewählt (Fig. 29a: auditorische Modalität, Fig. 29b: visuelle Modalität). In den Abbildungen Fig. 28c und 29c sind die entsprechenden Subtraktionsanalysen (auditorisch-visuell) dargestellt.

In der auditorischen Bedingung ergaben sich für den primären auditorischen Kortex hochsignifikante (positive) Korrelationen ($z > 8$) seitensymmetrisch zum Gyrus temporalis

superior und medialis und den Heschl'schen Querwindungen. Im Intervall $5 < z < 8$ finden sich Verbindungen allen zu weiteren sekundären auditorischen Arealen einschließlich insulärer Regionen und dem Operculum, weiter zu Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus und allen Abschnitten des Cingulums. Funktionelle Verbindungen niedrigerer Signifikanz ($2 < z < 5$) bestehen zu primären und sekundären visuellen Arealen, zu vielen frontalen und parietalen Arealen, zu Thalamus, Amygala und Hippocampus. In der visuellen Versuchsbedingung finden sich für das gewählte Seed-Voxel aus dem primären auditorischen Kortex ebenfalls hochsignifikante Korrelationen ($z > 8$) seitensymmetrisch zum kontralateralen auditorischen Kortex, maßgeblich zum Gyrus temporalis superior sowie zum gesamten Cingulum (siehe Fig. 28b). Zwischen $5 < z < 8$ finden sich funktionelle Verbindungen zu sämtlichen weiteren sekundären auditorischen Arealen, sowie zur Insula, Gyrus lingualis, Precuneus, Cuneus, Thalamus, Amygdala und Hippocampus. Korrelationen zu frontalen und parietalen Regionen kommen mit einem Signifikanzniveau im Bereich $2 < z < 5$ zur Darstellung. Im Gegensatz zur auditorischen Bedingung zeigt sich, dass primäre und sekundäre visuelle Arealen nun negativ mit dem primären auditorischen Kortex korrelieren ($-5 < z < 0$). Diese versuchsbedingungsabhängigen Unterschiede können durch eine Subtraktionsanalyse verdeutlicht werden (Fig. 28c). Zu den Regionen mit im Vergleich zur visuellen Bedingung höherer Korrelation zum primären auditorischen Kortex gehören Gyrus temporalis superior und medialis ($1 < z < 3$), Cuneus, frontales Operculum und der hintere Gyrus temporalis inferior. Mit durchgehend höherer Signifikanz ($3 < z < 6$) können primäre und sekundäre visuelle Areale abgegrenzt werden. Im Vergleich zur visuellen Bedingung erscheinen Cingulum, Precuneus und Insula in der auditorischen Bedingung schwächer verknüpft ($-3 < z < -1$). Die Konnektivität zu Gyrus lingualis und Thalamus und zu den übrigen frontalen Arealen erweisen sich weitgehend als versuchsbedingungsunabhängig ($-1 < z < 1$). Dieses Muster entspricht in seiner Systematik den im letzten Kapitel besprochenen Zusammenhängen, nämlich dass die Aktivierung eines bestimmten Sinnessystems durch das entsprechende Paradigma in der Tendenz zu einer Verringerung der Konnektivitäten zu den fundamentalfrequenzunabhängigen Knoten des durch Cingulum, Cuneus und Precuneus, Gyrus lingualis sowie Thalamus definierten Netzwerkes führt. Diese Zusammenhänge können auch in der entsprechenden Seed-Voxel-Analyse des visuellen Systems demonstriert werden (Fig. 29a und b): Während sich in der auditorischen Bedingung hohe (positive) Korrelationen ($z > 5$) zu Cingulum, Cuneus und Gyrus lingualis und mittelgradig signifikante Korrelationen ($2 < z < 5$) zu primären und sekundären auditorischen Arealen, Insula, Thalamus und Precuneus fanden, zeigten sich in der visuellen Bedingung negative Korrelationen ($z < -5$) zu Cuneus, Gyrus lingualis und Precuneus

sowie - auf einem Signifikanzniveau zwischen $-3 < z < -5$ - zu höheren Arealen der Sprachverarbeitung (insbesondere Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis). Cingulum, primärer auditorischer Kortex und Insula korrelieren (nichtsignifikant) schwach negativ oder positiv ($-2 < z < 2$) mit dem Seed-Voxel aus dem visuellen Kortex. Positive Korrelationen ($2 < z < 5$) finden sich im frontalen Operculum, im inferioren Frontallappen, im Thalamus und Hippocampus sowie vereinzelt im Gyrus temporalis medialis. Hochsignifikant korrelieren hingegen Gyrus occipitalis inferior, medialis und superior sowie die primäre Sehrinde. Die paradigmaabhängigen (relativen) Unterschiede an funktioneller Konnektivität zum visuellen Kortex sind zur Verdeutlichung in einer Subtraktionsanalyse (auditorisch – visuell) in Fig. 33c dargestellt. Hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Versuchsbedingungen ($z > 7$) finden sich im Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis sowie im Precuneus. Zum Signifikanzniveau $2 < z < 7$ finden sich Cluster in allen Abschnitten des Cingulums, im primären und sekundären auditorischen Kortex, in der Insula sowie in vielen frontalen und parietalen Regionen. Während sich Thalamus, Amygdala und Hippocampus nichtsignifikant ($-2 < z < 2$) zwischen beiden Versuchsbedingungen unterscheiden, ist der Unterschied an funktioneller Konnektivität zur Seed-Region zugunsten der visuellen Bedingung in den primären und sekundären visuellen Arealen hochsignifikant ($z < -7$).

5. Zusammenfassung

Im den vorangegangenen Kapitel konnte gezeigt werden, dass sich entscheidende Ergebnisse der Single-Subject-Analyse auch auf Gruppenebene bestätigen ließen. Die wichtigsten Resultate seien nachfolgend zusammengefasst:

1. Das NT-Maß korreliert für den Threshold $r = 0,35$ sehr gut mit den Resultaten des Quadrats der 1. Komponente einer PCA-Analyse. Der visuelle (auditorische) Kortex kommt bei entsprechender visueller (auditorischer) Stimulation in der NT-Analyse mit stärkerem Kontrast zur Darstellung.
2. Für $r = 0,65$ korrelieren die Ergebnisse des NT-Verfahrens in den primären und sekundären Sinneszentren gut mit den Resultaten der SPM-Analyse auf Grundlage des GLM. Trägerfrequenz der Korrelationen in diesen Arealen ist die Fundamentalfrequenz des Paradigmas. Eine höhere Korrelation der Ergebnisse beider Methoden konnte für die Subtraktionsanalyse (auditorisch-visuell) gezeigt werden.
3. Gyrus lingualis, Cuneus, Precuneus, cingulärer, mediosuperiorer Kortex sowie der mediale Thalamus weisen versuchsmodalitätsunabhängig eine hohe Summenkonnektivität ohne entsprechendes Korrelat in der SPM-Analyse auf. Diese Regionen sind nach den Ergebnissen der Seed-Voxel-Analysen auch untereinander hoch korreliert. Die Korrelationen basieren nach Untersuchungen zum Powerspektrum auf Frequenzen im Bereich zwischen 0.01 bis 0.06 Hz. Dieses Netzwerk definiert sich durch einen hohen Anteil an fundamentalfrequenzunabhängiger Summenkonnektivität sowie durch eine Reduktion (klassischer) funktioneller Konnektivität zum auditorischen Kortex in der auditorischen Versuchsmodalität und zum visuellen Kortex in der visuellen Versuchsbedingung.
4. Die kumulative Verteilungsfunktion der NT-Werte lässt sich im Fall eines Thresholds $r \geq 0,55$ gut durch eine Hyperbelfunktion der Form $f(x) = a \cdot x^{-b}$ approximieren, mit einem Exponenten etwas größer als 1. Für höhere NT-Werte bricht die Verteilung in der doppeltlogarithmischen Darstellung nach unten hin ab.

IV. Diskussion

Im Vordergrund des letzten Abschnittes stand die methodische Charakterisierung der auf der Summation von Konnektivitäten basierenden NT-Analysemethode im Vergleich mit zwei anderen häufig angewandten Verfahren der funktionellen Bildgebung, der PCA- und SPM-Analyse nach dem GLM. Dieser Vergleich erfolgte einerseits qualitativ bzw. semiquantitativ in der Beschreibung der Areale, die in den einzelnen Auswerteverfahren nach sorgfältiger Bilddurchsicht als lokale Maxima oder Minima imponierten. Andererseits erfolgte dieser Vergleich qualitativ durch eine voxelweise Gegenüberstellung der Resultate in Scatter-Diagrammen. Die Evaluation des NT-Verfahrens erfolgt in diesem Abschnitt in drei Schritten: einem Vergleich der hier erhobenen Resultate mit Literaturergebnissen zur Wortverarbeitung (Kapitel IV.1.1.), einem Vergleich mit Erkenntnissen zum Resting State (Kapitel IV.2.) und einem graphentheoretisch orientierten Vergleich mit bekannten neuronalen Netzwerkeigenschaften (Kapitel IV.3.). In Kapitel IV.4. wird auf grundlegende Charakteristiken und wechselseitige Beziehungen der vorgestellten Analyseverfahren eingegangen. In Kapitel IV.5. erfolgt eine Erörterung experimenteller Kritikpunkte und methodischer Probleme, wobei auch auf Lösungsansätze und potentielle Verbesserungen des NT-Verfahrens eingegangen wird. Die Zusammenfassung wurde in dieser Arbeit als Kapitel 0 vorangestellt.

IV.1. Vergleich der NT-Resultate mit Literaturergebnissen zur auditorischen und visuellen Wortverarbeitung

IV.1.1. Theoretischer Hintergrund zur Anatomie der Wortverarbeitung

Viele Erkenntnisse zur Wortverarbeitung wurden in der funktionellen Bildgebung anhand von Subtraktionsanalysen in einem klassischen ON-OFF Block-Design gewonnen (Price, 2000). Sie ergaben die folgende allgemein akzeptierte Route der auditorischen Wortverarbeitung, welche in vereinfachter Betrachtungsweise der Reihenfolge nach folgende Stationen umfasst: Corpus geniculatum mediale, primärer auditorischer Kortex (bestehend aus den Heschl'schen Querwindungen und angrenzenden Arealen im Gyrus temporalis superior), ferner posteriore Anteile des Gyrus temporalis superior (welcher das Wernicke Areal beinhaltet) und das motorische Broca-Areal, welches im Bereich der vorderen Insula, in Anteilen des frontalen Operculums und des hinteren inferioren Frontallappens anzusiedeln ist. Der Gyrus temporalis superior (einschließlich der Heschl'schen Querwindungen) wird oft auch als unimodales Wortverarbeitungszentrum bezeichnet. Er wird überwiegend der phonematischen Analyse des auditorischen Inputs zugeschrieben und weist in der Regel bei visueller Wortpräsentation keine Aktivierungen auf (Rauschecker und Tian, 2000; Price, 2000; Kriegstein et al., 2004). Aktivierungen in höheren Assoziationsarealen der auditorischen Sprachverarbeitung konnten im mittleren und inferioren Temporallappen sowie im Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis nachgewiesen werden (Chee et al., 1999; Price, 2000). Während der mittlere und hintere inferiore Temporallappen vor allem mit semantischer auditorischer und visueller Prozessierung von Sprachinhalten in Verbindung gebracht wird, finden sich Aktivierungen im Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis vor allem bei höheren sprachlichen Integrationsleistungen und bei der modalitätsübergreifenden Integration auditorischer und visueller Stimuli (Horwitz et al., 1998; Booth et al. 2000a und 2000b). Die vier genannten Regionen werden auch als multimodal bezeichnet, da sie sowohl bei rein akustischer als auch visueller Präsentation von Worten Aktivierungen aufweisen können. Für die visuelle Wortverarbeitung konnten unimodale Aktivierungen konstant im Corpus geniculatum laterale, in primären (BA17) und sekundären visuellen Arealen (BA 18 und 19) und inkonstant im Gyrus fusiformis, der sog. ‚visual word form area‘, nachgewiesen werden (Chee et al., 1999; Burton et al., 2005). In der Theorie unterscheidet man zwei Pfade der visuellen Verarbeitung: einen dorsalen Pfad, welcher hochoccipitale, parietale und laterofrontale Areale beinhaltet und einen ventralen Pfad, welcher inferior occipitale und inferior temporale Regionen sowie die

vordere Insula umfasst. Während der dorsale Pfad primär an der Prozessierung der räumlichen Information visueller Stimuli beteiligt ist, wird dem ventralen Pfad die Prozessierung des Inhaltes visueller Stimuli zugesprochen (siehe z.B. Hickock und Poeppel, 2004). Gemeinsamen Endpunkt der auditorischen und visuellen Wortverarbeitung bildet das Broca-Areal (Price, 2000; Newman et al. 2003).

IV.1.2. NT- basierte Analyse der Wortverarbeitung

Vor dem theoretischen Hintergrund des vorangegangenen Abschnitts erfolgt nun die Analyse der in Kapitel III. auf Grundlage des NT-Verfahrens gewonnenen Ergebnisse.

Sowohl auf Ebene der Single-Subject-Ebene (siehe Kapitel III.2.1.2. und III.2.1.3.) als auch Ebene der Gruppenanalyse (siehe Kapitel III.3.1.1.) ergab sich für beide Sinnesmodalitäten eine gute Übereinstimmung der ‚Aktivierungen‘ mit den theoretisch zu erwartenden unimodalen auditorischen bzw. visuellen kortikalen Arealen der Wortverarbeitung. Verglichen mit der Thresholdbedingung $r = 0,35$ kamen diese Areale - d.h. primärer auditorischer Kortex und Gyrus temporalis superior in der akustischen Bedingung sowie primärer und sekundärer visueller Kortex in der visuellen Bedingung - bei $r = 0,65$ mit deutlich stärkerem Kontrast und vergleichbar mit einer SPM basierten Auswertung zur Darstellung. Als Trägerfrequenz der Korrelationen in den genannten Regionen dient die durch das Paradigma fixierte Fundamentalfrequenz (vgl. hierzu Kapitel III.2.3.2.).

Sowohl bei $r = 0,35$ als auch bei $r = 0,65$ fanden sich Cluster hoher Summenkonnektivität in den unimodalen Zentren der nicht durch das Paradigma angesprochenen Sinnesmodalität. In Kapitel III.4.3. konnte gezeigt werden, dass Anteile dieser Konnektivität auf Kreuzkorrelationen zwischen primären auditorischen und visuellen Sinneszentren zurückzuführen sind. Es ist zu bemerken, dass dieses Ergebnis nicht im Widerspruch zur herkömmlichen, im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Sichtweise der visuellen und auditorischen Wortverarbeitung steht, in der diese Regionen als strikt unimodal beschrieben wurden. Einerseits sind primäre auditorische und visuelle Sinneszentren in weit reichende ‚Resting-State Netzwerke‘ eingebettet (De Luca et al., 2006; Beckmann et al., 2005). Daraus folgt, dass sie a priori eine gewisse Ruhekonnektivität in der NT-Analyse aufweisen. Andererseits gibt es basierend auf anatomischen und funktionellen Studien zunehmend

Hinweise auf direkte und indirekte Faserverbindungen zwischen primärem auditorischen und visuellem Kortex (Eckert et al., 2008). Es ist plausibel anzunehmen, dass Aktivierungen dieser Faserverbindungen ebenfalls ursächlich für einen Anteil des beobachteten ‚Cross Talks‘ sind.

Als konsistent zu den Ergebnissen der SPM-Analyse sind die Resultate der NT-Subtraktionsanalyse (auditorisch – visuell) aus Kapitel III.3.5. zu werten. Hier zeigte sich, dass im akustischen Paradigma die Werte der funktionellen Summenkonnektivität im auditorischen Kortex höher ausfielen als bei visueller Stimulation. Entsprechend zeigte sich der visuelle Kortex in der visuellen Bedingung stärker aktiviert, als in der auditorischen Bedingung. Dieses wichtige Ergebnis stützt eine dem NT-Konzept ursprünglich zugrunde liegende Heuristik, nämlich dass bei höherer integrativer Beanspruchung eines Areals auch eine höhere Gesamtkonnektivität in diesem Areal zu erwarten ist.

In bezug auf die im Temporallappen gelegenen höheren Assoziationsareale der Wortverarbeitung, denen im Wesentlichen semantische, lexikale und integrative Aufgaben zugesprochen werden, lieferte das NT-Verfahren Ergebnisse, die mit der Theorie der Wortverarbeitung gut vereinbar sind. So konnte in der NT-Gruppenanalyse aus Kapitel III.3.1.1. in der auditorischen Bedingung für beide Thresholdbedingungen eine großflächige ‚Aktivierung‘ im Bereich des mittleren Temporallappens nachgewiesen werden. Eine entsprechende Aktivierung fand sich auch in der visuellen Versuchsmodalität, obgleich sie nur für den Threshold $r = 0,35$ darzustellen war und auf die hinteren und mittleren Anteile des Gyrus temporalis medialis beschränkt blieb. Zusätzlich zeigte sich hier auf Gruppenebene ein Hot spot in den dorsalen Abschnitten des Gyrus temporalis inferior an der Grenze zum Occipitallappen, der im akustischen Paradigma nicht nachzuweisen war. Das für die visuelle Versuchsbedingung dargestellte Aktivierungsmuster deckt sich dabei gut mit dem ventralen Pfad der visuellen Wortverarbeitung aus Kapitel IV.1.1. Die genannten modalitätsabhängigen Unterschiede ließen sich qualitativ auch in der NT-Subtraktionsanalyse (auditorisch – visuell) bestätigen (siehe hierzu Kapitel III.3.1.2. und Kapitel III.3.5.).

In den temporo-parieto-occipital gelegenen Assoziationsarealen der Wortverarbeitung, welche den Gyrus angularis und den Gyrus supramarginalis umfassen, konnten in beiden Versuchsmodalitäten hingegen nur schwache Aktivierungen in beiden Modalitäten bei $r = 0,35$ nachgewiesen werden. Die Subtraktionsanalyse (auditorisch – visuell) aus Kapitel III.3.1.2. ergab lediglich eine Tendenz zu höheren Summenkonnektivitätswerten für diese Regionen in

der auditorischen Bedingung. Aktivierungen in Broca-assoziierten Arealen konnten ebenfalls ausschließlich bei $r = 0,35$ und hier auch nur auf Gruppenebene für die anteriore Insula sowie für das rolandische und inferiore Operculum beidseits gezeigt werden. Es gibt zwei plausible Erklärungsansätze für die beobachtete generelle Abnahme an funktioneller Summenkonnektivität in diesen höheren Assoziationsarealen der Sprachverarbeitung. Erstens wurden in den Berechnungen - aus Gründen der Statistik - alle drei Wortkategorien (Abstrakt, Bildhaft und Nonsense) in einer Zeitreihe zusammengefasst. Dies hat einerseits zur Konsequenz, dass kategoriale Unterschiede in der Wortverarbeitung nicht erfasst werden. Andererseits aber auch, dass auch ein geringerer biologischer Effekt bei gleichzeitig verminderter Spezifität und Sensitivität des Untersuchungsverfahrens zu erwarten ist. Zweitens wurde für das Experiment ein Paradigma mit sehr niedriger linguistischer Anforderung gewählt (passiv reading and listening⁹). Diesbezüglich konnte in der Literatur gezeigt werden, dass sowohl die Höhe des BOLD-Signals⁹ als auch das Maß an funktioneller Konnektivität zwischen verschiedenen höheren Arealen der Sprachverarbeitung¹⁰ positiv mit der kognitiven Anforderung des Paradigmas korrelieren (Rumsey et al., 1999; Keller et al., 2001; Hampson et al., 2002; Horwitz et al., 1998 und 2004). Die nur schwache Aktivierung dieser Areale sowohl in der NT- als auch in der SPM-Analyse ist vor diesem Hintergrund gut erklärbar.

Zwar erbrachte der in Kapitel III.3.4. und in Kapitel III.3.5. angestellte Vergleich bzgl. der Ergebnisse des NT-Verfahrens und denen der SPM-Analyse überwiegend kongruente Aktivierungsmuster. Eine sicher abzugrenzende Aktivierungen in der SPM-Analyse ohne entsprechendes Korrelat in der NT-Auswertung fand sich jedoch im Gyrus frontalis inferior pars triangularis. Diese Region ist dem vorderen Broca-Areal zuzuordnen. Als Erklärungsmodell für dieses differierende Resultat sind grundlegende methodische Unterschiede zwischen beiden Auswerteverfahren zu berücksichtigen. Während die Berechnung der funktionellen Summenkonnektivität auf dem gesamten Frequenzspektrum basiert, ist die SPM-Analyse nach dem GLM hingegen frequenzselektiv. Fällt im Powerspektrum die fundamentalfrequenzspezifische Amplitude ab, wie es generell für höhere kortikale und insbesondere auch für frontale Areale zu erwarten ist, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass beide Verfahren unterschiedliche Ergebnisse liefern. So konnte in Kapitel III.3.4. für die NT-Analyse gezeigt werden, dass hohe Summenkonnektivitäten genau dann erzielt werden, wenn das Frequenzspektrum entweder maximal fundamentalfrequenzabhängig oder maximal

⁹ also eine Aktivierung im klassischen Sinn

¹⁰ insbesondere wurde hier die funktionelle Konnektivität zwischen Wernicke Areal, Gyrus angularis und Broca-Areal untersucht

fundamentalfrequenzunabhängig ist. In Zwischenbereichen sind niedrigere NT-Werte wahrscheinlicher. Damit lassen sich die beobachteten methodenspezifischen Unterschiede für nur moderat an die Fundamentalfrequenz gekoppelte Areale, wie z.B. für das vordere Broca-Areal anzunehmen ist, begründen. Aufgrund der Vielzahl an Netzwerken, an denen eine Region potentiell über unterschiedliche Frequenzen partizipiert, ist eine systematische Untersuchung dieser Problematik mit den hier angewandten Verfahren nicht weiter möglich.

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass das NT-Verfahren hinsichtlich der Wortverarbeitung biologisch vernünftige Resultate liefert. Insbesondere im Bereich der unimodalen Sinneszentren und für den Threshold $r = 0.65$ unterscheiden sich die Resultate kaum von denen einer herkömmlichen SPM-Analyse nach dem GLM.

IV.2. Resultate der NT-Analyse unter dem Aspekt cerebraler Resting-State-Netzwerke

Eine Einführung zu den Begriffen Resting-State- und Default-Mode-Netzwerk wurde bereits in Kapitel I.2.3. gegeben. In Anlehnung an die Ausführungen des vorherigen Kapitels ist zu bemerken, dass aufgrund der eher niedrigen kognitiven Anforderung des Versuchsparadigmas an die Probanden auch nur von einer sehr moderaten experimentell bedingten Modulation dieser intrinsischen Netzwerkstrukturen ausgegangen werden kann (Fox et al., 2005 und 2007). Mit Ausnahme der unimodalen Sinneszentren (siehe Kapitel IV.1.2.) ist also in guter Näherung eine Kovarianzstruktur anzunehmen, die im Wesentlichen als versuchsbedingungsunabhängig zu betrachten ist und sich nur wenig von der eines tatsächlichen Ruhezustandes unterscheidet. Diese Argumentation wird durch die Resultate aus Kapitel III 3.1.1. und III 3.1.2. gestützt. Hier konnte durch eine voxelweise Gegenüberstellung der NT-Werte aus beiden Versuchsmodalitäten nachgewiesen werden, dass die überwiegende Zahl der Wertepaare um die Hauptdiagonale des Scatter-Plots lokalisiert waren.

Im Folgenden soll nun gezeigt werden, dass Elemente bekannter Ruhenetzwerke auch mit dem NT-Verfahren dargestellt werden können. Fig. 30 auf der folgenden Seite zeigt eine graphische Übersicht von fünf auf Basis einer Independent Component Analyse ausgewählten Netzwerken, welche als Referenz für einen Vergleich mit den in Kapitel III 2.1.2., III 2.1.3. und III 3.1.3. vorgestellten Resultaten der NT-Analyse dienen sollen (Graphik aus De Luca et al., 2006). Diese Referenznetzwerke konnten in anderen Arbeiten unabhängig bestätigt werden (Damoiseaux et al., 2006; Salvador et al., 2005a; Beckmann et al., 2005; Fox et al., 2005 und 2006).

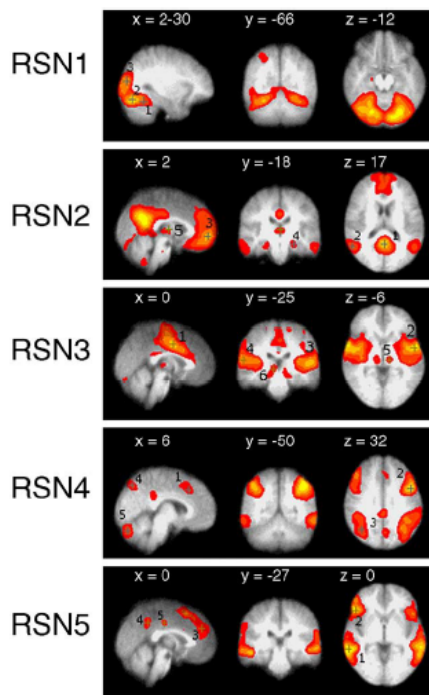


Fig. 30: Resting State Networks (RSN) aus De Luca et al., 2006.

Zunächst soll auf das mit RSN 2 bezeichnete Netzwerk eingegangen werden, welches Aktivierungen im Bereich der sagittalen Mittellinie liegenden cunealen, cingulären, thalamischen und mediofrontalen sowie zusätzlich auch in parietalen Regionen aufweist. Es handelt sich dabei um das von Raichle et al. und Greicius et al. beschriebene Default Mode Netzwerk (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003). Eine hohe funktionelle Summenkonnektivität konnte in diesen Regionen modalitätsunabhängig auch im Rahmen der NT-Analyse insbesondere für $r = 0,35$ gezeigt werden. Die schärfere Thresholdbedingung $r = 0,65$ 'überlebten' interessanterweise Cluster im Bereich des vorderen und hinteren Cingulums. Diese Areale werden in der Literatur als wichtige Schnittstellen zweier -ihrer Funktion nach konträren- Netzwerke diskutiert. Während der posteriore cinguläre Kortex in höheren kognitiven Leistungen wie 'Working Memory', 'Episodic Memory' und 'Focused Attention' involviert ist, gibt es Hinweise darauf, dass der ventrale cinguläre Kortex als Schnittstelle eines vegetativ-somatischen bzw. affektiven Netzwerkes aufzufassen ist (Fox et al., 2006; Greicius et al., 2004 und 2007; Rombouts et al., 2005 ; Margulies et al., 2007). Die Überlegungen stützen sich dabei unter anderem auf Studien zur Alzheimerschen Erkrankung, in der sich eine erniedrigte funktionelle Konnektivität im dorsalen Cingulum und Cuneus fand. Eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen vorderem Cingulum und dem Thalamus konnte hingegen bei depressiven Patienten nachgewiesen werden (Greicius et al., 2007).

Das unter RSN 3 in Fig. 30 aufgeführte Netzwerk enthält neben primären und sekundären auditorischen Arealen auch Insula, Operculum, Thalamus und primäre somatosensorische und motorische Areale. Entsprechende Korrelate für dieses auditorisch-sensomotorische Netzwerk fanden sich ebenfalls in der NT-Auswertung. Für den Threshold $r = 0,35$ konnte dieses Ruhenetzwerk nicht nur in der auditorischen sondern auch in der visuellen Versuchsbedingung nachgewiesen werden (Kapitel III.3.1.1.).

Auch für das entsprechend visuelle Ruhenetzwerk, welches in Fig. 30 mit RSN 1 bezeichnet ist, fand sich eine Übereinstimmung mit der NT-Auswertung. Es umfasst weite Teile des Occipitallappens, darunter den primären und sekundären visuellen Kortex sowie den gesamten Gyrus lingualis. Die NT-Analyse ergab modalitätsunabhängig ein entsprechendes Aktivierungsmuster bei $r = 0,35$.

Aspekte des sogenannten dorsalen (RSN 4) und des ventralen Pfades (RSN 5) der visuellen Objektverarbeitung, finden sich als eigenständige Komponenten in Fig. 30, ebenfalls mit entsprechendem Korrelat in den NT-Berechnungen, überwiegend bei $r = 0,35$. Während das dorsale Netzwerk (der sog. ‚where‘ bzw. ‚how‘ Pfad) im wesentlichen neben dorso-latero-parietalen auch dorso-latero-frontal gelegene Areale enthält, ist, wie bereits in Kapitel IV.1.1 beschrieben, der ventrale Pfad (der sog. ‚what‘ – Pfad) durch Aktivierungen im inferioren Temporallappen und vorderen Anteilen der Insula gekennzeichnet (Hickok et al., 2004; Price, 2000). In der NT-Differenzbetrachtung (auditorisch – visuell, siehe hierzu die Abbildungen zu Kapitel III.3.1.2.) ergab sich in der visuellen Bedingung sowohl für $r = 0,35$ als auch für $r = 0,65$ eine Tendenz zu einer höheren funktionellen Summenkonnektivität sowohl in den Arealen des dorsalen als auch in den hinteren Anteilen des ventralen Pfades. Neben den bereits gezeigten guten Übereinstimmungen in primären und sekundären Sinnesarealen ist dies ein weiteres Beispiel dafür, dass mit der NT-Methode auf voxelebene experimentell bedingte Modulationen von größeren Netzwerken erfassbar sind, an denen dieses Voxel partizipiert.

Insgesamt stützen diese Resultate die am Anfang des Kapitels über Ruhenetzwerke angestellten Überlegungen zur Anwendung des Begriffes ‚Resting-State‘ auf ein Paradigma mit geringer kognitiver Anforderung. Es ist jedoch zu bedenken, dass speziell das auditorische Ruhenetzwerk als Artefakt aufgrund des konstanten Scanner-Noise gewertet werden könnte. Diese Möglichkeit kann letztlich nur durch bildgebende Verfahren ohne störende

Lärmentwicklung, z.B. durch die PET-Bildgebung, gestützt oder falsifiziert werden. Hinweise, die dieses Argument entkräften, finden sich in den Arbeiten von Gaab et al., in welchen gezeigt werden konnte, dass die Auswirkung lärmbedingter Effekte überwiegend auf den primären und sekundären auditorischen Kortex begrenzt ist (Gaab et al., 2007a und 2007b).

Zusammenfassend belegen obige Ausführungen die methodische und biologische Konsistenz des NT-Verfahrens sowohl im Hinblick auf die bekannte Topographie von Resting-State Netzwerken als auch im Hinblick auf bisherige funktionelle und anatomische Kenntnisse zur akustischen und visuellen Wortverarbeitung. Problematisch ist die Unterscheidung zwischen Resting-State- und rein stimulusgetriebener Konnektivität jedoch, wenn es im Rahmen der kortikalen Stimulusverarbeitung oder z.B. durch Habituationseffekte zu einer Modulation der temporalen Charakteristik der neuronal vermittelten BOLD-Antwort kommt, derart, dass sie im Frequenzspektrum nicht mehr als stimulus-gelockt, d.h. fundamentalfrequenzassoziiert, erscheint. Demnach könnten einige lokale NT-Peaks, die den Resting-State Arealen zugeschrieben wurden, auch einen gewissen Anteil an stimulusgetriebener (nichtfundamentalfrequenzassoziiierter) Konnektivität beinhalten. Inwiefern dieses Phänomen von praktischem Belang ist, und wenn ja, in welchem Ausmaß, kann auf Grundlage dieser Arbeit jedoch nicht beantwortet werden, da hierzu methodisch eine reine Resting-State-Untersuchung als Kontrollbedingung erforderlich wäre (siehe Kapitel IV.5. Abschnitt (1)).

Als biologischer Hintergrund von (fMRT-) Resting-State Netzwerken werden kohärente Aktivierungen von größeren Nervenzellpopulationen im Bereich zwischen 0,01 und 0,1 Hz diskutiert, wobei das Amplitudenspektrum der Zeitreihen im Mittel reziprok mit der Frequenz abfällt (siehe Fox und Raichle, 2007). Auch diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Man betrachte hierzu die Powerspektren der Voxelzeitreihen aus Kapitel III.2.3.2. sowie die der Zeitreihen zur ersten PCA-Komponente aus Kapitel III.3.2. Oszillationen von Nervenzellaktivität auf einer viel höheren Frequenzskala werden extensiv im Bereich der Elektrophysiologie mittels invasiver (meist über Elektrodenableitungen im Gehirn) und nicht-invasiver Verfahren (z.B. EEG, MEG) untersucht. Synchrone Aktivierungen im sog. Gammabereich (~30-120 Hz) sind dabei von besonderem Interesse. Einerseits, da sie spontan auftreten, andererseits, da sie – insbesondere auch unter kontrollierten experimentellen Bedingungen- bei verschiedensten kognitiven Prozessen beobachtet werden. Synchrone Aktivierungen werden aus diesem Grund als mögliche Lösung des sog. Bindungs-Problems diskutiert, d.h. der Problematik der Informationsintegration und neuronalen Repräsentation von

in verschiedenen Modulen (,Neural Assemblies') prozessierten Einzelaspekten (,Features') eines Objektes (Singer, 1999 und 2001; Uhlhaas und Singer, 2006).

Ob und inwieweit Oszillationen im Gammafrequenzband auch Ursache der in der fMRT beobachteten slow frequency Fluktuationen sind, ist bislang nicht geklärt. Aufgrund des Nyquist-Theorems ist eine direkte Detektion dieser Frequenzen in der fMRT aus mathematischen Gesichtspunkten zwar nicht möglich, hohe Frequenzbereiche können aber durchaus über sogenanntes ,frequency aliasing' die Kovarianzstruktur des fMRT-Signals beeinflussen. (frequency aliasing: Verschiebung des oberhalb der Nyquist-Frequenz gelegenen Signalanteils in das durch die Sampling-Rate definierte Frequenzintervall, siehe z.B. De Luca et al., 2005). Viele Bemühungen wurden bislang darauf verwendet, den neuronalen Ursprung dieser kohärenten Fluktuationen zu belegen und von artifiziellen, nichtneuronalen Fluktuationen zu separieren. Als mögliche Ursachen erhöhter artifizieller Synchronizität müssen rhythmische physiologische Fluktuationen - wie z.B. Herzschlag, Atmung, natürliche Fluktuationen im Gefäßbett eines arteriellen Versorgungsgebietes (sog. ,Small-Vessle-Networks') oder Liquorfluktuationen - sowie technische Artefakte, z.B. als Folge von Kopfbewegungen, angesehen werden (Friston et al., 1996; Glover et al., 2000; Birn et al., 2006; Lund et al., 2006).

Dass das Gehirn in Ruhe - also im Resting state - nicht ,nichts' tut, lässt sich messtechnisch allein durch den hohen Energiebedarf leicht begründen, jedoch auf die Frage, was es macht und welchen Zweck langsame Fluktuationen haben könnten, ist Gegenstand aktueller Diskussion. Auf der einen Seite muss das Gehirn in der Lage sein, innerhalb kürzester Zeit adäquat auf sich ändernde äußere Umstände reagieren zu können. Zu diesem Zweck ist ein Netzwerk erforderlich, welches diese Umstände erkennt und in den Fokus der Aufmerksamkeit rückt. Tatsächlich konnte ein solches Netzwerk auf Basis einer Resting State Studie durch Fox et al. identifiziert werden (Fox et al., 2006). Es beinhaltet vor allem limbische, also ventrale und subkortikale Hirnregionen. Die Beobachtung, dass kohärente, langsame Fluktuationen üblicherweise zwischen Regionen gefunden werden, die Ihrer Funktion nach verwandt sind, führte zu einer weiteren, probabilistisch motivierten Hypothese, nämlich dass Resting State Netzwerke am Bedarf zukünftiger Ressourcenbeanspruchung ausgerichtet sein könnten. Kohärente Fluktuationen könnten hier als ,Kit' die Kommunikation zwischen quasi noch in Bereitschaft verweilenden Arealen erleichtern oder primen (Fox und Raichle, 2007; Kording et al., 2004).

IV.3. Betrachtungen zur Verteilungsfunktion der Netzwerkknoten: Graphentheorie und Small-World Netzwerke

Einen heuristischen Zugangsweg zur NT-Methode boten graphentheoretische Überlegungen, wobei Grundzüge der Theorie zu einer speziellen Klasse von Netzwerken mit Small-World-Eigenschaften in Kapitel I.2.2. bereits dargestellt wurden. In den Ausführungen zu Kapitel III.2.1. und III.3.6. konnte auf Grundlage der Verteilungsfunktion von NT-Werten gezeigt werden, dass niederfrequente Fluktuationen des cerebralen BOLD-Signals im Bereich zwischen 0.01 und 0.06 Hz ebenfalls einer Small-World-Topologie gehorchen. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass die für Small-World Netzwerke typische Verteilung der Knoten über einen weiten Bereich gut durch eine Hyperbelfunktion approximiert werden kann, bevor sie bei höheren Argumenten steil nach unten abfällt. Diese Charakteristik reflektiert dabei den notwendigen Energiebedarf, der für den Aufbau und Unterhalt einer zusätzlichen Kante benötigt wird. Übertragen auf das kortikale Netzwerk bedeutet dies, dass eine cerebrale Schaltstelle oder ‚Hub‘ aus ökonomischen Gründen a priori nicht beliebig viele Verbindungen zu anderen Hirnregionen eingehen kann. Da jede Verbindung auch Energiekosten in Form von Axon- und Synapsenbildung sowie deren Unterhalt verursacht, ist dieses Resultat biologisch vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen sehr plausibel. Zudem wäre ein Netzwerk, welches als wichtigste Schaltstelle einen einzigen Knoten mit Verbindungen zu allen anderen Netzwerkelementen benutzt, sehr anfällig gegenüber zielgerichteten Attacken (Achard et al., 2007; Basset et al., 2006). Der Ausfall dieses Knotens würde mit hoher Wahrscheinlichkeit den Ausfall des gesamten Netzwerkes nach sich ziehen. Eine BOLD-Kontrast basierte Small-World-Topologie konnte jüngst auch von verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen werden (Eguiluz et al., 2005; Achard et al., 2006; Liang et al., 2006; Liu et al., 2008; Salvador et al., 2007; Checci et al., 2007). überwiegend jedoch auf Grundlage anatomischer Templates, also nicht auf Voxel Ebene. Im Gegensatz zu dieser Arbeit fand sich in der Arbeit von Eguiluz et al., in der der gleiche Ansatz zur Berechnung der voxelweisen Konnektivität verfolgt wurde, ein reines Hyperbelgesetz, also ein skalenfreies Netzwerk. Dieses Ergebnis ist nach obigen Erörterungen aus biologischen Gesichtspunkten unplausibel und konnte im Rahmen einer eingehenden Literaturrecherche auch bislang von keiner Arbeitsgruppe mit anderen Methoden der funktionellen Konnektivität reproduziert werden.

Der Exponent der Verteilung kann anschaulich als Maß für die Stärke der Hierarchie des Netzwerkes interpretiert werden: je höher der Absolutbetrag des Exponenten, desto stärker ist

das Gefälle zwischen verschiedenen Hierarchieebenen und desto weniger ‚Hubs‘ sind im betrachteten Netzwerk zu erwarten. Für den Exponenten der Verteilungsfunktion wurde in der gerade erwähnten Veröffentlichung von Eguiluz et al. ein Wert von 2 berichtet, bei einem Threshold von $r = 0,6$. Achard et al. fanden auf Basis einer Wavelet-Analyse von 90 Templatreionen basierend auf dem Atlas von Tzourio-Mazoyer et al. einen Exponenten von 1,8, Cecchi et al. berichteten einen Exponenten von 1,5 auf Basis einer ‚delayed covariance analysis‘. Die zitierten Werte liegen damit etwas über den hier gemessenen Werten von 1,1 in der auditorischen bzw. von 1,3 in der visuellen Bedingung.¹¹

Als mögliche Ursache der Abweichung von den zitierten Werten ist u.a. in Betracht zu ziehen, dass im Gegensatz zu den genannten Arbeiten aus dem Bereich der fMRT ausschließlich Voxel der grauen Substanz zur Berechnung der kumulativen Verteilungsfunktion herangezogen wurden. In Kapitel III.1. konnte gezeigt werden, dass die Summenkonnektivität überwiegend auf die graue und nur zu einem geringen Anteil auf die weiße Substanz verteilt ist. Dies könnte erklären, warum die Verteilung für niedrigere NT-Werte nicht so steil abfällt, wie in den zitierten Arbeiten. Des Weiteren wurde im Rahmen des Preprocessings (siehe Kapitel II.) auf eine explizite Regression des Originaldatensatzes mit Bewegungs- und physiologischen Parametern, wie Puls und Atmung, verzichtet. Das hat zur Folge, dass die gemessenen Kovarianzen aufgrund korrelierter physiologischer Artefakte einen positiven Bias aufweisen. Auch für diesen Effekt ist ein flacheres Abfallen der Verteilungskurve zu erwarten (siehe dazu Friston et al., 1994; Glover et al., 2000; Birn et al., 2008a und 2008b). Als inhärentes (technisches) Problem aller fMRT-Experimente ist letztlich die begrenzte räumliche Auflösung zu nennen, durch welche aufgrund von Partialvolumeneffekten die Häufigkeit von ‚Hubs‘, also Knoten mit einer hohen Verbindungszahl, überschätzt und damit ebenfalls zu einer systematischen Überschätzung der Höhe des Exponenten führen kann.

Welche biologische Bedeutung hat eine Small-World Netzwerkarchitektur? Zur Beantwortung dieser Frage sind zwei weitere wichtige Netzwerkparameter von Bedeutung, die den Unterschied zwischen einem Zufallsnetzwerk gleicher Gesamtverbindungsanzahl und einem regelmäßig aufgebauten Gitter charakterisieren. Der erste dieser Parameter dient als Maß für die Stärke der durchschnittlichen lokalen Vernetzung. In ihn geht die Anzahl der Verbindungen ein, die alle zu einem beliebigen Knoten x direkt benachbarten Knoten untereinander

¹¹ Die in der Literatur zitierten, auf Grundlage von anatomischen Untersuchungen an der Katze oder am Primaten gefundenen Exponenten sind durchwegs kleiner als 2 (Scannet et al., 1995; Sporns und Zwie, 2004, Basett et al., 2006).

aufweisen. Dieser Wert wird als Clustering-Coefficient oder ‚Cliquishness‘ bezeichnet. Der zweite Wert beschreibt die durchschnittliche Pfadlänge, die von einem beliebigen Knoten x zu einem anderen Knoten y benötigt wird¹². Er ist ein (reziprokes) Maß für die weitreichende bzw. globale Vernetzung. Small World Netzwerke zeichnen sich dadurch aus, dass sie bei vergleichbar hoher lokaler Vernetzung, wie bei einem regulären Gitter, gleichzeitig jedoch auch eine vergleichbar hohe globale Vernetzung aufweisen, wie bei einem Zufallsnetzwerk. Watts und Strogatz konnten zeigen, dass das Einfügen weniger weitreichender („long-range“) Verbindungen in ein reguläres Gitter genügt, um eine Small-World Topologie zu erzeugen (Watts und Strogatz, 1998). Vor dem Hintergrund der massiv parallelen Arbeitsweise des Gehirns in separierten Modulen oder Assemblies einerseits, sowie dem in Kapitel IV.2. angesprochenen Bindungs- und Integrationsproblem einzelner Informationseinheiten andererseits, bietet diese Architektur einen geeigneten anatomischen Rahmen, um gerade diesen Erfordernissen mit hoher Effizienz, Flexibilität und geringer Ausfallswahrscheinlichkeit gerecht zu werden (Felleman und Van Essen, 1991; Young et al. 1995; Singer, 2001; Fingelkurts et al., 2005; Basset et al., 2006; Amaral et al., 2007). Die Tatsache, dass eine Small-World Topologie sowohl funktionell -in verschiedenen Untersuchungsmodalitäten und auf verschiedenen Frequenzskalen - als auch auf lokaler und globaler anatomischer Ebene nachgewiesen werden konnte, unterstreicht die generelle Bedeutung dieses Konzepts in der Erforschung der Arbeitsweise des Gehirns. Das Verständnis um das konkrete Zusammenspiel dieser auf verschiedenen anatomischen und funktionellen Ebenen nachzuweisenden Topologie kann sich dabei als wichtiger Schlüssel bei diesem Vorhaben erweisen.

¹² Eine Berechnung des Clustering Koeffizienten und der durchschnittlichen Pfadlänge auf Grundlage aller Voxel (z.B. auf dem Boden des Dijkstra-Algorithmus) konnte in dieser Arbeit aufgrund der dazu benötigten immensen Rechenanforderung nicht erfolgen. Diese bleibt zur Zeit nur Großrechenanlagen vorbehalten (siehe Cecchi et al., 2007)

IV.4. Principal und Independent Component Analyse im Vergleich zum NT-Verfahren: Technische und theoretische Aspekte

Mathematisch betrachtet entspricht das NT-Verfahren einer linearen Transformation aus dem 6-dimensionalen Datenraum der Korrelationsmatrix in den 3-dimensionalen Ortsraum. Als Abbildungsvorschrift dient die Zeilensumme der binärisierten Korrelationsmatrix. Diese lineare Funktion beinhaltet eine natürliche Gewichtung, nämlich die Größe der mit einem bestimmten Voxel partizipierenden Netzwerke zu einem bestimmten Threshold.

Grundsätzlich ist eine Analyse der funktionellen Konnektivität auch innerhalb des 6-dimensionalen Korrelationsraumes möglich. Eine geeignete wahrscheinlichkeitstheoretische Basis zur Berechnung signifikanter (paarweiser) Korrelationen stützt sich auf die Arbeiten von Worsley (Worsley et al., 1998). Im Rahmen der ‚Random-Field-Theory‘ liefert diese Methode durch Einführung von Korrelationsfeldern ein mathematisches Gerüst, mit Hilfe dessen eine Anpassung des globalen Thresholds zur Berücksichtigung des Problems multipler Vergleiche erfolgen kann. Ein wichtiges Problem dieses Ansatzes ist die graphische Darstellung der so evaluierten signifikant korrelierten Voxelpaare. Eine Visualisierung, z.B. durch Pfeillinien, ist aufgrund der immensen Anzahl signifikanter Korrelationen auf Voxel Ebene für das gesamte Hirnvolumen nicht praktikabel (Worsley et al., 2005). Deswegen wurde in der Literatur bislang oftmals ein anderer Weg beschritten, der auf einer geeigneten Parcellierung des Gehirns in eine überschaubare Anzahl größerer ‚Regions of Interest‘ besteht. Als Template diente in verschiedenen Arbeiten von Salvador et al. und Achard et al. der aus 90 Regionen (45 je Hemisphäre) bestehende Atlas nach Tzourio-Mazoyer (Salvador et al., 2005a; Achard et al., 2006; Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Die Netzwerkstruktur lässt sich in diesen Fällen noch mehr oder weniger überschaubar als zweidimensionale Netzwerkkarte abbilden. Problematisch hierbei ist der Verlust an räumlicher Auflösung und zwar unabhängig davon, ob die Korrelationsanalyse a priori schon auf diesen großen Regionen basierte, oder ob diese zunächst auf Voxel Ebene durchgeführt und im Nachhinein gemittelt wurde. Vor diesem Hintergrund stellt das NT-Verfahren ein anderes Extrem dar, da es, allerdings unter vollkommenem Verzicht auf eine Darstellung der wechselseitigen funktionellen Abhängigkeiten, eine maximale räumliche Auflösung (also auf Voxel Ebene) erzielt. Bislang findet sich in der Literatur erst eine Veröffentlichung, in der der hier verfolgte Ansatz auch auf Voxel Ebene umgesetzt wurde (Eguiluz et al., 2005). Auf die Ergebnisse dieser Arbeit wurde im vorherigen Kapitel bereits näher eingegangen.

Einer Vielzahl der Verfahren der fcMRT ist gemeinsam, dass sie letztlich auf einer Analyse der Kovarianzstruktur der Daten basieren, sei es direkt oder indirekt, sei es linear oder nichtlinear. Insofern sind auch deutliche Überschneidungen in den erzielten Resultaten zu erwarten (Rogers et al., 2007). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das NT-Verfahren bei $r = 0,35$ und die erste Komponente der PCA sehr ähnliche Resultate erzeugen (siehe Kapitel III.2.2. und Kapitel III.3.2.). Der voxelweise Vergleich beider Methoden ergab ein sehr ähnliches Verteilungsmuster der Konnektivitäten, was mathematisch direkt auch nicht leicht zu begründen ist. Unterschiede konnten jedoch in den primären und sekundären visuellen bzw. auditorischen Arealen nachgewiesen werden. Diese Beobachtung ist dadurch zu erklären, dass die genannten Areale bei entsprechender Aktivierung durch die passende Stimulusmodalität ein hochkorreliertes funktionelles (auditorisches oder visuelles) Netzwerk mit der (artificialen) Fundamentalfrequenz als Kopplungsfrequenz eingehen. Die Wahrscheinlichkeit ist als sehr groß einzuschätzen, dass dieses Netzwerk als eine eigenständige Komponente in der Principal Component Analyse erfasst wird. Exakt dieses Netzwerk geht damit der hier untersuchten ersten Komponente verloren, bleibt jedoch im NT-Verfahren erhalten. An dieser Stelle soll auf die einzige in der Literatur zu findende Arbeit zum methodischen Vergleich einer PCA-Analyse mit den Ergebnissen eines direkten Thresholdings der Covarianzmatrix eingegangen werden (Worsley et al., 2005). Am Beispiel eines Resting-State Experiments zeigte sich auch hier eine prinzipielle Übereinstimmung beider Verfahren. Anhand von simulierten Datensätzen wurde jedoch ein potentiell sehr bedeutender Unterschied zwischen beiden Methoden aufgezeigt: Während sehr kleine, hochkorrelierte Netzwerke mit der Thresholdmethode gut aufzudecken waren, traf dies für die Principal Component Analyse jedoch nicht zu. Umgekehrt konnten schwach korrelierte, große Netzwerke besser von der PCA erkannt werden. Als Schlussfolgerung wurde die Verwendung beider Methoden propagiert. Die geschilderten Eigenschaften sind mathematisch dadurch zu begründen, dass in einer PCA-Analyse die Komponenten nach dem größten Anteil an erklärender Gesamtvarianz geordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit ist damit groß, dass sehr kleine Netzwerke, mögen sie auch untereinander stark gekoppelt sein, entweder auf verschiedene Komponenten aufgeteilt werden oder als eigenständige - sehr hohe- Komponente auftreten und übersehen werden. In beiden Fällen ist eine Interpretation der Resultate sehr schwierig oder gar unmöglich. Aus diesem Grund ist die PCA zur Aufdeckung sehr kleiner Netzwerke eher ungeeignet. Zwar umgeht die Independent Component Analyse diesen ‚Zwang‘ der Varianzmaximierung, jedoch auch hier ist aufgrund der Vielzahl der Komponenten eine direkte Interpretation ohne geeignetes a priori Modell sehr

schwer. Als Beispiel für ein solches a priori Modell mag das EKG dienen, welches aus einem Elektroenzephalogramm sehr gut durch eine Independent Component Analyse zu separieren ist.

Auch für die NT-Methode ist die Detektion kleiner hochkorrelierter Netzwerke problematisch. Dies liegt daran, dass im Vergleich zur beschriebenen direkten Thresholdmethode im 6-dimensionalen Korrelationsraum durch Summationsbildung der Kontrast im 3-dimensionalen Ortsraum verloren gehen kann. Wie Eingangs des Kapitels erläutert, entspricht das NT-Maß eines beliebigen Voxels im Prinzip der Größe der Netzwerke, an denen das betrachtete Voxel partizipiert. Aufgrund dieser Eigenschaft ist das Aufdecken kleinerer Netzwerke auch mit der NT-Methode im Allgemeinen schwieriger als das Auffinden größerer Netzwerke. Mit dem frei wählenden Threshold r steht jedoch ein Parameter zur Verfügung, mit Hilfe dessen verschiedene Netzwerkaspekte besonders betont werden können. Während im Falle eines niedrigen Thresholdes große, sowohl schwach als auch stark korrelierte Netzwerke erfasst werden können, verlagert sich bei Wahl eines höheren Thresholds das Gewicht auch auf kleinere, hochkorrelierte Netzwerke. Vor diesem Hintergrund sind auch die Resultate aus Kapitel IV.1. und IV.2. verständlich. Während die hochkorrelierten primären und sekundären Sinneszentren mit sehr gutem Kontrast überwiegend in der Thresholdbedingung $r = 0,65$ zur Darstellung kamen, konnten wichtige Aspekte der bekannten Resting-State Netzwerke am besten für den Threshold $r = 0,35$ nachvollzogen werden. Die Wahl des Thresholdes ist also davon abhängig zu machen, welche Aspekte des Netzwerkes im Fokus des Interesses stehen.

Ein weiteres inhärentes Problem von ‚Multi-Component‘ - Verfahren ist die Übertragung individueller Ergebnisse auf Gruppenebene (zur Problematik siehe Calhoun et al., 2001 und van den Heuvel et al., 2008). Vor einer direkten Übertragung der Single-Subject-Ergebnisse auf eine Second Level Analyse müssen dazu alle Komponenten ihrer biologischen Bedeutung nach klassifiziert werden. Auf der einen Seite ist dies aufgrund der bereits angesprochenen Problematik insbesondere für die PCA-Analyse nicht immer möglich oder sehr aufwändig. Auf der anderen Seite kann das Weglassen bestimmter Komponenten gerade die noch unbekannten, aber möglicherweise interessanten Netzwerkaspekte betreffen. Das Fehlen eines Effektes in der mit dem reduzierten Datensatz durchgeführten Gruppenanalyse ist dann unter Umständen gerade auf diese Tatsache zurückzuführen. Genau diese Problematik ist in der NT-Analyse nicht zu erwarten, da alle Netzwerkkomponenten in einem 3d-Datensatz abgebildet sind. Eine bestimmte Vorauswahl auf Basis von a priori Informationen der zu untersuchenden Netzwerke ist für eine Gruppenanalyse nicht erforderlich. Dies ist als eine wichtige Stärke des NT-

Verfahrens zu werten. Als Beispiel hierzu möge die gute Übereinstimmung des Ergebnisses der NT- mit dem der SPM-Subtraktionsanalyse für den Kontrast auditorisch – visuell aus Kapitel III.3.5. dienen. Es ist ein Beispiel dafür, wie mit einer modellunabhängigen Methode - ohne Kenntnis des Paradigmas und ohne anatomische oder physiologische a priori Information – ein Resultat äquivalent zu einem strikt modellabhängigen (univariaten) Verfahren erzielt werden kann. Folgender heuristisch motivierter Erklärungsversuch für dieses Resultat sei an dieser Stelle angebracht: Unter der Näherung, dass sich die funktionelle Summenkonnektivität NT als Summe aus einem ‚task-related‘- und einem ‚resting-state‘- Anteil auffassen lässt, sowie unter der -nach den Ausführungen zu Kapitel IV1.2. auch plausiblen- Näherung, dass der resting-state Anteil für beide Untersuchungsbedingungen ungefähr konstant ist, ergibt sich für die Differenz NT (auditorisch – visuell):

$$NT_{\text{aud}} - NT_{\text{vis}} = NT_{\text{aud task-related}} + NT_{\text{aud resting-state}} - (NT_{\text{vis task-related}} + NT_{\text{vis resting-state}}) =$$

$$NT_{\text{aud task-related}} - NT_{\text{vis task-related}}.$$

Die maximale Differenz ist dann äquivalent zur SPM-Differenzanalyse in auditorischen und visuellen Sinnesarealen zu erwarten. Zur Übersicht seien die in dieser Arbeit gefundenen wechselseitigen Beziehungen zwischen NT-, SPM, und PCA-Analyse in Fig. 31 zusammengefasst.

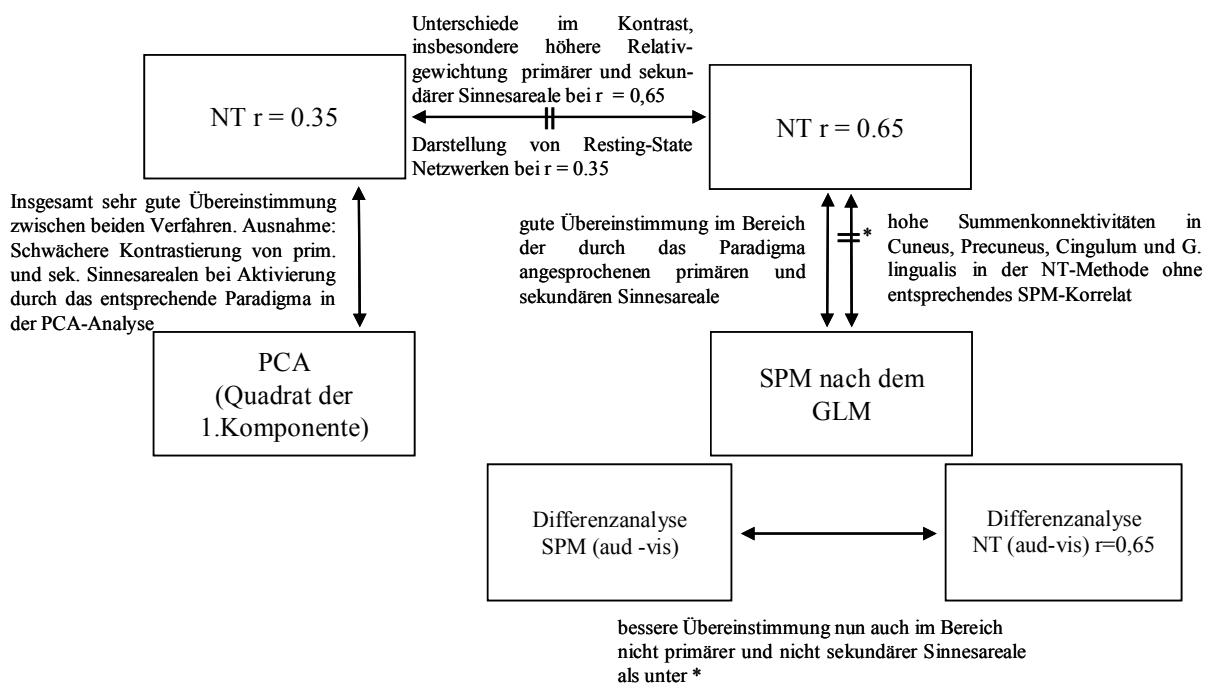


Fig. 31: Wechselbeziehungen zwischen NT-, PCA-, und SPM-Analyse.

IV.5. Experimentelle und methodische Kritikpunkte

In diesem Kapitel wird auf zwei wichtige experimentelle und methodische Schwächen dieser Arbeit hingewiesen, gleichzeitig werden Lösungsvorschläge aufgezeigt, wie trotz der hohen Varianz der individuellen Korrelationsverteilungen auch mit dem NT-Verfahren auf Gruppenebene exakt zu quantifizierende Aussagen getroffen werden können.

(1) Als wichtige potentielle Limitierung der biologischen Aussage dieser Arbeit ist das Fehlen einer geeigneten experimentellen Baseline zu nennen. Die Berechnung der NT-Werte basierte auf der gesamten Zeitreihe des Experimentes. Sie beinhaltete also die fusionierte Zeitreihe, die sich aus der ON- und OFF-Bedingung zusammensetzt. Die Paradigmafrequenz –also die Fundamentalfrequenz- ist als artifiziell anzusehen und nicht gleichbedeutend mit den anderen niederfrequenten Oszillationen, die durch die Spektralanalyse aufgedeckt werden konnten. Eine Unterscheidung, aus welchen frequenzspezifischen Korrelationen sich der NT-Wert einer bestimmten Region zusammensetzt ist daher meist nicht eindeutig möglich (siehe hierzu auch Kapitel IV.1.2. und Kapitel III.3.4). Für künftige Anwendungen des NT-Konzepts ist jedoch gerade die Frage, ob mit diesem Verfahren auch Unterschiede zwischen reiner Aktivbedingung und reinem Resting-State (im Sinne einer Subtraktionsanalyse von NT-Summenkonnektivitäten) erfasst werden können, interessant. Diese Frage kann hier aufgrund der genannten experimentellen Limitierung auch nicht mit letzter Konsequenz beantwortet werden. Berechtigte Hinweise darauf, dass auch in diesem Fall mit der NT-Analyse sinnvolle Ergebnisse erzielt werden können, lieferten neben den Resultaten der Resting-State-Analyse aus Kapitel IV.2. auch die angestellten Subtraktionsanalysen, in denen die visuelle Modalität als ‚Baseline‘ für die auditorische Modalität diente (siehe hierzu Kapitel III.3.5. und Kapitel IV.1.2.). Zwar ist die Fundamentalfrequenz auch in diesen Analysen als artifizielle Frequenz enthalten, jedoch ist es unwahrscheinlich, dass alle Resultate zu den Resting State Netzwerken als Folge einer Modulation ausschließlich auf diesem Frequenzband aufzufassen sind. Zur Klärung der aufgeworfenen Fragen sind deshalb weitere Studien notwendig, deren Design - wie erwähnt - neben einer kontinuierlichen Aktivbedingung auch eine explizite Resting-State Bedingung beinhaltet. Zudem erleichtert dieses Design statistische Aussagen über versuchsbedingungsabhängige Änderungen der Gesamtkonnektivität auf Gruppenebene zu treffen. Am einfachsten geschieht dies durch Anwendung eines gepaarten t-Tests auf die individuellen NT-Differenzen (siehe auch Fox et al., 2007).

(2) Wie in den Ausführungen zur Verteilungsfunktion von NT-Werten in Kapitel IV.3. als Limitierung dieser Arbeit bereits erwähnt, erfolgte das Datenpreprocessing ohne explizite Regression auf die 6 Bewegungsparameter (3 für Rotation, 3 für Translation), welche sich aus der räumlichen Koregistrierung der fMRT-Rohbilder ergeben (siehe Kapitel II.5.). In einer Arbeit von Friston et al. konnte gezeigt werden, dass nach räumlicher Koregistrierung – d.h. ohne explizite Regression- unter Umständen noch bis zu 80% der Gesamtvarianz eines 3d-fMRT-Datensatzes durch diese Bewegungsparameter und deren Ableitungen¹³ erklärt werden kann (Friston et al., 1996b). Als weitere potentielle Limitierung ist ebenfalls aufzuführen, dass während der Messung auf ein physiologisches Monitoring der Atmung bzw. der Atmungsvariabilität und des Pulses verzichtet wurde. Es ist bereits vielfach gezeigt worden, dass Kopfbewegungen und periodische physiologische Prozesse als Quellen korrelierten Rauschens die Ergebnisse einer funktionellen Konnektivitätsanalyse verzerren können (Glover et al. 2000; Birn et al., 2006, 2008a und 2008b; Lund et al., 2006, Johnstone et al., 2006). Im Hinblick auf das NT-Verfahren ist ein positiver Bias auf Mittelwert und Varianz der individuellen Korrelationsverteilung zu erwarten, welcher sich potentiell sowohl auf die absolute Höhe als auch auf das räumliche Verteilungsmuster von NT-Maxima auswirken kann¹⁴. In Kapitel III.2.1.4. konnte entsprechend gezeigt werden, dass die Höhe von individuellen NT-Werten stark vom Mittelwert der individuellen Korrelationsverteilung abhängig ist. Diese Abhängigkeit ließ sich auch durch Normierung der NT-Parameterbilder auf den individuellen Bildmittelwert nicht beseitigen. Eine NT-Gruppenanalyse auf dem Boden einer arithmetischen Durchschnittsbildung ist demzufolge verzerrt, da NT-Werte unterschiedlicher Individuen rein intrinsisch unterschiedlich gewichtet sind. Es ist nicht anzunehmen, dass die angesprochene Problematik durch sorgfältiges physiologisches Monitoring mit entsprechender Regression in der Datenvorverarbeitung vollständig gelöst werden kann¹⁵. Als Lösungsansatz ist deswegen ein individuelles Thresholding auf Basis von zuvor festgelegten Quantilen (z.B. dem 95%-Quantil) der individuellen Korrelationsverteilung einem globalen- d.h. für alle Individuen geltenden - absoluten Threshold vorzuziehen. Auf diesem Weg ist gewährleistet, dass sich NT-Werte weitgehend unabhängig von Mittelwert und Varianz der individuellen Korrelationsverteilung berechnen lassen und damit eine Verzerrung auf Gruppenebene vermieden wird. Die Bedeutung der Konnektivität eines Voxelpaars liegt bei dieser

¹³ zur Korrektur für Spin-History

¹⁴ In verschiedenen Arbeiten von Birn et al. konnte gezeigt werden, dass Atemartefakte gerade in den Regionen des Default-Netzwerkes eine hohe artifizielle Covarianz bedingen (siehe insbesondere Birn 2008a)

¹⁵ zumal in der Datenvorverarbeitung aus rein praktischen Gesichtspunkten nicht die gesamte artifizielle Varianz beseitigt werden kann

Vorgehensweise nicht mehr auf dem Absolutwert der Korrelation, sondern auf dem Rang, d.h. auf der Position, welches der Korrelationskoeffizient dieses Voxelpaars unter allen anderen möglichen Voxelpaaren einnimmt. Nach den obigen Schilderungen ist es einerseits ein sehr stabiles Konnektivitätsmaß, andererseits (z.B. im Hinblick auf eine Subtraktionsanalyse) auch ein sehr anschauliches Maß, da ja gerade Verschiebungen in der Hierarchie von Voxelverbindungen als Reaktion auf unterschiedliche Paradigmen von Interesse sind.

Ein Einfluss auf die grundlegenden Aussagen aus Kapitel III. und Kapitel IV.1-4 ist aufgrund dieser methodischen Mängel jedoch nicht anzunehmen. Einerseits, da die Resultate der Single-Subject-Analyse a priori von dieser Problematik nicht betroffen sind. Andererseits waren die wesentlichen zur Gruppenanalyse getroffen Aussagen qualitativ bzw. semiquantitativ, sie hingen nicht explizit vom exakten NT-Wert ab. Über die potentiell verzerrende Auswirkung auf den Exponenten der NT-Verteilungsfunktion wurde an entsprechender Stelle in Kapitel IV.3. bereits eingegangen.

(3) Eine natürliche Limitierung korrelationsbasierter Konnektivitätsuntersuchungen liegt in der Beschränkung auf die Modellierung linearer funktioneller Abhängigkeiten. Nichtlineare Abhängigkeiten zwischen zwei Voxelzeitreihen können im Rahmen dieses Konnektivitätsmodells nicht explizit erfasst und übersehen werden. Nichtlineare Modelle wie z.B. das Dynamic Causal Modelling oder das durch Tononi et al. und Salvador et al. zur Untersuchung von fMRT-Zeitreihen angewandte und auf ‚Mutual Information‘ basierende Konnektivitätsmaß benötigen jedoch eine größere Anzahl an zeitlichen Datenpunkten als an zu modellierenden ‚Regions of Interest‘ (Tononi et al., 1998; Salvador et al., 2007). Ein voxelbasierter Ansatz, wie in dieser Arbeit verfolgt, ist aufgrund der benötigten Meßzeit mit den letztgenannten Methoden nicht mehr praktikabel.

V. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Müller bedanken, der mir die Arbeit an seinem Institut ermöglichte und mich bei den verschiedensten nicht vorhersehbaren Problemen der Datenauswertung geduldig immer wieder ermutigte, die Arbeit fortzusetzen und, was nicht selbstverständlich ist, jederzeit ein offenes Ohr hatte. Mein weiterer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dipl. Phys. Markus Beu für die tatkräftige Unterstützung bei der Einarbeitung in das komplexe Themengebiet, für die Hilfe bei der konkreten Messung sowie bei sämtlichen Computerangelegenheiten und natürlich für die fruchtbaren Diskussionen. Ferner möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Nuklearmedizin für die freundliche Aufnahme und hilfreiche Unterstützung bedanken, allen voran Frau Klutman und Frau Dr. Christina Antke, sowie Herrn Dr. Andreas Wirrwar.

VI. Literaturverzeichnis

1. Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., Bullmore, E., 2006. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci.* 26, 63-72.
2. Achard, S., Bullmore, E., 2007. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol.* 3, e17.
3. Amaral, L.A., Scala, A., Barthelemy, M., Stanley, H.E., 2000. Classes of small-world networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 11149-52.
4. Barabasi, A.L., Albert, R., 1999. Emergence of scaling in random networks. *Science.* 286, 509-12.
5. Baschek IL, Bredenkamp J, Oehrle B, Wippich W., 1977. Bestimmung der Bildhaftigkeit, Konkretetheit und der Bedeutungshaltigkeit von 800 Substantiven. *Z Exp Psychol.* XXIV: 353–96.
6. Bassett, D.S., Bullmore, E., 2006. Small-world brain networks. *Neuroscientist.* 12, 512-23.
7. Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360, 1001-13.
8. Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C.A., Boulby, P.A., Barker, G.J., Sillery, E.L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 6, 750-7.
9. Benton AL, Hamsher KS, 1976. Multilingual Aphasia Examination. University of Iowa.
10. Beu, M., Baudrexel, S., Hautzel, H., Antke, C., Mueller, H.W., 2009. Neural traffic as voxel-based measure of cerebral functional connectivity in fMRI. *J Neurosci Methods.* 30, 176(2), 263-9.
11. Birn, R.M., Diamond, J.B., Smith, M.A., Bandettini, P.A., 2006. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage.* 31, 1536-48.

12. Birn, R.M., Murphy, K., Bandettini, P.A., 2008a. The effect of respiration variations on independent component analysis results of resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp.* 29, 740-50.
13. Birn, R.M., Smith, M.A., Jones, T.B., Bandettini, P.A., 2008b. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage.* 40, 644-54.
14. Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 34, 537-41.
15. Booth, J.R., Burman, D.D., Meyer, J.R., Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Mesulam, M.M., 2002a. Modality independence of word comprehension. *Hum Brain Mapp.* 16, 251-61.
16. Booth, J.R., Burman, D.D., Meyer, J.R., Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Mesulam, M.M., 2002b. Functional anatomy of intra- and cross-modal lexical tasks. *Neuroimage.* 16, 7-22.
17. Burton, M.W., Locasto, P.C., Krebs-Noble, D., Gullapalli, R.P., 2005. A systematic investigation of the functional neuroanatomy of auditory and visual phonological processing. *Neuroimage.* 26, 647-61.
18. Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J., 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp.* 14, 140-51.
19. Cecchi, G.A., Rao, A.R., Centeno, M.V., Baliki, M., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R., 2007. Identifying directed links in large scale functional networks: application to brain fMRI. *BMC Cell Biol.* 8 Suppl 1, S5.
20. Chau, W., Habib, R., McIntosh, A.R., 2004. Multi-modality imaging data analysis with partial least squares. *Brain Cogn.* 54, 140-2.
21. Chee, M.W., O'Craven, K.M., Bergida, R., Rosen, B.R., Savoy, R.L., 1999. Auditory and visual word processing studied with fMRI. *Hum Brain Mapp.* 7, 15-28.
22. Chen, A.C., Feng, W., Zhao, H., Yin, Y., Wang, P., 2008. EEG default mode network in the human brain: spectral regional field powers. *Neuroimage.* 41, 561-74.
23. Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E., 2000. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 21, 1636-44.

24. Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103, 13848-53.
25. De Luca, M., Beckmann, C.F., De Stefano, N., Matthews, P.M., Smith, S.M., 2006. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*. 29, 1359-67.
26. Dodel, S., Golestani, N., Pallier, C., Elkouby, V., Le Bihan, D., Poline, J.B., 2005. Condition-dependent functional connectivity: syntax networks in bilinguals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360, 921-35.
27. Eckert, M.A., Kamdar, N.V., Chang, C.E., Beckmann, C.F., Greicius, M.D., Menon, V., 2008. A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis. *Hum Brain Mapp*. 29, 848-57.
28. Eguiluz, V.M., Chialvo, D.R., Cecchi, G.A., Baliki, M., Apkarian, A.V., 2005. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett*. 94, 018102.
29. Erdős P., Rényi, A., 1959. On Random Graphs. I. *Publicationes Mathematicae* 6: 290–297.
30. Evans, C., Collins D. L., Mills S. R. , Brown E. D., Kelly R. L. and T. M. Peters, 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. 1813-1817.
31. Felleman, D.J., Van Essen, D.C., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1, 1-47.
32. Fingelkurts, A.A., Fingelkurts, A.A., Kahkonen, S., 2005. Functional connectivity in the brain--is it an elusive concept? *Neurosci Biobehav Rev*. 28, 827-36.
33. Fishman JA, Cooper RL., 1969. Alternative measures of bilingualism. *Journal of Verbal. Learning and Verbal Behavior*. 276-82
34. Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102, 9673-8.
35. Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E., 2006. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103, 10046-51.
36. Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 8, 700-11.

37. Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., 1993. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab.* 13, 5-14.
38. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J, Poline J.B., Frith C., 1995. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping.* 2:189-210.
39. Friston, K.J., Price, C.J., Fletcher, P., Moore, C., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J., 1996a. The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage.* 4, 97-104.
40. Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S., Turner, R., 1996b. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med.* 35, 346-55.
41. Gaab, N., Gabrieli, J.D., Glover, G.H., 2007. Assessing the influence of scanner background noise on auditory processing. I. An fMRI study comparing three experimental designs with varying degrees of scanner noise. *Hum Brain Mapp.* 28, 703-20.
42. Gaab, N., Gabrieli, J.D., Glover, G.H., 2007. Assessing the influence of scanner background noise on auditory processing. II. An fMRI study comparing auditory processing in the absence and presence of recorded scanner noise using a sparse design. *Hum Brain Mapp.* 28, 721-32.
43. Glover, G.H., Li, T.Q., Ress, D., 2000. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med.* 44, 162-7.
44. Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100, 253-8.
45. Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101, 4637-42.
46. Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schatzberg, A.F., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry.* 62, 429-37.
47. Hampson, M., Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Gore, J.C., 2002. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp.* 15, 247-62.

48. Hebb, D.O., 1949. *The Organization of Behavior*. Wiley: New York.
49. Hickok, G., Poeppel, D., 2004. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*. 92, 67-99.
50. Horwitz, B., Rumsey, J.M., Donohue, B.C., 1998. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95, 8939-44.
51. Horwitz, B., 2003. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*. 19, 466-70.
52. Horwitz, B., Braun, A.R., 2004. Brain network interactions in auditory, visual and linguistic processing. *Brain Lang*. 89, 377-84.
53. Johnstone, T., Ores Walsh, K.S., Greischar, L.L., Alexander, A.L., Fox, A.S., Davidson, R.J., Oakes, T.R., 2006. Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis. *Hum Brain Mapp*. 27, 779-88.
54. Keller, T.A., Carpenter, P.A., Just, M.A., 2001. The neural bases of sentence comprehension: a fMRI examination of syntactic and lexical processing. *Cereb Cortex*. 11, 223-37.
55. Kording, K.P., Kayser, C., Einhauser, W., Konig, P., 2004. How are complex cell properties adapted to the statistics of natural stimuli? *J Neurophysiol*. 91, 206-12.
56. Konig, P., Engel, A.K., Singer, W., 1996. Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends Neurosci*. 19, 130-7.
57. Kriegstein, K.V., Giraud, A.L., 2004. Distinct functional substrates along the right superior temporal sulcus for the processing of voices. *Neuroimage*. 22, 948-55.
58. Lambert W, Havelka J, Crosby D, 1958. The influence of language acquisition on contexts in bilingualism. *Journal of Abnormal Social Psychology*. 239-44.
59. Leopold, D.A., Murayama, Y., Logothetis, N.K., 2003. Very slow activity fluctuations in monkey visual cortex: implications for functional brain imaging. *Cereb Cortex*. 13, 422-33.
60. Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., Hao, Y., 2006. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 17, 209-13.
61. Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2008. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*. 131, 945-61.
62. Logothetis, N.K., 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 357, 1003-37.

63. Lowe, M.J., Beall, E.B., Sakaie, K.E., Koenig, K.A., Stone, L., Marrie, R.A., Phillips, M.D., 2008. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum Brain Mapp.* 29, 818-27.
64. Lund, T.E., Madsen, K.H., Sidaros, K., Luo, W.L., Nichols, T.E., 2006. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *Neuroimage.* 29, 54-66.
65. Margulies, D.S., Kelly, A.M., Uddin, L.Q., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2007. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage.* 37, 579-88.
66. McIntosh, A.R., Bookstein, F.L., Haxby, J.V., Grady, C.L., 1996. Spatial pattern analysis of functional brain images using partial least squares. *Neuroimage.* 3, 143-57.
67. Newman, S.D., Just, M.A., Keller, T.A., Roth, J., Carpenter, P.A., 2003. Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. *Brain Res Cogn Brain Res.* 16, 297-307.
68. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 87, 9868-72.
69. Oldfield RC, 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9: 97-113.
70. Paivio, A., Yuille, J.C., Madigan, S.A., 1968. Concreteness, imagery, and meaningfulness values for 925 nouns. *J Exp Psychol.* 76, Suppl:1-25.
71. Price, C.J., 2000. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 197 Pt 3, 335-59.
72. Protzner, A.B., McIntosh, A.R., 2006. Testing effective connectivity changes with structural equation modeling: what does a bad model tell us? *Hum Brain Mapp.* 27, 935-47.
73. Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 676-82.
74. Raichle, M.E., Snyder, A.Z., 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage.* 37, 1083-90; discussion 1097-9.
75. Rauschecker, J.P., Tian, B., 2000. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 11800-6.
76. Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T., Gore, J.C., 2007. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging.* 25, 1347-57.

77. Rombouts, S.A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C.J., Scheltens, P., 2005. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 26, 231-9.
78. Rumsey, J.M., Horwitz, B., Donohue, B.C., Nace, K.L., Maisog, J.M., Andreason, P., 1999. A functional lesion in developmental dyslexia: left angular gyrus blood flow predicts severity. *Brain Lang.* 70, 187-204.
79. Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M.R., Pickard, J.D., Menon, D., Bullmore, E., 2005. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex.* 15, 1332-42.
80. Salvador, R., Suckling, J., Schwarzbauer, C., Bullmore, E., 2005. Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360, 937-46.
81. Salvador, R., Martinez, A., Pomarol-Clotet, E., Sarro, S., Suckling, J., Bullmore, E., 2007. Frequency based mutual information measures between clusters of brain regions in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 35, 83-8.
82. Salvador, R., Martinez, A., Pomarol-Clotet, E., Gomar, J., Vila, F., Sarro, S., Capdevila, A., Bullmore, E., 2008. A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure. *Neuroimage.* 39, 279-89.
83. Scannell, J.W., Blakemore, C., Young, M.P., 1995. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci.* 15, 1463-83.
84. Schneidman, E., Still, S., Berry, M.J., 2nd, Bialek, W., 2003. Network information and connected correlations. *Phys Rev Lett.* 91, 238701.
85. Schneidman, E., Berry, M.J., 2nd, Segev, R., Bialek, W., 2006. Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Nature.* 440, 1007-12.
86. Shmuel, A., Leopold, D.A., 2008. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp.* 29, 751-61.
87. Simon, H. A., 1955. On a class of skew distribution functions. *Biometrika* 42: 425-440.
88. Singer, W., 1999. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron.* 24, 49-65, 111-25.
89. Singer, W., 2001. Consciousness and the binding problem. *Ann N Y Acad Sci.* 929, 123-46.

90. Sporns, O., Zwi, J.D., 2004. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*. 2, 145-62.
91. Sporns, O., 2006. Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. *Biosystems*. 85, 55-64.
92. Stam, C.J., 2004. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett*. 355, 25-8.
93. Strogatz, S.H., 2001. Exploring complex networks. *Nature*. 410, 268-76.
94. Tononi, G., McIntosh, A.R., Russell, D.P., Edelman, G.M., 1998. Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *Neuroimage*. 7, 133-49.
95. Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 15, 273-89.
96. Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2006. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*. 52, 155-68.
97. van den Heuvel, M., Mandl, R., Hulshoff Pol, H., 2008. Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. *PLoS ONE*. 3, e2001.
98. Watts, D.J. and Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. 393, 440-2.
99. Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P., Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A.C., Friston, K.J., and Evans, A.C., 1996. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*. 4:58-73.
100. Worsley, K.J., Cao, J., Paus, T., Petrides, M., Evans, A.C., 1998. Applications of random field theory to functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 6, 364-7.
101. Worsley, K.J., Chen, J.I., Lerch, J., Evans, A.C., 2005. Comparing functional connectivity via thresholding correlations and singular value decomposition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360, 913-20.
102. Young, M.P., Scannell, J.W., Burns, G.A., Blakemore, C., 1994. Analysis of connectivity: neural systems in the cerebral cortex. *Rev Neurosci*. 5, 227-50.
103. Young, M.P., Scannell, J.W., O'Neill, M.A., Hilgetag, C.C., Burns, G., Blakemore, C., 1995. Non-metric multidimensional scaling in the analysis of neuroanatomical

connection data and the organization of the primate cortical visual system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 348, 281-308.

104. Yu, S., Huang, D., Singer, W., Nikolic, D., 2008. A Small World of Neuronal Synchrony. *Cereb Cortex* (in press)

VII. Abkürzungsverzeichnis

BA:	Brodmann Areal
BOLD:	Blood Oxygen Level Dependent
fMRT:	functional Magnetic Resonance Tomography
fcMRT:	functional connectivity Magnetic Resonance Tomography
GLM:	General Linear Model
ICA:	Independent Component Analysis
NT:	Neural Traffic
PCA:	Principal Component Analysis
SPM:	Statistical Parametric Mapping

VIII. Abbildungsverzeichnis

Single-Subject-Analysen

Fig. 1: Single-Subject NT-Maps.	86
Fig. 2: Verteilung der Korrelationskoeffizienten.	87
Fig. 3: Kenndaten der Korrelationsverteilung.	87
Fig. 4: Abhängigkeit des absoluten NT-Bildmaximums vom Mittelwert der Korrelationsverteilung.	88
Fig. 5: Abhängigkeit des relativen NT-Bildmaximums vom Mittelwert der Korrelationsverteilung.	88
Fig. 6: Kumulative Verteilungsfunktion der absoluten NT-Werte.	89
Fig. 7: PCA-Analyse der auditorischen Bedingung: 1. Komponente.	89
Fig. 8: Vergleich PCA/NT bei $r = 0.65$.	90
Fig. 9: Zeitreihe und Powerspektrum der ersten (zeitlichen) Komponente.	90
Fig. 10: kumulative Verteilungsfunktion des Quadrates der ersten PCA-Komponente für die auditorische Versuchsbedingung.	90
Fig. 11a: PCA-Analyse der auditorischen Bedingung: erklärte Varianz der ersten 10 Komponenten.	90
Fig. 11b und c: Zweite Komponente der PCA-Analyse in der auditorischen Bedingung.	91
Fig. 12: Single-Subject SPM-Resultate.	91
Fig. 13: Single-Subject NT- und SPM-Analyse ausgewählter Voxel in der auditorischen Modalität.	92
Fig. 14: Scatterplot zum voxelweisen Vergleich der NT- und SPM-Resultate für die auditorische Versuchsbedingung.	93

Gruppenanalysen

Fig. 15: NT- und SPM- Gruppenanalyse.	93
Fig. 16: Crossmodaler voxelweiser Vergleich der NT-Gruppenauswertung.	94
Fig. 17: NT-Subtraktionsanalyse auditorische – visuelle Versuchsbedingung.	94
Fig. 18: PCA-Gruppenanalyse: Quadrat der 1. Komponente.	95
Fig. 19: Intermodaler Vergleich NT/PCA zur auditorischen Bedingung.	95
Fig. 20: Zeitreihenanalyse der PCA-Gruppenauswertung.	96
Fig. 21: Crossmodale Subtraktionsanalyse der ersten PCA-Komponente (auditorische – visuelle Bedingung).	96
Fig. 22: ‚Reverser‘ Scatterplot zum voxelweisen SPM/NT-Vergleich für die auditorische Versuchsbedingung.	97
Fig. 23: ‚Reverser‘ Scatterplot zum voxelweisen SPM/NT-Vergleich für die visuelle Versuchsbedingung.	97
Fig. 24: Gegenüberstellung der NT- und SPM- Gruppensubtraktionsanalysen (auditorische – visuelle Bedingung).	98
Fig. 25: Gegenüberstellung der NT- und SPM- Subtraktionsanalysen im Scatterplot.	98
Fig. 26: Häufigkeitsverteilung von NT-, SPM- und PCA-Parametern der Gruppenanalyse.	99
Fig. 27: Seed-Voxel-Analyse des mittleren Cingulums.	100
Fig. 28: Seed-Voxel-Analyse eines Voxels aus dem linken auditorischen Kortex.	100
Fig. 29: Seed-Voxel-Analyse eines Voxels aus dem linken visuellen Kortex.	100

Diskussion

Fig. 30: Ruhenetzwerke (RSN) aus De Luca et al., 2006.	59
Fig. 31: Wechselbeziehungen zwischen NT-, PCA-, und SPM-Analyse.	69

IX. Anhang

IX.1. Abbildungen

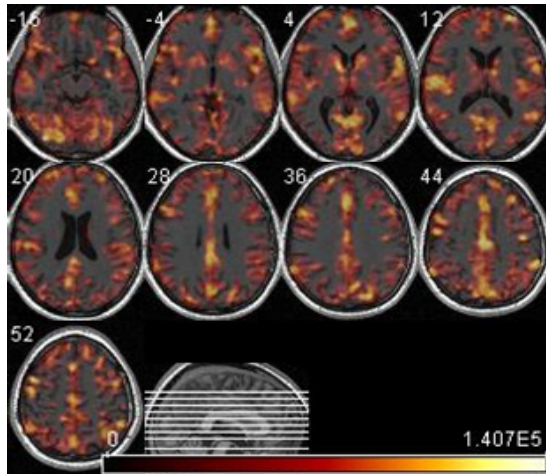


Fig. 1a NT aud $r = 0.35$

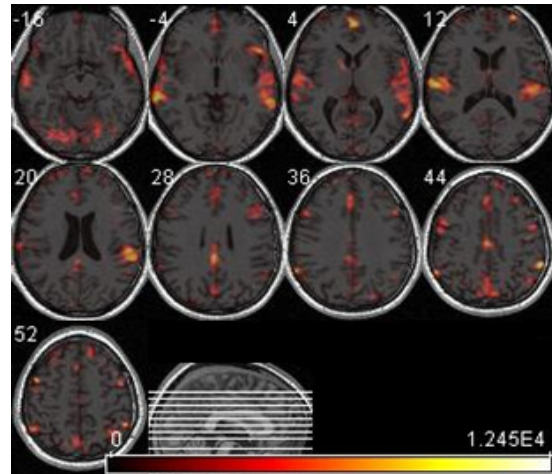


Fig. 1b NT aud $r = 0.65$

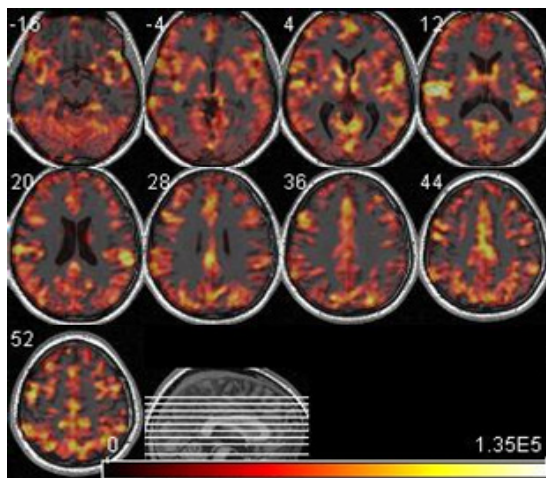


Fig. 1c NT vis $r = 0.35$

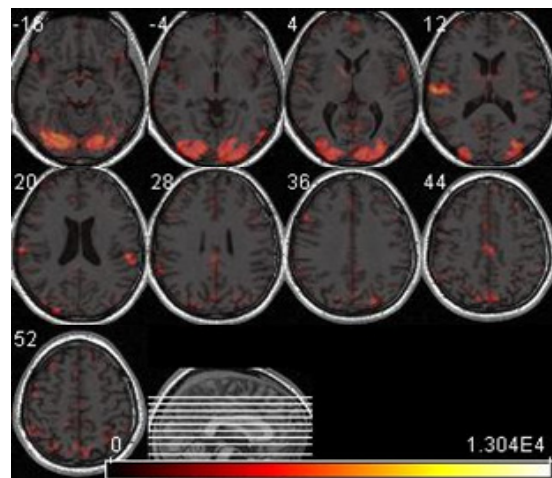


Fig. 1d NT vis $r = 0.65$

Fig.1: Single-Subject NT-Maps. Typische Neural-Traffic- (NT-) Maps für die auditorische (aud) und visuelle (vis) Versuchsbedingung für die Thresholds $r = 0.35$ und $r = 0.65$ am Beispiel des Probanden 5. Man beachte, dass fast die gesamte Summenkonnektivität im Bereich der grauen Substanz lokalisiert ist.

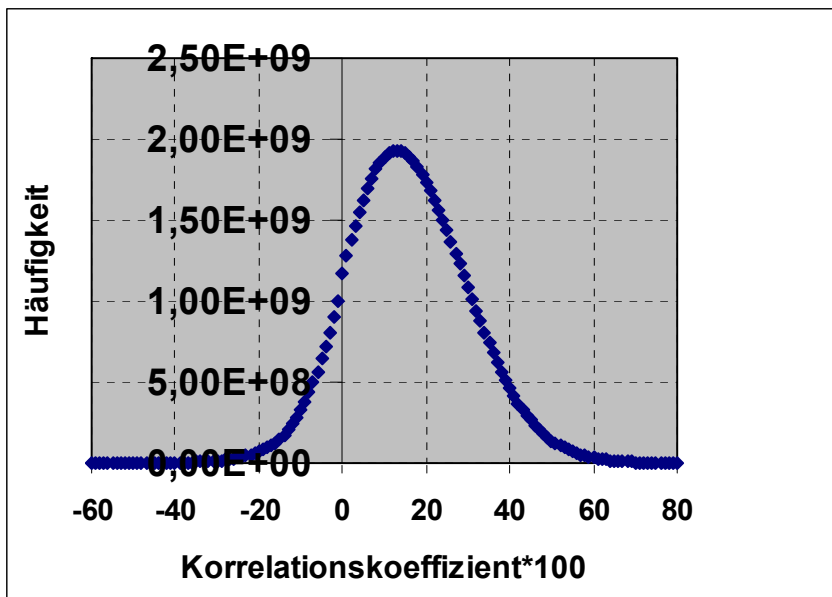


Fig. 2: Verteilung der Korrelationskoeffizienten.
Typische Häufigkeitsverteilung der Korrelationskoeffizienten aller Voxelpaare am Beispiel des Probanden 5.

Proband	mean	std	Peak
1	0.1848	0.1988	0.15
2	0.1013	0.1317	0.08
3	0.0408	0.0831	0.03
4	0.1427	0.1426	0.12
5	0.1484	0.1413	0.13
6	0.2215	0.2085	0.22
7	0.1715	0.1709	0.14
8	0.1993	0.1800	0.19
Group mean	0.1513	0.1571	0.13
Group std	0.0580	0.0409	0.06

Fig. 3a: auditorische Bedingung

Proband	mean	std	Peak
1	0.1356	0.1581	0.12
2	0.0100	0.0769	0.06
3	0.0471	0.0896	0.04
4	0.1715	0.1560	0.15
5	0.1339	0.1393	0.12
6	0.1120	0.1348	0.09
7	0.0950	0.1174	0.08
8	0.1553	0.1410	0.15
Group mean	0.1075	0.1266	0.1
Group std	0.0550	0.0298	0.04

Fig. 3b: visuelle Bedingung

Fig. 3: Kenndaten der Korrelationsverteilung. Aufgeführt sind Durchschnitt (mean), Standardabweichung (std) sowie die Lokalisation des Verteilungspeaks separat für jeden Probanden und für beide Versuchsbedingungen (Fig. 3a: auditorisches Paradigma, Fig. 3b: visuelles Paradigma). Zusätzlich aufgeführt sind die Gruppendurchschnittswerte (Group mean) und die Standardabweichung (Group std) dieser Parameter.

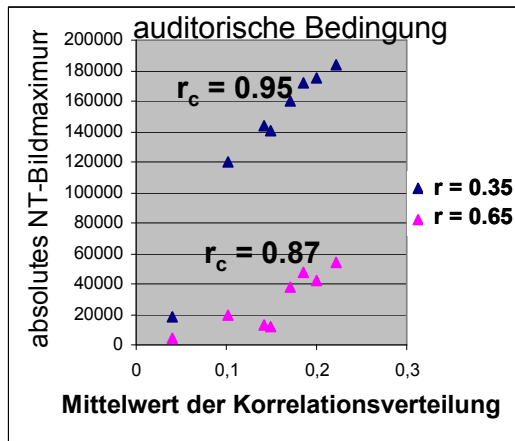


Fig. 4a

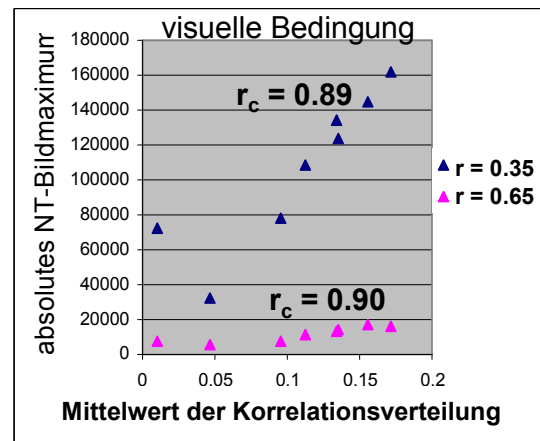


Fig. 4b

Fig. 4: Abhängigkeit des absoluten NT-Bildmaximums vom Mittelwert der Korrelationsverteilung. Sowohl in der auditorischen (Fig. 4a) als auch in der visuellen Versuchsbedingung (Fig. 4b) findet sich eine deutliche positive Korrelation (r_c) von NT-Bildmaximum und Mittelwert der individuellen Verteilung der Korrelationskoeffizienten.

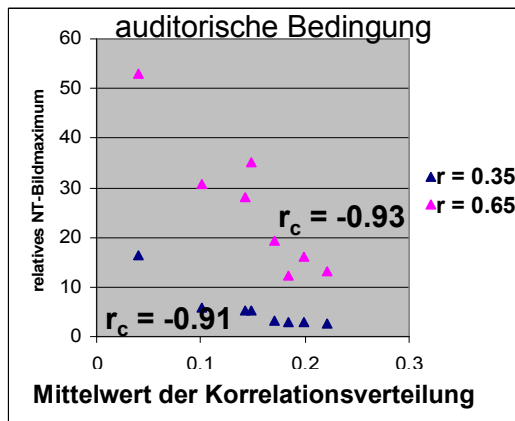


Fig. 5 a

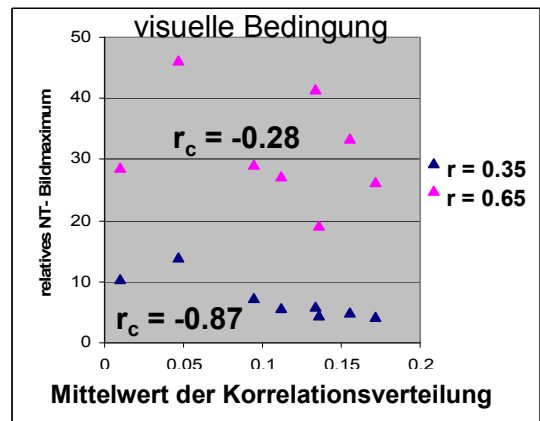


Fig. 5 b

Fig. 5: Abhängigkeit des relativen NT-Bildmaximums vom Mittelwert der Korrelationsverteilung. Nach Normalisierung der absoluten NT-Werte auf den jeweiligen Bildmittelwert kehrt sich der in Fig. 4. gezeigte Zusammenhang von absoluten NT-Werten und Mittelwert der Korrelationsverteilung um. Die Stärke der linearen Abhängigkeit (r_c) ist nur in der visuellen Bedingung bei $r = 0.65$ deutlich abgeschwächt. Man beachte auch, dass in beiden Versuchsbedingungen die Bildmaxima relativer NT-Werte bei $r = 0.65$ deutlich höher ausfallen als bei $r = 0.35$.

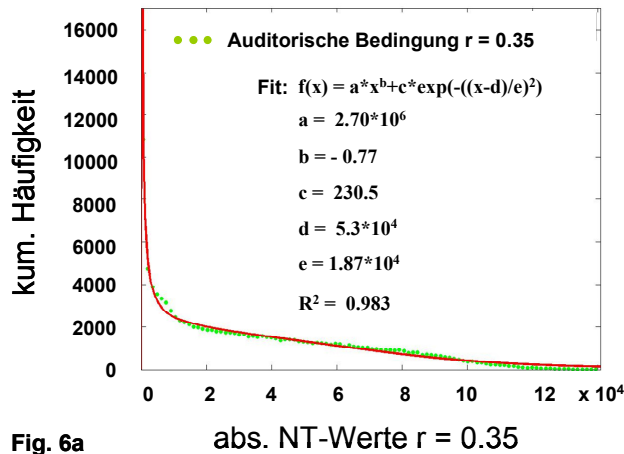


Fig. 6a

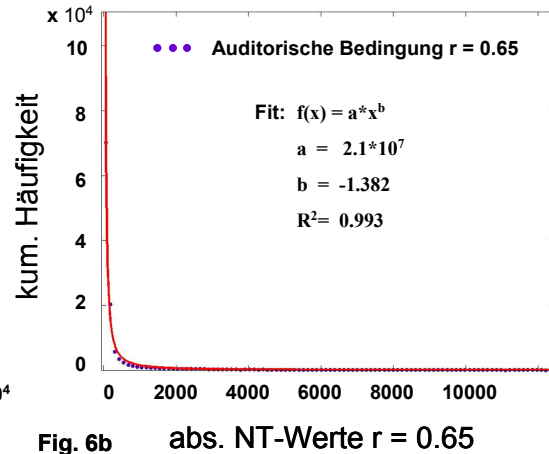
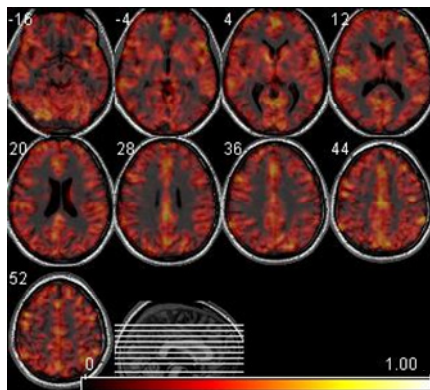


Fig. 6b

Fig. 6: Kumulative Verteilungsfunktion der absoluten NT-Werte. Dargestellt sind die kumulativen Verteilungsfunktionen in der auditorischen Versuchsbedingung für $r = 0.35$ (Fig. 6a) und $r = 0.65$ (Fig. 6b) für Proband 5 (Werte der Grauen Substanz). Die Parameter des entsprechenden Fits (rote Linie) sind den jeweiligen Diagrammen eingefügt (R^2 : durch den Fit erklärte Varianz).



Quadrat 1. Komp. PCA

Fig. 7a

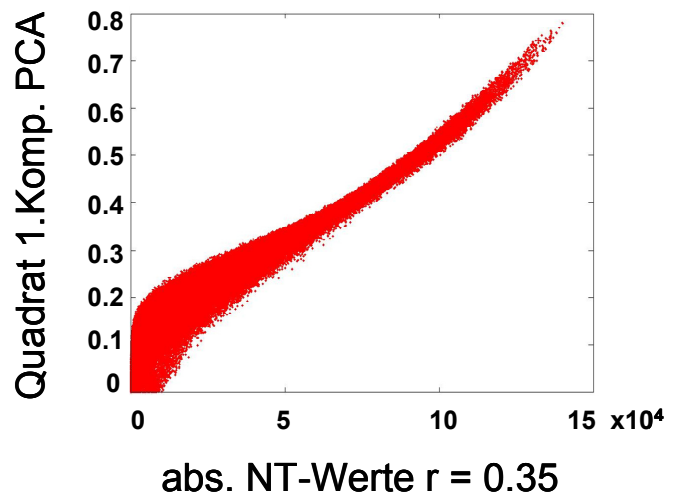


Fig. 7b

Fig. 7: PCA-Analyse der auditorischen Bedingung: 1. Komponente. Abbildung des Quadrates der 1. Komponente in Fig. 7a für die auditorische Bedingung für Proband 5. Der Scatterplot in Fig. 7b zeigt eine voxelweise Gegenüberstellung der PCA-Werte aus Fig. 7a mit den entsprechenden Werten des NT-Verfahrens bei $r = 0.35$.

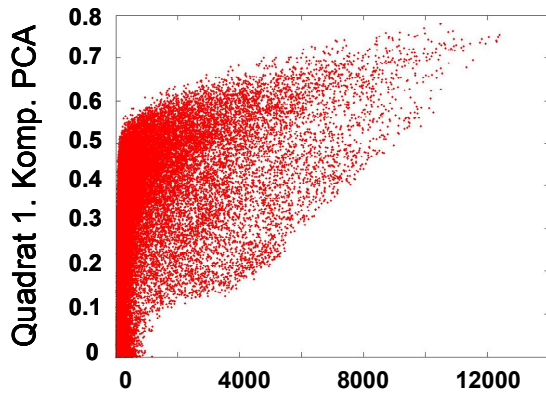


Fig. 8 abs. NT-Werte $r = 0.65$

Fig. 8: Vergleich PCA/NT bei $r = 0.65$. Fig. 8 zeigt eine voxelweise Gegenüberstellung der Werte des NT-Verfahrens bei $r = 0.65$ mit denen der erste Komponente der PCA-Analyse (auditorische Bedingung, Proband 5). Der entsprechende Vergleich für $r = 0.35$ findet sich in Fig. 7b.

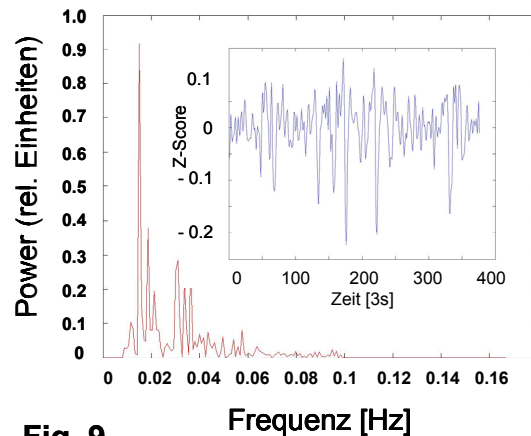


Fig. 9

Fig. 9: Zeitreihe und Powerspektrum der ersten (zeitlichen) Komponente. Abgebildet sind Zeitreihe (kleines Diagramm) und Powerspektrum der ersten (zeitlichen) Komponente der PCA-Analyse für Proband 5 in der auditorischen Bedingung.

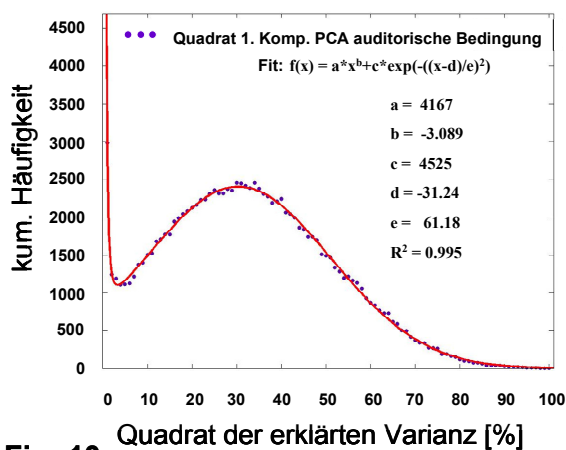


Fig. 10

Fig. 10: kumulative Verteilungsfunktion des Quadrates der ersten PCA-Komponente für die auditorische Versuchsbedingung. Die Ergebnisse des Fits (rote Linie) sind im Diagramm eingetragen (Daten von Proband 5, Werte der Grauen Substanz).

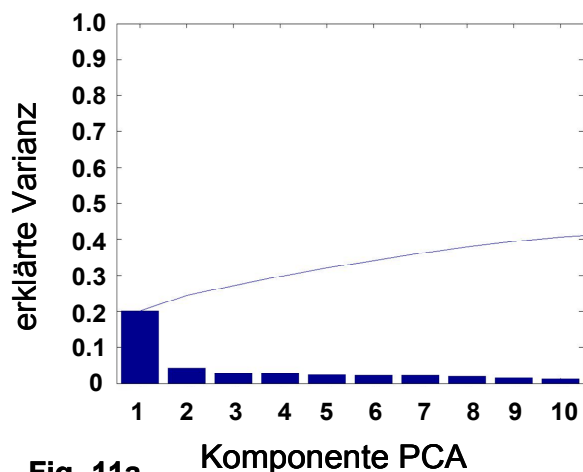


Fig. 11a

Fig. 11a: PCA-Analyse der auditorischen Bedingung: erklärte Varianz der ersten 10 Komponenten. Die dünne blaue Linie bildet die kumulative erklärte Varianz ab (Daten von Proband 5, siehe auch Fig. 11a und b auf der folgenden Seite).

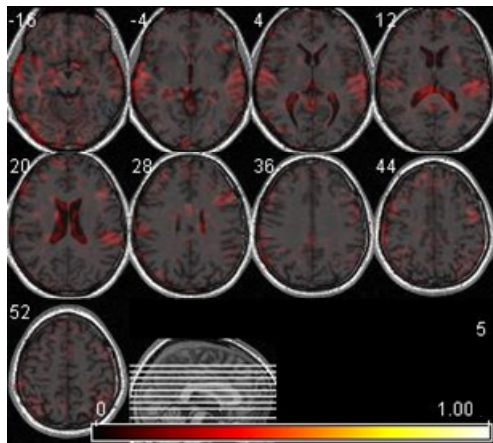


Fig. 11b

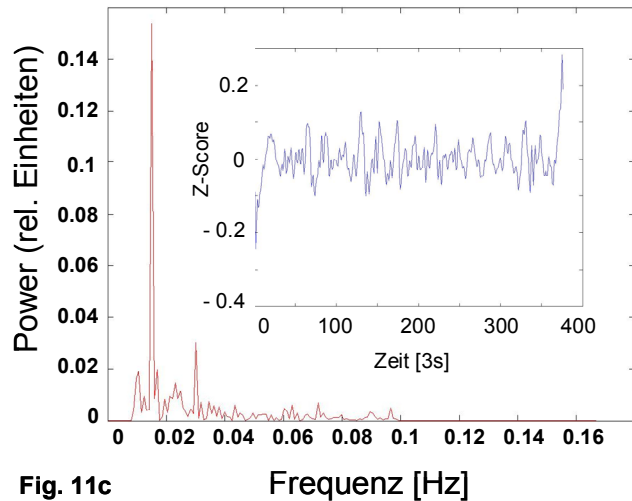


Fig. 11c

Fig. 11b und c: Zweite Komponente der PCA-Analyse in der auditorischen Bedingung. Fig. 11a zeigt das Parameterbild des Quadrates der zweiten räumlichen Komponente der PCA-Analyse für Proband 5 in der auditorischen Modalität. Fig. 11b zeigt die entsprechende Zeitreihe (kleines Diagramm) sowie dessen Powerspektrum.

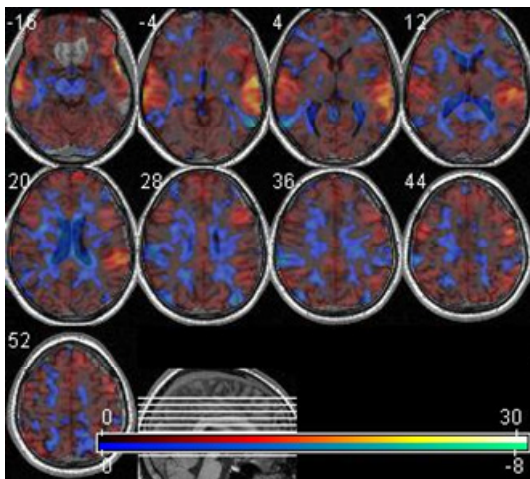


Fig.12a SPM-t aud

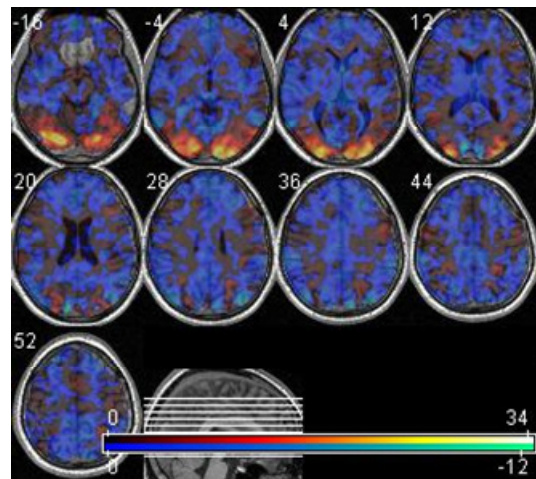


Fig.12b SPM-t vis

Fig. 12: Single-Subject SPM-Resultate. Fig. 12a: t-Parameterbild für Proband 5 in der auditorischen Versuchsbedingung. Fig. 12b: entsprechendes t-Parameterbild für die visuelle Versuchsbedingung.

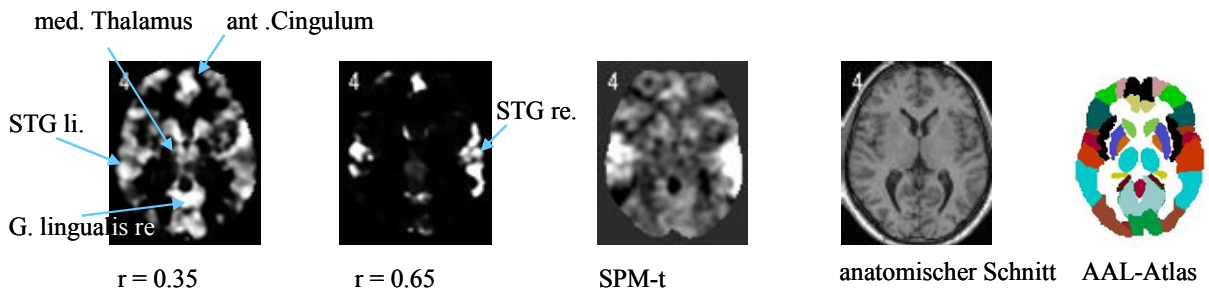


Fig. 13 a

Region	MNI-Koor.	r = 0.35		r = 0.65		SPM-t
		abs. NT	rel. NT	abs. NT	rel. NT	
Gyrus temporalis superior re.	64,-16,4	34273	0,96	4050	8,84	18,31
anteriores Cingulum	2,54,4	123175	3,44	11532	25,18	7,03
Gyrus temporalis superior li.	-66,-32,4	98300	2,75	4568	9,97	10,21
mediadorsaler Thalamus li.	-6,-12,4	95190	2,66	487	1,06	1,74
Gyrus lingualis re.	4,-62,4	117848	3,29	3694	8,07	3,89

Fig. 13 b

Fig. 13a und b: Single-Subject NT- und SPM-Analyse ausgewählter Voxel in der auditorischen Modalität. Fig. 13a: Darstellung der NT-Parameterbilder für $r = 0.35$ und $r = 0.65$, der SPM-t Map sowie der anatomischen Lage von 5 näher untersuchten Voxeln. Fig. 13b: Tabellarische Auflistung der entsprechenden Resultate für diese Voxel (Daten jeweils von Proband 5). Fig. 13c (unten): Abbildung der entsprechenden Zeitreihen (jeweils kleine Diagramme) und der zugehörigen Powerspektren der in Fig.13a und b analysierten Voxel of Interest (Erläuterungen siehe Text).

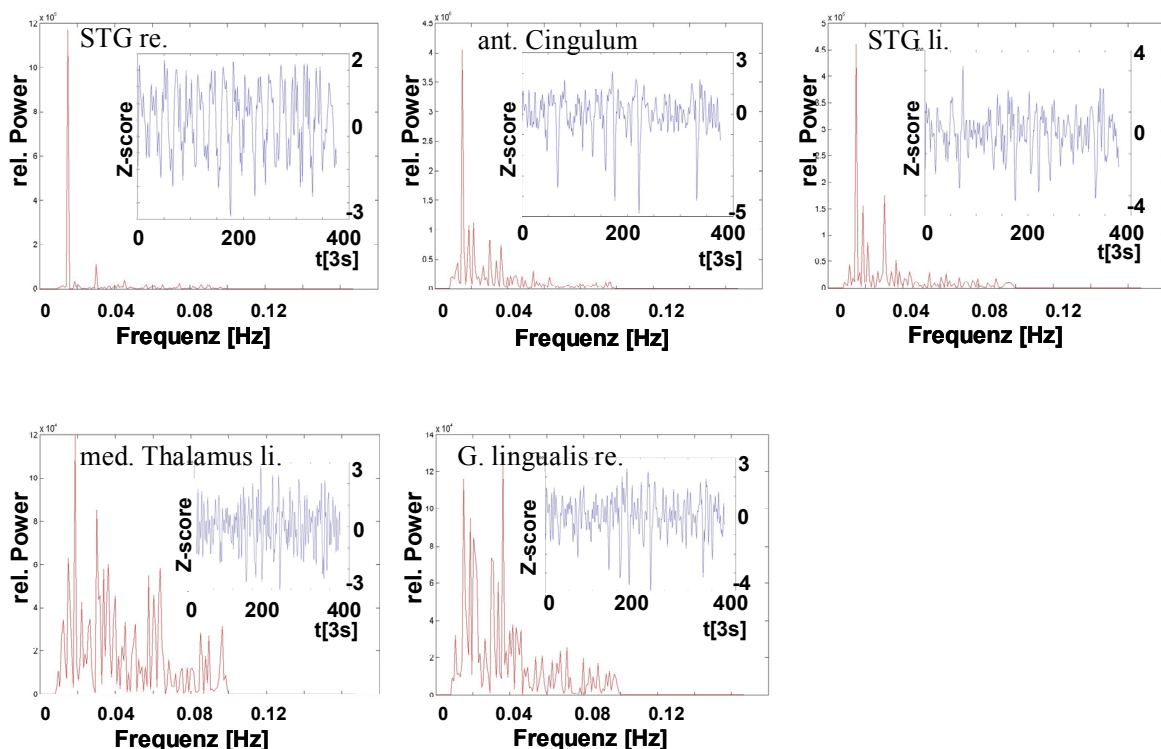


Fig. 13c

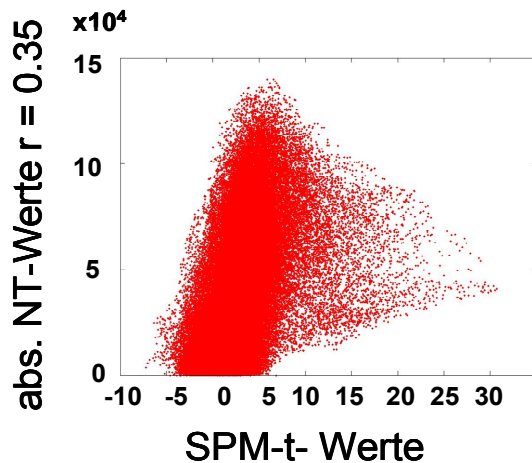


Fig. 14 a

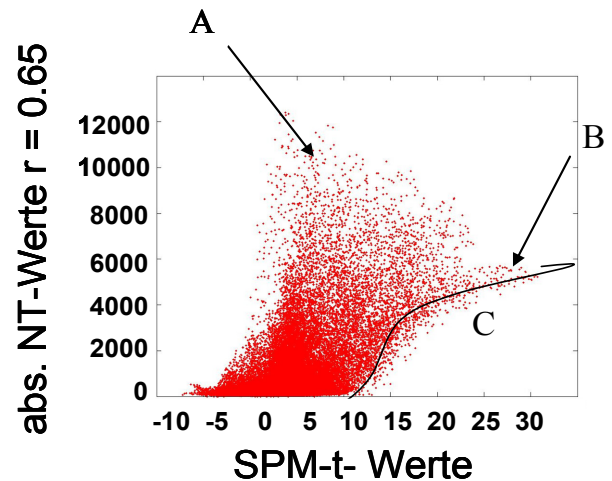


Fig. 14 b

Fig. 14: Scatterplot zum voxelweisen Vergleich der NT- und SPM-Resultate für die auditorische Versuchsbedingung. Fig. 14a zeigt eine voxelweise Gegenüberstellung der Resultate des NT-Verfahrens für $r = 0,35$ mit denen der SPM-Analyse, Fig. 14b den entsprechenden Vergleich für $r = 0,65$ (Daten von Proband 5). Markierung A weist auf einen Bereich mit hohen NT-Werten bei gleichzeitig niedrigen SPM-t-Werten, Markierung B auf einen Parameterbereich mit mittleren NT-Werten und hohen SPM-t-Werten hin. Linie C bildet eine Schranke, unterhalb derer sich keine Datenpunkte finden lassen.

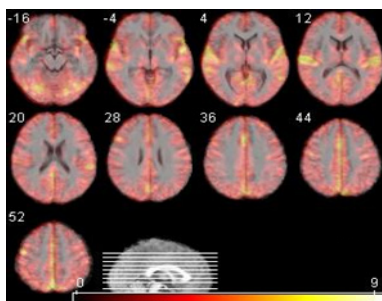


Fig. 15a NT aud $r = 0.35$

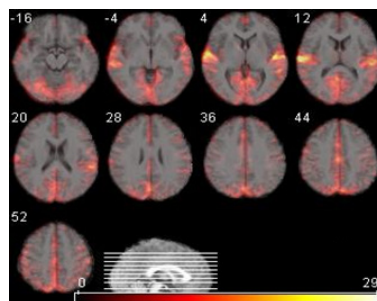


Fig. 15b NT aud $r = 0.65$

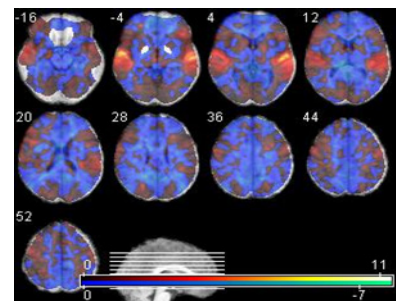


Fig. 15c SPM-t aud

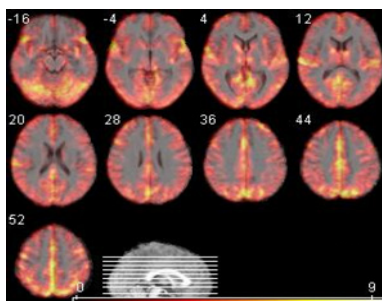


Fig. 15d

NT vis $r = 0.35$

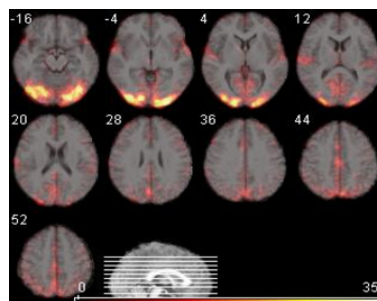


Fig. 15e

NT vis $r = 0.65$

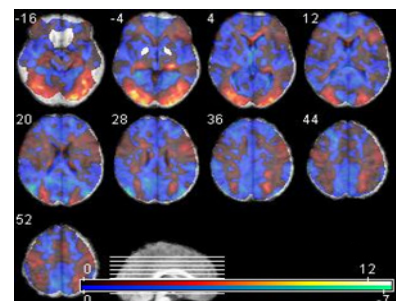


Fig. 15f

SPM-t vis

Fig. 15: NT- und SPM- Gruppenanalyse. Darstellung der NT-Parameterbilder in der auditorischen Versuchsbedingung (aud) für $r = 0,35$ in Fig. 15a und für $r = 0,65$ in Fig. 15b sowie der SPM-t- Gruppenanalyse in Fig. 15c (Fig. 15d-f: entsprechende Gruppenresultate für die visuelle Versuchsbedingung).

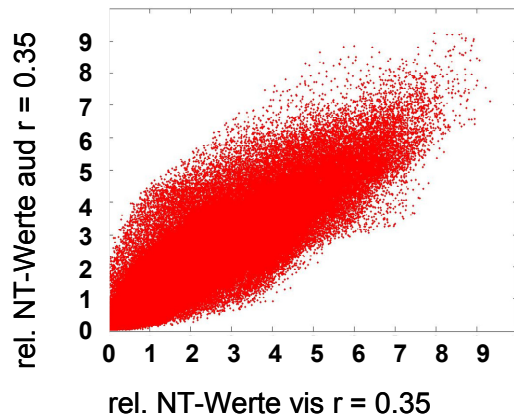


Fig. 16a

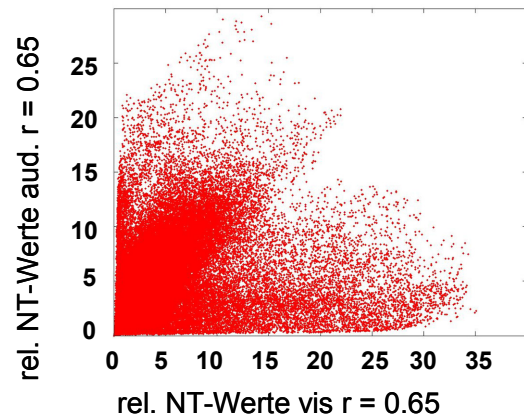


Fig. 16b

Fig. 16: Crossmodaler voxelweiser Vergleich der NT-Gruppenauswertung. Der Scatterplot in Fig. 16a zeigt den crossmodalen Vergleich der NT-Resultate der auditorischen Versuchsbedingung mit denen der visuellen Versuchsbedingung für $r = 0.35$, Fig. 16b zeigt den entsprechenden Vergleich für $r = 0.65$.

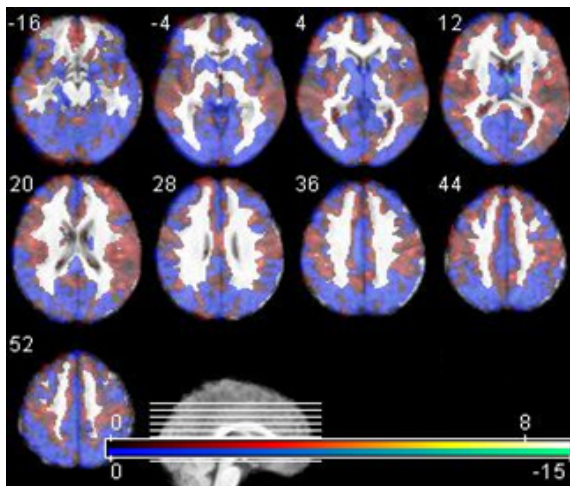


Fig. 17a NT-Subtraktionsanalyse $r = 0.35$

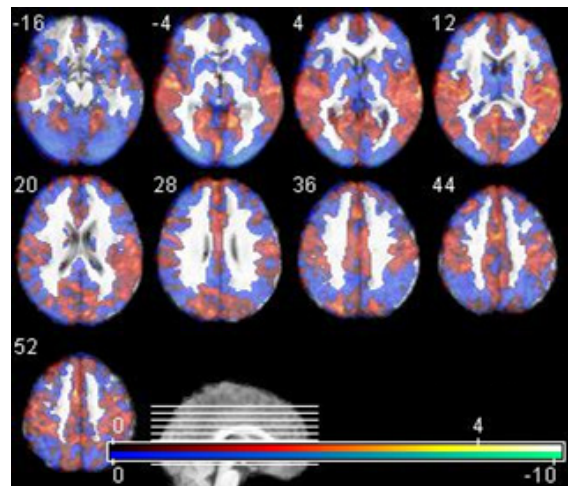


Fig. 17b NT-Subtraktionsanalyse $r = 0.65$

Fig. 17: NT-Subtraktionsanalyse auditorische – visuelle Versuchsbedingung. Abbildung der Subtraktionsanalyse für $r = 0.35$ in Fig. 17a, für $r = 0.65$ in Fig. 17b.

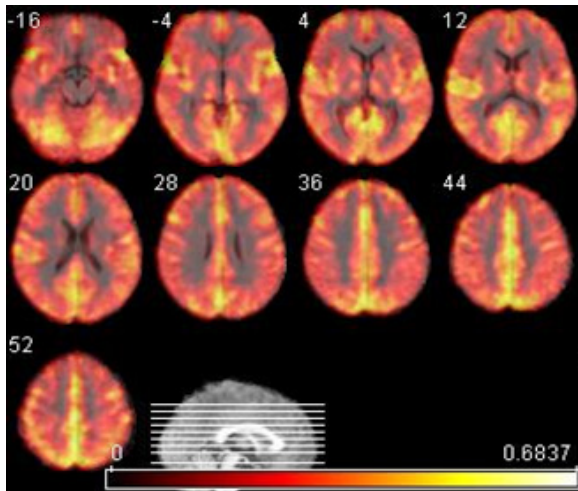


Fig. 18a Quadrat 1. Komponente PCA aud

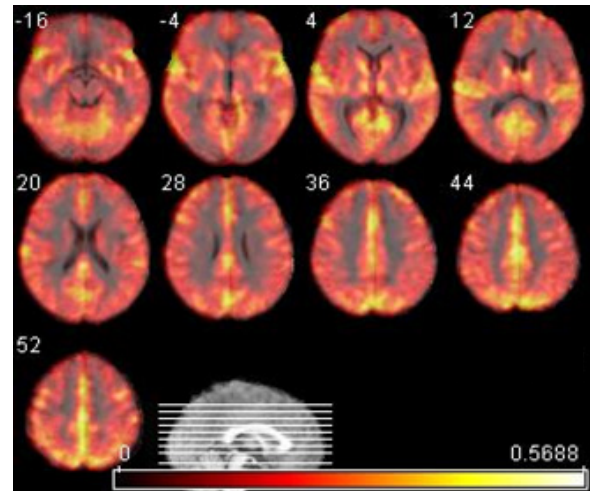


Fig. 18b Quadrat 1. Komponente PCA vis

Fig. 18: PCA-Gruppenanalyse: Quadrat der 1. Komponente. Abbildung des Quadrates der ersten räumlichen PCA-Komponente der auditorischen Versuchsbedingung in Fig.18a, die der visuellen Versuchsbedingung in Fig. 18b.

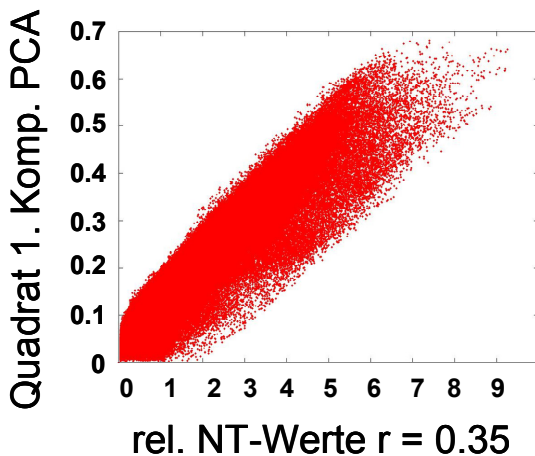


Fig. 19 a

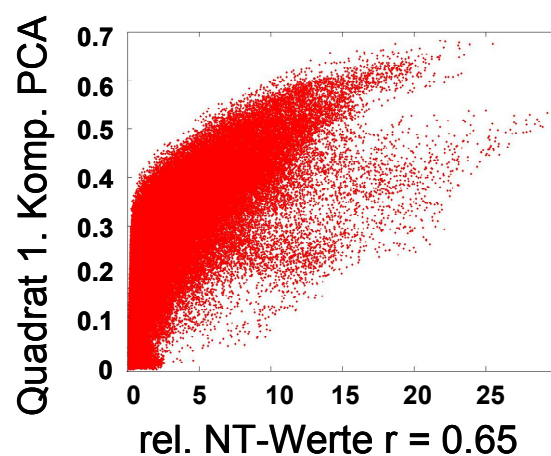


Fig. 19 b

Fig. 19: Intermodaler Vergleich NT/PCA zur auditorischen Bedingung. Der Scatterplot in Fig. 19a zeigt den voxelweisen Vergleich der Gruppenresultate der NT-Analyse für $r = 0.35$ mit denen der PCA-Analyse, Fig. 19b zeigt den entsprechenden Vergleich für $r = 0.65$.

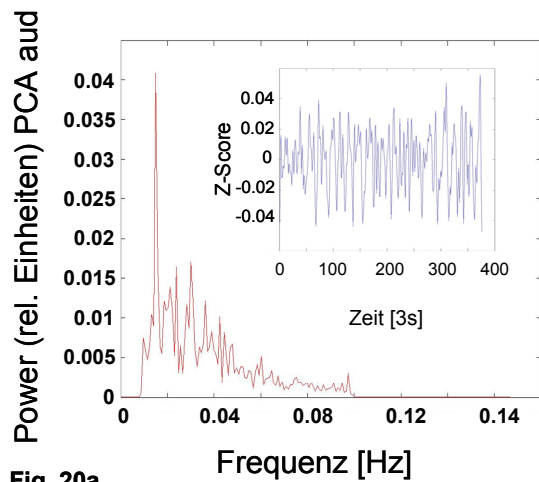


Fig. 20a

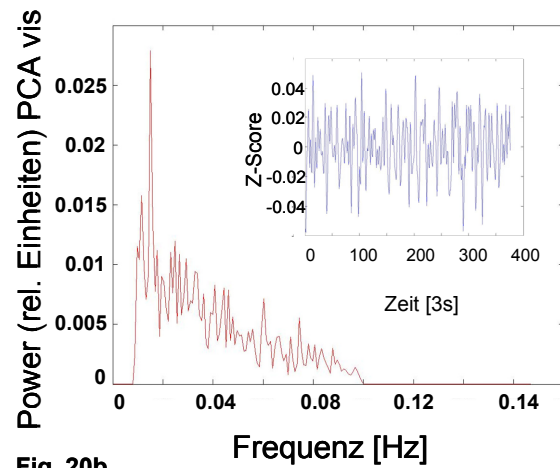


Fig. 20b

Fig. 20: Zeitreihenanalyse der PCA-Gruppenauswertung. Fig. 20a zeigt die über alle 8 Probanden gemittelte Zeitreihe der ersten Komponente (kleines Diagramm) sowie das gemittelte Powerspektrum für die auditorische Bedingung. Die entsprechenden Resultate für die visuelle Versuchsbedingung finden sich in Fig. 20b.

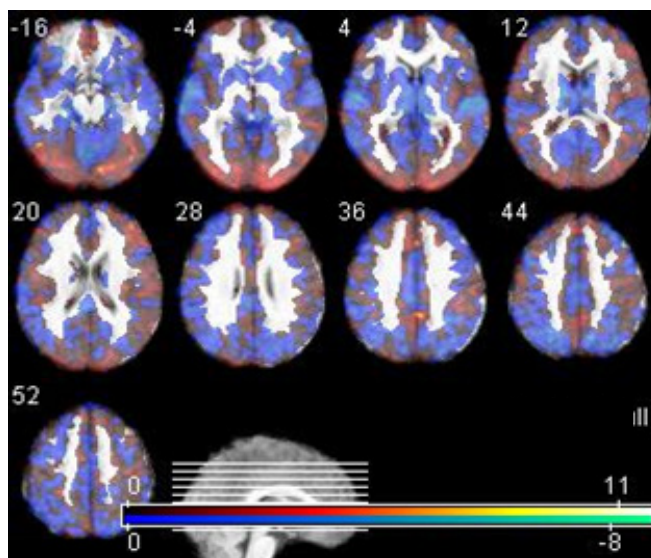


Fig. 21: Crossmodale Subtraktionsanalyse der ersten PCA-Komponente (auditorische – visuelle Bedingung).

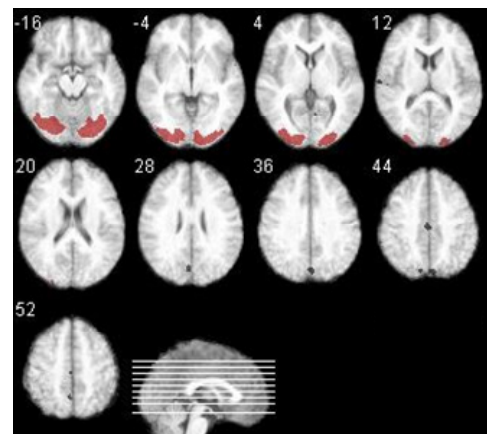
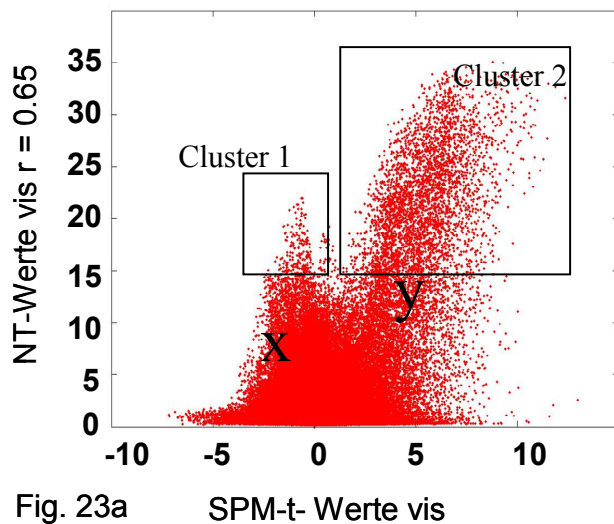
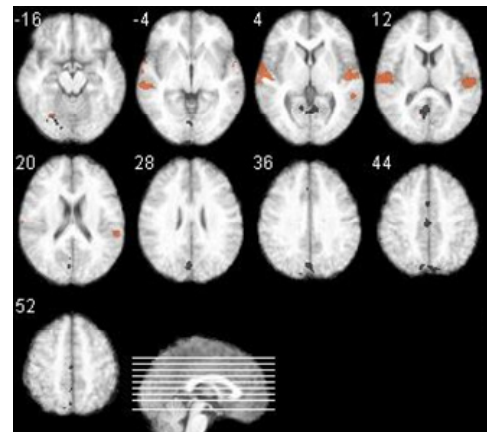
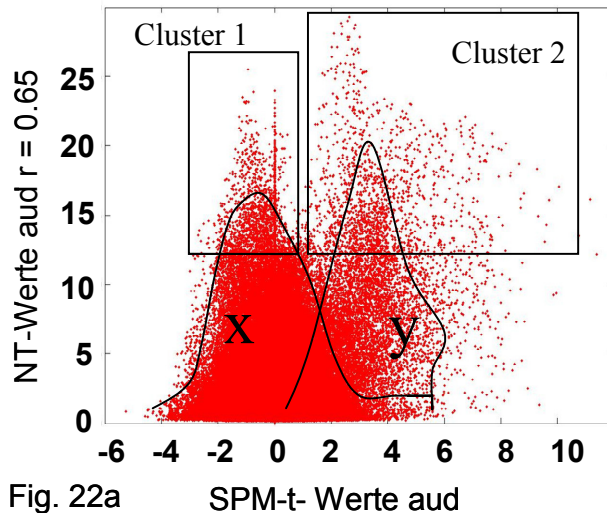


Fig. 22: ‚Reverser‘ Scatterplot zum voxelweisen SPM/NT-Vergleich für die auditorische Versuchsbedingung. Fig. 22a: Abbildung des Scatterplots zum voxelweisen Vergleich SPM/NT für $r = 0.65$. Die Verteilung der Werte legt eine Unterteilung in zwei mit x und y bezeichnete häufig besetzte Parameterbereiche nahe. Die anatomische Lage der Voxel aus den Extremen dieser Bereiche (Cluster 1 und 2) wurde auf das anatomische Template übertragen, wobei Voxel aus dem ersten Cluster mit schwarz, Voxel aus dem zweiten Cluster mit rot markiert wurden (Fig. 22b).

Fig. 23: ‚Reverser‘ Scatterplot zum voxelweisen SPM/NT-Vergleich für die visuelle Versuchsbedingung. Analoge Darstellung zu Fig. 22.

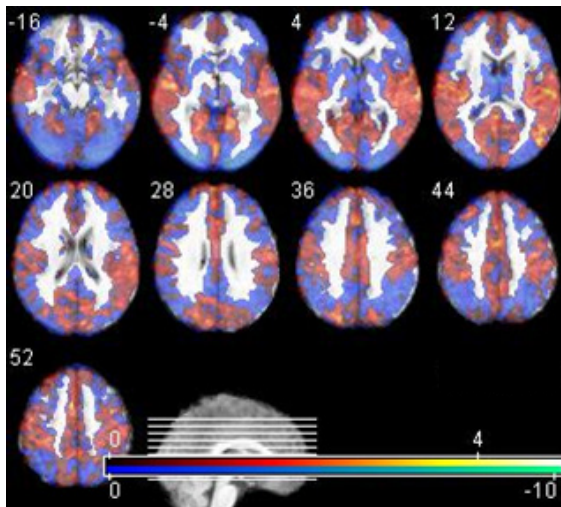


Fig. 24a NT-Subtraktionsanalyse $r = 0.65$

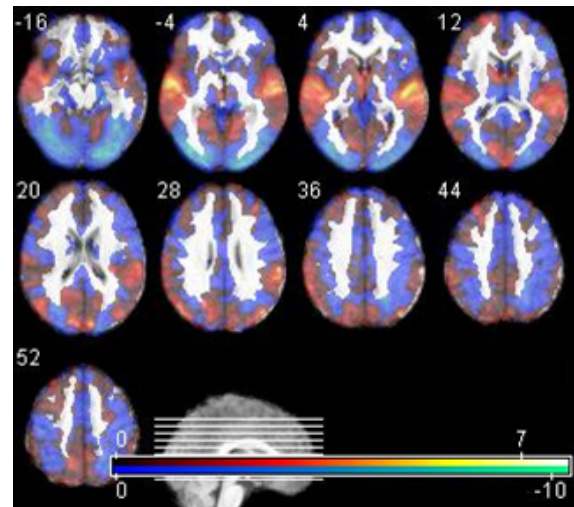


Fig. 24b SPM-Subtraktionsanalyse

Fig. 24: Gegenüberstellung der NT- und SPM- Gruppensubtraktionsanalysen (auditorische – visuelle Bedingung). Fig. 24a: t-Parameterbild der NT-Subtraktionsanalyse für $r = 0.65$. Fig. 24b: t-Parameterbild der entsprechenden SPM-Subtraktionsanalyse.

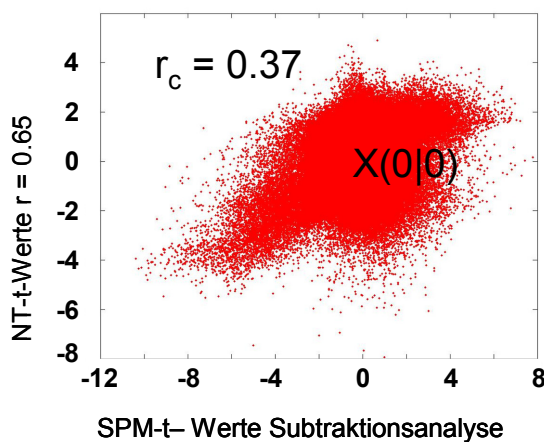


Fig. 25a

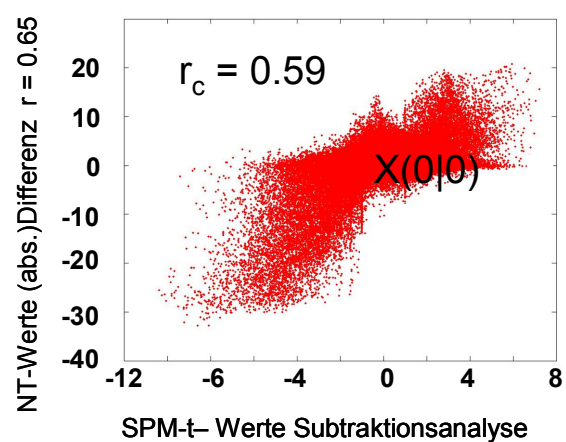


Fig. 25b

Fig. 25: Gegenüberstellung der NT- und SPM- Subtraktionsanalysen im Scatterplot. Fig. 25a: Scatterplot zum Vergleich der SPM-t- Werte der Subtraktionsanalyse (auditorische – visuelle Bedingung) mit den t-Werten der entsprechenden NT-Subtraktionsanalyse für $r = 0.65$. Fig. 25b zeigt eine entsprechende Darstellung für die absoluten Differenzen der relativen NT-Werte. X: Nullpunkt des Koordinatensystems.

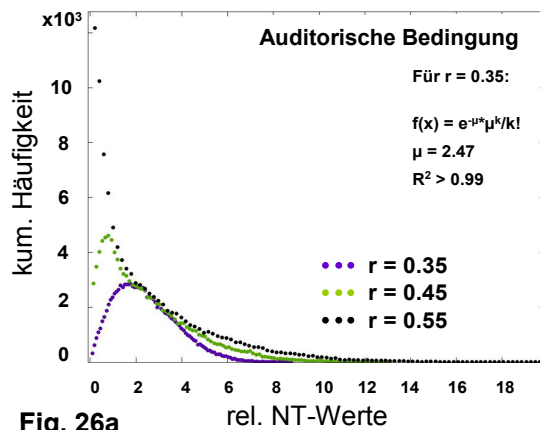


Fig. 26a

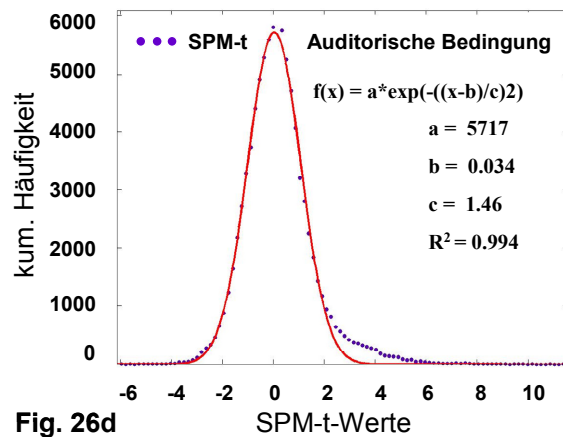


Fig. 26d

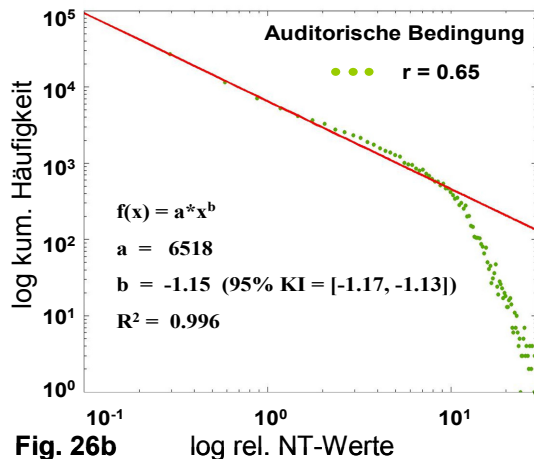


Fig. 26b

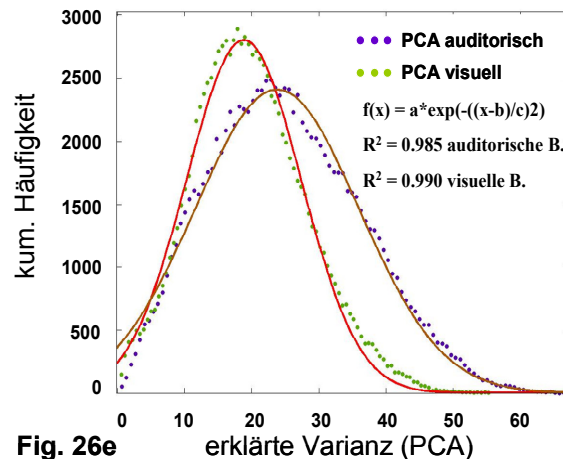


Fig. 26e

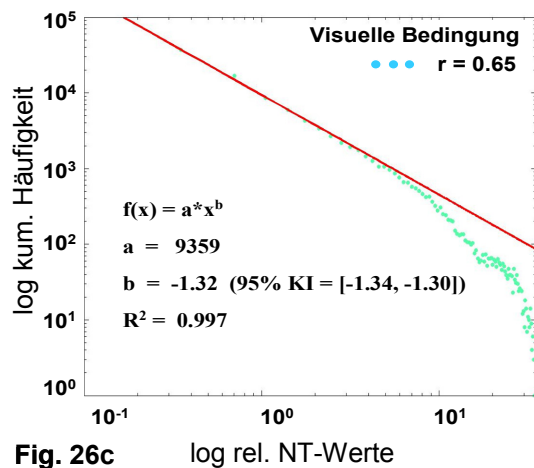


Fig. 26c

Fig. 26d: Kumulativverteilung der SPM-t-Werte in der auditorischen Bedingung. Die Verteilung lässt sich gut durch eine Gaußverteilung approximieren (rote Kurve).

Fig. 26e: Kumulativverteilung der PCA-Gruppenanalyse (erste Komponente) für die auditorische und visuelle Versuchsbedingung. Beide Verteilungen lassen sich ebenfalls gut durch eine Gaußverteilung approximieren (jeweils rote Kurve).

Fig. 26: Häufigkeitsverteilung von NT-, SPM- und PCA-Parametern der Gruppenanalyse. Berücksichtigt wurden jeweils nur die Werte der Grauen Substanz. **Fig. 26a:** Darstellung der kumulativen Verteilung von NT-Werten in der auditorischen Bedingung für 3 verschiedene Thresholds r . **Fig. 26b und c:** Gegenüberstellung der NT-Kumulativverteilung für die auditorische (Fig. 26b) und visuelle Versuchsbedingung (Fig. 26c) in doppeltlogarithmischer Darstellung jeweils für $r = 0,65$. Die Ergebnisse des Fits nach der Funktionsgleichung $f(x) = a \cdot x^b$ sind als rote Gerade abgebildet (KI = 95% Konfidenzintervall für den Exponenten b).

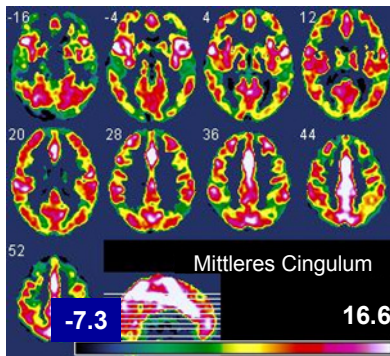


Fig. 27a Seed-Voxel-Analyse aud

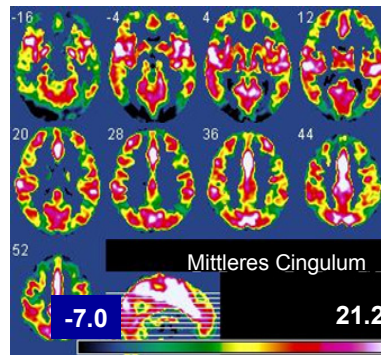


Fig. 27b Seed-Voxel-Analyse vis

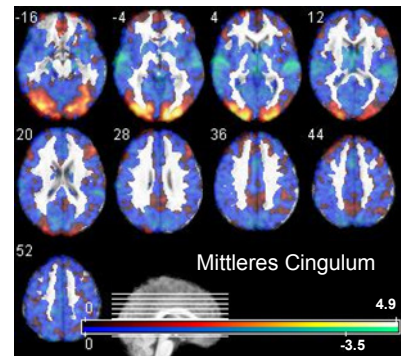


Fig. 27c Seed-Voxel-Differenzanalyse

Fig. 27: Seed-Voxel-Analyse des mittleren Cingulums. Darstellung der z-Parameterbilder der Seed-Voxel-Analyse für die auditorische Versuchsbedingung in Fig. 27a, für die visuelle Bedingung in Fig. 27b. Fig. 27c: Differenzanalyse für den Kontrast auditorisch – visuell.

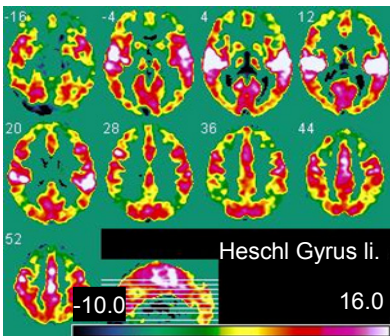


Fig. 28a Seed-Voxel-Analyse aud

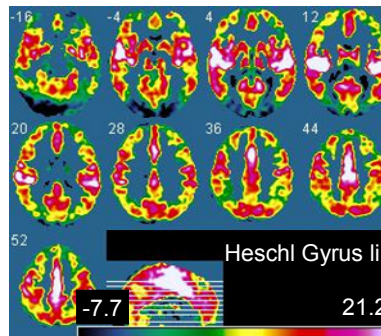


Fig. 28b Seed-Voxel-Analyse vis

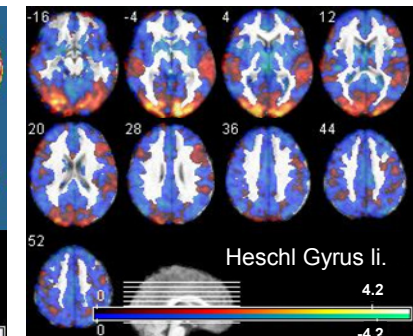


Fig. 28c Seed-Voxel-Subtraktionsanalyse

Fig. 28: Seed-Voxel-Analyse eines Voxels aus dem linken auditorischen Kortex. Darstellung der z-Parameterbilder der Seed-Voxel-Analyse für die auditorische Versuchsbedingung in Fig. 28a, für die visuelle Bedingung in Fig. 28b. Fig. 28c: Differenzanalyse für den Kontrast auditorisch – visuell.

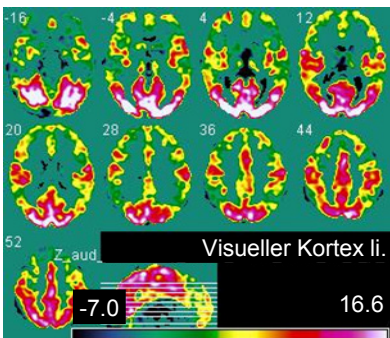


Fig. 29a Seed-Voxel-Analyse aud

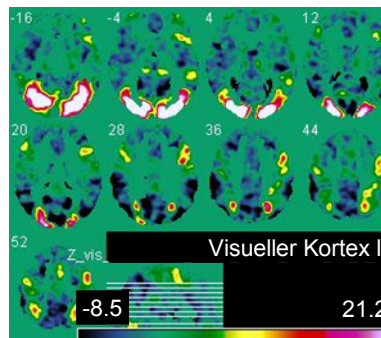


Fig. 29b Seed-Voxel-Analyse vis

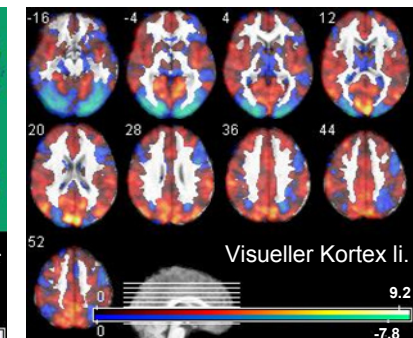


Fig. 29c Seed-Voxel-Subtraktionsanalyse

Fig. 29: Seed-Voxel-Analyse eines Voxels aus dem linken visuellen Kortex. Die Reihenfolge der Abbildungen entspricht derjenigen aus Fig. 28.

IX.2. Tabellen

Tabelle 1: Gegenüberstellung von NT- und SPM-t-Werten ausgewählter Regionen für Proband 5

Region	MNI	aud 0.35 abs.	rel. NT	vis 0.35 abs.	rel. NT	aud 0.65 abs.	rel. NT	vis 0.65 abs.	rel. NT	spm-t aud	spm-t vis
Cuneus	-2,-80,32	104265	3,899	87481	3,9	1962	5,575	2238	7,125	2,7124	-0,091
Precuneus	0,-66,52	104269	3,899	97994	4,369	3660	10,4	1677	5,339	5,8406	-1,8201
posteriores Cingulum	-2,-46,18	78155	2,922	53930	2,404	535	1,52	265	0,844	2,9382	-2,7255
mittleres Cingulum	-2,12,40	89934	3,363	79557	3,547	969	2,754	613	1,952	0,5313	-2,7377
anteriores Cingulum	0,58,8	111605	4,173	81200	3,62	7087	20,139	1234	3,929	6,2118	-2,0812
Mediosuperiorer Kortex (BA10)	0,60,10	98225	3,673	67762	3,021	3666	10,417	416	1,324	6,4047	-1,0599
Area striata	-2,-90,-2	67619	2,529	46449	2,071	302	0,858	150	0,478	3,4232	3,0391
Heschl Gyrus li.	-44,-26,12	98778	3,694	94898	4,231	3083	8,761	1210	3,852	8,0187	-1,4835
Gyrus temporalis superior li.	-66,-18,12	98166	3,671	123719	5,516	9389	26,68	7474	23,795	12,6473	-2,1667
temporaler Pol li.	-56,12,-6	85946	3,214	79314	3,536	746	2,12	1529	4,868	4,0982	-1,6766
Gyrus temporalis medialis li.	-66,-32,-2	102763	3,843	93851	4,184	10258	29,149	1509	4,804	14,5437	0,469
hintere Insula li.	-36,-22,2	10444	0,391	11731	0,523	65	0,185	89	0,283	3,0308	-1,4517
vordere Insula li.	-38,18,-4	66898	2,502	69405	3,094	175	0,497	212	0,675	4,1151	2,0056
visueller Kortex (BA18/19) li.	-32,-92,0	2360	0,088	13793	0,615	45	0,128	4326	13,773	1,6601	17,6365
Gyrus lingualis li.	-12,-52,4	68319	2,555	66941	2,984	106	0,301	102	0,325	4,0865	-0,4238
Gyrus frontalis inferior (BA45/48) li.	-54,20,28	99456	3,719	93392	4,164	1765	5,015	1570	4,998	6,781	2,0176
Gyrus frontalis medialis/superior (BA 9) li.	-28,40,46	51216	1,915	24104	1,075	211	0,6	98	0,312	1,6629	-2,326
Gyrus frontalis medialis (BA 46) li.	-48,48,2	42048	1,572	78049	3,48	189	0,537	618	1,968	-1,468	-2,3535
Gyrus temporalis inferior posterior (BA 37) li.	-54,-68,4	54070	2,022	70023	3,122	153	0,435	118	0,376	-0,5526	0,8919
c. geniculatum mediale li.	-14,-30,-8	47914	1,792	10889	0,485	127	0,361	82	0,261	4,0108	1,2099
c. geniculatum laterale li.	-20,-30,-8	14704	0,55	11646	0,519	61	0,173	62	0,197	2,2396	-1,6746
mediodorsaler Thalamus li.	-10,-16,6	64043	2,395	102937	4,589	157	0,446	1461	4,651	2,1848	-1,0151
G. parietalis sup./G. postcentralis (BA 40/7/4) li.	-30,-46,70	20168	0,754	30817	1,374	98	0,278	100	0,318	0,9933	-2,5328
Lobus parietalis superior li.	-32,-62,60	99260	3,712	104132	4,642	2034	5,78	3182	10,13	6,3701	2,6363
Lobus parietalis inferior (BA40) li.	-40,-54,54	65037	2,432	87956	3,921	617	1,753	2029	6,46	2,7863	0,3799
Amygdala/Hippocampus li.	-22,4,-16	55237	2,065	46619	2,078	161	0,458	154	0,49	0,4669	-3,3423
Gyrus parahippocampalis li.	-22,-22,-18	25879	0,968	15321	0,683	122	0,347	125	0,398	0,5612	-2,0775
Heschl gyrus re.	40,-30,12	55130	2,061	61558	2,744	2656	7,547	292	0,93	9,7942	0,3328
Gyrus temporalis superior re.	60,-20,12	56067	2,097	42672	1,902	4371	12,421	99	0,315	13,6429	0,4419
temporaler Pol re.	48,20,-8	98865	3,697	91355	4,073	2703	7,681	959	3,053	7,0645	3,0573
Gyrus temporalis medialis re.	64,-38,-2	86795	3,246	84012	3,745	8656	24,597	1176	3,744	21,8355	1,8025
hintere Insula re.	34,-22,4	66537	2,488	70224	3,131	92	0,261	107	0,341	3,6662	-1,9675
vordere Insula re.	32,18,4	46673	1,745	63206	2,818	121	0,344	177	0,564	3,0561	-1,1594
visueller Kortex (BA18/19) re.	32,-96,-4	41898	1,567	14740	0,657	116	0,33	5137	16,355	3,942	22,2256
Gyrus lingualis re.	10,-56,4	91650	3,427	92874	4,141	349	0,992	360	1,146	4,2344	-0,514
Gyrus frontalis inferior (BA45/48) re.	50,24,28	65664	2,455	63141	2,815	4001	11,369	831	2,646	11,8232	6,5253
Gyrus frontalis medialis/superior (BA 9) re.	28,46,38	7888	0,295	2584	0,115	68	0,193	56	0,178	1,2895	-2,0457
Gyrus frontalis medialis (BA46) re.	44,48,4	34224	1,28	40136	1,789	101	0,287	127	0,404	-0,9655	-0,2472
Gyrus temporalis inferior posterior (BA 37) re.	56,-66,4	41170	1,539	66487	2,964	123	0,35	179	0,57	-1,057	-0,6114
c. geniculatum mediale re.	12,-28,-8	69831	2,611	32533	1,45	208	0,591	167	0,532	4,677	2,2643
c. geniculatum laterale re.	20,-30,-8	24838	0,929	11911	0,531	62	0,176	81	0,258	2,3126	-0,4773
mediodorsaler Thalamus re.	8,-16,6	76326	2,854	103516	4,615	117	0,332	465	1,48	4,2509	0,0684
G. parietalis sup./G. postcentralis (BA 40/7/4) re.	38,-44,64	3109	0,116	1987	0,089	57	0,162	45	0,143	3,4278	-2,3906
G. occipitalis sup./G. parietalis sup. (BA197) re.	24,-80,40	91112	3,407	94792	4,226	402	1,142	728	2,318	5,0182	1,3403
Lobus parietalis superior re.	30,-64,54	46176	1,727	70856	3,159	173	0,492	482	1,535	-0,2717	-1,5945
Amygdala/Hippocampus re.	20,4,-16	62779	2,348	32265	1,438	163	0,463	69	0,22	4,4112	-2,717
Gyrus parahippocampalis re.	20,-20,-20	23054	0,862	16106	0,718	404	1,148	128	0,408	1,2812	-1,0319
anterior Thalamus/ Caput Ncl. caudati li.	-10,0,10	98686	3,69	104854	4,675	1407	3,998	2676	8,52	5,4451	-1,0026
anterior Thalamus/ Caput Ncl. caudati re.	8,-2,10	104481	3,907	88400	3,941	1537	4,368	1588	5,056	3,5884	-3,2639

Tabelle 2: Gegenüberstellung von NT- und SPM-t-Werten ausgewählter Regionen in der Gruppenanalyse

	Region	MNI	aud 0.35	std	vis 0.35	std	aud 0.65	std	vis 0.65	std	spm-t aud	spm-t vis
1	Cuneus	-2,-80,32	7,05	2,899	13,94	8,743	7,872	3,163	13,815	10,456	-0,4136	-0,8125
2	Precuneus	0,-66,52	7,359	6,619	11,052	6,1	7,027	3,056	9,531	7,012	-1,6339	-1,6045
3	posteriores Cingulum	-2,-46,18	6,26	3,516	6,854	6,25	6,145	2,498	7,35	6,333	-1,5538	-1,023
4	mittleres Cingulum	-2,12,40	6,573	2,382	8,59	5,84	7,553	1,564	9,518	10,503	-1,472	-0,3611
5	anteriores Cingulum	0,58,8	4,855	1,787	8,299	12,85	4,905	2,558	3,89	2,755	-1,3488	-1,0198
6	Mediosuperiärer Kortex (BA10)	0,60,10	4,853	1,405	6,021	6,603	5,091	2,339	3,441	2,518	-1,7023	-0,8845
7	Area striata	-2,-90,-2	5,293	2,097	9,222	9,622	5,665	2,816	4,169	5,424	0,522	0,94
8	Heschl Gyrus li.	-44,-26,12	3,063	1,976	1,495	1,496	3,305	1,951	1,543	1,706	3,5804	-0,3025
9	Gyrus temporalis superior li.	-66,-18,12	6,02	3,349	10,749	8,503	5,664	1,794	3,857	5,199	2,3985	-0,3633
10	temporaler Pol li.	-56,12,-6	7,289	7,848	28,602	21,92	8,593	6,5	15,231	16,129	0,9019	-0,2817
11	Gyrus temporalis medialis li.	-66,-32,-2	7,689	8,218	6,873	3,819	7,11	2,516	7,189	6,069	2,3458	0,2361
12	hintere Insula li.	-36,-22,2	6,027	5,155	8,595	19,624	3,309	3,036	1,769	3,106	2,425	-0,812
13	vordere Insula li.	-38,18,-4	5,086	3,323	2,617	3,785	2,613	2,274	0,901	0,63	0,3581	0,127
14	visueller Kortex (BA18/19) li.	-32,-92,0	3,376	1,508	1,909	2,602	3,306	1,882	1,251	0,772	-0,0319	6,7187
15	Gyrus lingualis li.	-12,-52,4	2,348	1,815	3,771	5,716	4,682	4,288	31,603	23,347	-0,2321	-1,0583
16	Gyrus frontalis inferior (BA45/48) li.	-54,20,28	5,318	1,689	9,436	9,746	6,635	3,144	5,396	6,436	0,9479	1,2338
17	Gyrus frontalis medialis/superior (BA9) li.	-28,40,46	5,162	2,042	5,085	2,622	5,573	2,936	4,036	3,078	-1,2655	-1,6572
18	Gyrus frontalis medialis (BA46) li.	-48,48,2	4,84	1,405	5,083	5,279	5,387	3,102	4,181	5,212	-0,4813	-0,5861
19	Gyrus temporalis inferior posterior (BA37) li.	-54,-68,4	3,833	1,614	2,861	2,466	5,174	2,458	3,009	3,137	-0,9	0,2277
20	c. geniculatum mediale li.	-14,-30,-8	5,244	5,126	4,54	5,921	5,493	6,527	2,395	3,07	1,0452	1,2726
21	c. geniculatum laterale li.	-20,-30,-8	3,152	1,208	2,564	2,823	3,424	2,303	1,845	2,076	0,5228	2,4902
22	mediodorsaler Thalamus li.	-10,-16,6	1,187	0,826	0,39	0,49	1,619	1,565	0,694	0,514	-0,2993	0,3173
23	G. parietalis sup./G. postcentralis (BA40/7/4) li.	-30,-46,70	3,671	1,695	1,149	0,818	5,413	2,292	1,963	2,953	-0,6293	0,112
24	Lobus parietalis superior li.	-32,-62,60	5,888	6,861	5,982	6,786	6,525	8,004	7,248	10,996	-0,4014	0,8505
25	Lobus parietalis inferior (BA40) li.	-40,-54,54	5,43	1,258	8,404	4,728	6,318	1,676	11,292	9,327	-0,2577	1,738
26	Amygdala/Hippocampus li.	-22,4,-16	4,427	1,398	4,097	3,557	6,619	2,506	6,19	3,817	-0,3851	0,0575
27	Gyrus parahippocampalis li.	-22,-22,-18	3,175	1,391	1,324	1,985	4,68	1,463	1,182	1,04	-0,9993	1,3555
28	Heschl gyrus re.	40,-30,12	2,011	1,021	1,303	1,447	3,87	2,404	1,613	1,339	3,7764	-0,0336
29	Gyrus temporalis superior re.	60,-20,12	5,443	4,462	10,113	10,856	4,091	1,998	2,649	2,537	3,6242	-0,097
30	temporaler Pol re.	48,20,-8	6,777	6,322	15,635	11,377	5,966	3,048	2,509	2,153	1,1722	1,2618
31	Gyrus temporalis medialis re.	64,-38,-2	9,204	8,542	12,148	6,367	8,27	2,536	7,635	8,964	3,1038	0,8169
32	hintere Insula re.	34,-22,4	6,268	7,901	15,212	20,111	3,562	2,165	2,533	3,148	2,8595	-0,4149
33	vordere Insula re.	32,18,4	5,044	1,003	2,778	1,915	4,352	1,809	1,247	1,196	0,7275	-0,1001
34	visueller Kortex (BA18/19) re.	32,-96,-4	4,249	2,787	0,919	0,83	4,223	1,663	0,966	0,527	0,5894	9,0095
35	Gyrus lingualis re.	10,-56,4	3,455	1,321	4,429	5,477	4,553	4,522	33,025	21,329	-0,7278	-1,0311
36	Gyrus frontalis inferior (BA45/48) re.	50,24,28	5,407	1,919	13,403	12,794	7,673	3,25	6,205	7,065	0,3645	1,9309
37	Gyrus frontalis medialis/superior (BA9) re.	28,46,38	3,823	1,082	5,097	7,255	4,809	2,749	3,258	3,198	-2,282	-2,4342
38	Gyrus frontalis medialis (BA46) re.	44,48,4	5,211	4,221	3,586	2,789	6,505	4,716	5,438	6,166	0,0181	0,7614
39	Gyrus temporalis inferior posterior (BA37) re.	56,-66,4	2,81	1,273	1,101	1,234	3,386	1,303	2,222	2,95	-0,6235	-0,7353
40	c. geniculatum mediale re.	12,-28,-8	4,161	1,307	5,768	6,2	6,206	4,314	1,485	1,196	0,1451	1,676
41	c. geniculatum laterale re.	20,-30,-8	2,706	1,901	2,168	2,617	3,503	2,66	1,064	0,838	-0,3145	3,4463
42	mediodorsaler Thalamus re.	8,-16,6	1,672	1,111	0,372	0,424	1,931	1,499	0,525	0,301	0,1728	0,3929
43	G. parietalis sup./G. postcentralis (BA40/7/4) re.	38,-44,64	4,1	2,04	1,391	0,971	6,133	3,556	1,224	0,892	0,1272	1,1413
44	G. occipitalis sup./G. parietalis sup. (BA19/7) re.	24,-80,40	5,84	4,318	9,851	9,408	7,55	6,622	8,391	11,614	0,9373	1,2265
45	Lobus parietalis superior re.	30,-64,54	4,41	2,049	6,359	8,549	7,691	4,788	7,487	10,214	-0,4358	2,1386
46	Amygdala/Hippocampus re.	20,4,-16	4,258	1,484	4,089	4,688	6,053	3,047	3,833	3,11	-0,1872	-0,4504
47	Gyrus parahippocampalis re.	20,-20,-20	3,248	1,339	0,933	1,128	4,723	1,671	0,944	1,025	-0,9266	1,3719
48	anterior Thalamus/ Caput Ncl. caudati li.	-10,0,10	1,919	1,15	0,793	0,871	3,922	2,447	1,076	0,594	0,6949	-1,4913
49	anterior Thalamus/ Caput Ncl. caudati re.	8,-2,10	3,844	2,822	2,097	2,936	5,811	2,935	3,81	5,45	0,0216	-1,9085

IX.3. Akademischer Lebenslauf

1980-1984:	Besuch der Selzerbach-Grundschule in Karben
1984-1993:	Besuch des St. Lioba-Gymnasiums in Bad Nauheim, Abitur
1994-1995:	Physikstudium an der Universität Marburg
1995-2000:	Studium der Medizin an der Universität Frankfurt am Main, 2. Staatsexamen
2000-2001:	Masterstudiengang Neuroscience an der UBC, Vancouver, Canada
2001-2002:	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Köln, 3. Staatsexamen
2002-2004:	Physikstudium an der Universität zu Köln, Diplom
seit 2005:	Promotionsarbeit am Institut für Nuklearmedizin der Universität Düsseldorf
2006:	Assistenzarzt für Neurologie an der Universitätsklinik Köln
seit 2007:	Assistenzarzt für Neurologie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main

IX.4. Publikationen

Aus dieser Arbeit hervorgegangene Publikationen und Konferenzbeiträge

Beu, M., Baudrexel, S., Hautzel, H., Antke, C., Mueller, H.W., 2009. Neural traffic as voxel-based measure of cerebral functional connectivity in fMRI. J Neurosci Methods. 30; 176(2): 263-9.

Baudrexel, S., Beu, M., Mueller, H.W., 2006. Neural traffic: A Correlation-based Approach for Detection of Networks in fMRI. Twelfth Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Valencia, 2006. Posterbeitrag.

Beu, M., Baudrexel, S., Mueller, H.W. The Influence of Proportional Global Scaling on Functional Connectivity. Twelfth Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Valencia, 2006. Posterbeitrag.

Mueller, H.W., Baudrexel, S., Antke C., Hautzel, H., Beu, M., The Neural Traffic Concept for Detecting Thalamocortical Networks in fMRI. Twelfth Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Valencia, 2006. Posterbeitrag.

Anderweitige Publikationen

Hilker, R., Voges, J., Weber, T., Kracht, L.W., Roggendorf, J., Baudrexel, S., Hoevels, M., Sturm, V., Heiss, W.D., 2008. STN-DBS activates the target area in Parkinson disease: an FDG-PET study. Neurology. 71, 708-13.

Baudrexel, S., Graf, R., Knoess, C., Vollmar, S., Wienhard, K., 2004. Derivation of the input function from dynamic PET images with the HRRT. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 2004. 6: 3890 – 3892.

Zettinig, G., Baudrexel, S., Leitha, T., 2002. Introduction of helical computed tomography affects patient selection for V/Q lung scan. Nuklearmedizin. 41, 91-4.