Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

# Entwicklung eines Permutationsverfahren zur statistischen Absicherung lokalisierter Konditionenunterschiede individueller magnetenzephalographischer Daten

vorgelegt von Holger Krause aus Haan (Rhld.)

Düsseldorf, Februar 2010

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler Koreferentin: Univ.-Prof. Dr. Christine R. Rose Koreferent: Prof. Dr. Joachim Groß

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 2010

# Vorwort

Das komplexeste bekannte informationsverarbeitende System, das dem menschlichen Verstand zugänglich ist, ist das menschliche Gehirn. Zusammen mit dem restlichen Nervensystem ist es Untersuchungsgegenstand der Neurowissenschaften, zu denen Disziplinen von der Biologie über die Kybernetik, Informatik und Neurologie bis zur Philosophie, Physik und Psychologie ein breites Spektrum an Methoden beitragen.

Die Motivation zur Hirnforschung rührt auch von der zentralen Bedeutung dieses Organs für Identität des Menschen her. Bei der wissenschaftlichen Untersuchung des menschlichen Nervensystems stehen daher oft auch medizinische Fragestellungen im Hintergrund, vielleicht mit der Absicht diagnostische Möglichkeiten zu erweitern, oder einhergehend mit einem besseren Verständnis von Störungen und Erkrankungen, neue therapeutische Verfahren zu entwickeln.

Ebenso können neue Erkenntnisse hinsichtlich der Prinzipien der Informationsverarbeitung in natürlichen Systemen Impulse für die Weiterentwicklung entsprechender technischer Verfahren der Informationsverarbeitung geben. Diesen Ansatz verfolgt besonders die Disziplin der Neurobionik. Hierzu ist eine Übertragung der Lösungsansätze der Natur in die technische Domäne erforderlich, die beispielsweise bei der Nutzbarmachung im Bereich der Künstlichen Intelligenz oder der Neuroprothetik erfolgen kann.

Um ein vertieftes Verständnis des Nervensystems zu erlangen, steht heutzutage eine Vielfalt neurowissenschaftlicher Methoden zur Verfügung. Mit diesen ist ein Zugang zu natürlichen informationsverarbeitenden Systemen auf ganz unterschiedlichen Organisationsebenen möglich. Man denke dabei an elektrophysiologische Ableitungen von einzelnen Zellen, biochemische oder genetische Untersuchungen der an der Informationsübertragung in Neuronen beteiligten Strukturen oder an wahrnehmungs- und verhaltensbasierte psychophysikalische Untersuchungen. Neben den peripheren sensorischen und motorischen Systeme sind dabei die Vorgänge im zentralen Nervensystem und seine Interaktionen mit der Peripherie von besonderem Interesse.

An der Erfüllung unterschiedlicher Funktionen des Gehirns wirken spezialisierte Areale in spezifischer Zusammensetzung mit. Es ist bekannt, dass im menschlichen Gehirn solche spezialisierten Areale stark vernetzt sind – die große Anzahl der anatomischen Verbindungen ist eines der auffallendsten strukturellen Merkmale des Gehirns. Wenngleich die funktionelle Bedeutung der anatomischen Verbindungen sogar für die grundlegendste Informationsverarbeitung offensichtlich ist, beginnen wir gerade erst, die Mechanismen und Regeln zu verstehen, die die Kommunikation zwischen den Arealen bestimmen. Techniken wie funktionelle Kernspintomographie, Elektroenzephalographie und Magnetenzephalographie sind besonders geeignet, die Aktivität makroskopischer Neuronenpopulationen zu messen. Zum einen, weil es mit ihnen prinzipiell möglich ist, Aktivität im gesamten Gehirn zu erfassen, und zum anderen, da sie auf Grund ihrer nicht-invasiven Natur auch bei gesunden Menschen angewendet werden können. Zur Identifizierung der an Leistungen des Gehirns beteiligten Areale und der Charakterisierung ihres Zusammenwirkens, also der systemischen Untersuchung des Gehirns, bieten sich die genannten Verfahren somit besonders an. Um aus der gemessenen neuronalen Aktivität auf ihre Bedeutung für ein bestimmtes Verhalten oder auch für Bewusstseinsprozesse schließen zu können, bedarf es spezieller Analyseverfahren. Mit dieser Arbeit möchte ich entsprechende bestehende Verfahren um die Möglichkeit einer statistischen Absicherung erweitern, und damit einen Beitrag zur Weiterentwicklung des methodischen Spektrums leisten.

Die Möglichkeit, mich im interdisziplinären Umfeld des Düsseldorfer Labor für Magnetenzephalographie mit solchen Verfahren zu beschäftigen, haben mir Prof. Dr. Alfons Schnitzler als Leiter der Arbeitsgruppe und Prof. Dr. Joachim Groß als mein Betreuer geboten. Joachim Groß und mein ehemaliger Kollege Stefan Ostrowski haben mich in die Verfahren zur Analyse magnetenzephalographischer Daten eingeführt. Zusammen haben Stefan und ich eine gemeinsame Plattform zur Datenanalyse in unseren jeweiligen Projekten entwickelt. Meine Kollegen Dr. Markus Butz, Dr. Joachim Lange und Dr. Bettina Pollok haben Entwürfe meiner Arbeit gelesen. Ihre konstruktiven Anmerkungen habe ich zahlreich in die vorliegende Arbeit einfließen lassen. Allen Genannten danke ich herzlich für ihre Unterstützung.

Ferner danke ich Prof. Dr. Christine R. Rose für die Übernahme des Koreferats, Prof. Dr. Wolfgang J. Daunicht für seine inhaltlichen und strategischen Anmerkungen zu meinem Promotionsprojekt, Prof. Dr. Klaus Lunau, Prof. Dr. Bettina M. Pause, Prof. Dr. Helmut Prior und Prof. Dr. Ing. Gerhard Steger für ihre Beteiligung an meiner Doktorprüfung, und ganz besonders Frau Angelika Simons für ihr stets hilfsbereites und freundliches Wirken im Promotionsbüro des Dekanats.

Abschließend möchte ich auch meinen Eltern danken. Sie haben mir im Laufe meines Lebens viele Möglichkeiten eröffnet, so dass ich meinen ganz eigenen Weg finden und gehen konnte. Meine Frau Sandra hat mich auf diesem Weg lange Zeit mit Geduld und Rücksichtnahme begleitet. Auch auf schwierigen Abschnitten konnte ich mir ihrer Unterstützung stets sicher sein. Hierfür bin ich ihr in ganz besonderem Maße dankbar.

"If the human brain were so simple that we could understand it, we would be so simple that we couldn't." (Emerson M. Pugh)

# Inhaltsverzeichnis

Ał	okürz	ungen		x
Sy	mbol	е		xi
Ζι	ısamr	nenfass	sung	1
Ał	ostrac	t		3
1	Einle	eitung		5
	1.1	Magne	etenzephalographie	6
		1.1.1	Genese neuronaler elektromagnetischer Aktivität	6
		1.1.2	Entwicklung der technologischen Grundlagen	7
		1.1.3	Abgrenzungsmerkmale von Analyseverfahren	9
	1.2	Identif	fikation von Arealen anhand oszillatorischer Aktivität	11
		1.2.1	Frequenzanalyse von magnetenzephalographischen Daten	12
		1.2.2	Lokalisierung der Quellen neuromagnetischer Aktivität mittels DICS	12
		1.2.3	Identifikation funktioneller Netzwerke	13
		1.2.4	Beschränkungen und Erweiterungen der Analyseverfahren	14
	1.3	Bildge	bende Verfahren und statistische Tests	15
		1.3.1	Problem der multiplen Vergleiche	15
		1.3.2	Parametrische Tests	16
		1.3.3	Parameterfreie Permutationsverfahren	17
		1.3.4	Permutationstests für bildgebende Verfahren	17
	1.4	Grund	züge des Relabeling-Permutationsverfahren	19
		1.4.1	Grundlagen des Relabeling	19
		1.4.2	Beispielhafte Anwendung des Relabeling	22
	1.5	Sponta	anaktivität des Gehirns und ihre Veränderlichkeit	26
		1.5.1	Effekt der $\alpha$ -Blockade	26
	1.0	1.5.2	Stand der Forschung	27
	1.6	Zielset	zung	29
2	Met	hoden	und Material	31
	2.1	Auswe	rtung von magnetenzephalographischen Daten	31
		2.1.1	Vorverarbeitung	31
		2.1.2	Frequenzanalyse	32
		2.1.3	Artefaktbereinigung	34
		2.1.4	Topographische Darstellung von Sensordaten	35
		2.1.5	Koregistrierung von MEG-Sensordaten und anatomischen Bildern	35

# Inhaltsverzeichnis

		2.1.6 Lokalisierung in der Frequenzdomäne mittels DICS	36
		2.1.7 Darstellung tomographischer Daten	38
		2.1.8 Implementierung	40
	2.2	Simulation von magnetenzephalographischen Daten	41
		2.2.1 Quellen	42
		2.2.2 Simulation der Sensorsignale	44
		2.2.3 Effekt der $\alpha$ -Blockade	44
	2.3	Software	46
		2.3.1 Matlab	46
		2.3.2 Neuromag-Programmpaket MCE	47
		2.3.3 FiffAccess	47
		2.3.4 SPM	48
		2.3.5 AFNI	48
	2.4	Relabeling	48
		2.4.1 Konventionen	49
		2.4.2 Kontrolle des Fehlers erster Art durch Maximum-Statistik	49
		2.4.3 Details der Implementierung	53
	2.5	Ruheableitungen bei geschlossenen und geöffneten Augen	54
3	Anp	assung und Implementierung des Relabeling-Verfahren	56
	3.1	Vorverarbeitung und Frequenztransformation	57
	3.2	Vergleich einer Frequenzkomponente eines einzelnen Kanals	58
	3.3	Vergleich des Leistungsspektrums eines Kanals	61
	3.4	Vergleich über mehrere Kanäle	63
		3.4.1 Eine Frequenzkomponente bei mehreren Kanälen	63
		3.4.2 Räumlich einheitliche Sensitivität des Tests durch Normierung	65
		3.4.3 Vergleich von Leistungsspektren bei mehreren Kanälen	67
	3.5	Lokalisierte Vergleiche	70
	3.6	Implementierung und Hinweise zur Anwendung	72
		3.6.1 Implementierung	72
		3.6.2 Hinweise für die Anwendung	73
	3.7	Zusammenfassung	74
4	Anw	vendung des Relabeling auf den Effekt der $lpha$ -Blockade	76
	4.1	Darstellung der Einzelkonditionen	76
	4.2	Individuelle Frequenzbereiche der $\alpha$ -Blockade $\ldots$	78
	4.3	Lokalisierung der Generatoren der $\alpha$ -Aktivität	82
		4.3.1 Lokalisierung der Einzelkonditionen bei individuellen Frequenzen .	84
		4.3.2 Statistische Testung der Konditionenunterschiede	84
	4.4	Zusammenfassung	85
5	Disk	kussion	89
	5.1	Methode	89
	5.2	Anwendungsbeispiel	94
		5.2.1 Probanden mit $\alpha$ -Blockade	95

# Inhaltsverzeichnis

	5.2.2 Probanden ohne typische $\alpha$ -Aktivität							
	5.3 Zusammenfassung							
	5.4 Ausblick	99						
Α	Glossar	101						
В	Anordnung der MEG-Sensoren							
С	Spektren der übrigen Probanden							

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Überblick MEG-Gerät mit Sensoren und Proband	8
1.2	Grundschema des Erstellens der Permutationsverteilung	23
1.3	Histogramm der Permutationsverteilung F	24
1.4	Permutationsverteilung und kritischer Wert abhängig von Permutationszahl	25
2.1	Farbkodierung funktioneller Werte in tomographischen Abbildungen $\ldots$	39
2.2	Lage der simulierten Quellen im Magnetresonanztomogramm	43
2.3	Leistungsspektren der simulierten MEG-Sensoren im $\alpha$ -Band $\ldots$	45
2.4	Permutationsschema für mehrere Kanäle mit Maximum-Statistik	50
2.5	Permutationsschema für das Spektrum eines Kanals	52
3.1	Vergleich der 10 Hz-Frequenzkomponente ausgewählter MEG-Sensoren	59
3.2	Permutationsverteilung ausgewählter MEG-Sensoren	60
3.3	Leistungsspektren und ihre Differenzen bei einem einzelnen Kanal $\ \ldots$ .	62
3.4	Vergleich der 10 Hz-Frequenzkomponente aller MEG-Sensoren	64
3.5	Kanalspezifische Sensitivität durch unterschiedliche Nullverteilungen	65
3.6	Vollständiges Permutationsschema für Spektren mehrerer Kanäle	68
3.7	Sensorplot der Differenz-Leistungsspektren mit signifikanten Unterschieden	69
3.8	Vergleich der lokalisierten simulierten Konditionen	71
4.1	Sensorplot mit deutlicher $\alpha$ -Blockade (Einzelkonditionen)	77
4.2	Sensor-Leistungsspektren von Probanden ohne nennenswerte $\alpha$ -Aktivität .	79
4.3	Sensorplot mit $\alpha$ -Blockade (statistischer Konditionenvergleich)	80
4.4	Differenz-Leistungsspektren zweier Probanden ohne typische $\alpha$ -Aktivität .	81
4.5	Lokalisierung der Einzelkonditionen bei Proband rj	83
4.6	Lokalisierte Konditionen unterschiede bei Proband $rj$	87
B.1	Schema der Sensoranordnung im Sensorplot	105
C.1	Sensorplots Einzelkonditionen und statistischer Vergleich bei Proband $gm$	107
C.2	Sensorplots Einzelkonditionen und statistischer Vergleich bei Proband $gt$ .	108
C.3	Sensorplots Einzelkonditionen und statistischer Vergleich bei Proband $he$	109
C.4	Sensorplots Einzelkonditionen und statistischer Vergleich bei Proband $jt$ . T	110
C.5	Sensorplots Einzelkonditionen und statistischer Vergleich bei Proband $uk$	111

# Tabellenverzeichnis

2.1	Koordinaten der simulierten Quellen	42
2.2	Parameter der simulierten Signale	44
2.3	Messzeiten und Abtastrate realer Daten	55
3.1	Parameter der Vorverarbeitung simulierter Daten	57
3.2	Statistische Kenngrößen ausgewählter Sensoren	60
3.3	Parameter für den voxelbasierten Konditionenvergleich (SIMZU!SIMAUF) .	70
4.1	Parameter der Vorverarbeitung realer Daten	77
4.2	Qualitative Charakterisierung der individuellen $\alpha$ -Blockade	78
4.3	Individuelle Frequenzbereiche signifikanter Unterschiede	80
4.4	Parameter für den voxelbasierten Konditionenvergleich (ZU!AUF)	82
4.5	Erforderliche Anzahl von Permutationen bei p-Normierung	84
4.6	Signifikanz der lokalen Maxima lokalisierter Leistungsunterschiede	86

# Abkürzungen

CSD	Cross Spectral Density								
DICS	Dynamic Imaging of Coherent Sources								
EEG	Elektroenzephalogramm, Elektroenzephalographie								
$\mathbf{FFT}$	Fast Fourier Transform (schnelle Fourier-Trans-								
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie								
LPA	linksseitiger präaurikulärer Punkt								
M1	primärer motorischer Kortex								
M1L	linksseitiger M1								
M1R	rechtsseitiger M1								
MCE	Minimum Current Estimate								
MEG	Magnetenzephalogramm, Magnetenzephalographie								
MNI	Montreal Neurological Institute								
MRT	Magnetresonanztomographie								
RPA	rechtsseitiger präaurikulärer Punkt								
S1M1	primärer sensomotorischer Kortex								
SPM	Statistical Parametric Mapping								
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device								
TSE	temporal spectral evolution								

# Symbole

- $A_R$  Rauschintensität
- $A_S$  Signalamplitude
- C Kohärenz
- F Wahrscheinlichkeitsverteilung
- K Umfang der Stichprobe bzw. Anzahl der FFT-Segmente
- L Anzahl der Datenpunkte in einem FFT-Segment
- M Anzahl der durchgeführten Permutationen
- P Leistung
- X(f) Fouriertransformierte von x(t)
- $X^*$  Konjugiert-Komplexe von X
- f Frequenz
- $f_s$  Abtastrate (engl.: Sampling Frequency)
- *i* Index des Kanals
- j Index der Permutation
- k Index der Messung bzw. des FFT-Segments
- *p* Wahrscheinlichkeit
- $r_l$  Radius zur Bestimmung lokaler Maxima
- t Index der Zeit
- $t_0$  Schätzwert der Permutation j = 0 (tatsächlicher Schätzwert)
- *u* kritischer Wert
- $v_a$  Kantenlänge anatomischer Voxel
- $v_f$  Kantenlänge funktioneller Voxel
- x(t) Zeitreihe
- $\mathcal{H}_0$  Nullhypothese
- $\mathcal{H}_A$  Alternativhypothese
- $\alpha$  Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler erster Art)
- $\alpha_r$  Regularisierungsparameter bei der Lösung des Inversen Problems
- $\sigma$  Standardabweichung
- $\sigma^2$  Varianz

# Zusammenfassung

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist ein bildgebendes Verfahren der modernen Hirnforschung. Sie bietet sich zur nicht-invasiven Untersuchung neuronaler Aktivität an. Da sie eine hohe zeitliche mit einer guten räumlichen Auflösung kombiniert, ist es möglich von den Signalen der MEG-Sensoren auf die Verteilung der Quellen oszillatorischer neuromagnetischer Aktivität im Gehirn zu schließen. Das Lokalisierungsverfahren Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS) ist speziell auf entsprechende Analysen in der Frequenzdomäne ausgelegt.

Die funktionelle Relevanz eines aufgabenspezifischen Zusammenwirkens anatomischer Hirnstrukturen in funktionellen Netzwerken wird üblicherweise durch experimentelle Konditionenvergleiche innerhalb eines Probandenkollektivs untersucht. Solch ein Vergleich setzt voraus, dass auf individueller Ebene die jeweils zu berücksichtigenden Hirnareale bestimmt werden. Bei der Anwendung von DICS erfolgt dies bislang üblicherweise ohne eine statistische Absicherung, da hierzu keine Methode verfügbar ist. Ziel dieser Arbeit ist es, ein entsprechendes statistisches Verfahren zu entwickeln.

Parametrische Testverfahren sind für die Analyse magnetenzephalographischer Daten nicht geeignet, da ihre Voraussetzungen von den Daten regelmäßig nicht erfüllt werden. Diese Arbeit untersucht daher, ob die statistische Absicherung von individuellen Quellen, die in der Frequenzdomäne Konditionenunterschiede aufweisen, durch die Anpassung eines als *Relabeling* bekannten nicht-parametrischen Tests erfolgen kann.

Die Grundidee des Relabeling wird im Abschnitt 1.4 dargelegt und besteht darin, eine auf den beobachteten Daten basierende empirische Wahrscheinlichkeitsverteilung zu erstellen. Solch eine Verteilung ergibt sich durch vielfach wiederholtes zufälliges Vertauschen der Werte zwischen den Konditionen und anschließender Berechnung des Unterschieds zwischen den jeweils neu zusammengesetzten Stichproben. Anhand dieser Verteilung wird die Auftretenswahrscheinlichkeit des tatsächlichen Konditionenunterschieds abgeschätzt und somit seine Signifikanz beurteilt.

Zwar werden die formalen Voraussetzungen des Relabeling von magnetenzephalographischen Daten ohne weiteres erfüllt. Es sind aber Anpassungen des Verfahrens an die Erfordernisse eines Konditionenvergleichs lokalisierter oszillatorischer neuromagnetischer Aktivität nötig, die in dieser Arbeit vorgenommen werden. Dazu gehört zunächst die

## Zusammenfassung

Anwendbarkeit des statistischen Tests auf eine Vielzahl von Sensoren bzw. Bildpunkten im Gehirn. Solche multiplen Vergleiche führen erwartungsgemäß zu falsch-positiven Ergebnissen, und machen eine Kontrolle des Fehlers erster Art erforderlich. Wie in Abschnitt 2.4.2 dargelegt, wird diese Kontrolle durch eine Erweiterung des Verfahrens um eine *Maximum-Statistik* erreicht. Zweitens weisen die Daten verschiedener MEG-Sensoren unterschiedliche Verteilungen auf. Daher ist eine räumlich einheitliche Sensitivität des Tests nicht ohne weiteres gegeben. Durch die Anwendung eines speziellen Normierungsverfahren (*p-Normierung*) kann, wie in Abschnitt 3.4.2 gezeigt wird, auch diesem Problem begegnet werden.

Um das Permutationsverfahren überhaupt anwenden zu können sind auch grundlegende Anpassungen der Implementierung der verwendeten Methoden zur Frequenzanalyse und Lokalisation erforderlich, die in den Abschnitten 2.1.2 und 2.1.8 beschrieben werden. Einen nicht zu unterschätzenden Aspekt stellen dabei, insbesonders bei Verwendung der p-Normierung, die Anforderungen des Verfahrens an die Rechenkapazität dar.

Die zuvor genannten Erweiterungen des Relabeling-Ansatzes werden in Kapitel 3 schrittweise ausgeführt. Zur Validierung des Ansatzes wird anhand simulierter Daten zunächst die einfache Anwendung auf die Daten eines Sensors gezeigt. Für den anschließenden Vergleich unter Berücksichtigung aller Sensoren erfolgt die Erweiterung um die Maximum-Statistik. Daran schließt sich ein Vergleich lokalisierter Aktivität an.

Bekanntermaßen weisen verschiedene Gebiete des Kortex spontane oszillatorische Aktivität auf. Solche Spontanaktivität tritt z. B. bei wachen Menschen mit geschlossenen Augen als  $\alpha$ -Aktivität im Frequenzbereich von ungefähr zehn Hertz in okzipitalen Arealen auf. Als  $\alpha$ -Blockade ist der Effekt bekannt, dass sich die  $\alpha$ -Aktivität nach dem Öffnen der Augen reduziert. Dieser Effekt wird in Kapitel 4 für eine beispielhafte Anwendung des Verfahrens genutzt: bei acht Probanden, die eine unterschiedlich stark ausgeprägte  $\alpha$ -Blockade aufweisen, wird die neuromagnetische Aktivität bei geschlossenen und geöffneten Augen verglichen. Dabei werden sowohl die individuellen Frequenzbereiche der gefundenen Unterschiede als auch die individuellen Lokalisierungen statistisch abgesichert, so dass erstmalig Aussagen über die Signifikanz des Effekts der  $\alpha$ -Blockade bei Einzelprobanden getroffen werden können.

Eine Anwendung des angepassten Relabeling-Verfahren auf magnetenzephalographische Daten zur statistischen Absicherung individueller Konditionenunterschiede in der Leistung hinsichtlich Frequenz und Ort ist somit auch im Rahmen anderer experimenteller Fragestellungen möglich. Dabei ist insbesonders auch an individuelle Untersuchungen im klinischen Bereich zu denken.

# Abstract

Magnetoencephalography (MEG) is a modern non-invasive neuroimaging method, and is well suited for the exploration of neural activity. As it offers a high temporal as well as a good spatial resolution, it is possible to infer the source distribution of neuromagnetic activity inside the brain from the signals of MEG sensors. The analysis procedure *Dynamic Imaging of Coherent Sources* (DICS) is especially designed for analyses done in the frequency domain.

Usually the functional relevance of task specific interactions between anatomical structures building a functional network can be shown by comparison of experimental conditions in a group of subjects. To make such a comparison the areas to be considered have to be selected in each individual. When applying DICS, these selections are done without statistical support, as the required methods are still missing for certain problems. It is the aim of this thesis to provide an appropriate statistical procedure for the identification of areas exhibiting significant condition-dependent differences.

Parametric tests cannot be applied to magnetoencephalographic data, as their prerequisites are usually not met by the data. Therefore this work investigates, wether the statistical assessment of individual sources showing differences between conditions in the frequency domain can be accomplished by the adaption of a non-parametric test known as *relabeling*.

The basic idea of relabeling will be presented in section 1.4. It is to deduce an empirical probability distribution from the observed data. This is done by repeatedly and randomly exchanging the data between conditions and calculating the difference between the newly composed conditions for every permutation. By means of this permutation distribution one can conclude the probability of the difference between the actual conditions and its significance.

Prerequisites of this kind of permutation tests are usually fullfilled by magnetoencephalographic data. But the procedure still needs to be adapted to the requirements of a condition comparison of localised oscillatory neuromagnetic activity, which are provided by this thesis. The first adaption is concerned with the usually large number of sensors and volume elements in the brain which are to be considered for statistical testing. Such multiple comparisons are to be expected to give false positive results.

#### Abstract

Therefore a mechanism to control the familywise error rate is required. As shown in section 2.4.2 this control can be achieved by extending the procedure with a *maximum* statistic. Secondly, data of different MEG sensors show different distributions. Therefore a spatial uniform sensitivity of the test cannot be assumed. This problem is addressed by the introduction of a specialised normalization procedure (*p*-normalization), as shown in section 3.4.2.

To be able to apply the permutation approach at all, certain adaptions of the implementations of the fundamental methods used for frequency analysis and localisation are required as well. They are described in sections 2.1.2 and 2.1.8. An aspect which should not be underestimated are the high computational demands of this approach, especially when using the p-normalisation.

The extensions of the permutation approach mentioned above are explicated step by step in chapter 3. For validation of the approach, first of all, using simulated data the appliance to a single sensor is shown. Subsequently, the approach is extended by the maximum statistic in order to take all sensors into account. The next step is a comparison of localised activity.

It is well known that certain cortical areas show spontaneous oscillatory activity. For example, in an awake human with closed eyes occipital areas of the brain show so-called  $\alpha$ -activity around ten hertz. The effect that this activity is suppressed by opening of the eyes is known as  $\alpha$ -blockade. This effect is used in chapter 4 for an exemplary application of the method: the neuromagnetic activity of several subjects with open and closed eyes is compared. As the individual frequency ranges of the found differences as well as the individual localisations are statistical assessed, it is possible to draw conclusions concerning the significance of the  $\alpha$ -blockade for single subjects for the first time.

An employment of this adapted relabeling procedure to assess the statistical significance of individual differences between conditions with regard to power and site is therefore possible in the context of various research questions. Particularly, clinical explorations of single patients become feasible.

Zur Untersuchung des menschlichen Gehirns stehen den modernen Neurowissenschaften verschiedene Techniken zur Verfügung. Funktionell-bildgebende Verfahren eröffnen "Fenster in das Gehirn", die es ermöglichen, die den Leistungen des Gehirns zu Grunde liegenden physiologischen Prozesse und Strukturen nicht-invasiv zu erfassen und einer Analyse zugänglich zu machen. Von besonderem Interesse ist die Identifizierung der mit der Ausführung bestimmter Aufgaben verbundenen neuronalen Aktivität und der beteiligten anatomischen Strukturen. Die unterschiedlichen Verfahren basieren dabei auf verschiedenen Ansätzen. So werden mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sekundäre hämodynamische Parameter im Gehirn dargestellt. In diesen spiegeln sich Änderungen der neuronalen Aktivität mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Sekunden wieder. Die Elektroenzephalographie (EEG) hingegen erfasst mit einer zeitlichen Auflösung im Bereich von Millisekunden elektrische Potentiale an der Schädeloberfläche, die durch neuronale Aktivität bewirkte Ladungstransporte unmittelbar wiedergeben. Die Magnetenzephalographie (MEG, Abs. 1.1) wiederum erfasst die auf diese Ladungsbewegungen zurück gehenden Magnetfelder. Dadurch bietet sie nicht nur die gleiche hohe zeitliche Auflösung wie die EEG. In Verbindung mit anatomisch-bildgebenden Verfahren kann durch die Anwendung spezieller Lokalisationsverfahren auch mit einer guten räumlichen Auflösung auf die Lage aktivierter Areale im Gehirn geschlossen werden. In jüngerer Zeit werden dabei insbesonders Änderungen oszillatorischer neuronaler Aktivität untersucht ([SINGER, 1999], [VARELA et al., 2001] und [SCHNITZLER und GROSS, 2005b]).

Ubliche Vorgehensweisen entsprechender Analysen magnetenzephalographischer Daten werden einleitend in Abschnitt 1.1.3 vorgestellt. In Abschnitt 1.2 wird vertieft auf die Möglichkeiten zur Identifikation von funktionell relevanten Arealen anhand oszillatorischer neuronaler Aktivität eingegangen. Welche Testverfahren bisher eingesetzt werden, um den besonderen Herausforderungen der statistischen Absicherung von Ergebnissen bildgebender Verfahren zu begegnen, wird in Abschnitt 1.3 ausgeführt.

Gegenstand dieser Arbeit ist speziell die statistische Absicherung von Unterschieden zwischen experimentellen Bedingungen in individuellen Daten lokalisierter neuromagnetischer oszillatorischer Aktivität. Ziel ist eine methodische Erweiterung derzeitiger Ana-

lyseverfahren. Es ist zu untersuchen, ob hierzu ein als *Relabeling* bekanntes nicht-parametrisches Testverfahren eingeführt werden kann. Die Grundzüge dieses Verfahrens werden in Abschnitt 1.4 dargelegt.

Die erforderlichen Anpassungen des statistischen Verfahrens und der magnetenzephalographischen Analysemethoden werden im Methoden-Kapitel 2 beschrieben. In Kapitel 3 erfolgt die schrittweise Entwicklung des Verfahrens. Dabei wird die flexible Anwendung für verschiedende Fragestellung unter Verwendung simulierter Daten gezeigt. Eine beispielhafte Anwendung in Kapitel 4 zeigt die Plausibilität des Verfahrens. Die physiologischen Hintergründe des dabei untersuchten Effekts werden in Abschnitt 1.5 beschrieben. Zunächst sollen jedoch die Grundlagen der Verfahren zur Datenerhebung sowie der statistischen Testung, also der Magnetenzephalographie und des Relabeling, ausgeführt werden.

# 1.1 Magnetenzephalographie

Durch neuronale Aktivität im Gehirn entstehen Magnetfelder, die unter bestimmten Voraussetzungen außerhalb des Schädels gemessen werden können (Abs. 1.1.1). Die dazu erforderliche Technik steht seit ungefähr vierzig Jahren zur Verfügung, und ist heute als Magnetenzephalographie bekannt (Abs. 1.1.2). Zur Analyse der mittels MEG gemessenen neuromagnetischen Aktivität im Hinblick auf unterschiedliche Fragestellungen ist mittlerweile eine Vielzahl von Verfahren verfügbar (Abs. 1.1.3). Ziel dieser Analysen ist es üblicherweise von den gemessenen Sensorsignalen auf die Quellen neuromagnetischer Aktivität zu schließen (vgl. Abs. 1.2) und die Unterschiede zwischen den Messungen statistisch abzusichern (vgl. Abs. 1.3). Damit ist es anhand magnetenzephalographischer Daten möglich, die zur Bearbeitung einer bestimmten Aufgabe oder für ein bestimmtes Verhalten relevanten Areale im Gehirn zu identifizieren.

# 1.1.1 Genese neuronaler elektromagnetischer Aktivität

Grundlage für die Informationsverarbeitung im Gehirn ist die Signalübertragung in Form von Aktionspotentialen entlang von Axonen und die Verknüpfung von Informationen in Form von Summenpotentialen in Dendriten und Somata. Änderungen dieser Potentiale werden durch Ionenströme, also durch die Bewegung geladener Teilchen bewirkt. Solche Ladungstransporte gehen mit einem schwachen Magnetfeld einher. Nur wenn sie bei mehreren tausend Neuronen in einem Areal räumlich und zeitlich gleichsinnig erfolgen, löschen sich ihre Magnetfelder nicht gegenseitig aus, sondern summieren sich, so dass sie außerhalb des Schädels detektiert werden können. Die räumliche Gleichsinnigkeit ist

durch die Parallelität der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen in der Großhirnrinde gegeben, daher entstehen hier durch postsynaptische Potentiale in Tausenden von Neuronen die messbaren Magnetfelder. Eine zeitliche Parallelität der Veränderlichkeit der Potentiale verschiedener Zellen weist auf eine gleichartige Funktionalität dieser Zellen hin.

Die den magnetenzephalographischen Signalen zu Grunde liegenden neurophysiologischen Prozesse, nämlich die Summenpotentiale in kortikalen Pyramidenzellen, sind die gleichen, die auch zur Entstehung des mittels EEG messbaren Signals führen. Allerdings kommt es durch Unterschiede in der elektrischen Leitfähigkeit der verschiedenen Gewebe des Kopfes zu einem "Verschmieren" der elektrischen Potentialen an der Schädeloberfläche. Dies erschwert es, Rückschlüsse auf die Orte der Signalentstehung zu ziehen ([DIERKS, 2005]). Für magnetische Felder hingegen sind Leitfähigkeitsunterschiede zu vernachlässigen. Daher ist es mittels MEG einfacher, aus den außerhalb des Schädels gemessenen Feldern auf die Lage der neuronalen Quellen der Signale zu schließen ([HARI, 1993]).

# 1.1.2 Entwicklung der technologischen Grundlagen

Die auf neuronale Aktivität zurückgehenden, außerhalb des Schädels gemessenen Magnetfelder sind um acht Größenordungen kleiner als das Erdmagnetfeld, und um bis zu sechs Größenordnungen kleiner als die in unserer technisierten Umwelt erzeugten Felder. Zur Messung neuromagnetischer Aktivität des Gehirns sind daher hochempfindliche Sensoren erforderlich.

Die ersten Versuche eine magnetische Komponente neuronaler Aktivität außerhalb des Kopfes zu messen unternahm Cohen ([COHEN, 1968]). Dazu verwendete er eine Spule mit einer Millionen Windungen und einem Ferrit-Kern. Einige Jahre später führte er ähnliche Versuche unter Verwendung eines hochempfindlichen SQUID-Magnetometers (Superconducting Quantum Interference Device, SQUID<sup>1</sup>) durch ([COHEN, 1972]).

Die SQUIDs sind für die durch die Änderung der Magnetfelder in den Sensoren bewirkten elektrischen Ströme nur im supraleitenden Zustand empfindlich. Daher werden sie mit flüssigem Helium auf ihre Betriebstemperatur von -269 °C gekühlt. Somit wird ein im Vergleich mit einer herkömmlichen Spule niedrigeres Sensorrauschen und eine deutlich höhere Sensitivität erreicht. Verschiedene Sensortypen unterscheiden sich durch die Geometrie der verwendeten Antennen-Spule und damit hinsichtlich ihrer räumlichen Sensitivität. Bei Magnetometern ist dies eine einfache Schleife, während bei Gradiometern zwei zueinander symmetrisch angeordnete Schleifen verwendet werden (Abb. 1.1a).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Zur Erläuterung von Fachbegriffen sei auf das Glossar ab S. 101 verwiesen.



Abbildung 1.1: (a) Die SQUID-Sensortypen unterscheiden sich durch ihre Detektorspulen, die hier schematisch gezeigt sind für Magnetometer (M) sowie axiales (aG) und planares Gradiometer (pG). (b) Die Schädeloberfläche des Probanden ist größtenteils von einem Ganzkopf-Magnetenzephalographen abgedeckt. Zwischen Schädel und Sensoren im Innern des Helms ist ein Abstand von wenigen Zentimetern. (c) Schematische Darstellung einer neuromagnetischen Quelle im Gehirn (rot) in räumlicher Beziehung zu einigen ausgewählten Sensoren (blau).<sup>2</sup>

Während Magnetometer die magnetische Flussdichte messen, und auch von weiter entfernten (Stör-)quellen beeinflusst werden, sind Gradiometer für Änderungen im Gradienten des magnetischen Feldes sensitiv.<sup>3</sup> Da das Signal einer entfernten Quelle beide Schleifen in ungefähr gleicher Intensität erreicht, hebt sich seine Wirkung auf die Antennen-Spule insgesamt auf. Das Gradiometer ist daher relativ unempfindlich für äußere Störungen. Direkt unter einem Sensor liegende Quellen werden daher besonders gut von planaren Gradiometern (**pG** in Abbildung 1.1a) erfasst. Von weiter seitlich liegenden Quellen bleibt dieser Sensortyp relativ unbeeinflusst. Abhängig vom Abstand der Quellen zu den Sensoren läßt sich eine räumliche Auflösung im Bereich einiger Millimeter erreichen.

Seit der ersten Anwendung von SQUIDs zur Messung biologischer Signale bestanden wichtige Schritte der technischen Entwicklung in der Verbesserung der Messtechnik sowie der magnetischen Abschirmung der Versuchsaufbauten. Hierzu gehört eine Vereinfachung der Handhabbarkeit und eine Verkleinerung der erforderlichen Aufbauten, insbesonders der Kühlsysteme durch eine verbesserte thermische Isolierung. Bis Mitte der

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Abbildungen 1.1(a) und (b) modifiziert nach [SCHNITZLER und GROSS, 2005a].

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Die Einheit der mit einem Gradiometer gemessenen Größe ist dementsprechend Tesla pro Meter.

1980er Jahre wurden fast ausschließlich Untersuchungen mit einzelnen Sensoren durchgeführt (vgl. [WILLIAMSON und KAUFMAN, 1981, HÄMÄLÄINEN et al., 1993]), wobei an verschiedenen Punkten der Schädeloberfläche sequentiell abgeleitet wurde ([CHAPMAN et al., 1984]). Erste Mehrkanalsysteme umfassten zunächst vier ([VVEDENSKY et al., 1986]) bis neun ([CARELLI et al., 1989]), später über zwanzig Sensoren ([KAJOLA et al., 1989]). Williamson und Kaufman führten Messungen unter gleichzeitiger Verwendung mehrerer Magnetometer durch ([WILLIAMSON und KAUFMAN, 1989]).

Erst Anfang der 1990er Jahre wurden moderne Ganzkopf-Magnetenzephalographen mit über hundert Sensoren verfügbar, beispielsweise der Magnetenzephalograph der Firma Neuromag (*Neuromag 122*, [AHONEN et al., 1993]). Bei diesen Geräten sind 61 Paare planarer Gradiometer heliumumspült in einem Dewargefäß entlang der konkaven helmartigen Oberfläche angeordnet. Damit werden eine möglichst weitgehende Abdeckung der Schädeloberfläche und geringe Abstände der Sensoren vom Gehirn erreicht (Abb. 1.1).<sup>4</sup> Geräte der neuesten Generation weisen mehrere hundert Sensoren auf, wobei unterschiedliche Sensortypen (beispielsweise planare Gradiometer und Magnetometer) kombiniert werden.

Die Signale der Sensoren werden kontinuierlich digitalisiert und aufgezeichnet, üblicherweise mit Abtastraten von 300 bis 1 000 Hertz<sup>5</sup>, so dass Vorgänge im zeitlichen Bereich von Millisekunden erfasst werden. Zusätzlich können auf weiteren Kanälen synchron periphere Signale aufgezeichnet werden, z. B. zur Registrierung von Muskelaktivität.

Um störende Einflüsse aus der Umgebung des MEG-Systems zu minimieren, erfolgen die Messungen in magnetisch abgeschirmten Räumen. Deren mehrlagigen Wände bestehen u. a. aus einer Nickel-Eisen-Kupfer-Legierung, sog.  $\mu$ -Metall, und Aluminium. Niederfrequente Komponenten des umgebenden Magnetfeldes, wie sie beispielsweise durch vorbeifahrende Straßenbahnen hervorgerufen werden, können mittels entlang der Außenkanten des Raums installierter Helmholtz-Spulen kompensiert werden.

# 1.1.3 Abgrenzungsmerkmale von Analyseverfahren

Die Analyse magnetenzephalographischer Daten zielt darauf ab, Hirnareale, die an der Erbringung bestimmter Leistungen des Gehirns beteiligt sind, zu identifizieren und die zeitliche Dynamik ihrer Aktivität zu charakterisieren.

Dazu verwendete Analyseverfahren können hinsichtlich verschiedener Aspekte voneinander abgegrenzt werden. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, wie weitreichende

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Eine allgemeine einführende Darstellung der technischen Hintergründe der Magnetenzephalographie bietet [SCHNITZLER und GROSS, 2005a]. Einen umfassende Überblick auch über die mathematischen Hintergründe liefert [HÄMÄLÄINEN et al., 1993].

 $<sup>^5 \</sup>mathrm{Neueste}$ Geräte ermöglichen Abtastraten bis zu 5 000 Hertz.

bzw. genaue Aussagen über die Lage der Quellen der gemessenen neuromagnetischen Signale gemacht werden können. Dabei geht es zum einen um die Modellierung der Gehirnanatomie, zum anderen um die Algorithmen des Lokalisierungsverfahren. Während früher die Hirnanatomie mittels einfacher geometrischer Körper modelliert wurde, ist es heutzutage üblich, auf individuellen anatomischen Kernspintomographien basierende realistische Hirnmodelle zu erstellen. Dies ermöglicht besonders bei tiefer liegenden Quellen eine deutlich verbesserte Lokalisation ([CROUZEIX et al., 1999]).

Da die Rückrechnung der Quellen der gemessenen Signale zu einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis führen kann ([GROSS et al., 2000]) und die inhaltliche Deutung der Messdaten erleichtert, ist sie einer Analyse allein auf der Ebene der Sensorsignale vorzuziehen. Entsprechend gab es in den letzten Jahren besonders hinsichtlich der Lokalisierungsverfahren bedeutende Weiterentwicklungen. Während anfangs lediglich die Position eines einzelnen MEG-Sensors in Bezug zur Schädelform gebracht wurde, erlaubte die Kombination mit mehreren gleichzeitig aufgezeichneten EEG-Sensoren erste Schlüsse auf den Ursprung der mittels eines Magnetometers gemessenen magnetischen Komponente zu ziehen ([CHAPMAN et al., 1984]). Die vollständige Abdeckung der Schädeloberfläche durch die Sensoren heutiger MEG-Ganzkopf-System ist die Voraussetzung für die Anwendung komplexerer Lokalisierungsverfahren. Mit diesen ist eine deutlich bessere Lokalisierung als bei der Verwendung von EEG möglich.

Ein wesentlicher Aspekt zur Unterscheidung der Lokalisierungsverfahren besteht darin, ob Annahmen hinsichtlich der Anzahl und Lage der Quellen in die Lokalisierung mit eingehen. Bei *Dipolmodellen* wird versucht, den an der Schädeloberfläche gemessenen Zeitverlauf des Signals durch die Modellierung einer geringen Zahl von Quellen in Form von Dipolen im Gehirn aufzuklären. Bei voxelbasierten Lokalisierungsverfahren hingegen sind in der Regel keine Vorannahmen hinsichtlich der Zahl und Lage der Quellen erforderlich. Stattdessen wird das gesamte Hirnvolumen in eine Vielzahl gleichgroßer Volumenelemente (Voxel) aufgeteilt, für die jeweils eine Abschätzung der räimlichen Verteilung der Aktivität erfolgt. Das Ergebnis wird in Form einer dreimdimensionalen Karte dargestellt. Für solche Abschätzungen stehen verschiedene Verfahren, die auf räumlichen Filtern basieren, zur Verfügung ([GROSS und IOANNIDES, 1999]). Zur Berechnung dieser Filter werden Optimierungsverfahren eingesetzt, die sich hinsichtlich von Modellannahmen bezüglich der Aktivitätsverteilung unterscheiden. So werden von [HÄMÄLÄINEN und ILMONIEMI, 1994, UUTELA et al., 1999] andere Optimierungskriterien verwendet als von [GROSS et al., 2001].

Analyseverfahren lassen sich weiterhin dahingehend unterscheiden, ob sie sich auf die Untersuchung kontinuierlicher Prozesse wie beispielsweise einen Tremor der Extremitäten bei Parkinsonpatienten ([TIMMERMANN et al., 2003]) beziehen, oder ob die Daten

in zeitlichem Bezug zu einem sich wiederholenden Ereignis ausgewertet werden, beispielsweise der Darbietung eines Reizes bei Reaktionszeitparadigmen. In letzterem Fall stehen die exakten Zeitverläufe der Signalstärke im Vordergrund (z. B. [SALMELIN et al., 1999]) oder es werden zur Untersuchung oszillatorischer Aktivität nur durch Filterung extrahierte Signalanteile innerhalb eines Frequenzbands betrachtet (beispielsweise mittels *temporal-spectral-evolution* (TSE), [SALMELIN und HARI, 1994b]). In beiden Fällen erfolgt die Analyse in der *Zeitdomäne*. Besonders bei der Analyse von Daten kontinuierlicher Prozesse besteht ein Interesse an den oszillatorischen Komponenten der gemessenen Signale, die durch eine Signalanalyse in der *Frequenzdomäne* ermittelt werden können.

Zur Datenanalyse in der Frequenzdomäne stehen verschiedene Maße zur Verfügung, um unterschiedliche Aspekte synchronisierter neuronaler Aktivität zu erfassen. Die Frequenzanteile synchroner Oszillationen makroskopischer Neuronenpopulationen können in Form eines *Leistungsspektrums* dargestellt werden. Mit dem Maß der *Kohärenz* hingegen lassen sich frequenzspezifische Kopplungen der Oszillationen zweier entfernter Neuronenpopulationen wiedergeben. Die Kohärenz zweier Signale erfasst den Grad der Veränderlichkeit der zeitlichen Relation zwischen den Signalen. Ändert sich diese Relation nur wenig, tritt eine hohe Kohärenz auf. Dies lässt sich durch eine funktionelle Kopplung in Form eines Informationsfluss zwischen den beiden Neuronenpopulationen erklären.

# 1.2 Identifikation von Arealen anhand oszillatorischer Aktivität

Bedeutsam für das Verständnis physiologischer und pathologischer Prozesse im menschlichen Gehirn ist es, die Gehirnareale zu identifizieren, die relevant für die Bearbeitung einer Aufgabe sind, bzw. deren Aktivität kennzeichnend für einen bestimmten Zustand des Gehirns ist. Invasive neurophysiologische Tierexperimente haben Belege dafür erbracht, dass die Synchronisation oszillatorischer, neuronaler Aktivität, d. h. zeitlich präziser Interaktion zwischen Neuronen, eine wichtige Kodierung in der Informationsverarbeitung darstellt ([SINGER, 1999, VON DER MALSBURG, 1999]). So wird synchronisierte oszillatorische Aktivität auch als Schlüssel zum Verständnis des Bindungsproblems diskutiert ([PARETI und DE PALMA, 2004]), also als eine Möglichkeit, Eigenschaften eines Objekts, die im Gehirn voneinander räumlich getrennt repräsentiert werden, als zusammengehörig zu kennzeichnen. Die Magnetenzephalographie eignet sich besonders für die Untersuchung solcher oszillatorischer Aktivität, da sie das nötige zeitliche Auflösungsvermögen aufweist, um die im physiologischen Frequenzbereich von einigen wenigen bis mehreren hundert Hertz auftretenden periodischen Änderungen der Aktivität zu erfassen. Zur Identifikation von relevanten Arealen anhand ihrer oszillatorischen Aktivität wird mehrschrittig vorgegangen. Im ersten Schritt ist der zu betrachtende Frequenzbereich auszu-

machen. Dieser wird entweder durch die inhaltliche Fragestellung vorgegeben oder auf Grund einer Frequenzanalyse der erhobenen Daten bestimmt (Abs. 1.2.1). Ausschließlich für dieses Frequenzband erfolgt dann eine Rückrechnung der Quellen neuronaler Aktivität (Abs. 1.2.2), die es ermöglicht relevante Areale zu identifizieren (Abs. 1.2.3).

# 1.2.1 Frequenzanalyse von magnetenzephalographischen Daten

Der erste Schritt der Analyse besteht in der Charakterisierung der oszillatorischen Komponenten der Signale mittels Standardverfahren aus dem Bereich der Signalanalyse. Diese liegen zunächst in Form diskreter Zeitreihen der einzelnen Kanäle, also der MEG-Sensoren, und evtl. zusätzlicher Elektromyogramme (EMG) vor. Für eine Frequenzanalyse sind die Daten zunächst aufzubereiten, um sie anschließend in den Frequenzraum zu transformieren. Hier erfolgt die Darstellung des Signals nicht als Verlauf seiner Intensität in der Zeit (Zeitreihe), sondern als Intensität einzelner Frequenzkomponenten und ihrer Phasenlage zueinander (Spektrum). Die Überführung der Daten von der Zeit- in die Frequenzdomäne erfolgt durch das Verfahren der Fouriertransformation. Mittels einer Reihenentwicklung wird dabei das ursprüngliche Signal aus einer Folge von Sinus und Cosinus (unterschiedlicher Periodizität) zusammengesetzt. Amplitude und Phasenlage sind die charakterisierenden Parameter dieser Funktionen, und werden hier als Fourierkoeffizienten benannt. Sie sind die Grundlage zur Berechnung verschiedener spektraler Maße. Wie stark Oszillationen einer Frequenz zu einem Signal beitragen, kann aus den Amplitudenwerten abgeleitet und als frequenzaufgelöstes Leistungsspektrum des Signals dargestellt werden. Anhand dieser Spektren können herausragende Frequenzbereiche mit einer möglichen funktionellen Bedeutung identifiziert werden.

# 1.2.2 Lokalisierung der Quellen neuromagnetischer Aktivität mittels DICS

Im zweiten Analyseschritt sind die Daten der MEG-Sensoren mit anatomischen Informationen – üblicherweise in Form von kernspintomographischen Aufnahmen – in Beziehung zu bringen, um auf die Verteilung der Quellen magnetischer Aktivität im Gehirn zu schließen. Diese Lokalisierung der Quellen erfolgt auf Grundlage der außerhalb des Schädels gemessenen Magnetfelder und der Lage der Sensoren in Relation zum Kopf.

Ein hierzu etabliertes Lokalisierungsverfahren ist Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS, [GROSS et al., 2001]). Es wurde in der Düsseldorfer MEG-Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Hirnforschungsgruppe im Low Temperature Laboratory an der Technischen Universität Helsinki entwickelt. Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Lokalisierung datengetrieben und frequenzspezifisch erfolgt. Dabei basiert der in DICS verwendete Ansatz auf räumlichen Filtern. Diese werden in Abhängigkeit von der

gegebenen Aktivitätsverteilung der Sensoren für jedes Voxel individuell berechnet. Die Berechnung erfolgt ferner frequenzspezifisch, d. h. es wird ausschließlich der Anteil der Sensorsignale berücksichtigt, der in einem ausgewählten Frequenzband liegt. Die Aktivierung eines Voxels ergibt sich schließlich durch Wichtung der Sensorsignale mit den entsprechenden Filtern.

Durch die Kombination der Analyse in der Frequenzdomäne und der Lokalisation mittels räumlicher Filter, ist es möglich, zwei verschiedene Maße als dreidimensionale Karte darzustellen. Zum einen basierend auf den Leistungsspektren der MEG-Sensoren eine räumliche Verteilung der Aktivität in einem Frequenzband. Zum anderen die Verteilung der Kohärenz zu *einem* ausgewählten Referenzsignal. Bei solchen Kopplungsanalysen stellt sich das Problem, einen geeigneten Anfangspunkt festzulegen. Schon in der Originalarbeit werden dazu mehrere Strategien aufgezeigt: So kann ein peripheres Signal, wie das EMG eines peripheren Muskels, als Referenzsignal herangezogen werden. Steht bei einer Fragestellung kein peripheres Referenzsignal zur Verfügung, besteht eine weitere Strategie darin, das Areal mit der stärksten oszillatorischen Aktivität als Referenz für eine Netzwerkanalyse auszuwählen.

Unter Verwendung von DICS lassen sich also für einzelne Probanden Karten erstellen, die die konditionsspezifische Verteilung des jeweils untersuchten Maßes aufzeigen. Aus diesen Karten gilt es Schlüsse auf Areale mit relevanter Aktivität zu ziehen. Dazu wird die Lage lokaler Maxima bestimmt, die in die anschließende statistische Auswertung eingehen.

# 1.2.3 Identifikation funktioneller Netzwerke

Das für eine Leistung des Gehirns spezifische Zusammenwirken verschiedener Areale kann als funktionelles Netzwerk beschrieben werden. Solche Netzwerke wurden in verschiedenen Arbeiten identifiziert (z. B. [GROSS et al., 2002, TIMMERMANN et al., 2003, POLLOK et al., 2004, BUTZ et al., 2006]). Dabei wurde DICS verwendet, um Korrelationen zwischen der Aktivität von Hirnarealen nachzuweisen. Die typische Vorgehensweise zur Auswahl der Areale ist dabei folgende: Ausgehend von der Aktivität eines an der Aufgabenausführung beteiligten Muskels als peripherem Referenzsignal ([GROSS et al., 2000]) werden für jeden Probanden mittels DICS Areale bestimmt, deren Aktivität in einem festgelegten Frequenzbereich besonders stark mit der Referenz gekoppelt ist. Daraufhin werden diese Areale wiederum als Referenzregion ausgewählt und die von ihnen ausgehenden Kopplungen ermittelt.

Im nächsten Analyseschritt werden dann die Areale identifiziert, die über die Probandengruppe hinweg konsistent aufgetreten sind. Für die Kopplungen zwischen diesen

Arealen erfolgt ggf. ein statistischer Vergleich der Auftretenswahrscheinlichkeit innerhalb eines Kollektivs zwischen zwei Versuchsbedingungen oder zwischen zwei unterschiedlichen Probandengruppen. Aus den im Gruppenvergleich signifikanten Unterschieden wird auf eine funktionelle Relevanz der Kopplungen und Areale geschlossen.

# 1.2.4 Beschränkungen und angestrebte Erweiterungen der Analyseverfahren

Die zuvor geschilderte Vorgehensweise zur statistischen Absicherung der unter Verwendung von DICS identifizierten Areale weist einige Beschränkungen hinsichtlich der statistischen Absicherung auf.

So ist die Statistik auf Gruppenebene auf einen Vergleich von Auftretenshäufigkeiten der Areale in einer Kondition beschränkt. Zum einen unterscheiden sich die individuellen Hirnanatomien, so dass es keine 1:1-Entsprechungen in den Karten verschiedener Individuen gibt. Zum anderen sind die Absolutwerte der Aktivierungen der Areale nach Anwendung das Lokalisationsverfahren zwischen zwei Probanden nicht vergleichbar. Ferner erfüllen die magnetenzephalographischen Daten nicht die formalen Voraussetzungen herkömmlicher parametrischer Testverfahren.

Aber auch einer statistischen Absicherung von konditionsabhängigen Unterschieden in mittels DICS erstellten individuellen Karten stehen Probleme der Statistik entgegen. So erfüllen die Daten nicht die Anforderungen bekannter parametrischer Verfahren. Im nachfolgenden Abschnitt 1.3 wird dies näher ausgeführt. Es fehlt also noch eine Methode, die die Differenzbildung für das gesamte Hirnvolumen zusammen mit einer statistischen Testung dieser Unterschiede erlaubt. Daher werden die in einem Gruppenvergleich berücksichtigten Areale der Einzelprobanden ohne Nachweis einer statistischen Relevanz ausgewählt.

# Erweiterungen

Vor dem Hintergrund der zuvor dargelegten Einschränkungen der statistischen Absicherung ist es das Ziel dieser Arbeit, die bestehenden Verfahren methodisch zu erweitern. Dabei soll die Möglichkeit geschaffen werden, die Auswahl von Arealen im Individuum durch einen individuellen statistischen Vergleich zwischen Versuchsbedingungen abzusichern. Im Hinblick auf die zweite von [GROSS et al., 2001] genannte Strategie zur Auswahl einer Referenzregion ermöglicht dies, die Auswahl nicht nach der Stärke der Aktivität in einer einzelnen Kondition vorzunehmen, sondern sie auf einen statistisch getesteten Konditionenunterschied der Leistung zu basieren.

Eine zweite Erweiterung erscheint im Hinblick auf die Auswahl des zu betrachtenden Frequenzbandes sinnvoll. Läßt sich das zu untersuchende Frequenzband nicht direkt

aus einer Hypothese ableiten, sondern ist in Abhängigkeit von den gemessenen Daten auszuwählen, so wäre es vorteilhaft, auch diese Auswahl auf einen statistisch getesteten direkten Vergleich zweier Versuchsbedingungen zu basieren.

Der hier verfolgte Ansatz eines individuellen Konditionenvergleichs ist bezogen auf die Untersuchung oszillatorischer Aktivität kontinuierlicher Prozesse in der Frequenzdomäne unter Anwendung von DICS. Die damit mögliche Vorgehensweise soll hier kurz skizziert werden: Im ersten Schritt werden zunächst statt der Leistungsspektren der einzelnen Konditionen Differenzleistungsspektren für die MEG-Sensoren berechnet. Aus diesen kann dann durch statistische Testung ein Frequenzbereich ermittelt werden, in dem sich Intensitätsunterschiede der magnetischen Aktivität zeigen. Entsprechend wird bei der Quellenlokalisation verfahren: Nach dem Bestimmen des Frequenzbandes wird für das gesamte Hirnvolumen die Differenz zwischen den beiden Konditionen gebildet und statistisch auf Signifikanz getestet. Eine detaillierte Darstellung des in dieser Arbeit verfolgten Ansatzes erfolgt im Methoden-Kapitel (2).

# 1.3 Bildgebende Verfahren und statistische Tests

Funktionell relevante Areale lassen sich durch einen statistischen Vergleich zwischen zwei Versuchsbedingungen identifizieren. Allerdings sind die methodischen Möglichkeiten bei der Analyse von magnetenzephalographischen Datensätzen – sofern nicht a priori eine Festlegung auf einzelne Sensoren oder Areale erfolgt –, wie zuvor erwähnt bislang auf einen Gruppenvergleich beschränkt. Im Folgenden wird dargelegt, wieso ein Konditionenvergleich von MEG-Daten für statistische Verfahren eine besondere Herausforderung darstellt, was einer Anwendung parametrischer Testverfahren entgegensteht, und welche Anwendungsmöglichkeiten es für parameterfreie Testverfahren gibt.

# 1.3.1 Problem der multiplen Vergleiche

Charakterisierend für bildgebende Verfahren ist, dass sie Zustände des Gehirns durch eine große Zahl von Datenpunkten abbilden.<sup>6</sup> Aus statistischer Sicht stellen diese Datenpunkte "verbundene Stichproben" dar, da sie alle auf einer Messung am selben Probanden basieren. Sollen zwei solche Stichproben statistisch verglichen werden, so erfordert dies *multiple Vergleiche*, also die Testung der selben Hypothese für jeden Datenpunkt. Man spricht hier auch von der Testung einer *Hypothesenfamilie*. Dabei sind zwangsläufig *falsch-positive Ergebnisse* zu erwarten, d. h. es tritt ein *Fehler erster Art* auf. Die Auf-

 $<sup>^6{\</sup>rm Ein}$ Kernspintomatogramm des menschlichen Gehirns setzt sich bei einer Voxel-Kantenlänge von 1 mm aus mehreren tausend Voxel zusammen.

tretenswahrscheinlichkeit solch eines Fehlers bei einmaliger Anwendung eines Tests wird durch die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  festgelegt. Wird ein statistischer Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0.05$  bei Gültigkeit der Nullhypothese für beispielsweise 1000 Bildpunkte wiederholt, so ist statistisch mit ungefähr fünfzig als fälschlicherweise signifikant unterschiedlich getesteten Punkten zu rechnen.

Vor diesem Hintergrund ist es erforderlich, den Fehler erster Art für die gesamte Hypothesenfamilie zu kontrollieren. Ein Ansatz dazu besteht in der Anpassung der Irrtumswahrscheinlichkeit, also des  $\alpha$ -Wertes, beispielsweise gemäß des Verfahrens der Bonferroni-Korrektur ([BORTZ und LIENERT, 2003, S. 39]). Die Anpassung erfolgt hierbei in Abhängigkeit von der Anzahl der Vergleichswiederholungen. Allerdings ergibt schon die Anpassung für die bei der Berücksichtigung von 122 MEG-Sensoren erfolgenden Vergleichswiederholungen so niedrige  $\alpha$ -Werte, dass diese in der Praxis nicht anwendbar sind. Dies trifft noch vielmehr bei einer Anwendung auf das gesamte Hirnvolumen mit tausenden von Bildpunkten zu. Das Problem der multiplen Vergleiche betrifft insofern nicht nur die MEG, sondern alle funktionell-bildgebenden Verfahren der Neurowissenschaften.

# 1.3.2 Parametrische Tests

Die Anwendung parametrischer statistischer Tests setzt u. a. voraus, dass die Verteilung der zu untersuchenden Daten bekannt ist. Viele Tests sind nur valide, wenn die Daten normalverteilt sind. Die frequenzspezifische Leistung neuronaler Aktivität erfüllt diese Voraussetzungen nicht, wie durch [SCHACK, 1996, S. 13] für elektroenzephalographische Signale gezeigt wird. Für die funktionelle Kernspintomographie und Positronen-Emissions-Spektroskopie sind spezielle Lösungsansätze entwickelt worden. So macht sich die *random field theory* ([BRETT et al., 2003]) mathematische Eigenschaften der untersuchten Datensätze zu nutze – die entsprechenden Annahmen zur Anwendung der Theorie sind aber u. a. auf Grund der Rauschcharakteristik der SQUID-Sensoren für die Magnetenzephalographie nicht zutreffend. Vielmehr treten hier räumliche Unterschiede in der Korrelation des Rauschens auf, die zu einer räumlich unterschiedlichen Sensitivität eines Testes führen ([PANTAZIS et al., 2003]).

Der Ansatz von [DALE et al., 2000] hingegen erreicht durch eine entsprechende Normierung eine t-Verteilung der Daten. Allerdings wird das Problem der multiplen Vergleiche dabei nicht berücksichtigt. Somit ist festzuhalten, dass für lokalisierte oszillatorische neuromagnetische Aktivität kein parametrischer Test verfügbar ist, um alle Bildpunkte auf Unterschiede zu überprüfen.

# 1.3.3 Parameterfreie Permutationsverfahren

Anders als parametrische Testverfahren, setzen Permutationsverfahren nicht voraus, dass die zu untersuchenden Stichproben einer bekannten Verteilung entstammen. Vielmehr beruhen sie darauf, eine für die jeweilige Stichprobe spezifische Verteilung zu ermitteln. Dies geschieht durch geeignetes wiederholtes zufälliges Vertauschen oder Rekombinieren der Messwerte. Diese (Permutations-)Verteilung wird dann verwendet, um statistische Schlüsse hinsichtlich der (Über-)Zufälligkeit der tatsächlich beobachteten Werte zu ziehen.

Diese Vorgehensweise der Randomisierungsverfahren wurde durch [FISHER, 1935] begründet und wesentlich von [PITMAN, 1937a] und später [EDGINGTON, 1964] weiterentwickelt. Der Ansatz wurde für unterschiedliche Fragestelllungen weiter angepasst. So entwickelten Quenouille und Tukey den *Jackknife*-Ansatz zur Abschätzung von Tendenz und Varianz eines Schätzers ([QUENOUILLE, 1949, TUKEY, 1958]). Die von Efron entwickelte *Bootstrap*-Methode dient hingegen im Wesentlichen zur Beurteilung der statistischen Genauigkeit eines Schätzers ([EFRON, 1979]). Diese beiden Verfahren basieren auf einer wiederholt erneuten Zusammenstellung von Stichproben aus den gegebenen Daten, sie gehören von daher zur Gruppe der *Resampling*-Verfahren. Beim Bootstrap erfolgt das Zusammenstellen der Stichproben beispielsweise durch *Ziehen mit Zurücklegen*, wodurch der Einfluss von Ausreißern auf ein Maß aufgeklärt werden kann.<sup>7</sup>

# 1.3.4 Permutationstests für bildgebende Verfahren

Zur Anwendung auf Daten bildgebender Verfahren bieten sich nicht-parametrische statistische Tests an. Wie im folgenden Abschnitt 1.4 für das in dieser Arbeit verwendete Verfahren gezeigt, stellen sie zum einen nur geringe Voraussetzungen an die zu untersuchenden Daten, zum anderen erlauben sie die Verwendung nahezu beliebiger Schätzer zur Charakterisierung der Daten. Während bei parametrischen Verfahren die Behandllung des Problems multipler Vergleiche durch eine Anpassung der Irrtumswahrscheinlichkeit erfolgt, ermöglichen Permutationsverfahren die Integration der Kontrolle des Fehlers erster Art in das Verfahren. Permutationstests werden daher in Bereichen der bildgebenden neurowissenschaftlichen Verfahren, wie z. B. der funktionellen Magnetresonanztomographie, schon seit längerem genutzt. In die funktionell-neurowissenschaftliche Literatur wurden sie durch [HOLMES et al., 1996] eingeführt. Sie stellen eine flexible Methode zur statistischen Untersuchung von Daten funktionell-bildgebender Verfahren dar ([NICHOLS und HOLMES, 2002]).

 $<sup>^7\</sup>mathrm{Ein}$  weitergehende Abgrenzung dieser etablierten Methoden nimmt [REIMER, 2007] vor.

Entsprechende Auswertestrategien für den Konditionenvergleich von MEG-Daten sind bisher erst für Teilbereiche etabliert. So erfolgt eine Anwendung für die ereignis-korrelierte Auswertung bei [PANTAZIS et al., 2003] in der Zeitdomäne, wobei die Signale der MEG-Sensoren auf die Kortexoberfläche projiziert werden. Die unterschiedliche Sensitivität der einzelnen MEG-Sensoren wird durch eine entsprechende in den statistischen Test integrierte Normierung (vgl. Abs. 3.4.2) berücksichtigt. So können Ort und Zeit signifikanter Aktivierungsunterschiede bestimmt werden, Aussagen über den Frequenzgehalt werden nicht gemacht. Das Problem der multiplen Vergleiche wird durch Verwendung einer Maximum-Statistik behandelt. Diese stellt eine Erweiterung des für einen Einzelvergleich verwendeten Schätzers dar. Einen Vergleich dieses permutationsbasierten Ansatzes mit einem parametrischen Test nimmt [PANTAZIS et al., 2005] vor. Dabei wurde festgestellt, dass der parametrische Test ähnliche, aber konservativere Ergebnisse als der Permutationstest liefert. Einen ähnlichen Ansatz stellt [MARIS, 2004] auf der Ebene von EEG-Sensoren vor, dabei sieht er im Vergleich mit dem Bootstrap-Verfahren einen Vorteil des Randomisierungstests darin, dass letzterer exakte Wahrscheinlichkeitswerte liefert.

Einen nicht-parametrischen Ansatz zur Testung von Unterschieden der Kohärenz (also der frequenzspezifischen Kopplung zwischen zwei Signalen) stellt [MARIS et al., 2007] vor. In einer weiteren Arbeit wird generell die Anwendung von Permutationsverfahren zur Analyse von ereignisbezogenen EEG- und MEG-Daten ausgeführt, allerdings ohne dabei auf Lokalisierungsverfahren einzugehen ([MARIS und OOSTENVELD, 2007]). Bei [GROSS et al., 2003] kommt das Bootstrap-Verfahren nicht zur Testung von Konditionenunterschieden, sondern zur Bestimmung räumlicher Konfidenzgrenzen lokalisierter Quellen zur Anwendung. Für einen Konditionenvergleich von individueller neuromagnetischer Aktivität hingegen bietet sich das Relabeling-Verfahren an, dessen Grundzüge im Folgenden dargelegt werden.

Die statistische Absicherung von Aktivierungsunterschieden durch einen Konditionenvergleich stellt wie dargelegt u. a. durch die große Zahl an vorzunehmenden Vergleichen eine besondere Herausforderung dar. Dieser Herausforderung soll durch die Verwendung von Permutationsverfahren begegnet wird. Ein besonders für den Vergleich von Stichproben zweier Versuchsbedingungen geeignetes Verfahren ist das *Relabeling*. Der Name des Verfahrens verweist auf das wiederholt erfolgende Vertauschen der Konditionszugehörigkeit der einzelnen Messwerte, das man sich als ein Umetikettieren vorstellen kann. Es ist Ausgangspunkt für die methodische Entwicklung in dieser Arbeit; die dahinter stehende Idee wird anhand zweier Beispiele in folgenden Abschnitt veranschaulicht.

# 1.4 Grundzüge des Relabeling-Permutationsverfahren

Nach einer Klärung der grundlegenden Begriffe (Abs. 1.4.1) wird die Vorgehensweise anhand zweier einfacher Beispiele verdeutlicht (Abs. 1.4.2).<sup>8</sup> Wie das Verfahren im Rahmen der Auswertung von kontinuierlichen MEG-Daten angewendet werden kann, wird in den nachfolgenden Kapiteln zu Methoden (2) und der Entwicklung des Permutationsverfahrens (3) dargestellt.

# 1.4.1 Grundlagen des Relabeling

Grundlage für die Erläuterung des Relabeling-Verfahrens ist ein Experiment bei dem eine Versuchsbedingung, die unabhängige Variable, in zwei Ausprägungen A und B auftreten kann. Für jede der Konditionen wird die interessierende Größe, die abhängige Variable, K-fach gemessen, so dass sich zwei Messreihen von jeweils K Einzelmesswerten ergeben. Den Elementen der einen Reihe wird das Etikett A, denen der anderen das Etikett B zugewiesen. Die Frage, die durch einen statistischen Test zu beantworten ist, lautet: Gibt es einen experimentellen Effekt? oder anders ausgedrückt: Ist der tatsächlich beobachtete Unterschied zwischen den Konditionen größer als auf Grund zufälliger Unterschiede in den Einzelkonditionen zu erwarten ist? Für diesen Vergleich werden die Messwerte der Stichproben mittels eines Schätzers zusammengefasst. Liegt dieser Schätzwert über einem durch das Permutationsverfahren bestimmten kritischen Wert, so gilt der Unterschied als signifikant.

Die für das Relabeling relevanten Konzepte sind von parametrischen Testverfahren her bekannt. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Wahrscheinlichkeitsverteilung nicht theoretisch vorgegeben ist, sondern empirisch aus den zu untersuchenden Daten abgeleitet wird.

**Irrtumswahrscheinlichkeit** Die akzeptierte Rate Fehler erster Art, also des Auftretens von falsch-positiven Ergebnissen wird als Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  festgelegt. Üblich ist ein Wert von  $\alpha = 0.05$ . Damit ist durchschnittlich bei jeder zwanzigsten Anwendung mit einem falsch-positiven Resultat zu rechnen.

**Schätzer** Die Rechenvorschrift, mit der die Einzelwerte einer Stichprobe charakterisierend zu einem Schätzwert zusammengefasst werden, wird auch Schätzer genannt. Ein Vorteil des Permutationsverfahrens ist, dass grundsätzlich jeder beliebige Schätzer, der geeignet ist, den vermeintlichen experimentellen Unterschied zwischen den Stichproben

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup>Eine umfangreiche praxisrelevante Einführung bietet [GOOD, 1994].

zu repräsentieren, verwendet werden kann. Im einfachen Fall bietet sich hierzu die Mittelwertdifferenz der Stichproben an. Durch Verwendung eines anderen Schätzers, der die Verteilung der Daten angemessener wiedergibt, kann ggf. die Sensitivität des Tests erhöht werden. Eine komplexere Abschätzung der Unterschiede kann beispielsweise die Varianz einer Stichprobe berücksichtigen.

**Nullhypothese** Die Annahme, dass es keinen experimentellen Effekt gibt, wird durch die Nullhypothese  $\mathcal{H}_0$  ausgedrückt:

Der tatsächlich gefundene Unterschied zwischen den Messwerten der Stichproben hat sich unbeeinflusst von den Versuchsbedingungen ergeben.

Dies entspricht der Erwartung, dass auch bei einer anderen Wahl der Reihenfolge der Versuchsbedingungen die selben Werte gemessen worden wären. Folgt aus dem statistischen Test, dass die Nullhypothese nicht von den Daten gestützt wird, wird sie verworfen, und zwar zugunsten einer Alternativhypothese  $\mathcal{H}_A$ :

Der tatsächlich gefundene Unterschied zwischen den Stichproben wurde durch die Unterschiede in den Versuchsbedingungen hervorgerufen.

**Bedingung der Austauschbarkeit** Die Voraussetzung, damit das Relabeling durchgeführt werden darf, ist die Erfüllung der Austauschbarkeitsbedingung. Dies ist dann gegeben, wenn sich die Verteilung der zu untersuchenden Statistik unter Annahme der Nullhypothese nicht durch das Vertauschen der Etikettierung ändert.

**Relabeling** Um abzuschätzen, bis zu welcher Größe Unterschiede als zufällig zu betrachten sind, wird — unter Annahme der Nullhypothese — die Zuordnung der einzelnen Messwerte zu den Konditionen M-fach wiederholt zufällig vertauscht. Dies kann man sich als ein Umetikettieren (engl.: Relabeling) der Messwerte vorstellen. Der für jede Konstellation j berechnete Schätzwert  $t_j$  wird in die Permutationsverteilung aufgenommen.<sup>9</sup> Es ist nicht erforderlich, alle kombinatorisch möglichen Permutationen vorzunehmen. Wird nur unvollständig permutiert, ergibt sich eine Approximation der Verteilungsfunktion. Dabei ist die Zahl der durchzuführenden Permutationen nicht fest vorgegeben. Wie [EDGINGTON, 1969] erläutert, können für praktische Anwendungen schon 1000 Permutationen ausreichend sein.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup>Das Erzeugen permutierter Mengen A' und B' entspricht dem K-fachen Ziehen aus der Vereinigung der Originalmengen A und B mit 2K Elementen ohne Zurücklegen und ohne Berücksichtigung der Reihenfolge. Die Zahl der möglichen Permutationen ergibt sich somit zu  $\binom{2K}{K}$ .

**Permutationsverteilung und p-Wert** Der Hauptschritt eines statistischen Tests besteht darin, aus einer Wahrscheinlichkeitsverteilung F dem tatsächlich aufgetretenen Schätzwert  $t_0$  eine Auftretenswahrscheinlichkeit, den Wahrscheinlichkeitswert (kurz: p-Wert, p wie englisch probability) zuzuweisen.

Im Falle des Relabeling bilden die ihrer Größe nach geordneten Werte der einzelnen Permutationen die Wahrscheinlichkeitsverteilung, die dann auch *Permutationsverteilung* genannt wird und beispielsweise in Form eines Histogramms dargestellt werden kann. Ist die Nullhypothese für die Stichprobe zutreffend, so wird die sich ergebende Permutationsverteilung auch *Nullverteilung* genannt. Für den Fall, dass alle theoretisch möglichen Permutationen berechnet werden, ist die resultierende Permutationsverteilung y-achsensymmetrisch. Diese Symmetrie kann zur Verringerung des Rechenaufwandes genutzt werden, indem zu jedem für eine gegebene Permutationsverteilung aufgenommen wird.

Der p-Wert des tatsächlich beobachteten Werts  $t_0$ 

- ist gleich dem Anteil größerer oder gleich großer Werte in der Permutationsverteilung ( $p = [t_j \ge t_0]/M$ ) und
- gibt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des tatsächlich beobachteten oder eines größeren Wertes unter der Nullhypothese an.

**Kritischer Wert** Anhand der Wahrscheinlichkeitsverteilung läßt sich der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  ein entsprechender Messwert, der sog. *kritische Wert u* mit der Auftretenswahrscheinlichkeit  $p = 1 - \alpha$  zuordnen.

**Statistischer Test** Der ermittelte p-Wert wird mit der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  verglichen. Liegt eine theoretisch begründbare Erwartung vor, dass ein Unterschied zwischen den Stichproben nur in eine Richtung auftritt, so kann der statistische Test gerichtet erfolgen – der Schätzwert gilt als signifikant, wenn seine Auftretenswahrscheinlichkeit kleiner gleich der Irrtumswahrscheinlichkeit ist.

$$p \le \alpha \quad \Rightarrow \quad \mathcal{H}_A$$
$$p > \alpha \quad \Rightarrow \quad \mathcal{H}_0$$

Andernfalls erfolgt der Test ungerichtet oder zweiseitig – die Irrtumswahrscheinlichkeit wird halbiert und auf das untere und obere Ende der Wahrscheinlichkeitsverteilung auf-

geteilt.

$$p \le \alpha/2 \lor 1 - \alpha/2 
$$\alpha/2$$$$

Entsprechend läßt sich der Vergleich auch in der Messwert-Dimension vollziehen:

$$t_0 \ge u \quad \Rightarrow \quad \mathcal{H}_A$$
$$t_0 < u \quad \Rightarrow \quad \mathcal{H}_0$$

# 1.4.2 Beispielhafte Anwendung des Relabeling

Die zuvor dargelegten Begriffe und Vorgehensweisen sollen anhand zweier einfacher Beispiele verdeutlicht werden. Zunächst wird ein fiktives Beispiel mit minimalem Stichprobenumfang gezeigt, bei dem für alle möglichen Permutationen ein Schätzwert berechnet wird. Das zweite Beispiel entspricht eher einer Analyse magnetenzephalographischer Daten, da es auf umfangreicheren Stichproben basiert bei denen eine Berechnung aller Permutationen nicht praktikabel ist. In diesem Fall wird daher eine unvollständige Permutationsverteilung erstellt.

# Relabeling mit vollständiger Permutationsverteilung

Anhand eines Minimalbeispiels<sup>10</sup> sei zunächst die grundsätzliche Vorgehensweise für einen statistischen Tests mittels Relabeling gezeigt.

**Stichproben** Gegeben seien zwei Stichproben der Bedingungen A ("Aktiv") und B ("Ruhe") bestehend aus jeweils K = 3 Einzelmessungen:

Kondition		А			В		
Messung	1	2	3	1	2	3	
Messwert	103,0	$99,\!9$	99,7	90,4	87,8	96,0	

**Nullhypothese** Die Nullhypothese besagt, dass der Wert einer Messung unbeeinflusst von der Versuchsbedingung ist.

**Statistik** Als auf die Stichproben anzuwendender Schätzer sei die Differenz der Mittelwerte definiert zu

$$T = \sum_{k=1}^{K} \frac{A_k}{K} - \sum_{k=1}^{K} \frac{B_k}{K}.$$
 (1.1)

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup>Das Beispiel ist [NICHOLS und HOLMES, 2002] entlehnt.





Abbildung 1.2: Grundschema des Erstellens der Permutationsverteilung mittels Relabeling. **Oben:** Die Einzelwerte  $A_k$  und  $B_k$  (k = 1...K) der Stichproben sind dargestellt als horizontal angeordnete Kästchen, die Farben zeigen die ursprüngliche Konditionszugehörigkeit (blau – A, grün – B) an. Die Werte jeder Stichprobe (gleiche Hintergrundfarbe) werden durch Mittelung (Operator  $(\bar{k})$ ) zusammengefasst. Die Differenz der Mittelwerte (Operator  $(\bar{k})$ ) ergibt den Schätzwert  $t_0$ , dargestellt durch ein oranges Kästchen. **Unten:** Im Vordergrund ist die zufällige Zuordnung der Einzelwerte zu den Konditionen A' und B' für die erste Permutation gezeigt. Für jede Permutation (indiziert mit j = 0...M, j = 0 entspricht der tatsächlichen Konditionenzuordnung) wird die Mittelwertdifferenz als Schätzwert für die neu zusammengesetzten Konditionen berechnet. Die Gesamtheit der Schätzwerte ergibt die Permutationsverteilung F.

Die Anwendung der Statistik ist schematisch (unter Verwendung eines größeren K) in Abbildung 1.2 dargestellt.

**Schätzwert** Bei Anwendung des Schätzers auf die Daten unter Beachtung der tatsächlichen Konditionszugehörigkeit (AAABBB) ergibt sich der Schätzwert zu  $t_0 = 9,47$ .

**Permutationen** Alle möglichen Permutationen (Anzahl M = 20) der Etikettierung bei drei Messungen pro Kondition A und B sind in nachstehender Tabelle aufgelistet. Die Permutationen in den beiden rechten Spalten sind komplementär zu denen in den linken Spalten, z. B. 1 zu 20. Zu beachten ist, dass nicht die Reihenfolge der Messwerte, sondern lediglich ihre Konditionszugehörigkeit geändert wird.



Abbildung 1.3: Das Histogramm der Permutationsverteilung F zeigt die Häufungen der im einfachen Beispiel auftretenden Mittelwertdifferenzen t. Es ist verfahrensbedingt symmetrisch.

j	Etiketten	j	Etiketten	j	Etiketten	j	Etiketten
1	AAABBB	6	ABABAB	11	BAAABB	16	BABBAA
2	AABABB	7	ABABBA	12	BAABAB	17	BBAAAB
3	AABBAB	8	ABBAAB	13	BAABBA	18	BBAABA
4	AABBBA	9	ABBABA	14	BABAAB	19	BBABAA
5	ABAABB	10	ABBBAA	15	BABABA	20	BBBAAA

**Permutationsverteilung** Durch die Berechnung des Schätzwertes, d. i. hier die Mittelwertdifferenz, für jede der zuvor gezeigten Umetikettierungen der Messwerte ergeben sich die M Werte der Permutationsverteilung F. Diese sind in der gleichen Anordnung in nachstehender Tabelle aufgelistet und zusätzlich in Abbildung 1.3 als Histogramm dargestellt. Beiden Darstellungen ist die Achsensymmetrie der Verteilung ( $t_1 = -t_{20}$ ) zu entnehmen. Die tatsächliche Konditionenzuordnung entspricht der Permutation j = 1, diese weist von allen Permutationen die größte Differenz auf, also ist der p-Wert des beobachteten Konditionenunterschieds 1/M = 0.05.

j	$t_{j}$	j	$t_j$	j	$t_j$	j	$t_{j}$
1	$9,\!47$	6	$1,\!4$	11	$1,\!07$	16	$-3,\!13$
2	$3,\!27$	7	$6,\!87$	12	$-0,\!667$	17	-7
3	$1,\!53$	8	-4,8	13	4,8	18	-1,53
4	7	9	$0,\!667$	14	-6,87	19	-3,27
5	$3,\!13$	10	-1,07	15	-1,4	20	-9,47

**Signifikanztest** Der gerichtete Vergleich des p-Wertes mit der geforderten Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  ergibt, dass die Nullhypothese zu verwerfen ist, da  $p \leq \alpha$  ist.



Abbildung 1.4: Einfluss der Anzahl Permutationen auf die approximierte Permutationsverteilung und den kritischen Wert. (a) Approximierte Permutationsverteilung  $F_{approx}$  für 100, 1000 und 10<sup>7</sup> Permutationen. Die Permutationen sind nach den Schätzwerten  $t_j$  sortiert. Auf der Abszisse ist der Prozentsatz kleinerer Werte in der Verteilung aufgetragen. Der kritische Wert u ist somit bei 95% (gestrichelte Linie) abzulesen. (b) Kritischer Wert u in Abhängigkeit von der Anzahl der Permutationen M. Der Wertebereich von u ist in Relation zum Mittelwert klein.

# Relabeling mit unvollständiger Permutationsverteilung

Bei dem vorigen Beispiel handelt es sich um ein Minimalbeispiel, da die Anzahl der möglichen Permutationen für genau eine Permutation einen p-Wert kleiner gleich der geforderten Irrtumswahrscheinlichkeit erlaubt. Bei den zu untersuchenden magnetenzephalographischen Datensätzen liegen i. d. R. umfangreichere Stichproben vor. Die vollständige Berechnung der Permutationsverteilung ist dann u. U. nicht mehr praktikabel, so dass die Permutationsverteilung statt dessen approximiert wird. Die Vorgehensweise ist dabei grundsätzlich die selbe, gezeigt wird an Hand des zweiten Beispiels die Auswirkung unterschiedlicher Anzahlen an Permutationen.

**Stichproben** Gegeben seien zwei Stichproben der Bedingungen A und B bestehend aus jeweils K = 248 standard-normalverteilten Zufallszahlen. Zu den Zufallszahlen der Kondition A wird jeweils 0,2 hinzuaddiert.

**Schätzwert** Bei Anwendung des Schätzers auf die Daten unter Beachtung der tatsächlichen Konditionszugehörigkeit ergibt sich der Schätzwert zu  $t_0 = 0.28444$ .
**Permutationen** Für  $M = 10^7$  der  $\binom{2 \cdot 248}{248} \approx 10^{148}$  möglichen Permutationen wird der Schätzwert berechnet. In Abbildung 1.4a sind die Permutationsverteilungen bei Berücksichtigung der ersten 100, 1000 sowie aller berechneter Schätzwerte gezeigt. Eine steigende Zahl von Permutationen führt zu einem glatteren Kurvenverlauf. Der Verlauf bei 1000 Permutationen ist dem bei 10<sup>7</sup> Permutationen schon sehr ähnlich. Aus jeder der Verteilungen läßt sich ein kritischer Wert durch Ablesen bei 95 % ermitteln. Abbildung 1.4b zeigt den kritischen Wert u für zunehmendes M. Bezogen auf den bei  $10^7$  Permutationen erreichten Wert beträgt die größte prozentuale Abweichung 5,6 %.

**Signifikanztest** Für alle berechneten u gilt  $u < t_0$ , somit ist die Nullhypothese unabhängig von der Anzahl der Permutationen zu verwerfen.

## 1.5 Spontanaktivität des Gehirns und ihre Veränderlichkeit

Schon Berger beschrieb 1929 die bei seinen ersten elektroenzephalographischen Versuchen auftretende spontane elektrische Aktivität des Gehirns (Abs. 1.5.1, [BERGER, 1929]). Seitdem sind solche Spontanaktivitäten in einer Vielzahl von Studien untersucht worden - nicht nur mittels EEG, sondern auch durch Einzelzellableitungen und MEG (Abs. 1.5.2).

Die Untersuchung von Ruheaktivität bietet sich auf Grund ihrer relativ einfachen experimentellen Zugänglichkeit – im Fall des BERGER-Rhythmus durch einfaches Schließen der Augen – an. Betrachtungen der Veränderlichkeit von Ruheaktivität durch Variation experimenteller Bedingungen ermöglicht Aussagen über die Beteiligung von Arealen an Leistungen des Gehirns.

#### 1.5.1 Effekt der $\alpha$ -Blockade

Das Magnetenzephalogramm eines wachen Menschen mit geschlossenen Augen wird dominiert von charakteristischen Oszillationen der neuromagnetischen Aktivität, die über dem Okzipitallappen auftritt. Die Frequenz dieser auch  $\alpha$ -Wellen genannten Oszillationen liegt bei circa 10 Hertz, typischerweise im Bereich von 8 bis 13 Hertz, dem sog.  $\alpha$ -Band. Ihre oft weitläufige Ausdehnung wird auf die Beteiligung räumlich verteilter Generatoren zurückgeführt. Die Intensitätsabnahme der  $\alpha$ -Wellen beim Öffnen der Augen ist als  $\alpha$ -Blockade oder auch BERGER-Effekt bekannt. Da die  $\alpha$ -Aktivität bei der Verarbeitung visueller Informationen (z. B. nach dem Öffnen der Augen) reduziert wird, wird sie als Ruheaktivität des visuellen Systems gedeutet ([ADRIAN und MATTHEWS, 1934]).

Dabei ist die  $\alpha$ -Aktivität durch eine große interindividuelle Variabilität hinsichtlich des Frequenzbandes, der Intensität, dem Ort des Auftretens und der Stärke der  $\alpha$ -Blockade beim Öffnen der Augen gekennzeichnet – bei manchen gesunden Menschen tritt der BER-GER-Effekt gar nicht auf. Lokalisierungen der entsprechenden neuronalen Quellen haben Häufungen in der *Fissura calcarina* und in der parieto-okzipitalen Furche ergeben. Trotz der starken interindividuellen Variabilität hinsichtlich Ausdehnung und Intensität (vgl. [STERIADE et al., 1990]) wird eine wichtige physiologische Rolle der Spontanaktivitäten angenommen. Gerade auf Grund der Variabilität wird davon ausgegangen, dass sich die Generatoren der  $\alpha$ -Aktivität aus einer Vielzahl ([WILLIAMSON et al., 1989]) oder möglicherweise einem Kontinuum von neuronalen Strukuren zusammensetzen ([ILMONIEMI et al., 1987]). Dementsprechend wird die Intensität der  $\alpha$ -Aktivität in den einzelnen Arealen durch die Ausführung spezifischer Aufgaben unterschiedlich beeinflusst, d. h. durch Nachweis von Änderungen in der  $\alpha$ -Aktivität lässt sich ggf. die Beteiligung eines Areals an der Aufgabenausführung nachweisen ([PFURTSCHELLER und KLIMESCH, 1992]).

Aktivität im  $\alpha$ -Frequenzband zeigt sich bei einem Probanden in Ruhe auch über den rolandischen Arealen, dem Sitz des primären sensomotorischen Kortex (S1M1), der der Kontrolle von Bewegungen dient. Die  $\alpha$ -Aktivität ist dort allerdings vom Öffnungszustand der Augen unabhängig, vielmehr wird sie bei der Ausführung von Bewegungen verringert. Grundsätzlich ist die Aktivität über S1M1 weniger stark ausgeprägt als im okzipitalen Kortex.

#### 1.5.2 Stand der Forschung

Die Arbeiten zur Untersuchung von Spontanaktivitäten wurden von Berger begründet ([BERGER, 1929]). Bei seinen Untersuchungen verwendete er unterschiedliche Galvanometer und einzelne Elektroden zur Erfassung elektrischer Potentiale an der Schädeloberfläche. Die Probanden wurden meist in liegender Position in einem abgedunkelten Raum untersucht, wobei sie wach bleiben, sich aber auch entspannen sollten.

Schon in seiner zweiten Mitteilung ([BERGER, 1930]) berichtete Berger über den Effekt der  $\alpha$ -Blockade. Damit beschrieb er die nahezu vollständige Unterdrückung der  $\alpha$ -Wellen als Reaktion auf das Öffnen der Augen.

Im Zuge der technischen Entwicklung der Magnetenzephalographie wurden neu geschaffene Möglichkeiten der Messtechnik und der Datenanalyse immer wieder auf grundlegende physiologische Phänomene der neuronalen Informationsverarbeitung angewendet. Aber obgleich die Veränderlichkeit der kortikalen  $\alpha$ -Aktivität seit Berger immer wieder als Untersuchungsobjekt herangezogen wurde, ist die funktionelle Bedeutung bis

heute nicht abschließend geklärt. Eine verbreitete Hypothese wurde durch [ADRIAN und MATTHEWS, 1934] begründet. Die Autoren nehmen an, dass Areale, die "nichts zu tun haben" (*nil-work*), Ruheaktivität einer bestimmten Frequenz aufweisen. In zahlreichen Untersuchungen wurden seither die Auswirkungen verschiedenster Aufgaben auf die Ruheaktivität unterschiedlicher Areale untersucht. Eine Verminderung der Spontanaktivität bei der Ausführung einer bestimmten Aufgabe weist in der Regel auf eine funktionelle Beteiligung des entsprechenden Areals an der Aufgabenausführung hin.

Mittels Magnetenzephalographie wurde  $\alpha$ -Aktivität des Gehirns erstmals von Cohen nachgewiesen ([COHEN, 1968, COHEN, 1972]). Die ersten Lokalisierungen der Generatoren dieser Aktivität mittels MEG erfolgte durch [CHAPMAN et al., 1984]. Hierzu wurde eine Kombination aus Schädel-EEG und einem beweglichen Magnetometer verwendet. Die Signale wurden in einem engen Frequenzband gefiltert und für verschiedene MEG-Positionen wurde eine Berechnung der *relativen Kovarianz* durchgeführt, indem das Signal des MEG-Sensors mit den EEG-Signalen in Beziehung gesetzt wird. Die Ergebnisse weisen auf bilaterale  $\alpha$ -Generatoren in der Nähe der Mittellinie, in der Umgebung der Fissura calcarina in einer Tiefe von 4 bis 6 Zentimeter hin.

In [WILLIAMSON und KAUFMAN, 1989] wurden durch die gleichzeitige Verwendung mehrerer Magnetometer u. a. die Quellen von kurzen Zeitabschnitten konstanter Periodizität (hier  $\alpha$ -Spindeln genannt) in der Fissura calcarina lokalisiert und eine Reduktion der  $\alpha$ -Aktivität bei der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe nachgewiesen. Der Grad der  $\alpha$ -Suppression variiert dabei mit der Aufgabenstellung und der Reaktionszeit.

Unter Verwendung eines Ganzkopf-Magnetometers erfolgte eine detaillierte Analyse von Spontanaktivitäten durch [SALMELIN und HARI, 1994a]. Um den individuellen Ausprägungen der Frequenzen gerecht zu werden, wurden unterschiedliche Frequenzbänder betrachtet: Mit sich jeweils überlappenden Bändern unter- und oberhalb von 10 bzw. 20 Hertz wurde nicht nur Aktivität im  $\alpha$ - sondern auch im  $\beta$ -Band erfasst.<sup>11</sup> In diesen Frequenzbändern wurden unterschiedliche Effekte beim Öffnen der Augen bzw. bei Fingerbewegungen an verschiedenen Orten gefunden. Ferner wurde in den rolandischen Arealen auftretende, im Zeitverlauf kammartige Aktivität, die auf Grund ihrer Form auch als  $\mu$ -Rhythmus bekannt ist, untersucht. Es wurde gezeigt, dass sich die charakteristischen Muster durch Überlagerung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Wellen ergeben.

Die in den rolandischen Arealen als Teil des  $\mu$ -Rhythmus auftretende  $\alpha$ -Aktivität wurde von [SALENIUS et al., 1997, SCHNITZLER et al., 1997] weiter untersucht. Erstere zeigt eine Reduktion dieser  $\alpha$ -Aktivität bei verschiedenen Bewegungsausführungen, während in der zweiten Arbeit nachgewiesen wird, dass es schon bei der Vorstellung einer Bewe-

 $<sup>^{11}\</sup>mathrm{Das}\ \beta\text{-Band}$ umfasst den Frequenzbereich von 13 bis 30 Hertz.

gung zu einer  $\alpha$ -Suppression im sensomotorischen Kortex kommt.

Die bislang genannten Studien berichten wie Berger rein deskriptiv qualitative Aussagen ohne statistische Absicherung. Erst bei [CIULLA et al., 1999] wird die Stärke der gefundenen Effekte statistisch abgesichert. Dabei wurden durch Kombination von MEG (mit 64 Sensoren) und MRT mittels eines dynamischen Dipolmodells Quellen der  $\alpha$ -Aktivität individuell lokalisiert und räumlich getrennte Häufungen über den parietookzipitalen Arealen gefunden. Solche Dipole, die die gemessenen Signale besonders gut aufklären, weisen sog. *Microstates* auf, d. h. die topographischen Karten bleiben für circa 200 Millisekunden stabil. Ein Vergleich der Aktivität bei geschlossenen und geöffneten Augen erfolgte über das Probandenkollektiv mittels einseitigem t-Test. Dazu wurde die mittlere Leistung im  $\alpha$ -Band über alle Kanäle summiert.

Eine der ersten Anwendungen von DICS bestand in der Lokalisierung oszillatorischer Aktivität, die im Ruhezustand auftritt ([GROSS et al., 2001]). Dazu wurde ein gesunder Proband mit geöffneten Augen fünf Minuten kontinuierlich gemessen, ohne das eine Aufgabe zu erfüllen war. Die dabei auftretende oszillatorische Aktivität liegt in den Frequenzbereichen von etwa 10 und 20 Hertz. Konsistent mit vorherigen Studien konnten die Generatoren dieser Aktivität in okzipitalen und sensomotorischen Arealen identifiziert werden. Die funktionelle Bedeutung dieser Aktivität ist nach wie vor unklar. Ein genaueres Verständnis der Mechanismen und der Bedeutung dieser Oszillationen erfordert jedoch eine Variation der experimentellen Bedingung und die Möglichkeit, damit zusammenhängende Veränderungen der oszillatorischen Aktivität und Kopplung zu identifizieren.

## 1.6 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Verfahrens zum statistischen Nachweis von Konditionenunterschieden in individuellen magnetenzephalographischen Daten. Dieses Verfahren soll zum einen Frequenzen veränderter oszillatorischer Aktivität nachweisen und zum anderen die beteiligten anatomischen Hirnareale identifizieren. Dies zielt letztlich darauf ab, den Frequenzen und Arealen eine funktionelle Bedeutung zuzuweisen.

Basierend auf dem Lokalisierungsverfahren DICS und dem statistischen Relabeling-Test sollen Daten kontinuierlicher Messungen auch ohne peripheres Referenzsignal analysiert werden. Dabei ist die Behandlung des Problems der multiplen Vergleiche in die Statistik zu integrieren. Ebenso sind die räumlichen Inhomogenitäten in den Verteilungen lokalisierter MEG-Aktivität zu berücksichtigen.

Hierzu sind die grundlegenden Verfahren der Lokalisierung und der statistischen Testung in geeigneter Weise zu verbinden, die entsprechende Implementierung an simulierten

Daten zu überprüfen und die Plausibilität der Ergebnisse sowie die relevanten Parameter anhand der Untersuchung realer Daten zu zeigen.

Magnetenzephalographische Daten bedürfen einer relativ aufwändigen Aufbereitung, um sie im Hinblick auf eine inhaltliche Fragestellung auswerten zu können (Abs. 2.1). Für die hierzu erforderlichen Analyseschritte werden verschiedene Software-Werkzeuge eingesetzt (Abs. 2.3). Erst wenn das Datenmaterial in einer aussagekräftigen Form vorliegt, kann es in einen statistischen Test eingehen. Einige technische Details des für diese Arbeit implementierten Permutationsverfahrens sind in Abschnitt 2.4 zusammenfassend ausgeführt. Die eigentliche Anpassung des Relabeling-Ansatzes an die speziellen Anforderungen bei der Analyse von MEG-Daten wird erst in Kapitel 3 dargelegt. Zur Evaluation des Verfahrens werden dabei simulierte Daten verwendet (Abs. 2.2). Für die abschließende exemplarische Anwendung des Verfahrens stehen reale Daten zur Verfügung. Das einfache Paradigma zur Erhebung dieser Daten wird am Ende des Kapitels beschrieben.

### 2.1 Auswertung von magnetenzephalographischen Daten

Die Auswertung von MEG-Datensätzen beginnt mit einer vorgeschalteten Verarbeitung der Rohdaten (Abs. 2.1.1). Die anschließende Transformation in die Frequenzdomäne (Abs. 2.1.2) – worauf optional eine Artefaktentfernung (Abs. 2.1.3) erfolgen kann – ist die Grundlage für die Berechnung der Leistungsspektren. Diese können entweder für die Sensoren dargestellt werden (Abs. 2.1.4) oder die Lage der Sensoren zum Kopf wird in Übereinstimmung mit den anatomischen Bildern gebracht (Abs. 2.1.5), was die Lokalisierung der Ergebnisse (Abs. 2.1.6) und ihre tomographische Darstellung (Abs. 2.1.7) erlaubt.

#### 2.1.1 Vorverarbeitung

Ziel der Vorverarbeitung der Messdaten ist zum einen, die in der eigentlichen Auswertung zu verarbeitende Datenmenge zu reduzieren, und zum anderen die Daten durch entsprechende Filterung und ggf. Artefaktbereinigung aufzubereiten ohne die Ergebnisse der weiteren Analyseschritte zu verfälschen.

Die Hauptmotivation zur Datenreduktion liegt darin, dass sie bei gegebenem Arbeitsspeicher eines Rechners die Verarbeitung von Datensätzen mit längerer Messzeit erlaubt, bzw. bei gleicher Messdauer eine schnellere Berechnung der Ergebnisse mit geringerem Speicherbedarf unter Inkaufnahme einer geringeren Frequenzauflösung ermöglicht. Bei der Festlegung des Dezimierungsfaktors ist die von der inhaltlichen Fragestellung geforderte Frequenzauflösung und das zu untersuchende Frequenzband, das auch in der dezimierten Zeitreihe noch enthalten sein muss, zu berücksichtigen.

Dementsprechend werden die Daten im Rahmen der Vorverarbeitung der Zeitreihen von der ursprünglichen Abtastrate  $f_s$  auf die gewünschte Abtastrate  $f'_s$  dezimiert. Zur Vermeidung artifizieller Frequenzkomponenten in der Analyse der dezimierten Zeitreihe erfolgt eine vorherige Tiefpassfilterung mit der halben Nyquist-Frequenz. Um eine Zeitreihe x mit der Abtastrate  $f_s = 1000$  Hz beispielsweise auf ein Fünftel ihres Umfangs zu reduzieren (Nyquist-Frequenz: 200 Hz), wird sie mit einem entsprechenden Tiefpass mit einer Eckfrequenz von circa 100 Hz gefiltert. Die dezimierte Zeitreihe x' setzt sich aus jedem fünften Punkt der gefilterten Originalzeitreihe zusammen.

Die Filterung erfolgt mittels eines Butterworth-Filters vierter Ordnung, der nacheinander in beide Zeitrichtungen angewendet wird. Dadurch hebt sich die Phasenverschiebung der einzelnen Filteranwendungen zu Null auf.

Durch die Anwendung eines Hochpass-Filter werden unphysiologische, niederfrequente Schwingungen aus den Daten entfernt.

#### 2.1.2 Frequenzanalyse

In Übereinstimmung mit der üblichen Praxis bei der Signalanalyse von MEG-Daten basiert die Berechnung spektraler Schätzer auf Welchs *Methode des modifizierten Periodogramm* ([WELCH, 1967]). Hierbei erfolgt die Berechnung nicht für das gesamte Signal am Stück, sondern abschnittsweise mit anschließender Mittelung. Grundlage ist demnach die Unterteilung der Zeitreihen in K Segmente gleicher Länge. Von jedem Segment wird ein möglicherweise vorhandener linearer Trend entfernt (detrend) und zur Verminderung von Randeffekten wird auf diese Segmente eine Wichtungsfunktion (Hann-Funktion) angewendet.<sup>1</sup> Die Anwendung der schnellen Fouriertransformation (engl. *Fast Fourier Transform*, FFT) und der darauf basierenden Berechnung des Spektralmaßes erfolgt für jedes dieser FFT-Segmente separat (vgl. Gl. 2.1):

$$x(t) \xrightarrow{\text{Segmentierung}} x_k(t) \xrightarrow{\text{detrend}} x'_k(t) \xrightarrow{\text{FFT}} X_k(f) \tag{2.1}$$

Unter Inkaufnahme einer verringerten Frequenzauflösung führt diese Vorgehensweise zu einer Verringerung der Varianz, und somit zu einer Glättung der resultierenden Spektren.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Um die Ungleichgewichtung der Datenpunkte innerhalb eines Segments auszugleichen, werden sich hälftig überlappende Abschnitte definiert.

Da es sich bei den spektralen Maßen um statistische Schätzer handelt, ist eine Anzahl von mindestens dreißig Segmenten pro Mittelung anzustreben. Hier ist ein Abwägen der Reliabilität des Schätzers gegen die gewünschte Frequenzauflösung bei gegebener Messzeit erforderlich. Die Anzahl der Datenpunkte pro Segment L legt bei gegebener Abtastrate  $f_s$ die Zeit- ( $\Delta_t = L/f_s$ ) und somit auch die Frequenzauflösung ( $\Delta_f = f_s/L$ ) fest. Üblicherweise umfassen die Segmente eine viertel bis zwei Sekunden Messzeit, die oszillatorischen Komponenten werden also mit einer Frequenzauflösung zwischen einem halben und vier Hertz dargestellt. Sei  $x_k$  der Teil der Zeitreihe x im k-ten der K Segmente, so bezeichnet  $X_k$  die Fouriertransformierte dieses Abschnitts und  $X_k^*$  deren Konjugiert-Komplexe.

Aus den Fourierkoeffizienten lassen sich spektrale Maße wie Leistung und Kohärenz berechnen.

**Leistungsspektrum** Die *Leistung* P wird durch Mittelung der abschnittsweise aus den Fourierkoeffizienten bestimmten Autospektren errechnet. Das Leistungsspektrum  $P_x(f)$ der Zeitreihe x wird dementsprechend abgeschätzt zu:

$$P_x(f) = 1/K \sum_{k=1}^{K} X_k(f) X_k^*(f)$$
(2.2)

Diese Berechnung wird tatsächlich in zwei Schritten durchgeführt:

1. Zunächst die Berechnung des Autospektrums für jedes Segment k:

$$X_k(f)X_k^*(f) \tag{2.3}$$

2. und anschließend die Bildung des Mittelwerts über alle K Segmente einer Kondition:

$$1/K \sum_{k=1}^{K} (\cdot)$$
 (2.4)

Die Signale der Gradiometer haben die Einheit T/m. Da die Berechnung der frequenzaufgelösten Leistung die Quadrierung des Signals beinhaltet, ist die Einheit des Leistungsspektrums  $(T/m)^2/Hz$ .

**Kohärenzspektrum** Werden die zeitlichen Relationen zwischen zwei Signalen (in Form ihrer Phasendifferenz) betrachtet, lassen sich Aussagen über den Grad der Kopplung der Signale durch das Maß der *Kohärenz C* machen. Dazu wird für jedes Datensegment nicht die Intensität sondern die Phasenlage berücksichtigt. Ändert sich die Phasendifferenz von Segment zu Segment spricht dies für eine Unabhängigkeit der Signalverläufe; zeigen sich allerdings über die Messzeit keine Änderungen der Phasendifferenz, spricht dies für eine lineare Kopplung der beiden Signale. Auch der Kohärenzwert wird für jede Frequenzkomponente separat angegeben.

#### 2.1.3 Artefaktbereinigung

Die zuvor dargelegten Verfahren zur Abschätzung spektraler Maße setzen formal eine Stationarität der zu untersuchenden Signale voraus. Dies ist bei der Messung biologischer Systeme nicht immer gegeben, insbesonders durch Artefakte kommt es zu Verletzungen dieser Voraussetzung ([SCHACK, 1996, S. 2]). Um zu einer reliablen Abschätzung des Signals zu erlangen, ist dieses daher soweit wie möglich von Artefakten zu befreien.

Ursachen artifizieller Signale Aufzeichnungen realer Messungen beinhalten üblicherweise auch Störungen des eigentlich zu messenden Signals. Diese rühren vom Messaufbau, von äußeren Einflüssen oder auch vom untersuchten Probanden her. Bei der Magnetenzephalographie können sich durch Störungen (beispielsweise durch Bewegungen des Probanden wie Schlucken, Räuspern oder Augenbewegungen verursacht) bewirkte artifizielle Magnetfelder u. a. in Form kurzzeitig auftretender unphysiologisch erhöhter Signalintensitäten bei mehreren oder allen Sensoren äußern. Es kommt auch vor, dass die Signale eines Sensors dauerhaft eine sehr niedrige Signal-Rausch-Relation aufweisen. Liefert ein Sensor (eventuell nur vorübergehend) ein nicht-verwertbares Signal, so sind entweder die entsprechenden Zeitabschnitte aller Sensoren oder die gesamte Zeitreihe des betroffenen Sensors zu verwerfen. Die Bestimmung der Zeitabschnitte mit artifizieller Aktivität kann durch Inaugenscheinnahme oder automatisiert erfolgen.

**Erkennung von Artefakten** Ausreißer in einer Menge X lassen sich anhand ihres z-Wertes bestimmen. Für ein Element  $X_k$  ergibt sich der z-Wert aus der Abweichung vom Mittelwert aller Elemente  $\overline{X}$  normiert mit der Standardabweichung  $\sigma_X$ :

$$Z_k = (X_k - \bar{X}) / \sigma_X \tag{2.5}$$

Basierend auf den zur Frequenztransformation verwendeten Segmenten (s. vorheriger Abschnitt) werden abschnittsweise z-Werte der Signalintensität berechnet.

Zur Erkennung von Artefakten und ihrem Ausschluss von der Analyse wird zweischrittig vorgegangen. Zuerst werden Sensoren identifiziert, die anhaltend stark verrauscht sind, indem die Daten aller Sensoren miteinander verglichen werden. Auszuschließende Sensoren fallen durch betragsmäßig große z-Werte ihrer FFT-Segmente auf. Kanäle, bei denen mehr als 50 % der FFT-Segmente einen z-Wert über 2 aufweisen, werden automatisch detektiert und zum Ausschluss von der Analyse vorgeschlagen. Um zu vergleichende Konditionen gleich zu behandeln, werden Sensoren, die nur in einer Kondition als schlecht erkannt wurden, automatisch in beiden Konditionen ausgeschlossen.

Im zweiten Schritt werden die Zeitreihen jedes Sensors separat betrachtet und einzelne Epochen mit abweichender Signalintensität identifiziert. Auszuschließende Zeitintervalle werden durch für jeden Sensor separat berechnete z-Werte identifiziert. Als artifiziell gilt ein Segment dann, wenn es bei mindestens einem Sensor einen z-Wert größer 4 aufweist. Dieser Zeitabschnitt wird dann von der weiteren Analyse komplett (also für alle Kanäle) ausgeschlossen.

#### 2.1.4 Topographische Darstellung von Sensordaten

Durch Projektion der auf einer Halbkugel angeordneten Sensoren in eine Ebene werden die Spektren aller MEG-Sensoren in einer topographischen Übersicht dargestellt (Abb. 2.3). Die räumliche Anordnung der Sensoren und ihre Benennung ist in Anhang B (S. 105) ersichtlich. Die Nahe der Stirn des Probanden gelegenen Sensoren finden sich im oberen Teil der Aufsicht. Die realen Sensoren sind paarweise angeordnet und weisen orthogonale Vorzugsrichtungen in ihrer Empfindlichkeit auf. In der Darstellung sind die beiden Sensoren eines Paares übereinander angeordnet.

Diese Darstellungsweise erlaubt es, die signaltragenden Sensoren zu identifizieren sowie den interessierenden Frequenzbereich einzugrenzen. Handelt es sich bei den Sensoren – wie beim Neuromag 122 — um planare Gradiometer, die am empfindlichsten für direkt unter dem Sensor befindliche Quellen sind, so gibt die Verteilung der Aktivitäten über die Sensoren auch Hinweise auf die Verteilung der Quellen, und kann daher auch anatomisch interpretiert werden.

Die jeweilige Achsenskalierung ist für den gesamten Sensorplot dem Achsenkreuz in der linken oberen Ecke zu entnehmen. Dabei erfolgt eine Skalierung der Graphen auf den Sensor mit der größten Amplitude. Zur Hervorhebung sind die Graphen einzelner Sensoren farblich hinterlegt, bei der Darstellung von Differenzspektren werden so Sensoren mit signifikanten Unterschieden markiert. Sensoren, die auf Grund von Artefakten von der Analyse ausgeschlossen werden, zeigen keinen Graphen und ihr Achsenkreuz erscheint grau.

#### 2.1.5 Koregistrierung von MEG-Sensordaten und anatomischen Bildern

Um die Daten der MEG-Sensoren in eine räumliche Beziehung zur individuellen Anatomie des Probanden setzen zu können, werden drei markante Punkte der individuellen Kopfoberfläche als Landmarken verwendet: das Nasion sowie der links- und rechtsseitige präaurikuläre Punkt (LPA und RPA). Diese anatomischen Punkte können sowohl am realen Kopf als auch in der Kernspintomographie gut identifiziert werden.

Mittels dieser Landmarken wird auch ein kopffestes Koordinatensystem (HEAD) definiert. Dieses System ermöglicht es, die Lage von Punkten in Bezug auf die Anatomie eines individuellen Gehirns anzugeben. Die Verbindungslinie LPA–RPA stellt die X-Achse dieses Koordinatensystems mit zunehmenden Werten von links nach rechts dar. Senkrecht dazu steht die Y-Achse, die durch das Nasion verläuft, und die zunehmende Werte von posterior nach anterior aufweist. Die Werte der Z-Achse steigen von inferior nach superior an.

Um einen Bezug zwischen realer Kopfanatomie und den MEG-Sensoren herzustellen, werden die Landmarken mit kleinen Spulen markiert. Diese Spulen werden vor der Positionierung des Probanden im MEG am Kopf des Probanden befestigt. Unmittelbar vor jeder MEG-Messung werden mittels dieser Spulen schwache Magnetfelder erzeugt, die mit den MEG-Sensoren detektiert werden. Dies erlaubt es die Position der am Kopf befestigten Spulen in Relation zu den MEG-Sensoren zu bestimmen, und in einem zweiten Rechenschritt auch die Position der MEG-Sensoren im HEAD-Koordinatensystem anzugeben. Damit ist die Grundlage für die Koregistrierung der funktionellen MEG-Messsignale mit den anatomischen Informationen der Kernspintomographie geschaffen.

#### 2.1.6 Lokalisierung in der Frequenzdomäne mittels DICS

Das Verfahren Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS, [GROSS et al., 2001, GROSS et al., 2002]) ist darauf ausgelegt, Quellen oszillatorischer magnetischer Aktivität anhand von Maßen der Frequenzdomäne, nämlich Leistung und Kohärenz, frequenzspezifisch und recheneffizient zu lokalisieren. DICS verwendet hierzu eine lineare Transformation aus der Kategorie *"linearly constrained minimum variance (LCMV) beamformer"* ([VEEN et al., 1997]) in der Form räumlicher Filter. Die Berechnung dieser Filter erfolgt in Abhängigkeit von den zu lokalisierenden Daten: sie werden für jedes Voxel so optimiert, dass sie die Aktivität einer Region mit Einheitsverstärkung passieren lassen, dabei aber die Aktivität aller anderen Gehirnareale unterdrücken. Der Berechnung der räumlichen Filter wird dabei die gemittelte Aktivität eines ausgesuchten Frequenzbandes zu Grunde gelegt. Die Filtergewichte sind also abhängig von der räumlichen Verteilung der Daten. Durch die Optimierung und Anwendung von Filtern für jedes Voxel des Gehirns können tomographische Karten der Aktivität erstellt werden.

Dieser Ansatz wurde unter Verwendung einer Kreuzspektrumsdichteverteilung (englisch: "cross spectral density", CSD) der Sensoren implementiert. Die CSD ist zwar frequenzaufgelöst, entsteht aber durch eine Mittelung der FFT-Segmente über die Zeit, so dass sie keine Zeitinformation mehr enthält. Die in der Matrix enthaltenen Auto- und Kreuzkorrelationen der Sensorsignale können direkt in Aktivitäten bzw. Kopplungen der Voxel transformiert werden.

Die Vorgehensweise zur Parametrisierung der räumlichen Filter ist dadurch charakterisiert, dass sie datengetrieben ist, sich die implizite Berechnung der Filterparameter auf einen definierten Frequenzbereich bezieht, und schon vor der Lokalisierung eine Mittelung über die FFT-Segmente erfolgt. Dabei ist es möglich, die Lokalisierung in verschiedenen Frequenzbändern ohne erneute Berechnung der CSD vorzunehmen, lediglich die Filtergewichte sind erneut zu bestimmen. Besonders der letzte Punkt macht diesen Ansatz so recheneffizient.

#### Räumliche Filterung

Die Fragestellung, eine Verteilung von Quellen magnetischer Aktivität innerhalb eines Volumens zu finden, die die Verteilung der auf der Oberfläche des Volumens vorhandenen magnetische Aktivität bewirkt, ist als das *Inverse Problem* bekannt. Wie schon Helmholtz 1853 beschrieben hat, gibt es dabei prinzipiell unendlich viele Lösungsmöglichkeiten ([HELMHOLTZ, 1853]). Das Inverse Problem ist daher ohne weitere Annahmen nicht eindeutig zu lösen.

Bei der praktischen Anwendung auf magnetenzephalographische Daten kommt noch erschwerend hinzu, dass die Verteilung des magnetischen Flusses auf der Hirnoberfläche nicht vollständig bekannt ist, sondern lediglich durch eine begrenzte Anzahl von Sensoren erfasst wird. Da aus den Daten der 122 MEG-Sensoren auf mehrere tausend Voxel im Gehirn zu schließen ist, liegt ein unterbestimmtes Problem vor.

Aufgabe eines Lokalisierungsverfahren ist also, eine Lösung für das Inverse Problem zu finden. Der in DICS gewählte Ansatz geht folgendermaßen vor: Das Problem wird mathematisch als Gleichungssystem formuliert, in dem die Aktivität jedes Voxels im Gehirn als gewichtete Summe der Sensoraktivitäten (gegeben in der CSD-Matrix) ausgedrückt wird. In einem zentralen Schritt bei der Bestimmung dieser Wichtungsfaktoren wird eine Pseudoinverse der CSD-Matrix berechnet. Dabei verhindert die Regularisierung der Matrix durch Hinzufügen von Rauschen, dass sich nicht-stabile Lösungen ergeben. Die Stärke der Regularisierung wird durch den frei wählbaren Regularisierungsfaktor  $\alpha_r$  festgelegt: Bei kleinen Werten für  $\alpha_r$  wird nur wenig Rauschen hinzugefügt, was zu einer leichten Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnis führt. Die Aktivierung erscheint dabei fokussiert. Wird der Regularisierungsparameter mit größeren Werten belegt, verringert sich das Signal-Rausch-Verhältnis weiter, dafür verteilt sich die Aktivierung über einen größeren Bereich – die Berechnung der Pseudoinversen der CSD-Matrix wird dabei stabiler. Da der die räumliche Ausdehnung beeinflussende Regularisierungsparameter frei wählbar ist, ist eben diese Ausdehnung als arbiträr anzusehen: sie ist nicht hinsichtlich der untersuchten Fragestellung zu interpretieren, lediglich die Lage lokaler Maxima der lokalisierten Werte ist bedeutungsvoll. Die Festlegung des Parameters beeinflusst also nicht die Lage der Quellen, sondern stellt eine Abwägung zwischen Lokalisierungsgenauigkeit (Schärfe) und Signalgüte (Kontrast) dar (vgl. [GROSS et al., 2003]).

Tatsächlich läßt sich das Verfahren der räumlichen Filterung auch ohne die explizite Berechnung der Filtergewichte implementieren. Stattdessen erfolgt in DICS bei der Lokalisierung der Voxelaktivitäten eine recheneffiziente, *implizite* Anwendung der Filtergewichte. Lediglich zur Berechnung von Zeitreihen einzelner Quellen werden die räumlichen Filter in DICS explizit bestimmt.

#### 2.1.7 Darstellung tomographischer Daten

Grundlage der Darstellung der funktionellen Ergebnisse ist das kernspintomographische Bild der Gehirnanatomie. Dieses weist eine Auflösung von 1 mm in jeder Raumrichtung auf, die "anatomischen" Voxel haben also eine Kantenlänge  $v_a = 1$  mm und sind somit 1 mm<sup>3</sup> groß. Zur Berechnung der funktionellen Werte werden "funktionelle" Voxel mit einer Kantenlänge  $v_f$  definiert. Diese sind größer als die anatomischen (beispielsweise  $10 \cdot 10 \cdot 10 \text{ mm}^3$ ), ihre Anzahl somit geringer. Es wird also eine niedrigere räumliche Auflösung verwendet. Die Darstellung der Tomographie erfolgt in Form von Serien aufsteigender axialer Schnitte, die in der Aufsicht gezeigt werden (Abb. 2.2). Der Abstand der Schnitte entspricht der Größe der funktionellen Voxel.

Jedem anatomischen Voxel kann *ein* funktioneller Wert (des funktionellen Voxels) zugeordnet werden, der als farbkodierte Überlagerung dargestellt wird. Dies macht es erforderlich, die pro Voxel vorhandene Information (z. B. ein Frequenzspektrum) auf einen Wert zu reduzieren. Hierzu gibt es je nach Fragestellung verschiedene Ansätze:

- 1. Stelle für jedes Voxel den Mittelwert über alle Frequenzen dar. (mean)
- 2. Stelle für jedes Voxel den größten Wert über alle Frequenzen dar. (max)
- Bestimme f
  ür jeden Voxel, die Frequenz, die den gr
  ö
  ßten Wert aufweist. W
  ähle die Frequenz, die 
  über alle Voxel den gr
  ö
  ßten Wert aufweist. (globalMax)

Die Vorgehensweise beim Zusammenfassen der spektralen Information beeinflusst auch das Signal-Rausch-Verhältnis.



Abbildung 2.1: AFNI-Farbskala: Zur Darstellung normierter funktioneller Werte von Einzelkonditionen wird in tomographischen Abbildungen die obere, bei Differenzen die untere Falschfarben-Kodierung verwendet.

Leistungswerte werden auf das individuelle konditionsspezifische Betrags-Maximum normiert, da die Absolutwerte nicht interindividuell vergleichbar sind.

Zur Darstellung der tomographischen Daten wird auf das Programm AFNI (Abs. 2.3.5) zurückgegriffen. Bei der Darstellung von Leistung und Kohärenz einer einzelnen Kondition treten lediglich positive Werte auf (Wertebereich [0;1]), während bei der Differenzbildung zwischen zwei Konditionen auch negative Werte zu erwarten sind (Wertebereich [-1;1]). Die Farbskala kodiert den zu erwartenden Wertebereich (vgl. Abb. 2.1).

#### Darstellung der Signifikanz

Nach der Bestimmung des für jedes Voxel darzustellenden Werts (s. o.) wird das Ergebnis einer Signifikanztestung dadurch angezeigt, dass in der Abbildung nur die funktionellen Werte, die als signifikant getestet wurden, durch Überlagerung gezeigt werden. Im Fall der Mittelung über mehrere Frequenzen (mean), wird der Mittelwert als signifikant dargestellt, sofern eine der gemittelten Frequenzkomponenten als signifikant getestet wurde.

#### Begrenzung auf lokale Maxima

Da wie zuvor dargelegt, die Ausdehnung der lokalisierten Quellen als arbiträr anzusehen ist, werden nach erfolgter Lokalisierung zur weiteren Auswertung nur lokale Maxima betrachtet. Ein Voxel gilt als lokales Maximum wenn sich in einem festgelegten Radius  $r_l$  kein Voxel mit einem größerem Wert befindet.

#### Normalisierung tomographischer Daten

Die individuelle Hirnanatomie eines Probanden kann in das Volumen und damit auch in das Koordinatensystem eines Standardhirns überführt werden. Dieser Vorgang wird als räumliche Normierung bezeichnet und stellt eine Vergleichbarkeit verschiedener Gehirne her, beispielsweise innerhalb eines Probandenkollektivs. Voraussetzung für eine solche Transformation ist, dass das Gehirnvolumen in definierter Weise (und zwar nach [TALAI-RACH und TOURNOUX, 1988]) räumlich ausgerichtet wird. Die erforderliche Transformation wird unter Verwendung eines MNI-Standardhirns, das aus 152 individuellen Hirnen gemittelt wurde, mittels SPM-Routinen berechnet und vorgenommen (vgl. Abs. 2.3.4). Dabei ist selbstverständlich auf anatomische und funktionelle Daten die selbe Transformation anzuwenden (vgl. [ASHBURNER und FRISTON, 1997, ASHBURNER et al., 1997, AS-HBURNER und FRISTON, 1999]).

#### Identifizierung anatomischer Strukturen

Anatomische Strukturen in einem normalisierten Gehirn können durch Nachschlagen der entsprechenden Koordinaten in einem Hirnatlas ([BRODMANN, 1909] oder [TALAIRACH und TOURNOUX, 1988]) identifiziert werden. Im Rahmen der Analyse magnetenzephalographischer Daten ist dabei die üblicherweise geringere räumliche Auflösung der funktionellen Daten gegenüber den anatomischen Daten zu berücksichtigen. Hieraus und aus dem verwendeten Lokalisierungsverfahren ergibt sich eine gewisse Unsicherheit bei der Identifizierung anatomischer Strukturen anhand funktioneller Daten.

#### 2.1.8 Implementierung

Die zuvor genannten Analyse-Methoden wurden als Matlab-Programm implementiert. Im Hinblick auf die Algorithmen diente dabei in weiten Teilen die in der Düsseldorfer MEG-Arbeitsgruppe erfolgte Implementierung von DICS als Vorlage. Um die Anwendung des Relabeling zu ermöglichen, waren allerdings Abweichungen bei zentralen Punkten des Lokalisierungsverfahren erforderlich. Anders als bei der effizienten und kompakten Berechnungsweise der Voxelaktivierungen in DICS, erfordert das Relabeling, dass die FFT-Segmente nicht vor der Lokalisierung gemittelt werden, sondern vielmehr für jedes Voxel als Stichprobe zur Verfügung stehen. Daher ist der Rechenweg von DICS hier nicht gangbar. Stattdessen erfolgt zunächst für jeden Voxel eine explizite Berechnung der Filterparameter, die dann auf jedes FFT-Segment angewendet werden. Für diese Berechnung ist es auch nicht erforderlich, die Werte mehrerer Frequenzen durch Mittelung zusammenzufassen.<sup>2</sup> Daher bleibt die Frequenzauflösung auch für die lokalisierten FFT-Segmente erhalten. Diese stellen die Grundlage für die Berechnung des gewünschten Maßes dar und gehen entsprechend in die statistische Testung ein.

Dabei ist die Berechnung der Leistung eng mit den Routinen der statistischen Testung verzahnt, und erfolgt daher zweigeteilt (Abs. 2.1.2). Dies ermöglicht es, den Umfang der Berechnung, die beim Relabeling oft wiederholt wird, möglichst gering zu halten. Ferner ergeben sich bei diesem Rechenweg auch Spektren für die Voxel, so dass auch die statistische Testung frequenzaufgelöst erfolgen kann. Mit anderen Worten, es ist möglich,

 $<sup>^2 \</sup>mathrm{In}$  DICS werden die lokalisierten Maße als Mittelung über ein gegebenes Frequenzband berechnet.

auch auf Ebene der Voxel mittels einer statistischen Testung festzustellen, bei welchen Frequenzen signifikante Unterschiede auftreten.

## 2.2 Simulation von magnetenzephalographischen Daten

#### Methodische Einordnung

Zur Entwicklung und Validierung einer neuen Methode ist es wichtig, Daten zur Verfügung zu haben, bei denen definierte Erwartungswerte hinsichtlich der Ergebnisse vorhanden sind. Dies ist bei Datensätzen, die mit schon etablierten Verfahren ausgewertet wurden, oder bei simulierten Daten gegeben. Auch wenn simulierte Daten grundsätzlich physiologischen Daten möglichst ähnlich sein sollen, können Simulationen nicht alle Aspekte eines realen Datensatzes darstellen. Wichtig ist, dass die Simulation nach Möglichkeit hinsichtlich der für eine gegebene Fragestellung relevanten Aspekten mit realen Daten übereinstimmt.

Im vorliegenden Fall ist der Frequenzgehalt der generierten Daten von besonderer Bedeutung, auf der tomographischen Ebene ist die anatomische Verortung der Signalgeneratoren ebenso relevant.

#### Durchführung

Die Simulation erfolgt ausgehend von der Anatomie eines realen Kopfes. Ausgewählte, physiologisch bedeutsame Areale werden durch punktförmige Quellen (Dipole) repräsentiert, deren Lage und Orientierung in einem kopffesten Bezugssystem festgelegt werden (Abs. 2.2.1).

Für jede dieser Quellen wird eine Zeitreihe aus einem Signal- und einem Rauschanteil zusammengesetzt (Abs. 2.2.2). Die Berechnung der durch diese Quellensignale an der Schädeloberfläche bzw. den Sensoren bewirkten Magnetfeldern, d. i. die Lösung des sog. Vorwärts-Problems<sup>3</sup>, basiert auf den Maxwellschen Gleichungen ([MAXWELL, 1865]). Ausgehend von der Bauweise des Neuromag 122 ergeben sich unter Beachtung der räumlichen Empfindlichkeitsverteilung der planaren Gradiometer nach Addition eines weiteren Rauschanteils, dem Sensorrauschen, die simulierten Messsignale der Sensoren.

Konditionenunterschiede werden nur hinsichtlich der Signalkomponente simuliert. Veränderungen der Lage der Quellen, also der Koordinaten bzw. Orientierungen, werden nicht vorgenommen. Auch das zufällig generierte Rauschen unterscheidet sich zwischen den Konditionen.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Einen Einblick in die zu Grunde liegenden Rechenwege liefert [JUNGHÖFER, 1998].

Tabelle 2.1: Lage und Orientierung der zur Erzeugung simulierter Daten verwendeten zentralen Quellen im HEAD-Koordinatensystem. Die Lage der Quellen ist in Abbildung 2.2 veranschaulicht.

Quelle	Koordinaten	Orientierung
	X  Y  Z	
Name	mm mm mm	
M1L	-29 + 8 + 91	-0,266 - 0,964 0,000
M1R	+31 - 3 + 97	+0,096 $+0,995$ $0,000$
OCC	-8 - 62 + 57	+0,992 $-0,128$ $0,000$

Die Parameter der simulierten Datensätze orientieren sich dabei an physiologischen Gegebenheiten, um den Simulationen eine praktische Bedeutsamkeit zukommen zu lassen (Abs. 2.2.3).

#### 2.2.1 Quellen

**Koordinaten** Bei der nachfolgenden Analyse wird das Hirnvolumen, wie einleitend erwähnt, in Voxel aufgeteilt. Die Lage dieser Voxel ist über ein regelmäßiges Gitternetz definiert. Die Koordinaten der Quellen werden derart an das verwendete Gitternetz angepasst, dass sie auf dem nächstgelegenen Knotenpunkt zu liegen kommen.<sup>4</sup> Bei unterschiedlichen Abständen der Quellen von den Gitterpunkten wäre die Vergleichbarkeit der Signalintensität nicht mehr gegeben.

**Orientierungen** Die Quellen werden wie zuvor erwähnt als Dipole modelliert, insofern sind sie zusätzlich zu ihrer Lage auch noch durch ihre Orientierung im Raum ausgezeichnet. Die Orientierungen der Quellen werden nicht vorgegeben, sondern automatisch so berechnet, dass sie senkrecht zur Verbindung von Kopfmittelpunkt und Quelle stehen. Dies führt dazu, dass die radiale Komponente der Orientierung Null ist, und somit ein maximaler Anteil des Signals von den Sensoren<sup>5</sup> aufgenommen wird.

**Auswahl der Quellen** Die der Simulation zu Grunde gelegten anatomischen Informationen entstammen einer Kernspintomographie des Kopfes von Proband *jg.* Aus anderweitigen Analysen von Datensätzen des Probanden ist die individuelle Lage des primären motorischen Kortex in beiden Hemisphären (links M1L und rechts M1R) bekannt. In

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Dazu wird zunächst ein Datensatz simulierter Aktivität analysiert und dabei die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Aktivität bestimmt. Diese Koordinaten werden dann für die eigentliche Simulation verwendet.

 $<sup>^5\</sup>mathrm{Dies}$ gilt nur bei der angenommenen Verwendung von planaren Gradiometern.



Abbildung 2.2: Montage mehrerer Schnitte des Magnetresonanztomogramms des Gehirns von Proband *jg* (vgl. Abs. 2.1.7). Jedes Graustufenbild zeigt eine axiale Schicht in neurologischer Orientierung, d. h. die linke Abbildungsseite entspricht der linken Seite des Gehirns und die Nase zeigt nach oben. Die Schichten sind in aufsteigender Reihenfolge zeilen- und spaltenweise angeordnet. Der Abstand der Schnitte entspricht der in der Analyse verwendeten Voxelkantenlänge.

> Die roten Kästchen kennzeichnen die simulierten Quellen M1L und M1R im vorletzten Schnitt und OCC in der linken Spalte gemäß Tabelle 2.1. Die Ausdehnung der Kästchen entspricht der Größe der Voxel, wie sie später bei der Analyse verwendet wird (10 mm Kantenlänge, vgl. Abs. 3.5).

Tabelle 2.2: Signalparameter der simulierten Quellen in den beiden simAlpha-Konditionen SIMZU und SIMAUF. Das Signal ist jeweils ein Sinus mit der Frequenz f und der Amplitude  $A_S$ , dem weißes Rauschen mit der Intensität  $A_R$ hinzugefügt wird. Fett hervorgehoben ist der Konditionenunterschied.

		$\mathbf{sim}\mathbf{Zu}$		$\mathbf{simAuf}$		
Quelle	f	$A_S$	$A_R$	f	$A_S$	$A_R$
Name	Hz	μТ	μТ	Hz	μТ	μТ
000	10	$^{2,2}$	10	10	$1,\!3$	10
M1L	10	$1,\!4$	10	10	$1,\!4$	10
M1R	10	$1,\!4$	10	10	$1,\!4$	10

diesen Arealen ist Aktivität im  $\alpha$ -Band, die unbeeinflusst vom Öffnungszustand der Augen bleibt, zu erwarten. Eine dritte Quelle (OCC) wird im parieto-okzipitalen Kortex, also dort wo das Auftreten von Spontanaktivität des visuellen Systems erwartet wird, definiert. Die Lage der simulierten Quellen ist Tabelle 2.1 zu entnehmen und in Abbildung 2.2 dargestellt.

#### 2.2.2 Simulation der Sensorsignale

Der Umfang der generierten Daten orientiert sich sowohl an realen Messungen als auch an der für die geplanten Analysen erforderlichen Anzahl von FFT-Segmenten. Um genügend Segmente zu erhalten, werden je nach gewünschter Frequenzauflösung zwischen zwei und vier Minuten simulierter Zeit benötigt. Auch die Abtastrate wird von realen Messungen übernommen. Grundsätzlich sind beliebige Funktionen zur Generierung der Zeitreihen denkbar, im Rahmen dieser Arbeit ist ein einfaches Sinussignal mit den Parametern Frequenz und Amplitude als ausreichend anzusehen. Für jede Quelle wird eine Zeitreihe aus einem Signalanteil und einer Zufallskomponente zusammengesetzt. Hierzu wird weißes Rauschen verwendet, dass sich durch gleiche Leistung in allen Frequenzbändern auszeichnet. Schwerpunkt der Simulation ist es, Unterschiede zwischen verschiedenen Versuchsbedingungen darzustellen. Dies kann dadurch erfolgen, dass lediglich die Intensität von Signal und/oder Rauschen geändert wird, in der Regel wird aber unterschiedliches Rauschen für beide Konditionen verwendet.

#### 2.2.3 Effekt der $\alpha$ -Blockade

In Anlehnung an den einleitend beschriebenen Effekt der  $\alpha$ -Blockade (vgl. Abs. 1.5.1) wird ein Datensatz "*simAlpha*" mit zwei Konditionen im Umfang von jeweils 185 s generiert, die einer Ruheableitung bei geschlossenen (SIMZU) bzw. geöffneten (SIMAUF)



Abbildung 2.3: Leistungsspektren der simulierten MEG-Sensoren im  $\alpha$ -Band. Der Effekt der  $\alpha$ -Blockade ist bei einigen okzipitalen Sensor MEG 093 die Leistung der 10 Hz-Komponente in der SIMAUF-Bedingung gegenüber der SIMZU-Kondition verringert. Bei einigen der zentralen Sensoren, wie MEG 119, zeigen sich die simulierten motorischen Quellen, allerdings mit gleicher Intensität in beiden Bedingungen. Die Graphen der genannten Sensoren sind farblich hinterlegt. Die Darstellungsweise ist in Abschnitt 2.1.4 (S. 35) erläutert, die Benennung der Sensoren ist in Anhang B (S. 105) ersichtlich. Augen entsprechen. Dazu werden die genannten Quellen mit den Aktivierungen gemäß Tabelle 2.2 simuliert. Ein Konditionenunterschied im  $\alpha$ -Band tritt also nur in der Quelle OCC auf, die anderen Quellen weisen in diesem Frequenzband keinen Unterschied auf. Dieses Aktivierungsmuster begründet Erwartungswerte für die Analyse der Daten, und zwar einen positiven Befund für OCC und negative Resultate für die motorischen Quellen. Der  $\alpha$ -Band-Ausschnitt der Leistungsspektren ist in Abbildung 2.3 gezeigt.

Als Maß zum Vergleich der simulierten Daten mit realen Messwerten kann das Signal-Rausch-Verhältnis herangezogen werden, allerdings ist es erst auf der Ebene der Sensoren praktikabel anzuwenden. Hier zeigen physiologische Datensätze ein Verhältnis in der Größenordnung von 1:10 ([CIULLA et al., 1999]). Die Parameter des Quellensignals und des zugefügten Rauschens sind daher so anzupassen, dass sich entsprechende Sensorsignale ergeben.

## 2.3 Software

Die in dieser Arbeit vorgestellten Verfahrensweisen zur Signalanalyse, Lokalisierung und statistischen Testung mittels Relabeling sind unter Verwendung von Matlab (Abs. 2.3.1) implementiert worden. Für bestimmte Teilaufgaben wie den Zugriff auf spezielle Dateiformate und die Darstellung tomographischer Daten wurden weitere Programmpakete eingebunden oder als eigenständige Programme verwendet.

#### 2.3.1 Matlab

Bei Matlab<sup>®</sup> (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA, http://www.mathworks.com) handelt es sich um eine Programmier-Hochsprache und gleichzeitig um eine interaktive Entwicklungsumgebung. Die Sprache ist mit der Programmiersprache C verwandt und zeichnet sich durch die Bereitstellung von Befehlen für komplexe Operationen, insbesonders auch zur Visualisierung aus.

Seit Version 7.1 bietet Matlab zwar auch eine eigene Permutationsklasse, diese ist jedoch nicht darauf ausgelegt, Datenmengen in der hier erforderlichen Größenordnung zu verarbeiten. Daher sind die erforderlichen Verfahren in einer eigenen, entsprechenden Klasse entwickelt worden, die speziell auf das hier gezeigte Relabeling ausgelegt ist. So wird beispielsweise die zweischrittige Berechnung der spektralen Maße unterstützt.

Zur Vorverarbeitung und Transformation der Daten in die Frequenzdomäne wird hingegen auf von Matlab zur Verfügung gestellte Routinen zurückgegriffen, beispielsweise auf detrend() zur Mittelwertbereinigung, fft() für die Fouriertransformation und entsprechende Routinen zur Filterung. Zur Durchführung der Analysen wurde die Matlab-Version 7.6.0.324 verwendet.

#### Generierung von Zufallszahlen

Zufallszahlen werden im Rahmen dieser Arbeit für zwei unterschiedliche Zwecke benötigt. Der Kern des Permutationsverfahrens basiert auf der zufälligen Vertauschung von Messwerten zwischen Versuchsbedingungen. Um dies algorithmisch zu realisieren, ist die Verwendung von Zufallszahlen erforderlich. Außerdem werden zur Simulation von MEG-Daten Datenreihen benötigt, die die vom generierten Signal unabhängige, von daher also zufällige Hintergrundaktivität ("Rauschen") darstellen.

Zur Generierung gleichverteilter Zufallszahlen wird der in Matlab verfügbare Mersenne Twister Algorithmus ([MATSUMOTO und NISHIMURA, 1998]) verwendet. Um eine Reproduzierbarkeit von Berechnungen, die unter Verwendung von Rauschen erfolgen, zu gewährleisten, wird der Zufallszahlgenerator vor den jeweiligen Berechnungen auf einen definierten Ausgangszustand gesetzt.

#### 2.3.2 Neuromag-Programmpaket MCE

Mit einem Neuromag 122 aufgezeichnete MEG-Daten werden in dem proprietären Dateiformat FIFF (*Functional Image File Format*) gespeichert. Das Format wird auch genutzt um anatomische Information zu speichern. Vom Geräte-Hersteller (Neuromag Ltd., http://www.neuromag.com) werden Routinen zum Einlesen solcher Datensätze als für Matlab kompilierte MEX-Dateien in dem Programmpaket *Minimum Current Estimate* (MCE bereitgestellt. Darin enthalten sind auch Routinen zur Berechnung der gerätespezifischen magnetischen Leitfähigkeitsfelder für die einzelnen MEG-Sensoren im HEAD-Koordinatensystem. Die Leitfähigkeitsfelder sind die Grundlage zur Lösung des Inversen Problems.

#### 2.3.3 FiffAccess

Um die simulierten Sensordaten bei der Analyse wie reale Messdaten behandeln zu können, sind sie im gleichen Format zu speichern. Dies wird durch die Einbindung des Programmpakets *FiffAccess* (http://www.kolumbus.fi/kuutela/programs/meg-pd/) in Matlab ermöglicht. Dabei besteht allerdings eine Einschränkung: Es ist lediglich möglich, MEG-Spuren virtuell aufzuzeichnen. Diese Möglichkeit besteht nicht für andere Signale, wie z. B. EMG. Solche peripheren Signale müssen daher in für MEG-Daten vorgesehene Spuren geschrieben werden. Die entsprechenden Kanäle sind dann bei der Analyse der MEG-Daten auszuschließen.

#### 2.3.4 SPM

Das Programmpaket *SPM* (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London) ist in Form einer Matlab-Toolbox unter http://www.fil.ion.ucl. ac.uk/spm/ frei im Quellcode verfügbar. Ursprünglich wurde es zur statistischen Analyse von fMRT-Daten mittels *Statistical Parametric Mapping* entwickelt.

Die Version SPM99 wird bei Analysen auf der Voxelebene zum Erstellen der anatomischen und funktionellen Volumina im ANALYZE 7.5-Format ([BRETT, 2006]) verwendet. Die räumliche Normierung dieser Volumina (Abs. 2.1.7) erfolgt unter Verwendung der Version SPM2b. Dazu wird insbesonders auf die Funktion spm\_normalise() und das im Paket enthaltene T1-gewichtete MNI-Standardhirn zurückgegriffen (Abs. 2.1.7). Die normierten Gehirne weisen verfahrensbedingt eine geringere räumliche Auflösung als die individuellen Originale auf.

#### 2.3.5 AFNI

Wichtig bei der Arbeit mit tomographischen Daten ist eine geeignete Visualisierung der Ergebnisse. Ursprünglich zur Analyse von fMRT-Daten entwickelt, ist AFNI [Cox, 1996] mittlerweile auch zur Verarbeitung und Darstellung funktioneller neuronaler Daten anderer bildgebender Verfahren geeignet.

Die mittels SPM erstellten Volumina anatomischer und funktioneller Daten können von AFNI gelesen werden. Dies ermöglicht die automatisierte Überlagerung und das Erstellen von Abbildungen in Form von Schnittserien. Die erstellten Datensätze können aber auch zur manuellen Inspektion in AFNI geladen werden. Dabei besteht auch die Möglichkeit anatomische Areale im normierten Hirn durch Nachschlagen in einem integrierten Atlas zu identifizieren.

## 2.4 Relabeling

Nachdem in der Einleitung die grundsätzliche Verfahrensweise des Relabeling dargelegt wurde (vgl. Abs. 1.4), ist vor der Anpassung des Verfahrens auf mehrdimensionale MEG-Daten zur Untersuchung unterschiedlicher MEG-spezifischer Fragestellungen (s. nachfolgendes Kapitel 3) die Ausarbeitung der methodischen Grundlagen erforderlich. Dazu gehören zum einen Konventionen der Darstellungsweise und Details der programmiertechnischen Umsetzung. Besonders relevant für die Anwendung des Relabeling bei der Betrachtung mehrerer Kanäle bzw. Frequenzen ist die Erweiterung des Verfahrens um eine Maximum-Statistik (Abs. 2.4.2), da diese es ermöglicht, den Fehler erster Art bei multiplen Vergleichen zu kontrollieren.

#### 2.4.1 Konventionen

Hinsichtlich des akzeptierten Fehlers erster Art wird in dieser Arbeit durchgängig die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0.05$  verwendet.

Die bei der Darstellung des Relabeling zur Indizierung der mehrdimensionalen Daten verwendeten Indizes sind hier in einem zusammenfassenden Überblick dargestellt:

- Die Daten liegen zunächst jeweils als Zeitreihe x(t) vor.
- Zu jedem Kanal i (generisch für Sensoren oder Voxel) gehört die Zeitreihe  $x_i$ .
- Es findet eine zeitliche Unterteilung der Zeitreihen in FFT-Segmente statt. Diese Segmente werden mit k indiziert, ihre Gesamtzahl ist K.
- Für Kanal *i* wird jedes FFT-Segment  $x_{ik}$  fouriertransformiert in eine frequenzaufgelöste Größe  $X_{ik}$ .
- Die FFT-Segmente werden *M*-fach permutiert. Die Permutationen werden mit j indiziert, wobei j = 0 der Originalanordnung der Daten entspricht.
- Der Schätzwert für die tatsächliche Konditionenzuordnung j = 0 ist  $t_0$ .

So wird beispielsweise das Leistungsspektrum der Kondition A basierend auf Permutation j der fouriertransformierten Segmente als  $P(A_{jk}(f))$  bezeichnet.

Die Differenz der Konditionen A und B wird in dieser Arbeit (z. B. zur Beschriftung von Abbildungen) als A!B bezeichnet.

#### 2.4.2 Kontrolle des Fehlers erster Art durch Maximum-Statistik

Tatsächlich werden bei der Analyse von MEG-Daten Messwerte für eine Vielzahl von Punkten im Gehirn auf einmal bestimmt. Die bisherige Darstellung des Permutationsverfahrens bezog sich jedoch auf jeweils nur einen Kanal. Wie in Abschnitt 1.3 dargelegt, erhöht sich bei wiederholter Anwendung eines statistischen Tests auf eine verbundende Stichprobe die Irrtumswahrscheinlichkeit (Problem der multiplen Vergleiche). Eine Erweiterung der Testung auf die Signale mehrerer Kanäle (also aller MEG-Sensoren oder der Voxel eines vollständigen Hirnvolumens) erfordert daher, einen Schwellenwert für den statistischen Vergleich zu bestimmen mit dem die angestrebte Fehlerrate für die Hypothesen-Familie erreicht werden kann. Das Permutationsverfahren wird dazu um die Anwendung einer Maximum-Statistik erweitert.



Abbildung 2.4: Erweitertes Schema des Permutationsverfahren unter Berücksichtigung mehrerer Kanäle (vgl. die Erläuterungen zum Grundschema in Abbildung 1.2, S. 23). Die unterschiedlichen Kanäle werden durch die vertikal angeordneten Kästchen repräsentiert, wobei jedem Kanal eine andere Farbintensität zugewiesen ist. **Unten:** Die Permutationsverteilung  $F_i$  wird erstellt durch Zusammenfassen der für jeden Kanal *i* separat berechneten Verteilung der Schätzwerte  $t_{ij}$  mittels der Maximum-Statistik  $\hat{i}$ . Für jede Permutation wird entsprechend Gleichung 1.1 zunächst der Schätzwert für jeden Bildpunkt bestimmt.

$$t_{ij} = \sum_{k=1}^{K} \frac{A_{ijk}}{K} - \sum_{k=1}^{K} \frac{B_{ijk}}{K}$$

Aus diesen Schätzwerten  $t_i$  aller Kanäle wird der maximale Wert ermittelt und in eine Permutationsverteilung  $F_i$  aufgenommen. Das um die Zusammenfassung in der Kanal-Dimension erweiterte Schema zeigt Abbildung 2.4. Die Anwendung der Maximum-Statistik wird durch ein Dach auf dem Index der jeweiligen Dimension symbolisiert (beispielsweise  $\hat{i}$  für die Auswahl des Maximums über alle Kanäle).

$$\hat{\imath}\{t_i\} = \max(t_i)$$

$$E_{\hat{\imath}} = \hat{\imath}\{t_{i\cdot}\}$$

$$\Gamma_{\hat{i}} = i \{ \iota_{ij} \}$$

Die Bestimmung des Schwellenwertes erfolgt nun anhand der Verteilung  $F_i$ , die für jede Permutation den über alle Bildpunkte aufgetretenen maximalen Wert enthält. Durch Verwendung der Maximum-Statistik wird eine starke Kontrolle des Fehlers erster Art erreicht, d. h. es kann nicht nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha$  festgestellt werden, dass irgendwo im Gehirn ein signifikanter Unterschied vorliegt, sondern die Aussage kann für jeden Kanal mit der gewünschten Irrtumswahrscheinlichkeit gemacht werden ([HOLMES et al., 1996]).

Bei der Analyse oszillatorischer Aktivität ist weiterhin zu berücksichtigen, dass für jeden Kanal nicht nur die Werte einer Frequenz betrachtet werden, sondern ggf. die Werte mehrerer Frequenzen einzubeziehen sind. Auch für einen einzelnen Kanal können somit – je nach Fragestellung – multiple Vergleiche erforderlich sein. Daher erfolgt auch in der Frequenzdomäne ein Zusammenfassen der Werte mittels der Maximum-Statistik.

Dabei baut die Vorgehensweise zum Erstellen der Permutationsverteilung auf dem Vorgehen bei *einer* Frequenzkomponente auf. Allerdings werden nun mehrere Frequenzkomponenten jedes fouriertransformierten Segments bei der Leistungsberechnung berücksichtigt (Gl. 2.6). Für jede Frequenz im betrachteten Band wird die Differenz zwischen den (permutierten) Konditionen berechnet. Für j = 0 ergibt sich das tatsächliche Differenzleistungsspektrum  $t_0(f)$ . Für jede der Permutationen ergibt sich ein Differenzspektrum  $t_j(f)$ . Aus diesem Spektrum wird jeweils das Maximum bestimmt und als *j*-tes Element in die Permutationsverteilung  $F_{\hat{f}}$  aufgenommen (Gl. 2.7).

$$t_j(f) = P(A_{jk}(f)) - P(B_{jk}(f))$$
 (2.6)

$$F_j = \hat{f}\{t_j(f)\}$$
 (2.7)



Abbildung 2.5: Erweitertes Schema des Permutationsverfahrens unter Berücksichtigung eines Kanals und mehrerer Frequenzen (vgl. die Erläuterungen zum Grundschema in Abbildung 1.2, S. 23). Die unterschiedlichen Frequenzkomponenten des Spektrums werden durch nebeneinander liegende Kästchen dargestellt. Für jede Frequenz wird die Mittelwertdifferenz separat gebildet. **Unten:** Für jede Permutation wird durch die Maximum-Statistik  $\hat{f}$  die Frequenz mit der größten Mittelwertdifferenz bestimmt und in die Permutationsverteilung  $F_{\hat{f}}$  aufgenommen. Dieser zusätzliche Schritt ist im Schema durch den Operator  $\hat{f}$  symbolisiert (Abb. 2.5). Die Verteilung enthält somit nicht mehr sämtliche berechnete Differenzen, sondern für jede Permutation der Daten nur noch den jeweils größten aufgetretenen Wert. Der aus der Permutationsverteilung bestimmte kritische Wert dient dann als gemeinsamer Vergleichswert für die bei allen Frequenzen aufgetretenen Differenzen.

**Bedeutung der Maximum-Statistik** Um die Bedeutung des Maximums zur Kontrolle des Fehlers erster Art zu veranschaulichen<sup>6</sup>, stelle man sich eine Karte statistischer Werte  $t_i$  vor. Unter Annahme der Nullhypothese wird ein kritischer Wert u bestimmt. Ist die Nullhypothese tatsächlich für alle Punkte gültig, dann entspricht die Rate Fehler erster Art der Wahrscheinlichkeit, dass ein beliebiger Schätzwert über dem kritischen Wert liegt:

$$p(\alpha) = p(\bigcup_i \{t_i > u\})$$

Ist einer der Schätzwerte größer als der kritische Wert, bedeutet dies, dass auch das Maximum aller Schätzwerte größer als der kritische Wert ist, daher gilt

$$p(\alpha) = p(\max(t) > u) \tag{2.8}$$

$$= 1 - F_{\hat{i}}(u)$$
 (2.9)

Um also die Irrtumswahrscheinlichkeit bei  $\alpha$  zu kontrollieren, ist das  $(1 - \alpha)100$ ste Perzentil der Maximum-Verteilung  $F_{\hat{i}}$  zu finden:

$$u = F_{\hat{i}}^{-1}(1 - \alpha)$$

#### 2.4.3 Details der Implementierung

**Stichprobenumfang** Der Algorithmus zum Vertauschen der Etiketten zwischen den Konditionen setzt voraus, dass beide Konditionen gleich viele Segmente aufweisen. Bei ungleicher Anzahl werden daher entsprechend viele Segmente der umfangreicheren Kondition verworfen.

**Schätzer** Die Wahl des Schätzers ist bei Verwendung des Relabelings grundsätzlich freigestellt. Hier wird die Leistungsdifferenz der Stichproben verwendet, wobei das zuvor dargelegte spektrale Maß der Leistung in Übereinstimmung mit Welchs Verfahren des modifizierten Periodogramm (vgl. Abs. 2.1.2) durch Bildung des arithmetischen Mittels über alle K Segmente gebildet wird.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Die Argumentation folgt [PANTAZIS et al., 2003].

**Geschwindigkeitsoptimierung durch Betragsbildung** Die in der Einleitung erwähnte Symmetrie der vollständigen Permutationsverteilung ist darin begründet, dass zu jeder Permutation auch eine genau umgekehrte Zuordnung der Konditionszugehörigkeit der Messwerte möglich ist. Die umgekehrte Zuordnung ergibt als Schätzwert die gleiche Mittelwertdifferenz mit umgekehrtem Vorzeichen. Dies erlaubt es, grundsätzlich den Betrag der Mittelwertdifferenz in die Permutationsverteilung aufzunehmen. Hierdurch reduziert sich die Anzahl der tatsächlich durchzuführenden Permutationen auf die Hälfte.

Zusammenfassen mehrdimensionaler Werte Die untersuchten magnetenzephalographischen Daten sind typischerweise mehrdimensional. Nach der Transformation in die Frequenzdomäne weist jede Stichprobe drei Dimensionen auf: FFT-Segmente, Frequenzen und Kanäle. Wie zuvor bei der Einführung der Maximum-Statistik dargelegt, wird aber in die Permutationsverteilung pro Permutation nur ein Wert aufgenommen (Abs. 2.4.2). Für jede Permutation der Daten erfolgt daher als Erstes die Mittelung der Segmente, anschließend die Anwendung der Maximum-Statistik in der Frequenzdimension und zuletzt werden die Werte in der Kanaldimension mittels der Maximum-Statistik zusammengefasst.

## 2.5 Ruheableitungen bei geschlossenen und geöffneten Augen

Zur kontinuierlichen Ableitung neuromagnetische Aktivität eines Probanden, sitzt dieser entspannt und in Ruhe so unter dem Dewar des MEG-System, dass sich der Kopf möglichst nah an den MEG-Sensoren befindet (vgl. Abs. 1.1). Wird dem Probanden keine weitere Aufgabge gestellt, wird so auf einfache Weise Spontanaktivität abgeleitet. Für eine Untersuchung des Effekts der  $\alpha$ -Blockade im visuellen System sind MEG-Ableitungen in zwei Konditionen erforderlich: bei geschlossenen und geöffneten Augen des Probanden.

Solche Ruheableitungen der Spontanaktivität wurden bei acht Probanden (dh, gd, gm, gt, he, jt, rj und uk) routinemäßig im Rahmen verschiedener anderer Experimente vorgenommen. Für die folgende exemplarische Anwendung des Permutationsverfahrens (Kapitel 4) sind entsprechende Datensätze zur Analyse des Effekts der  $\alpha$ -Blockade, also des Konditionenunterschieds "Augen zu" (ZU) vs. "Augen auf" (AUF) ausgewählt worden.<sup>7</sup> Durch die Verwendung dieses einfachen Paradigmas bei gesunden Probanden sind die Daten mit relativ wenig Artefakten behaftet. In die Analyse gehen die durch eine manuelle Artefaktkontrolle ausgewählten Zeitabschnitte ein.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup>Durch die bei den Messungen verwendeten unterschiedlichen Abtastraten kommt es in der Frequenzanalyse zu leicht unterschiedlichen Frequenzauflösungen.

Tabelle 2.3: Für alle acht Probanden ist die Messdauer t der beiden Konditionen (Augen ZU und AUF) und die bei der Aufzeichnung der Daten verwendete Abtastrate  $f_s$  angegeben.

Proband	dh	gd	gm	gt	he	jt	rj	uk
$t_{ m zu}/ m s$	280	210	270	280	235	285	163	250
$t_{ m AUF}/ m s$	290	165	260	230	220	270	290	215
$f_s/{ m Hz}$	1000	1000	1000	1000	1000	1011	1009	1000

Die Ableitungen wurden mit einem Ganzkopf-Magnetenzephalographen vom Typ Neuromag 122 (Neuromag Ltd., Helsinki) vorgenommen. Dieser Gerätetyp wurde schon in Abschnitt 1.1.2 beschrieben.

Die Aufgabe der Probanden war es, ungefähr vier bis fünf Minuten mit geschlossenen, danach ebensolange mit geöffneten Augen (bei Proband *rj* umgekehrt) ruhig im MEG zu sitzen. In Tabelle 2.3 sind die Messzeiten der jeweiligen Konditionen aufgeführt. Die MEG-Signale wurden vor der Aufzeichnung online durch einen Bandpass mit den Eckfrequenzen 0,03 und 330 Hz gefiltert.

Um in der Analyse die Quellen der gemessenen Signale anatomisch verorten zu können wurden von allen Probanden hochaufgelöste T1-gewichtete Kernspintomographien des Kopfes angefertigt.

# 3 Anpassung und Implementierung des Relabeling-Verfahren

Das Relabeling-Verfahren, wie es einleitend vorgestellt wurde, ist zunächst nur auf eindimensionale Daten, wie z. B. die Zeitreihe eines Sensors, anwendbar. Tatsächlich befassen sich Auswertungen magnetenzephalographischer Daten aber mit mehrdimensionalen Daten. Bei der Untersuchung oszillatorischer Aktivität in der Frequenzdomäne wird nach Ort und Frequenz von signifikanten Konditionsunterschieden gefragt. Diese Arbeit untersucht, ob der Ansatz des Relabeling für solche Fragestellungen geeignet ist.

In diesem Kapitel wird gezeigt, dass durch die Erweiterung des Verfahren, auch mehrdimensionale magnetenzephalographische Daten untersucht werden können. Dies erfolgt unter Anwendung auf den simulierten Datensatz aus Abschnitt 2.2.3. Dieser beinhaltet kein peripheres Signal, so dass aus diesem kein Frequenzband bestimmt werden kann. Es ist von daher auch nicht möglich, über eine Kopplungsanalyse eine Referenzregion im Gehirn festzustellen. Vielmehr sind Konditionsunterschiede allein anhand der Leistung der neuromagnetischen Signale zu identifizieren. Der simulierte Datensatz entspricht von daher den im nächsten Kapitel untersuchten realen Daten, und wird auch entsprechend vorverarbeitet (Abs. 3.1).

Ausgehend von der Betrachtung nur einer Frequenz bei einem Sensor (Abs. 3.2) wird die Anwendbarkeit auch für Fragestellungen zunehmender Komplexität, die im Zuge der Auswertung magnetenzephalographischer Daten üblicherweise auftreten, anschaulich gemacht. Dabei wird schrittweise aufgezeigt, welche Anpassungen des Verfahrens erforderlich sind, um den besonderen Anforderungen magnetenzephalographischer Daten zu begegnen.

So werden im zweiten Schritt (Abs. 3.3) mehrere Frequenzen eines Leistungsspektrums berücksichtigt, wobei sich hier das Problem multipler Vergleiche stellt. Diesem Problem wird durch die Verwendung der Maximum-Statistik begegnet. Die Erweiterung auf mehrere Sensoren erfolgt im nächsten Schritt (Abs. 3.4). Dabei ist zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Verteilungen der Daten verschiedener MEG-Sensoren zu einer räumlich inhomogenen Sensitivität des Tests führen. Durch den Einsatz von Normierungsverfahren kann dies behoben werden.

Parameter	Wert
Dezimierungsfaktor	10
Bandpass	$[0,25 \ 44] \ Hz$
Zeit	$160 \mathrm{~s}$
FFT-Segmente	128 Datenpunkte

Tabelle 3.1: Parameter der Vorverarbeitung der simulierten Datensätze.

Um Aussagen hinsichtlich der Signifikanz von Leistungsunterschieden einzelner Gehirnareale machen zu können, ist es erforderlich die statistische Testung mit dem Lokalisierungsverfahren zu kombinieren (Abs. 3.5). Die durch das Lokalisationsverfahren bedingten Probleme werden dargestellt und Lösungsverfahren präsentiert, um trotzdem inhaltlich sinnvolle Aussagen treffen zu können.

Da die in dem simulierten Datensatz enthaltenen Unterschiede bekannt sind, stellt diese Vorgehensweise zugleich auch eine Validierung der Implementierung des Verfahrens dar. Das Kapitel schließt mit Anmerkungen zur Implementierung und Hinweisen für die praktische Anwendung des Verfahrens, um durch geeignete Wahl von Parametern den Rechenaufwand zu reduzieren (Abs. 3.6).

Eine beispielhafte Anwendung auf Daten realer MEG-Messungen wird im anschließenden Kapitel 4 dargestellt.

## 3.1 Vorverarbeitung und Frequenztransformation

Wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt, sind zur Berechnung von Frequenzspektren einige Vorverarbeitungsschritte erforderlich. Der hier zu analysierende simulierte Datensatz wird mit den Parametern laut Tabelle 3.1 vorverarbeitet. Diese Parameter entsprechen den später bei der Analyse der realen Daten verwendeten.

Die Parameter ergeben eine Nyquist-Frequenz von 50 Hz und eine Frequenzauflösung von 0,78 Hz. Die Aufteilung der Zeitreihen ergibt 248 FFT-Segmente. Da es sich um einen simulierten Datensatz handelt, der keine Artefakte beinhaltet, wird keine Artefaktbereinigung durchgeführt.

Das Vorgehen bei der Analyse ist im Methodenteil dargelegt worden. Für die Anwendung des Relabeling ist zu entscheiden, an welcher Stelle des Ablaufs die Vertauschungen zwischen den Stichproben vorzunehmen sind. Eine naheliegende Möglichkeit wäre das Vertauschen der einzelnen Messwerte der Zeitreihen *a* und *b*. Dies würde allerdings auch unter Annahme der Nullhypothese den Frequenzgehalt der Zeitreihen ändern, also zu anderen Ergebnissen der Frequenzanalyse führen. Somit wäre die *Bedingung der Austauschbarkeit nicht erfüllt*! Ferner hätte dies zur Folge, dass alle nachfolgenden Schritte der Analyse, wie z. B. die Fouriertransformation, für jede Permutation zu erfolgen hätte. Dies würde einen erheblichen Rechenaufwand bedeuten. Es wird daher ein anderer Weg verfolgt: zunächst werden die Zeitreihen wie zuvor beschrieben (vgl. Abs. 2.1.2) segmentiert, und dann segmentweise in die Frequenzdomäne transformiert (vgl. Gl. 2.1). Die Elemente der Stichproben sind somit nicht mehr die einzelnen Messwerte sondern vielmehr die Amplitudenwerte der Fouriertransformierten A(f) und B(f). Diese Werte werden in den Schemata des Permutationsverfahrens durch die einzelnen Kästchen repräsentiert.

## 3.2 Vergleich einer Frequenzkomponente eines einzelnen Kanals

In Anlehnung an das einfache Beispiel aus Abschnitt 1.4.2 erfolgt die Anwendung des Permutationsverfahrens zunächst unter Berücksichtigung lediglich *einer Frequenzkomponente* (10 Hz) des Leistungsspektrums *eines Kanals* des simulierten Datensatzes (vgl. Grundschema des Permutationsverfahrens in Abbildung 1.2). Dabei wird die statistische Testung für zwei unterschiedliche Sensoren vorgenommen: zum einen für einen Sensor, der einen deutlichen Konditionenunterschied zeigt (MEG 093, liegt über dem okzipitalen Kortex), zum anderen für Sensor MEG 119, der über dem rechten motorischen Handareal liegt. Sensor MEG 119 weist zwar Aktivität im betrachteten Frequenzband auf, aber keinen Unterschied zwischen den Konditionen. (Vergleiche die Lage der Sensoren in Abbildung 2.3.)

Die Stichproben sind in Abbildung 3.1 im Zeitverlauf dargestellt (ein Wert pro FFT-Segment k). Deutlich zu erkennen ist, dass das über der simulierten okzipitalen Quelle gemessene Signal im Mittel einen wesentlich größeren Unterschied in der 10 Hz-Komponente aufweist als der Sensor über dem motorischen Areal: Die Differenz des zeitlichen Mittels beträgt bei Sensor MEG 119 ungefähr 4% der bei Sensor MEG 093 auftretenden Differenz. Zur statistischen Absicherung dieses Konditionenunterschieds wird folgende Nullhypothese getestet:

Bei dem betrachteten Sensor treten Unterschiede in der Leistung des Signals bei 10 Hz nicht in Abhängigkeit von der Versuchsbedingung auf.

Durch eine Testung der Verteilungen der Stichproben nach [LILLIEFORS, 1967] läßt sich keine Normalverteilung nachweisen. Zur statistischen Testung kann daher beispielsweise kein t-Test verwendet werden. Vielmehr ist, da die Verteilung, der die Stichproben entstammen, unbekannt ist, mit einem nicht-parametrischen Test zu testen. Von daher



Abbildung 3.1: Für die Konditionen SIMZU und SIMAUF ist die 10 Hz-Komponente des Autospektrums jedes FFT-Segments sowie der Mittelwert (mean(·)) des jeweiligen Sensors im Zeitverlauf (links) sowie die Differenz zwischen den Konditionen als Histogramm (rechts) dargestellt. Oben: Sensor MEG 093 erfasst Aktivität der Quelle OCC und zeigt im Mittel einen deutlichen Konditionenunterschied. Im Histogramm zeigt sich, dass die Differenzen um einen positiven Wert verteilt sind. Unten: Sensor MEG 119 liegt über M1R und zeigt einen minimalen Konditionenunterschied. Im Histogramm erscheinen die Differenzen als um Null verteilt.



Abbildung 3.2: Die approximierte Permutationsverteilung  $F_{\text{approx}}$  der Sensoren MEG 093 und MEG 119 zeigt für jede der 1 000 Permutationen als Schätzwert  $t_{i,j}$  den Betrag der berechneten Leistungsdifferenz  $|\Delta P|$ . Die Permutationen sind nach ihrem Schätzwert sortiert (vgl. Abb. 1.4a). Auf der Abszisse ist der Prozentsatz kleinerer Werte in der Verteilung aufgetragen. Der kritische Wert  $u_i$  ist somit bei 95% (gestrichelte Linie) abzulesen. Gezeigt sind für beide Kanäle auch die tatsächlichen Differenzen der nicht permutierten Werte  $t_{i,0}$ .

Tabelle 3.2: Leistungswerte einzelner Sensoren im Vergleich. Der Differenzwert  $t_{i,0}$  liegt bei Sensor MEG 093 über den mittels 1000 bzw. 10000 Permutationen bestimmten kritischen Werten  $u_{i,1000}$  bzw.  $u_{i,10000}$ , und gilt somit in beiden Fällen als signifikant.

Wert	<b>MEG 093</b>	<b>MEG 119</b>
$P_{ m SIMZU}/(( m T/m)^2/ m Hz)$	$4,0495 \cdot 10^{-11}$	$1,3680 \cdot 10^{-11}$
$P_{ m SIMAUF}/(( m T/m)^2/ m Hz)$	$1,5962 \cdot 10^{-11}$	$1,2771 \cdot 10^{-11}$
$t_{i,0}/((T/m)^2/Hz)$	$2,4532 \cdot 10^{-11}$	$0,0910 \cdot 10^{-11}$
$u_{i,1000}/((T/m)^2/Hz)$	$0,3252 \cdot 10^{-11}$	$0,1743 \cdot 10^{-11}$
$u_{i,10000}/((T/m)^2/Hz)$	$0,3367 \cdot 10^{-11}$	$0,1708 \cdot 10^{-11}$

#### 3 Anpassung und Implementierung des Relabeling-Verfahren

bietet sich das Relabeling an, da es keine bestimmte Verteilung der Daten voraussetzt. Als Statistik T wird entsprechend Gleichung 2.2 die Leistungsdifferenz berechnet zu:

$$T = P(A(f)) - P(B(f))$$
 mit  $f = 10$  Hz (3.1)

Bei 248 Werten pro Kondition ist die Berechnung der Schätzwerte für alle möglichen Permutationen nicht praktikabel. Stattdessen wird eine approximierte Permutationsverteilung basierend auf 1 000 Permutationen erstellt. In die Permutationsverteilung wird jeweils der Betrag der Mittelwertdifferenz  $|\Delta P|$  aufgenommen. Die Werte werden ihrer Größe nach sortiert. Die resultierende Verteilung  $F_{approx}$ , sowie den daraus als 95%-Perzentil ablesbaren kritischen Wert zeigt Abbildung 3.2 – die entsprechenden Zahlenwerte sind Tabelle 3.2 zu entnehmen. Es zeigt sich, dass der Mittelwertunterschied bei Sensor MEG 093 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als überzufällig anzusehen ist ( $t_{93,0} > u_{93}$ ), während der Unterschied bei Sensor MEG 119 unterschwellig bleibt ( $t_{119,0} < u_{119}$ ). Dies gilt auch, wenn der kritische Wert aus 10 000 Permutationen berechnet wird. Auf eine Korrektur der Irrtumswahrscheinlichkeit für das multiple Testen (zweier Kanäle eines Datensatzes) wird hier zugunsten der Anschaulichkeit des Beispiels verzichtet.

## 3.3 Vergleich des Leistungsspektrums eines Kanals

Nachdem gezeigt wurde, wie das Relabeling zur Testung von Unterschieden bei einer einzelnen Frequenz angewendet werden kann, soll nun die zu untersuchende Fragestellung erweitert werden. Nicht mehr eine festgelegte Frequenz wird betrachtet, sondern es gilt innerhalb eines Frequenzbands, die Frequenzen zu identifizieren, die signifikante Unterschiede in der Leistung zeigen. Bei der späteren Untersuchung des Beispieldatensatzes ist es inhaltlich sinnvoll, den Vergleich auf die vom  $\alpha$ -Band umfassten Frequenzen zu beschränken. Entsprechend wird auch bei der Analyse der simulierten Daten verfahren. Um die dazu erforderlichen multiplen Vergleiche zu berücksichtigen, ist die Verfahrensweise zur Testung einer Frequenzkomponente zu erweitern. Mittels der Maximum-Statistik werden die Werte der Frequenzdomäne, wie in Abschnitt 2.4.2 dargelegt, zusammengefasst.

Die entsprechende  $\mathcal{H}_0$ -Hypothesenfamilie lautet:

Bei allen Frequenzen f sind die zwischen den Leistungsspektren auftretenden Unterschiede unabhängig von der Versuchsbedingung.

Die Spektren der beiden untersuchten Sensoren sowie die Ergebnisse des statistischen


(c) Einzelspektren Sensor MEG 119.

(d) Differenzspektrum Sensor MEG 119 ohne signifikante Frequenzen.

Abbildung 3.3: Leistungsspektren der Einzelkonditionen (links) und ihre Differenz (rechts) bei Sensoren MEG 093 (oben) und MEG 119 (unten). Bei den Differenzspektren ist der dem 95%-Perzentil entsprechende kritische Wert u als gepunktete Linie verzeichnet. Signifikante Werte sind mit einem roten Punkt gekennzeichnet. Tests sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Für die Spektren des Sensors MEG 119 lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Bei Sensor MEG 093 hingegen ist die Nullhypothese bei zwei Frequenzen zu verwerfen, da bei diesen die Leistungsdifferenzen überschwellig sind. Durch Anwendung der Maximum-Statistik gilt die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % für den Vergleich des gesamten Spektrums.

### 3.4 Vergleich über mehrere Kanäle

Bislang wurde gezeigt, wie im Leistungsspektrum eines einzelnen Kanals Frequenzen mit signifikanten Unterschieden nachzuweisen sind. Nun soll der Frage nachgegangen werden, an welchen Orten, d. i. zunächst bei welchen Sensoren, Unterschiede auftreten. Zur besseren Anschaulichkeit bleibt dies im ersten Schritt auf *eine* Frequenzkomponente beschränkt (Abs. 3.4.1).

Allerdings ist hierbei ein weiteres Problem zu berücksichtigen: Bei Messungen mit Sensoren realer MEG-Systeme ist davon auszugehen, dass sich die Verteilungen des Rauschens der einzelnen Sensoren unterscheiden. Dies macht eine Normierung der Sensorsignale erforderlich. Solch eine Normierung kann entweder anhand der Varianz oder der Wahrscheinlichkeitswerte der Stichprobenwerte erfolgen (Abs. 3.4.2). Bei der Untersuchung der simulierten Daten ist zumindest auf Sensorebene keine Normierung erforderlich, da in der Simulation das Rauschen für alle Sensoren der gleichen Verteilung entstammt.

Abschließend erfolgt die Erweiterung des Verfahrens auf die kombinierte Fragestellung nach Ort und Frequenz signifikanter Unterschiede (Abs. 3.4.3).

### 3.4.1 Eine Frequenzkomponente bei mehreren Kanälen

In Abschnitt 3.2 wurden zwei (auch auf Grund von Vorwissen aus der Simulation) gezielt ausgesuchte Sensoren hinsichtlich der 10 Hz-Komponente der Leistungsspektren untersucht. Diese Einschränkung soll nun fallengelassen werden und stattdessen alle MEG-Sensoren in den Vergleich einbezogen werden. Dementsprechend soll folgende  $\mathcal{H}_0$ -Hypothesenfamilie getestet werden:

Bei keinem MEG-Sensor i ist der Konditionen unterschied der 10 Hz-Komponente der Leistungsspektren überzufällig.

Die Anwendung des Permutationsverfahrens einschließlich der Maximum-Statistik erfolgt hier wie bei der Darlegung der Grundlagen in Abbildung 2.4 gezeigt.

$$T_{ij} = P(A_{ijk}) - P(B_{ijk}) \tag{3.2}$$



Abbildung 3.4: Vergleich der 10 Hz-Komponente der simulierten Daten aller MEG-Sensoren. Frequenzen mit einem signifikanten Unterschied sind durch einen roten Punkt markiert. Die Sensoren mit signifikanten Unterschieden sind farblich hinterlegt (MEG 083, MEG 093 und MEG 103). Der kritische Wert u hat für alle Kanäle den selben Absolutwert und ist als gepunktete Linie eingezeichnet.





Abbildung 3.5: Einfluss unterschiedlicher hypothetischer Nullverteilungen auf die kanalspezifische Irrtumswahrscheinlichkeit bei Anwendung der Maximumstatistik. Modifiziert nach [PANTAZIS et al., 2005, Fig. 2].

$$F_{ij} = \hat{\imath}\{T_{ij}\} \tag{3.3}$$

Die Abbildung 3.4 stellt die Ergebnisse des Vergleichs dar und zeigt, dass sich die 10 Hz-Komponente der Leistungsspektren außer bei Sensor MEG 093 auch bei den Sensoren MEG 083 und MEG 103 signifikant zwischen den beiden Konditionen unterscheidet.

### 3.4.2 Räumlich einheitliche Sensitivität des Tests durch Normierung

Sofern die Bedingung der Austauschbarkeit erfüllt ist, liefert ein Permutationstest immer ein valides Ergebnis in dem Sinne, dass die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit für die Hypothesenfamilie eingehalten wird. Es handelt sich also um einen exakten Test. Unterscheiden sich aber die Nullverteilungen der in einem Test berücksichtigten Kanäle, so führt dies zu einer räumlich uneinheitlichen Sensitivität des Tests. In der linken Spalte von Abbildung 3.5 sind solche Unterschiede für fünf hypothetische Kanäle hinsichtlich der Varianz dargestellt: Ein Kanal mit einer kleinen Varianz des Hintergrundrauschens (Kanal 1) beeinflusst die mittels Maximumstatistik erstellte Permutationsverteilung (Maximum) weniger als ein Kanal mit größerer Varianz (Kanal 2). Der aus der Permutationsverteilung bestimmte Schwellenwert liegt für Kanal 1 relativ hoch, für Kanal 2 hingegen relativ niedrig. Anders gesagt, ist der Test für Unterschiede bei Kanal 2 empfindlicher als für Unterschiede, die bei Kanal 1 auftreten.

Um dieser Ungleichbehandlung der Känale zu begegnen, scheint zunächst eine kanalweise Normierung der Daten anhand ihrer Varianz (t-Normierung) naheliegend. Realen MEG-Daten angemessen ist aber eine Normierung der Werte mittels der ihnen zugewiesenen p-Werte (p-Normierung).

#### t-Normierung

Die Normierung der Messwerte mit ihrer Varianz bietet sich an, wenn von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen wird. Die frequenzspezifische Varianz  $\sigma_i^2(f)$  eines Sensors wird berechnet als die Quadratwurzel der Summe der mit dem Stichprobenumfang normierten Varianzen der Konditionen:

$$\sigma_i^2(f) = \sqrt{\operatorname{Var}(A_i(f))/K + \operatorname{Var}(B_i(f))/K}$$
(3.4)

Zur Normierung der Schätzwerte wird der Mittelwert über die Frequenzen verwendet:

$$v_i^n = \overline{\sigma_i^2(f)} \tag{3.5}$$

$$t_i^n = t_i / v_i^n \tag{3.6}$$

Unter der Annahme, dass die Daten normalverteilt sind, ergibt sich durch diese Varianz-Normierung eine t-Verteilung der Daten. Der Test unter Anwendung der Maximum-Statistik wird dadurch räumlich einheitlich sensitiv.

#### p-Normierung

Für die Messwerte realer MEG-Sensoren kann allerdings keine Normalverteilung angenommen werden. Dies gilt nach erfolgter Lokalisierung auch für die Daten der Voxel. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass sich die Verteilungen nicht nur hinsichtlich der Lage ihres Mittelwerts und der Varianz, sondern beispielsweise auch hinsichtlich ihrer Schiefe unterscheiden. Dies ist in der mittleren Spalte von Abbildung 3.5 dargestellt. Daher ist eine allgemeinere Normierung als die anhand der Varianz erforderlich.

Eine Möglichkeit, Abweichungen von der Normalverteilung zu korrigieren, besteht in einer Normierung anhand der zu den Schätzwerten gehörenden Wahrscheinlichkeitswerten ([PANTAZIS et al., 2003]). In der Permutationssverteilung jedes Kanals *i* werden dazu alle Schätzwerte  $t_{ij}$  durch ihren entsprechenden p-Wert  $t_{ij}^p$  ersetzt:

$$t_{ij}^{p} = p_{i}(t_{ij}), \quad p_{i}(t_{ij}) = \frac{1}{M} \sum_{j} H(t_{ij} - ti, 0), \quad H(x) = \begin{cases} 1 & \text{falls} \quad x \ge 0\\ 0 & \text{falls} \quad x < 0 \end{cases}$$
(3.7)

Hierbei ist  $p_i(t_{ij})$ , die p-Wert-Funktion für den Kanal *i*, der Anteil der Permutationen, die einen größeren oder gleich großen Wert haben wie die gegebene Permutation *j*. Für alle Kanäle ergibt sich eine einheitliche Verteilung unter der Nullhypothese, somit ist  $\{t_{ij}^p\}$ normalisiert. Da die unwahrscheinlichsten/größten Werte den kleinsten p-Wert haben, erfolgt die Zusammenfassung der p-normierten Werte über alle Kanäle nun nicht mehr mittels der Maximum- sondern einer Minimum-Statistik. Der kritische Wert wird also bestimmt, indem die  $\alpha$ % kleinsten Werte von  $\{t_{ij}^p\}$  ermittelt werden. Dieser Schwellenp-Wert kann durch eine inverse Operation für jeden Kanal in einen entsprechenden spezifischen Schwellenwert in der Schätzwert-Domäne zurückübersetzt werden. Somit unterscheiden sich bei Anwendung der p-Normierung die Schwellenwerte von Kanal zu Kanal. Die p-Normierung ist sehr speicherintensiv, da es erforderlich ist, sämtliche Werte  $t_{ij}$  zu speichern.

Dieser Ansatz ist in der praktischen Durchführung problematisch: die gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit kann nur erreicht werden, wenn der kritische Wert tatsächlich höchstens  $\alpha$ % der Werte der Verteilung abtrennt. Da die p-Werte diskret sind – der kleinstmögliche p-Wert ist 1/M –, kann es vorkommen, dass mehr als  $\alpha$ % der Permutationsverteilung diesen Wert aufweisen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit läßt sich dann nur auf diesen Anteil der 1/M-Werte an der Verteilung begrenzen. Um die gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit gewährleisten zu können ohne weitere Anforderungen an die zu Grunde liegende Verteilung zu stellen, ist es daher in der Praxis erforderlich mehr Permutationen der Daten vorzunehmen oder sich mit einer größeren Irrtumswahrscheinlichkeit zu begnügen. Erst nach Berechnung aller Permutationen läßt sich die zu erreichende Irrtumswahrscheinlichkeit feststellen. In der Praxis ist daher die Zahl der erforderlichen Permutationen nur durch Ausprobieren zu ermitteln. Bei der Anwendung auf Sensor-Ebene können schon 4000 Permutationen ausreichend sein, bei einem Vergleich von Voxel-Aktivitäten können es auch fünfmal so viele sein.

### 3.4.3 Vergleich von Leistungsspektren bei mehreren Kanälen

Nachdem in den vorhergegangenen Abschnitten zunächst mehrere Frequenzen bei einem Sensor, dann eine Frequenz bei mehreren Sensoren auf Unterschiede gestestet wurden, wird nun die Fragestellung auf die Untersuchung eines Frequenzbandes ( $\alpha$ -Band, 8 bis 13 Hz) bei allen Sensoren erweitert. Die entsprechende Nullhypothese lautet:



Abbildung 3.6: Vollständiges Schema des Permutationsverfahrens: sowohl Kanäle als auch Frequenzen werden mittels Maximum-Statistik zusammengefasst. Das Verfahren ergibt sich aus dem Grundschema (vgl. Abb. 1.2) durch Erweiterung auf mehrere Kanäle (dargestellt in der Vertikalen, vgl. Abb. 2.4) und mehrere Frequenzen (dargestellt in der Horizontalen, vgl. Abb. 2.5).

Bei keinem der MEG-Sensoren sind die Konditionen unterschiede im  $\alpha$ -Band der Leistungsspektren überzufällig.

Die Anwendung des Permutationsverfahrens erfolgt hier unter Kombination der zuvor angewendeten Vorgehensweisen. Zunächst werden die Frequenzen f für jeden Sensor imittels Maximumstatistik ( $\hat{f}\{\cdot\}$ ) zusammengefasst, anschließend die Werte der Sensoren ( $\hat{i}\{\cdot\}$ ). Diese Vorgehensweise ist in Abbildung 3.6 dargestellt.

$$t_{ij}(f) = P(A_{ijk}(f)) - P(B_{ijk}(f))$$
 (3.8)

$$F_{ij} = \hat{f}\{t_{ij}(f)\}$$
 (3.9)

$$S_j = \hat{\imath} \{F_{ij}\} \tag{3.10}$$

Der kritische Wert wird aus der Permutationsverteilung  $S_j$  bestimmt. Eine p-Normierung ist bei diesem simulierten Datensatz nicht erforderlich, da alle MEG-Sensoren mit dem gleichen Rauschen simuliert wurden. Die in Abbildung 3.7 dargestellten Ergebnisse des statistischen Tests zeigen, dass signifikante Unterschiede bei drei Sensoren auftreten. Wobei bei den Sensoren MEG 083 und MEG 093 zwei Frequenzkomponenten solche Unterschiede zeigen, bei Sensor MEG 103 aber nur eine.



Abbildung 3.7: Durch den Konditionvergleich in dem *Frequenzband* von 8 bis 13 Hz werden für jeden Sensor die Frequenzen mit einem signifikanten Leistungsunterschied ermittelt. Der kritische Wert u ist für alle Sensoren und Frequenzen gleich. Notation wie in Abbildung 3.4.

### 3 Anpassung und Implementierung des Relabeling-Verfahren

Parameter	Wert
Frequenzbereich	$8~{\rm bis}~13~{\rm Hz}$
Voxel-Kantenlänge $v_f$	$10 \mathrm{mm}$
Regularisierung $\alpha_r$	$10^{-5}$
$r_l$	$20 \mathrm{~mm}$
Permutationen	1000
Normierung	_
Testung	einseitig
Zusammenfassung der Frequenzen	globalMax

Tabelle 3.3: Parameter für den voxelbasierten Konditionenvergleich (SIMZU!SIMAUF).

### 3.5 Lokalisierte Vergleiche

Bei vielen Fragestellungen ist die Identifikation eines Areals im Gehirn mit signifikanten Unterschieden von größerem Interesse als die Bestimmung der entsprechenden Sensoren. Wie zuvor beschrieben werden Lokalisierungsverfahren angewendet, um von den Sensorauf die Voxelaktivierungen zu schließen. Wie für die MEG-Sensoren kann auch für die Voxel nicht angenommen werden, dass die jeweiligen Stichproben normalverteilt sind. Daher ist auch bei Vergleichen lokalisierter Aktivität die Anwendung der p-Normierung empfehlenswert.

Prinzipiell sind zwei sich in der Reihenfolge der Bearbeitungsschritte unterscheidende Vorgehensweisen zur Testung der lokalisierten Maße denkbar: im einen Fall sind zunächst die Permutationen der Zeitreihensegmente auf der Ebene der MEG-Sensoren durchzuführen, für jede Permutation werden dann die räumlichen Filter neu berechnet und angewendet bevor aus der so lokalisierten Aktivität die Maße berechnet werden. Im zweiten Fall erfolgt zunächst die Lokalisierung basierend auf den nicht-permutierten fouriertransformierten Segmenten. Erst auf der Ebene der Voxel wird dann die Permutation der Segmente vorgenommen.

Praktische Erwägungen sprechen eindeutig für den zweiten Ansatz: würde man die Berechnung der räumlichen Filter und ihre Anwendung auf die Daten für jede Permutation erneut durchführen, ergäbe sich ein um Größenordnungen höherer Rechenaufwand. Der zweite Ansatz hat auch den Vorteil, dass er eine einheitliche Durchführung des Permutationsverfahrens für Daten der Sensor-Ebene wie auch der Voxel-Ebene erlaubt.

### Voxelbasierter Konditionenvergleich simAuf!simZu

Als ein Beispiel eines einfachen Vergleichs lokalisierter Aktivitäten werden die Abbildung 3.7 zu Grunde liegenden Daten im selben Frequenzband untersucht. Die Parameter des Vergleichs sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst. Für jedes Voxel wird die Differenz

### 3 Anpassung und Implementierung des Relabeling-Verfahren



(c) Nur lokale Maxima von (a).

(d) Nur signifikante lokale Maxima.

Abbildung 3.8: Leistungsdifferenzen des einseitigen voxelbasierten Konditionenvergleichs SIMZU!SIMAUF (Abs. 3.5) überlagert auf axiale Gehirnschnitte. Die Darstellungsweise ist in Abs. 2.1.7 erläutert. 71 der Leistungsspektren im  $\alpha$ -Band berechnet. Da es sich um simulierte Daten handelt, wird keine Normierung der Differenzwerte vorgenommen. Dargestellt werden für alle Voxel die Werte der Frequenz, die den größten Differenzwert aufweist.

Die Ergebnisse des Vergleichs sind in Abbildung 3.8 gezeigt. Die Differenz der beiden Konditionen zeigt für das gesamte Hirnvolumen Abbildung 3.8a. Ihr ist zu entnehmen, dass lediglich im okzipitalen Bereich Unterschiede auftreten. Das Ergebnis der Signifikanztestung ist in Abbildung 3.8b dargestellt. In der Überlagerung sind nur Voxel gezeigt, die signifikante Unterschiede aufweisen. Dies trifft für eine Gruppe zusammenhängender Voxel um die Quelle des simulierten Unterschieds herum zu. Dass sich der Unterschied in der simulierten Aktivität nicht nur in einem Voxel wiederspiegelt, sondern auch angrenzende Voxel als signifikant getestet werden, ist durch die Unschärfe des Lokalisierungsverfahren bedingt. Daher ist die räumliche Ausdehnung des als signifikant getesteten Bereichs als arbiträr anzusehen (vgl. Abs. 2.1.6).

Um genaue Koordinaten für den Konditionenunterschied angeben zu können, werden in Abbildung 3.8c die lokalen Maxima des Differenzvolumens identifiziert. Aus diesen werden die Voxel selektiert, die als signifikant getestet wurden. Die entsprechende Schnittmenge aus Voxeln die lokale Maxima der Differenz darstellen und Voxeln, die als signifikant getestet wurden, zeigt Abbildung 3.8d. Das einzige lokale Maximum, dass als signifikant getestet wurde, liegt exakt bei der simulierten okzipitalen Quelle. Die anderen, größtenteils randständigen lokalen Maxima gelten als nicht-signifikant. Auch die Quellen, die ohne einen Konditionenunterschied simuliert wurden, werden als nicht signifikant getestet.

### 3.6 Implementierung und Hinweise zur Anwendung

Die praktische Anwendung des Permutationsverfahrens auf MEG-Daten ist bedingt durch die teilweise große Anzahl an Wiederholungen und den Umfang der zu berücksichtigenden Datenmenge sehr rechen- und speicherintensiv, so dass leicht die Kapazitätsgrenzen der verfügbaren Computer und Programme erreicht werden können. Bei der Implementierung (Abs. 3.6.1) wurde daher auf Speichereffizienz und Optimierung der Geschwindigkeit geachtet. Trotzdem kann es bei der Anwendung des Verfahrens erforderlich sein, die Auflösung der Analysen einzuschränken (Abs. 3.6.2).

### 3.6.1 Implementierung

**Speicherbedarf** Aus dem Umfang der zu verarbeitenden Daten (Anzahl der Kanäle mal Anzahl der Datenpunkte), der angestrebten spektralen und räumlichen Auflösung und

### 3 Anpassung und Implementierung des Relabeling-Verfahren

ganz besonders der Anzahl der durchgeführten Permutationen sowie der ggf. angewendeten Normierungen ergibt sich der Speicherbedarf. Durch verschiedene Maßnahmen kann der tatsächliche Bedarf klein gehalten werden. Dazu gehört zum einen die konsequente Begrenzung der Daten auf den erforderlichen Umfang, beispielsweise durch Verwerfen der nicht interessierenden Frequenzen nach der Frequenztransformation. Zum anderen erfolgt die Bearbeitung der Daten soweit möglich kanalweise, so dass nicht für mehrere Kanäle die Daten in vollem Umfang bereitgehalten werden müssen.

**Geschwindigkeitsoptimierung** Besonders relevant hinsichtlich der Dauer der Berechnung sind die Programmteile, die mit einer großen Anzahl an Wiederholungen ausgeführt werden. Beim Relabeling trifft dies auf alle Rechenschritte zu, die pro Permutation zu erfolgen haben. Es ist daher wichtig, den Umfang dieser Schritte möglichst gering zu halten. Dazu wird die Berechnung des Maßes in zwei Teile aufgeteilt. Der erste Teil ist jeweils auf ein FFT-Segment bezogen, pro Kanal wird dieser Teil nur einmal berechnet. Der zweite Teil ist reduziert auf die Verrechnung (Mittelung) der permutierten Werte. Für die Berechnung der Leistung nach Gleichung 2.2 bedeutet dies beispielsweise, dass nicht bei jeder Permutation erneut die Autospektren für jedes FFT-Segment berechnet werden. Tatsächlich ist es ausreichend diese nur einmal pro FFT-Segment zu berechnen (Gl. 2.3). Permutiert werden dann nicht die Fouriertransformierten, sondern die Autospektren. So erfolgt lediglich noch die Mittelung über die permutierten Autospektren pro Permutation (Gl. 2.4).

### 3.6.2 Hinweise für die Anwendung

Auch bei der Anwendung des Verfahrens wird der Speicherbedarf und Rechenaufwand maßgeblich durch die zuvor genannten Faktoren beeinflusst, so dass es bei gegebener Hardware erforderlich sein kann, den Umfang der Daten z. B. hinsichtlich des Frequenzbandes, der Frequenzauflösung oder des zeitlichen Umfangs zu beschränken. Besonders relevante Faktoren sind die räumliche Auflösung bei der Untersuchung des gesamten Hirnvolumens und die Anzahl der durchgeführten Permutationen, insbesonders bei der Verwendung der p-Normierung. Die p-Normierung macht es erforderlich, die Permutationsverteilung aller Voxel im Arbeitsspeicher zu belassen, um nach Bestimmung des globalen Schwellen-p-Werts diesen in kanalspezifische Schwellenwerte zurück zu übersetzen. Die entsprechende Matrix wächst linear mit dem Produkt aus der Zahl der Voxel und der Permutationen.

Inhaltlich besonders relevant ist die Festlegung, wie mit mehreren Frequenzen und ihrer Signifikanz bei der Lokalisierung verfahren wird. Bei eine eher explorativen Untersuchung kann es interessant sein, alle Voxel, die in einem vorgegebenen Frequenzband überhaupt einen signifikanten Unterschied aufweisen, zu detektieren. Bei der hier durchgeführten Untersuchung wird die Darstellung begrenzt auf die Frequenz, die über alle Voxel den größten Unterschied aufweist. Somit wird für alle Voxel die selbe Frequenz betrachtet.

### 3.7 Zusammenfassung

Relabeling wird in diesem Kapitel verwendet um Unterschiede in MEG-Daten zwischen zwei experimentellen Bedingungen statistisch nachzuweisen. Die Stichproben bestehen aus den in die Frequenzdomäne transformierten Segmenten der Zeitreihen. Das Kernstück des Konditionenvergleichs ist die Erstellung einer auf den gegebenen Stichproben basierenden Wahrscheinlichkeitsverteilung F. Durch wiederholtes Permutieren der Konditionszugehörigkeit der einzelnen Segmente und Berechnung der jeweiligen Mittelwertdifferenz ergibt sich die Permutationsverteilung. Aus dieser Verteilung wird der auf die gegebenen Daten bezogene kritische Wert u abgeleitet.

Der Fehler erster Art kann dabei über alle betrachteten Kanäle und Frequenzen hinweg exakt kontrolliert werden. Hierzu werden die kanalweise berechneten Differenzspektren in der Frequenz- und Kanaldimension zusammengefasst, indem jeweils der größte Wert einer Permutation ausgewählt wird (Maximum-Statistik). Dieser generische Ansatz erlaubt auch die Betrachtung einzelner Frequenzen oder Kanäle.

Dementsprechend erfolgte die Anwendung des Verfahrens zur Untersuchung unterschiedlich komplexer Fragestellungen. Zunächst wurde nur die 10 Hz-Komponente bei zwei ausgewählten MEG-Sensoren betrachtet. Die Motivation zur Verwendung eines parameterfreien Testverfahren wurde hier durch einen Test auf Normalverteilung der simulierten Stichproben verdeutlicht. Desweiteren wurden veranschaulicht, wie sich die Lage der Stichprobenverteilung in der approximierten Permutationsverteilung widerspiegelt. Die Anwendung des Relabeling mit einer unterschiedlichen Zahl von Permutationen hat gezeigt, dass auch bei 1 000 Permutationen schon ein kritischer Wert bestimmt werden kann, der zu dem gleichen statstischen Schluss führt, wie bei der zehnfachen Anzahl von Permutationen.

Für die zuvor betrachteten Sensoren wurde durch Analyse um die Maximum-Statistik erweitert, was es ermöglicht hat, die Frequenzkomponenten des  $\alpha$ -Bandes zu identifizieren, die signifikante Unterschiede aufweisen. Eine entsprechende Erweiterung zur Testung einer Hypothesefamilie erfolgte auch hinsichtlich der Sensoren. Um einer räumlich uneinheitlichen Sensitivität des Tests zu begegnen, erfolgte hier die Erweiterung um die p-Normierung.

### 3 Anpassung und Implementierung des Relabeling-Verfahren

Abschließend erfolgte die statistische Testung auf der Grundlage der lokalisierten Aktivierungen der Einzelkonditionen. Dabei zeigte sich, dass – bedingt durch das Lokalisationsverfahren – die Bereiche signifikanter Unterschiede eine arbiträre räumliche Ausdehnung aufweisen. Eine Beschränkung der Betrachtung auf lokale Maxima ergibt genau die Koordinaten, die bei der Simulation verwendet wurden.

# 4 Anwendung des Relabeling auf den Effekt der $\alpha$ -Blockade

Nachdem im vorigen Kapitel anhand simulierter Daten die prinzipielle Anwendbarkeit des Relabeling gezeigt werden konnte, soll das Verfahren nun exemplarisch auf Daten einer realen magnetenzephalographischen Ableitung angewendet werden. Dazu wird in diesem Kapitel der Effekt der  $\alpha$ -Blockade untersucht. Die Grundlage hierzu bilden magnetenzephalographische Ableitungen mehrerer Probanden in den Versuchsbedingungen geschlossene und geöffnete Augen. Vor dem Hintergrund der starken interindividuellen Variabilität des Effekts der  $\alpha$ -Blockade (vgl. Abs. 1.5) wird bestimmt und statistisch abgesichert bei welchen Frequenzen in welchen Gehirnrealen Unterschiede der Spontanaktivität zwischen den Konditionen bei den einzelnen Probanden auftreten. Die Analyse erfolgt ohne Einschränkung auf bestimmte Hirnareale auf Grund vorab bekannter Informationen oder Annahmen.

Zunächst wird der Effekt des Öffnungszustands der Augen auf die Leistungsspektren der MEG-Sensoren gezeigt (Abs. 4.1) bevor die individuellen Frequenzen mit signifikanten Aktivitätsunterschieden bestimmt werden (Abs. 4.2). Abschließend werden die Areale, die statistisch signifikante Unterschiede in diesen Frequenzbändern aufweisen, identifiziert (Abs. 4.3).

### 4.1 Darstellung der Einzelkonditionen

Zunächst sollen die zu vergleichenden Spektren der Einzelkonditionen dargestellt werden. Die Festlegung des dazu berücksichtigten Frequenzbereichs orientiert sich an [SALME-LIN und HARI, 1994a] und umfasst die dort für eine "10 Hz-Komponente" verwendeten Bereiche.

Die wie in Abschnitt 2.5 beschrieben erhobenen Daten werden zunächst sensorweise derart vorverarbeitet, dass sich der Konditionenunterschied deutlich darstellen läßt. Dabei werden die Parameter der Vorverarbeitung so gewählt, dass die Messwerte möglichst wenig verfälscht werden (Tab. 4.1). Da die  $\alpha$ -Blockade ein Effekt ist, der sich in einem mehrere Hertz umfassenden Frequenzband zeigt, wird eine Frequenzauflösung von circa



Tabelle 4.1: Parameter der Vorverarbeitung der realen Daten.

Abbildung 4.1: In den Sensor-Leistungsspektren von Proband rj stellt sich der Effekt der  $\alpha$ -Supprimierung bei Betrachtung der Einzelkonditionen zu und AUF in typischer Weise dar. Dabei zeigt sich der Effekt am stärksten auf den okzipitalen Sensoren und ist nach rechts lateralisiert.

1 Hz (bei einer Nyquist-Frequenz von circa 250 Hz) gewählt. In Abhängigkeit von der für die Analyse zur Verfügung stehenden Messzeit ergeben sich damit für die einzelnen Konditionen zwischen 326 und 570 FFT-Segmente. Diese bilden die Grundlage für die nachfolgenden Analysen.

Die überlagerten Leistungsspektren der beiden Konditionen im Frequenzbereich von 6 bis 15 Hz lassen einfach erkennen, wie ausgeprägt der Effekt der  $\alpha$ -Blockade bei den einzelnen Probanden ist. Beispielhaft ist in Abbildung 4.1 die typische Ausprägung des Effekts bei Proband rj gezeigt: am stärksten ist hier der Unterschied bei den okzipitalen Sensoren, wobei sich eine Lateralisierung zur rechten Seite zeigt.

Da sich der Effekt interindividuell stark hinsichtlich der Stärke, der Lokalisierung und der Frequenzen unterscheiden kann, gibt Tabelle 4.2 eine charakterisierende Zusam-

Tabelle 4.2: Qualitative Charakterisierung der  $\alpha$ -Blockade bei den einzelnen Probanden hinsichtlich Ort, Stärke und Frequenz f (Spitze, Ausdehnung) basierend auf den individuellen Leistungsspektren entsprechend Abbildung 4.1.

Proband	Ort	Stärke	$f/\mathrm{Hz}$				
dh	— keine $\alpha$ -Aktivität zu erkennen —						
gd	okzipital	$*^{-1}$	10, 10				
	links temporal	$*^{-1}$	9, 9				
gm	parieto-okzipital, links betont	***	12, 10 - 12				
gt	parieto-okzipital	***	10, 9 - 12				
he	okzipital	**	11, 9 - 12				
jt	okzipital, links betont	**	9, 6-10				
-	links temporal	*	-, 8–10				
rj	parieto-okzipital, rechts betont	***	10, 8-14				
	rechts temporal	*	10, 10				
uk	parieto-okzipital	**	12, 10-14				

menfassung der Sensorspektren aller Probanden. Dabei ist zu beachten, dass auf dieser Ebene der Analyse die genaue Lagebeziehung zwischen Kopf und MEG-Sensoren nicht bekannt ist. Aus der Aufstellung geht hervor, dass bei den Probanden, die eine deutliche  $\alpha$ -Blockade zeigen, der Schwerpunkt des Effekts von (parieto-)okzipitalen Sensoren erfasst wird.

Auffallend sind die Ausreißer dh (keine Spontanaktivität im  $\alpha$ -Band) und gd mit minimaler Aktivität um 10 Hz. Bei letzterem zeigt sich auf einigen Kanälen ein inverser Effekt: die Leistung in der Kondition AUF ist dort höher als in der Kondition ZU (Abb. 4.2). Die Spektren der übrigen Probanden sind in Anhang C (S. 106) gezeigt.

### 4.2 Individuelle Frequenzbereiche der $\alpha$ -Blockade

Schon bei der Betrachtung der Spektren der Einzelkonditionen werden die Unterschiede in der Ausprägung der okzipitalen  $\alpha$ -Aktivität zwischen den einzelnen Probanden sichtbar (s. vorhergehender Abschnitt). Um auch tatsächlich die Quellen dieser Aktivität zu lokalisieren, ist es auf Grund der Frequenzspezifität des verwendeten Lokalisierungsverfahrens erforderlich, individuelle Frequenzbänder zu bestimmen. Dies erfolgt hier mittels Anwendung des Permutationsverfahrens auf der Ebene der Sensorsignale.

Die entsprechende Nullhypothese lautet:

Bei keiner der Frequenzen im Band von 6 bis 15 Hz beeinflusst der Öffnungszustand der Augen die von den MEG-Sensoren gemessene Aktivität. 4 Anwendung des Relabeling auf den Effekt der <br/>  $\alpha\mbox{-Blockade}$ 



(a) Proband dh.



(b) Nur wenige Spektren weisen bei Proband gd einen Gipfel im  $\alpha$ -Band auf. Bei einigen Sensoren ist die Aktivität in der Kondition AUF größer als bei ZU.

Abbildung 4.2: Zwei Probanden weisen keine typische  $\alpha$ -Aktivität und auch nicht den typischen Konditionenunterschied auf.

#### 4 Anwendung des Relabeling auf den Effekt der $\alpha$ -Blockade

Tabelle 4.3: Individuelle Frequenzbereiche mit signifikanten Unterschieden. Für jeden Probanden ist der MEG-Sensor mit dem größten signifikanten Unterschied angegeben, sowie alle Frequenzen f, die bei diesem Sensor einen signifikanten Unterschied zeigen.



Abbildung 4.3: Der Konditionenvergleich bei Proband rj als typisches Beispiel. Der Schwerpunkt der  $\alpha$ -Supprimierung liegt unter den okzipitalen Sensoren. Signifikante Unterschiede lassen sich bei über der Hälfte der Sensoren nachweisen (farblich hinterlegte Spektren). Für jeden Sensor ergibt sich durch die p-Normierung ein individueller Schwellenwert  $u_i$ . Die Darstellungsweise ist in Abschnitt 2.1.4 (S. 35) erläutert.

Auf Grund der Literaturlage (vgl. Abs. 1.5) ist davon auszugehen, dass bei geschlossenen Augen die okzipitale  $\alpha$ -Aktivität größer ist als bei geöffneten Augen. Dies rechtfertigt eine einseitige Testung. Da mehrere Sensoren in den Vergleich einbezogen werden, wird die p-Normierung verwendet, um für alle Sensoren eine einheitliche Sensitivität zu erreichen. Schon mit 5 000 Permutationen wird bei allen Probanden eine mögliche Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha < 0.03$  erreicht. Da die Berechnung auf der Ebene der MEG-Sensoren weniger umfangreich als bei Betrachtung der Voxel, werden hier Ergebnisse einer Testung mit 10 000 Permutationen gezeigt.



(b) Proband gd.

Abbildung 4.4: Die Leistungsspektren der zwei Probanden ohne typische  $\alpha$ -Aktivität (vgl. Abb. 4.2) zeigen kaum signifikante Konditionenunterschiede.

### 4 Anwendung des Relabeling auf den Effekt der $\alpha$ -Blockade

Parameter	Wert
Frequenzbereich	individuell lt. Tab. 4.3
Voxel-Kantenlänge $v_f$	$10 \mathrm{mm}$
Regularisierung $\alpha_r$	$10^{-5}$
$r_l$	20  mm
Permutationen	18000
Normierung	р
Testung	einseitig
Zusammenfassung der Frequenzen	globalMax

Tabelle 4.4: Parameter für den voxelbasierten Konditionenvergleich.

Aus den Differenzspektren wird für jeden Probanden der Sensor mit dem stärksten signifikanten Effekt herausgesucht. Das alle Frequenzen mit signifikanten Unterschieden dieses Sensors umfassende Frequenzband wird zur Lokalisierung verwendet. Die Tabelle 4.3 gibt einen Überblick über die gefundenen Frequenzbereiche und die entsprechenden Sensoren.<sup>1</sup> Die Differenzspektren der zuvor gezeigten Probanden sind unter Hervorhebung von Kanälen und Frequenzen mit signifikanten Unterschieden in den Abbildungen 4.3 und 4.4 beispielhaft gezeigt. Bei den Probanden, die eine ausgeprägte  $\alpha$ -Aktivität aufweisen, finden sich teilweise bei über der Hälfte der Sensoren signifikante Unterschiede im Leistungsspektrum.

Zwar ist das Signal-Rausch-Verhältnis bei den Ausreißern deutlich niedriger, so dass keine herausragenden Gipfel in den Differenzspektren zu erkennen sind, doch zeigen sich trotzdem bei allen Probanden signifikante Unterschiede im  $\alpha$ -Band. Auch liegt der Sensor mit dem größten Effekt durchgängig über dem Okzipitallappen. Die Frequenzbereiche unterschieden sich allerdings interindividuell deutlich.

### 4.3 Lokalisierung der Generatoren der $\alpha$ -Aktivität

Basierend auf den zuvor für jeden Probanden individuell bestimmten Frequenzbändern können die Quellen der jeweiligen Frequenz lokalisiert werden. Dies erfolgt zunächst für die beiden Konditionen getrennt (Abs. 4.3.1), anschließend wird für jedes Voxel die Differenz gebildet und statistisch getestet (Abs. 4.3.2). Die verwendeten Parameter sind Tabelle 4.4 zu entnehmen.



Abbildung 4.5: Lokalisierung der Einzelkonditionen bei Proband *rj*. Die gemittelten Leistungswerte im Frequenzband von 8,9 bis 10,8 Hz sind zur Darstellung auf ihr konditionsspezifisches Maximum normiert. Daher weisen Voxel gleicher Färbung aus der linken und rechten Abbildung unterschiedliche Absolutwerte auf. **Links:** Kondition ZU. **Rechts:** Kondition AUF.

Tabelle 4.5: Für jeden Probanden wurde die erreichbare Irrtumswahrscheinlichkeit bei 15000 und 18000 Permutationen bestimmt. Hervorgehoben sind Irrtumswahrscheinlichkeiten größer als der ausgewählte  $\alpha$ -Wert (0,05).

Proband	dh	gd	gm	gt	he	jt	rj	uk
15000	$0,\!051$	$0,\!053$	$0,\!054$	0,049	0,048	0,044	0,043	0,039
18000	0,043	0,045	0,046	0,041	0,040	0,037	0,037	0,034

### 4.3.1 Lokalisierung der Einzelkonditionen in individuellen Frequenzbändern

Beispielhaft für eine typische Ausprägung der  $\alpha$ -Aktivität sind in Abbildung 4.5 die Lokalisierungen der Einzelkonditionen ZU und AUF für Proband rj gezeigt. Berechnet wurde die mittlere Leistung im zuvor auf Sensorebene bestimmten individuellen Frequenzband. Um die Lage der Maxima darzustellen, sind die Werte jeweils auf das konditionsspezifische Maximum normiert. Auf Grund der großen Konditionsunterschiede wäre bei einer Darstelllung der Absolutwerte die Lage des Maximums in der schwächeren Kondition nicht zu erkennen. Beide Konditionen zeigen die maximale Aktivierung im gleichen Gebiet (in der Nähe des rechten Cuneus). Die stärkere Aktivierung in Kondition ZU äußert sich darin, dass die nicht-blauen Bereich stärker um das Maximum fokussiert sind.

### 4.3.2 Statistische Testung der Konditionenunterschiede

Damit bei der Anwendung der p-Normierung die gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit erreicht wird, sind bei einem voxelbasierten Vergleich wesentlich mehr Permutationen erforderlich als bei einem sensorbasierten Test. Vor der Anwendung des Tests ist die zu erreichende Irrtumswahrscheinlichkeit nicht bekannt, daher läßt sich die erforderliche Anzahl von Permutation nur durch Ausprobieren bestimmen. Die bei 15000 und 18000 Permutationen zu erreichenden minimalen  $\alpha$ -Werte sind für alle Probanden in Tabelle 4.5 aufgelistet.

Für die Probanden dh, gd und gm sind 15000 Permutationen nicht ausreichend, erst mit 18000 Permutationen wird bei allen Probanden die geforderte Irrtumswahrscheinlichkeit erreicht. Diese Anzahl wird daher einheitlich für alle Probanden verwendet.<sup>2</sup>

Das Ergebnis des statistischen Vergleichs der Konditionen ZU und AUF ist in Tabelle 4.6 zusammengefasst. Die lokalen Maxima der Differenz sind für jeden Probanden ihrer Stärke nach aufgelistet und nummeriert. Bei allen Probanden werden die stärksten beiden Unterschiede als signifikant getestet, bei gt, he und jt auch noch eine dritte

 $<sup>^{1}</sup>$ Teilweise treten bei anderen Sensoren auch signifikante Unterschiede bei weiteren Frequenzen auf.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Die Berechnung dieser Permutationen dauert beispielsweise für Proband uk mit einer 3 GHz Intel<sup>®</sup>Pentium<sup>®</sup> 4 CPU 3,5 h und für Proband he mit einer 1 GHz Pentium<sup>®</sup> III CPU 10 h.

Quelle.

Bei den sechs Probanden, die einen deutlichen Effekt der  $\alpha$ -Supprimierung aufweisen, liegt die Quelle mit dem stärksten Unterschied durchgängig in der Nähe der parietookzipitalen Fissur, entweder im Cuneus (*he*-1, *jt*-1, *rj*-1 und *uk*-1) oder Präcuneus (*gm*-1 und *gt*-1).

Zwei Probanden zeigen eine nur wenig ausgeprägtere zweite Quelle (he-2 und uk-2) nahezu spiegelbildlich zur stärksten Quelle in der anderen Hemisphäre. Bei einem dritten Probanden liegt der zweite, um fast eine Größenordnung schwächere Unterschied (rj-2) im Bereich des linken postzentralen Gyrus.

Desweiteren zeigen alle diese Probanden mit Ausnahme von uk ein lokales Maximum im Bereich des Thalamus (gm-2, gt-2, he-3, jt-2 und rj-3). Lediglich bei rj ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Stellvertretend für diese Probanden sind in Abbildung 4.6 die Aktivitätsunterschiede bei rj gezeigt. In den Abbildungen ist jeweils die Aktivität bei der Frequenz, die die größte Aktivität über alle Voxel und Frequenzen aufweist, dargestellt; bei Proband rj ist dies 11 Hz. Die Verteilung der lokalisierten Aktivität im gesamten Hirnvolumen ist in Teilabbildung (a) gezeigt. Die räumliche Ausdehnung der als als signifikant getesteten Differenzwerte ist in Teilabbildung (b) ersichtlich. Dieser Effekt ist aus der Analyse der simulierten Daten bekannt (vgl. Abb. 3.8b) und motiviert zur Betrachtung der lokalen Maxima. Diese sind in den Teilabbildungen (c) und (d) gezeigt.

Die lokalen Maxima, die bei den sechs bislang betrachteten Probanden als nicht signifikant gelten, sind größtenteils randständig (gm-3, gm-4, gt-4, gt-5, he-4, rj-4 und uk-3) und teilweise gemäß des verwendeten Atlas keiner anatomischen Struktur zuzuordnen (als 'n/a' in Tabelle 4.6 angegeben). Bei rj gilt auch die Aktivierung im Caudatum als nicht signifikant.

Bei den beiden Probanden ohne ausgeprägte  $\alpha$ -Aktivität (dh und gd) finden sich die stärksten und einzigen signifikant getesteten Quellen außerhalb okzipitaler Areale. Die Quellen gd-1 und gd-2 liegen beispielsweise im Umfeld von Arealen der Sprachverarbeitung. Sie weisen eine um eine Größenordnung kleinere Differenz als die okzipitalen Differenzen der anderen Probanden auf. Auf Grund der schwachen  $\alpha$ -Aktivität findet sich eine Reihe (9 bzw. 14) weiterer lokaler Maxima, die allesamt keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

### 4.4 Zusammenfassung

Der Effekt der  $\alpha$ -Blockade ist bekannt dafür, dass er in individuell unterschiedlichen Frequenzbändern und Gehirnarealen auftritt. Auch kann die Intensität interindividuell

Tabelle 4.6: Die fünf stärksten lokalen Maxima ("LM") des Konditionenunterschieds der Leistung im individuellen Frequenzband, für jeden Probanden aufgelistet nach der Größe des Differenzwertes  $\Delta P = ZU - AUF$ . Signifikante Unterschiede ("sig") sind mit 1 gekennzeichnet. X, Y und Z geben die Komponenten der Kopfkoordinaten an. Die Spalte "Areal" gibt die Bezeichnung der entsprechenden anatomischen Struktur laut Talairach-Tournoux-Atlas an. Dabei steht "BA" für Brodmann Areal, "n/a" kennzeichnet nicht-kartierte Areale.

$\mathbf{L}\mathbf{M}$	$\Delta P$	$\mathbf{sig}$	X	Y	Z	Areal
	$fT/(cm * \sqrt{Hz})$		$\mathrm{mm}$	$\mathrm{mm}$	$\mathrm{mm}$	
dh-1	5,016e-22	1	-24	-28	+47	linker parahippocampaler Gyrus
dh-2	4,312e-22	1	-34	-22	+77	linker inferiorer Parietallappen (BA 40)
dh-3	2,319e-22	0	+26	-18	+36	rechter parahippocampaler Gyrus
dh-4	2,054e-22	0	+5	+6	+61	rechtes Cingulum (BA 23)
dh-5	1,260e-22	0	+45	+11	+81	rechter präzentraler Gyrus (BA 4)
dh		0				
ad 1	5 9470 99	1	_97		⊥71	linker mittlerer temperaler Cyrus $(BA 22/30)$
ad_2	5,020e-22	1	$\pm 53$	-22	+66	rechter superiorer temporaler Gyrus ( $BA 22/39$ )
ga-2 ad-3	4.836e-22	0	-16	$\pm 2$	+85	linkes Cingulum (BA 31)
ad-4	3 298e-22	0	+1	-18	+47	linkes Culmen
ad-5	2,408e-22	0	+2	+41	+73	linkes Cingulum (BA 24)
qd	2,4000 22	0				····
gm-1	8,269e-21	1	-22	-43	+75	linker Präcuneus (BA 7)
gm-2	1,533e-21	1	+1	+24	+45	rechter Nukleus caudatus
gm-3	4,992e-23	0	+48	+55	+54	rechter medialer frontaler Gyrus (BA 46)
gm-4	7,013e-24	0	-50	+35	+83	BA 6 links
gt-1	6,973e-21	1	+4	-38	+67	rechter Präcuneus (BA 7)
gt-2	1,422e-21	1	+3	+20	+42	rechter Thalamus
gt-3	7,160e-22	1	+24	+16	-7	n/a
gt-4	5,003e-23	0	+13	+78	+17	rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 11)
gt-5	1,473e-23	0	-57	+49	+40	linker inferiorer frontaler Gyrus (BA 45)
he 1	0.8110.21	1	_28	_/3	±40	linkor Cunous
he-1	9,011e-21 8 244o 21	1	-20 + 23	-40	+49	register medialer ekzipitaler Curus
ne-2	0,2440-21	1	$\pm 23$	-30	+40	rechter Thelemus
he-J	2 2480 22	1	+2	+11	+50	linkon modiolon frontolon Currue $(\mathbf{P} \wedge \mathbf{S})$
<i>ne</i> -4	3,3400-23	0	-41	+40	+10	linker medialer frontaler Gyrus (DA 8)
jt-1	2,544e-21	1	-1	-40	+52	linker Cuneus
jt-2	8,175e-22	1	+7	+20	+43	rechter Thalamus
jt-3	4,181e-22	1	+18	+17	+2	n/a
<i>ri</i> -1	5.005e-21	1	+11	-46	+56	rechter Cuneus (BA 23)
ri-2	7.805e-22	1	-36	-8	+80	linker postzentraler Gyrus (BA $2/3/40$ )
ri-3	4.426e-22	0	-4	+24	+44	Nukleus caudatus
rj-4	1,498e-23	0	-2	+48	+9	n/a
<i>l</i> . 1	0.650, 01	1	+ 1.6	25	162	nachtan Cumaus
$u\kappa - 1$	2,002e-21	1	+10	-30	+05	linker Cuneus
$u\kappa - 2$	1,000e-21	1	-14	-39	+00	miker Ouneus (DA 16)
$u\kappa$ -3	0,822e-24	U	-33	-35	-20	n/a

### 4 Anwendung des Relabeling auf den Effekt der <br/> $\alpha\mbox{-Blockade}$



(c) Nur lokale Maxima von (a).

(d) Nur signifikante lokale Maxima.

Abbildung 4.6: Konditionenvergleich zu!AUF im individuellen Frequenzband bei Proband rj. Gezeigt sind die Differenzwerte der Leistung.

### 4 Anwendung des Relabeling auf den Effekt der $\alpha$ -Blockade

stark variieren. Daher wurde im ersten Schritt die Aktivität im  $\alpha$ -Band in den Einzelkonditionen dargestellt. Als vorbereitender Schritt für die Lokalisierung wurde basierend auf diesen Spektren für jeden Probanden das Frequenzband bestimmt, dass den deutlichsten signifikanten Konditionenunterscheid aufweist. Für dieses Frequenzband wurden für jede Kondition die räumlichen Filter berechnet und anschließend die Quellen der Aktivität lokalisiert. Abschließend wurde für alle Voxel die Differenz zwischen den beiden Konditionen berechnet und unter erneuter Anwendung des Permutationsverfahrens auf Signifikanz getestet.

Das Permutationsverfahren wurde hier also zweimal angewendet. Zunächst zur Bestimmung des individuellen Frequenzbandes auf der Ebene der Sensoren, dann zur Identifizierung der Areale auf der Ebene der Voxel. Die analysierten Datensätze sind (zumindest bei den Probanden mit Effekt) durch ein sehr gutes Signal-Rausch-Verhältnis gekennzeichnet, das sich unter anderem in der großen Anzahl von Sensoren (bzw. Voxeln) mit signifikanten Konditionenunterschieden im  $\alpha$ -Band äußert.

Die Darstellung der Einzelkonditionen zeigt bei den meisten Probanden deutlich den Effekt der  $\alpha$ -Blockade. Bei zwei Probanden ist keine typische  $\alpha$ -Aktivität ersichtlich. Bei den Probanden mit erkennbarer  $\alpha$ -Aktivität ist diese auf den (parieto-)okzipitalen Sensoren nachzuweisen. Die statistische Testung macht auch deutlich, dass sich kleine, aber statistisch signifikante Unterschiede bei einem Großteil der Sensoren nachweisen lassen.

Ebenso treten ausgedehnte Bereiche signifikanter Unterschiede bei den Differenzen der lokalisierten Aktivität auf. Die Betrachtung der signifikanten lokalen Maxima weist die Quellen mit den größten Unterschieden in parieto-okzipitalen Arealen nach.

Bislang bestehende Verfahren zur Analyse magnetenzephalographischer Daten unterliegen methodischen Beschränkungen. Dies trifft besonders hinsichtlich der statistischen Absicherung von konditionsspezifischer Aktivität anatomischer Hirnareale bei Einzelprobanden zu. Permutationstests stellen als statistische Verfahren eine entsprechende Erweiterung des methodischen Spektrums dar. Als solch ein Ansatz wurde in den vorangegangenen Kapiteln ein als *Relabeling* bekanntes Permutationsverfahren vorgestellt. Inwieweit mit diesem Ansatz die bestehenden Verfahren praxistauglich erweitert werden können, soll nun diskutiert werden. Dazu werden zunächst die charakteristischen Merkmale des vorgeschlagenen Verfahrens erörtert (Abs. 5.1). Abschließend erfolgt eine Plausibilitätsbetrachtung der beispielhaften Anwendung des Verfahrens bei realen Daten (Abs. 5.2).

### 5.1 Methode

Der in dieser Arbeit entwickelte Analyseansatz basiert auf der Kombination zweier etablierter Verfahren: auf dem Verfahren DICS hinsichtlich der Lokalisierung neuromagnetischer Quellen oszillatorischer Aktivität in der Frequenzdomäne, und auf dem nichtparametrischen Permutationsverfahren Relabeling hinsichtlich der statistischen Testung.

Zwei wichtige Begrenzungen in der Anwendbarkeit von DICS werden durch die Erweiterung um das Permutationsverfahren angegangen. So wurde zwar in einer Vielzahl von Studien DICS genutzt, um in Einzelkonditionen herausragende Aktivierungen und Kopplungen von Hirnarealen zu identifizieren (u. a. [PLONER et al., 2002], [SCHNITZLER et al., 2006] und [JOKISCH und JENSEN, 2007]). Eine statistische Testung auf Konditionenunterschiede erfolgte aber bislang auf Gruppenebene. Die dabei berücksichtigten Areale wurden über ihre Auftretenshäufigkeit bei den einzelnen Probanden als in der Gruppe kongruent auftretend ausgewählt. Eine Möglichkeit Areale im Datensatz eines Einzelprobanden auf Grund eines Konditionenunterschieds zu identifizieren und statistisch abzusichern fehlt bislang.

Eine zweite Limitation von DICS tritt zu Tage, wenn kein peripheres Signal als Ausgangspunkt für eine Koppplungsanalyse zur Verfügung steht. Die Auswahl einer Refe-

renzregion orientiert sich dann lediglich am Maximum der Leistungsverteilung im Gehirn in einer Einzelkondition (vgl. [GROSS et al., 2001, Strategie 2]). Wobei das Vorliegen eines Maximums in einem Areal nicht der Bedeutsamkeit des Areals für die untersuchte Fragestellung gleich zu stellen ist! In Anlehnung an diese Vorgehensweise bietet die Kontrastierung von Versuchsbedingungen die Möglichkeit Gehirnareale über Unterschiede in ihrer aufgabenspezifischen Aktivität zu identifizieren und so Hinweise auf mögliche Konstituenten eines funktionellen Netzwerks zu erlangen.

Bei der Datenanalyse im Rahmen anderer funktionell-bildgebender Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie und fMRT bestehen ähnliche Anforderungen an die statistischen Verfahren wie bei der MEG. Auch hier gilt es mit einer großen Zahl von Datenpunkten umzugehen. Besonders für fMRT stehen Verfahren zur Erstellung statistischer Karten, die auf parametrischen Tests beruhen, zur Verfügung. Die Methoden sind als *Statistical Parametric Mapping* (SPM) bekannt und in dem gleichnamigen Programmpaket implementiert. Zur nicht-parametrischen Analyse von Daten der gleichen bildgebenden Verfahren, haben Nichols und Holmes verschiedene Testverfahren, die prinzipiell alle auf dem geschilderten Permutationsansatz beruhen, unter dem Namen SnPM in einer Erweiterung für SPM zusammengefasst ([NICHOLS und HOLMES, 2002, *Statistical NonParametric Mapping*]). Eine direkte Anwendung zur Analyse magnetenzephalographischer Daten ist jedoch nicht möglich, da keine Anbindung zu Lokalisationsverfahren wie DICS und Analysen in der Frequenzdomäne bestehen.

Nichols und Holmes teilen die verschiedenen Ausprägungen des nicht-parametrischen Testverfahrens nach mehreren Kriterien auf. So unterscheiden sie grundsätzlich zwischen Randomisierungs- und Permutationstest. Bei einem Randomisierungstest wird vor Beginn der Messung eine zufällige Reihenfolge der Versuchsbedingungen festgelegt. Ist dies nicht möglich, beispielsweise weil die Versuchsbedingung vom nicht vorhersehbaren Verhalten des Probanden abhängt, so kann ein Permutationstest durchgeführt werden, wenn die Bedingung der Austauschbarkeit (vgl. Abs. 1.4.1) durch die Daten erfüllt ist. Dieser Fall betrifft auch die Aufzeichnung kontinuierlichen Verhaltens im MEG. Eine zweites Kriterium bezieht sich auf die Anzahl der durchgeführten Permutationen. Es ist zu unterscheiden zwischen vollständiger und approximierter Permutationsverteilung. Um ein für die Analyse von magnetenzephalographischen Daten ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, sind üblicherweise Daten in einem Umfang erforderlich, bei dem eine vollständige Permutation praktisch nicht durchführbar ist. Daher wird ein Ansatz mit approximierter Permutationsverteilung gewählt. Die dritte Unterscheidung betrifft die Anwendung des Schwellenwerts: entweder wird jedes einzelne Voxel, dessen Aktivierung über dem Schwellenwert liegt, als signifikant angesehen, oder Voxel gelten nur dann als signifikant, wenn sie mit einer festgelegten Anzahl weiterer überschwelliger

Voxel verbunden sind. Die Betrachtung solcher Voxelverbünde führt zu einer verringerten räumlichen Auflösung, da fokale Aktivierungen "übersehen" werden können. Der in dieser Arbeit gewählte Ansatz entspricht demnach einem Permutationstest mit einem einfachen Schwellenwert und unvollständiger Permutation.

Grundsätzlich sind Permutationstest, wie sie im Bereich der fMRT angewendet werden, auch zur Analyse magnetenzephalographischer Daten geeignet. Dies wurde für verschiedene Varianten von Lokalisationsalgorithmen und statistischer Tests u. a. durch [DARVAS et al., 2004] gezeigt, wobei hier die Lokalisation auf die Oberfläche des Kortex beschränkt ist. Bei der Kombination von Relabeling und DICS sind jedoch die Besonderheiten des Lokalisationsverfahrens zu berücksichtigen. So ist zu bedenken, dass anders als bei den zuvor genannten bildgebenden Verfahren die MEG-Messdaten nicht als Tomogramm vorliegen. Vielmehr wird die räumliche Verteilung magnetischer Aktivität erst durch das Lokalisationsverfahren abgeschätzt.

Außerdem findet die Analyse oszillatorischer Aktivität im Frequenzraum statt. Dazu nimmt der bisher genutzte DICS-Ansatz eine Mittelung der FFT-Segmente vor der eigentlichen Lokalisierung vor. Dieses Vorgehen ist besonders speicher- und recheneffizient. Allerdings steht so für die einzelnen Voxel nicht mehr genügend Information zur Verfügung, um im Rahmen der statistischen Testung eine Abschätzung der Variabilität der Daten vorzunehmen. Zur Anwendung des Relabeling bietet es sich daher an, die DICS-Vorgehensweise zu modifizieren und für jeden Voxel die einzelnen FFT-Segmente zu berechnen und als Stichprobe zu verwenden. Hierin ist aus praktischer Sicht auch eine wesentliche Beschränkung des Verfahrens bedingt: der Umfang der auszuwertenden Daten ist durch die tatsächlich verfügbare Rechenleistung beschränkt.

**Unbekannte Verteilung der Messdaten** Ein wesentliches Hindernis zur Anwendung "klassischer" parametrischer Verfahren besteht darin, dass keine theoretisch beschreibbare Verteilung der magnetenzephalographischen Daten bekannt ist. Für die Anwendung nicht-parametrischer Verfahren wie dem Relabeling ist dies unproblematisch. Hier ist eine theoretische Beschreibbarkeit der Verteilung nicht erforderlich, da der statistische Schluss auf einer empirisch ermittelten Verteilung beruht.

Voraussetzung für Permutationstests Permutationsverfahren und damit auch das Relabeling stellen leichter zu erfüllende Voraussetzungen an die Daten als parametrische Verfahren. Zentrale Voraussetzung für die Anwendbarkeit ist die Erfüllung der Austauschbarkeitsbedingung. Daher ist es beispielsweise nicht möglich, Permutationen zwischen verschiedenen Sensoren vorzunehmen, da hier von Unterschieden in den Verteilungen auch unter Annahme der Nullhypothese auszugehen ist. (Diese unterschiedlichen

Verteilungen stellen ja die Motivation zur p-Normierung dar.) Insbesonders setzt das Relabeling keine Normalverteilung und auch keine andere bekannte Verteilung der Daten voraus.

**Mittelung der FFT-Segmente** Je nach Komplexität der Fragestellung, werden Informationen in bis zu drei Dimensionen bei der Berechnung des Schätzwertes zusammengefasst: über die Kanäle, die Frequenzen und die Zeit bzw. die FFT-Segmente. Im einfachsten Fall wird nur eine Frequenzkomponente bei einem Kanal zwischen zwei Versuchsbedingungen verglichen. Hier entfällt das Zusammenfassen von Kanälen und Frequenzen. Das Zusammenfassen in der Zeitdimension zur Berechnung der Leistung erfolgt dabei entsprechend [WELCH, 1967] durch eine Mittelung der FFT-Segmente. Ein Vergleich der Leistungswerte mittels eines parametrischen Verfahren wie dem t-Test wäre nur bei Normalverteilung der Daten zulässig. Wie oben erwähnt ist eine Normalverteilung aber regelmäßig nicht gegeben. Daher ist es eine berechtigte Frage, wie die Mittelung der FFT-Segmente aus der Sicht des Permutationstests zu bewerten ist.

Grundsätzlich gilt für Permutationsverfahren, dass die Verteilung der Stichproben nicht bekannt zu sein braucht. Es ist lediglich erforderlich, dass mit dem gewählten Schätzer die Bedingung der Austauschbarkeit erfüllt ist. Ansonsten richtet sich die Auswahl des Schätzers nach inhaltlichen Kriterien, also der Frage: Mit welcher Rechenvorschrift können alle Messwerte der Stichprobe zu einem charakterisierenden Wert zusammengefasst werden? Die Mittelung ist daher formal zulässig. Es kann aber nicht davon ausgegangen werden, dass der Mittelwert die Verteilung der Daten optimal repräsentiert. Allerdings ist hinsichtlich der Leistungsberechnung Welchs Verfahren des modifizierten Periodogramm als Standardverfahren anzusehen. Von keinem anderen Verfahren ist bekannt, dass es generell die Frequenzanteile besser abschätzen würde. Aus praktischen Erwägungen wird daher in dieser Arbeit Welchs Verfahren angewendet und damit eine Mittelung entlang der Zeitachse vorgenommen.

**Räumliche Normierung** Eine statistische Auswertung auf Gruppenebene setzt eine räumliche Normierung der individuellen Hirnanatomien voraus, um Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Probanden zu erreichen. Dabei kommt es zu Verzerrungen und auch einer Verringerung der räumlichen Auflösung. Dementsprechend besteht ein Vorteil der statistischen Testung im individuellen Datensatz darin, dass eine solche Normierung nicht erforderlich ist, und statistische Aussagen bezogen auf die tatsächliche Anatomie gemacht werden können. Eine Normierung der Hirnanatomie kann im Anschluss der statistischen Testung erfolgen, um eine Vergleichbarkeit der Datensätze verschiedener Individuen zu erreichen.

**Problem der multiplen Vergleiche** Im Rahmen bisheriger auf DICS basierender Auswertestrategien erfolgt lediglich eine relativ geringe Zahl von statistischen Tests, um Konditionenunterschiede nachzuweisen, da die relevanten Areale oder Sensoren als sog. *Regions of Interest* zunächst ohne statistische Testung bestimmt werden. Der Permutationsansatz hingegen erlaubt es, das gesamte Hirnvolumen bzw. alle Kanäle auf einmal zu testen. Dazu werden die Daten je nach Bedarf in verschiedenen Dimensionen mittels der Maximum-Statistik zusammengefasst. Diese Zusammenfassung ermöglicht es, die Rate Fehler erster Art zu kontrollieren. Somit bietet sich das Relabeling besonders für explorative Untersuchungen an, bei denen es keine Möglichkeit gibt, Einschränkungen zur Reduzierung der Anzahl der multiplen Vergleiche vorzunehmen.

**Einheitlichkeit des Ansatzes** Mit dem vorgestellten Verfahren lassen sich mit einem einheitlichen Ansatz sowohl Vergleiche auf Ebene der Sensoren als auch lokalisierter Aktivität vornehmen. Dabei kann entweder eine Frequenzkomponente oder ein Frequenzband betrachtet werden. Ebenso ist es möglich, alle oder lediglich ausgewählte Kanäle zu berücksichtigen. Da die Kontrolle des Fehlers erster Art in das Verfahren integriert ist, spielt die Anzahl der durchzuführenden Vergleiche aus statistischer Sicht keine Rolle. Ledigliche die verfügbare Rechenkapazität begrenzt den Umfang der Vergleiche.

Zwei Schritte zur Identifikation von signifikanten Frequenzen und Voxeln Das vorgestellte Verfahren erlaubt es mit *einer* statistischen Testung sämtliche Sensoren und Frequenzen auf signifikante Unterschiede zu überprüfen. Bei der Verwendung von DICS ist es erforderlich vor der Lokalisierung ein Frequenzband festzulegen, für das die Gewichte der räumlichen Filter berechnet werden. Im Anwendungskapitel wurde gezeigt, dass hier zweischrittig vorgegangen werden kann, indem zunächst individuell auf Sensorebene Frequenzen mit signifikanten Konditionenunterschieden statistisch nachgewiesen, daraus die individuellen Frequenzbänder für die Lokalisierung abgeleitet und erst nach der Lokalisierung der Aktivität im gewählten Frequenzband Voxel mit signifikanten Unterschieden bestimmt werden. Um bei einer voxelbasierten Untersuchung das Problem des multiplen Vergleichs zu umgehen, ist es natürlich auch möglich, die für die Lokalisierung verwendeten Frequenzbänder ohne statistische Testung festzulegen.

**Interaktionen** Die Grundidee des Relabeling besteht darin, eine datengetriebene Abschätzung des Rausch-Niveaus vorzunehmen. Das Ergebnis des statistischen Tests verändert sich dementsprechend mit dem Umfang der in den Test einbezogenen Daten. Durch die Verwendung der Maximum-Statistik kann beispielsweise die Einbeziehung einer zusätzlichen Frequenzkomponente zu einem veränderten Schwellenwert für einen Sensor

führen. Das gleiche gilt für die Auswahl der Sensoren bzw. Voxel.

**Beschränkung des Tests auf lokale Maxima** Bei der gezeigten Vorgehensweise erfolgt die statistische Testung für alle Voxel des Tomogramms der Differenz der funktionellen Werte. Areale werden über die Lage lokaler Maxima dieses Tomogramms bestimmt. Als aufgabenbezogen gelten dabei die lokalen Maxima mit signifikanten Unterschieden. Dieses Vorgehen stellt auf Grund der großen Zahl der Voxel einen großen Rechenaufwand dar, der eine Limitation in der praktischen Anwendung bedeutet. Vor diesem Hintergrund ist zu überlegen, den statistischen Test lediglich für die lokalen Maxima der Differenz durchzuführen. Dies würde einen erheblich geringeren Rechenaufwand bedeuten. Wie zuvor erläutert würde dies aber auch einen Einfluss auf die Testung der lokalen Maxima haben, da erheblich weniger Information zur Abschätzung des Rausch-Niveaus zur Verfügung stünde.

Die Überlegung die statistische Analyse auf lokale Maxima zu beschränken ist nur bei der Anwendung des Lokalisierungsverfahren relevant, da es hierbei im Gegensatz zu einer sensorbasierten Untersuchung zu einer arbiträren Verschmierung das berechneten Maßes kommt.

**Zusammenfassung** In dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass sich eine Verbindung des Relabeling mit DICS als Lokalisationsverfahren als Erweiterung der Methoden zur Analyse oszillatorischer neuromagnetischer Aktivität anbietet. Die besondere Struktur der magnetenzephalographischen Daten – sofern alle Sensoren bzw. Voxel in einen Vergleich einbezogen werden – kann erst durch die Verwendung eines parameterfreien Testverfahren adäquat berücksichtigt werden. Die Methode zeichnet sich dabei durch eine konzeptuelle Einheitlichkeit des Algorithmus auch bei der Untersuchung verschiedener Fragestellungen aus.

### 5.2 Anwendungsbeispiel

Zur Untersuchung des Beispielparadigma der  $\alpha$ -Blockade bietet sich das Relabeling in zweierlei Hinsicht an. Zunächst ist in diesem Fall kein Signal der Peripherie wie z. B. ein Muskelsignal verfügbar. Somit steht dies nicht als Einstieg in die Auswertung der neuromagnetischen Signale im Rahmen einer Kopplungsanalyse zur Verfügung. Vielmehr ist ein direkter Vergleich der Leistung aller Voxel erforderlich, um die Areale zu detektieren, die konditionsabhängige Aktivität aufweisen.

Ferner scheint die Verwendung des Relabeling vor dem Hintergrund der starken interindividuellen Variabilität des untersuchten Effekts (besonders hinsichtlich der Laterali-

sierung, vgl. [RODIN und RODIN, 1995]) vorteilhaft. Schließlich ermöglicht es statistische Schlüsse aus individuellen Datensätzen zu ziehen und somit die Lage der individuellen Unterschiede möglichst genau zu lokalisieren. Eine statistische Absicherung des Effekts über die Gruppe hingegen würde eine Mittelung der lokalisierten Unterschiede erfordern, die auf Grund der großen Streuung und der kleinen Zahl von Probanden nicht angebracht ist.

Ein ideales Ergebnis der statistischen Testung würde signifikante Unterschiede ausschließlich in sinnvoll interpretierbaren Arealen (im Parietal- und Okzipitallappen und S1M1) aufweisen und alle anderen Unterschiede als nicht signifikant nachweisen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Probanden mit einer ausgeprägten  $\alpha$ -Blockade getrennt von denen ohne Effekt betrachtet.

Sensorspektren und lokalisierte Aktivität Auf Grund der Stärke des untersuchten Effekts und der entsprechend hohen Signal-Rausch-Relation weist bei den meisten Probanden eine große Zahl von Sensoren signifikante Unterschiede auf. Die Verteilung der lokalisierten Aktivität und die Ausdehnung signifikanter Bereiche korrespondiert mit der Verteilung des Effekts in den Sensor-Spektren. Dies spiegelt sich in einem entsprechend umfangreichen Anteil von Voxeln mit signifikanten Unterschieden wieder.

### 5.2.1 Probanden mit $\alpha$ -Blockade

Die Ergebnisse der sechs Probanden, die eine typisch ausgeprägte  $\alpha$ -Aktivität aufweisen, stehen in weitgehender Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen. So zeigte sich hier die  $\alpha$ -Blockade durchgängig am stärksten in Cuneus und Präcuneus, also in der Umgebung der parieto-okzipitalen Fissur, wie es auch von [SALMELIN und HARI, 1994a] und [CIULLA et al., 1999] angegeben wird.

**Anzahl okzipitaler Quellen** Auch das gelegentliche Auftreten eines zweiten okzipitalen Unterschieds (*he*-2 und *uk*-2) ist nicht überraschend. Auffallend ist, dass in diesen Fällen beide Quellen relativ weit vom Interhemisphärenspalt entfernt liegen. Zu erklären ist dies durch das begrenzte räumliche Auflösungsvermögen (zwei lokale Maxima liegen mindestens 2 cm auseinander), dass keine Unterscheidung sehr eng beieinander liegender Quellen erlaubt. Auch von [RODIN und RODIN, 1995] wurde gezeigt, dass zur Aufklärung von  $\alpha$ -Aktivität bei unterschiedlichen Probanden teilweise Ein-Dipol-, teilweise Zwei-Dipol-Modelle geeignet sind. Gegen eine grundsätzliche Symmetrie der  $\alpha$ -Generatoren, wie von [VALDÉs et al., 1992] diskutiert, spricht die deutliche Lateralisierung der Unterschiede bei den Probanden mit nur einer okzipitalen Quelle.

**Parietale Quelle** Bei einem Probanden tritt einseitig ein Aktivitätsunterschied im Bereich des postzentralen Gyrus (rj-2) auf. Es ist anzunehmen, dass es sich hier um den primären motorischen Kortex handelt, von dem bekannt ist, dass Aktivitätsunterschiede im  $\alpha$ -Band beispielsweise auf Grund von Bewegungen ([SALMELIN et al., 1995]) oder Bewegungsvorstellung ([SCHNITZLER et al., 1997]) auftreten können. Von einer Reduktion rolandischer  $\alpha$ -Aktivität beim Öffnen der Augen wird von [SALMELIN und HARI, 1994a] bei zwei von sieben Probanden berichtet.

Ein ideales Ergebnis liefert der Test bei den beiden Probanden rj und uk in dem Sinne, dass lediglich inhaltlich interpretierbare lokale Maxima der Differenz als signifikant getestet werden.

**Nicht-kartierte Areale** Bei zwei Probanden werden auch nicht im Atlas verzeichnete Voxel signifikant: gt-3 und jt-3. Bei diesen beiden lokalen Maxima handelt es sich um im Boundary Element Model (dem Lösungsraum des Lokalisierungsalgorithmus) randständige Voxel, die daher eine geringere Anzahl an Nachbarn aufweisen und somit eine von der Aktivitätsverteilung unabhängig erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, ein lokales Maximum zu sein. Vor diesem Hintergrund werden sie von einer inhaltlichen Interpretation ausgeschlossen.

Aktivierungen in tiefen Strukturen Bei vier Probanden zeigt sich ein signifikanter Unterschied in tiefen Strukturen (gm-2, gt-2, he-3 und jt-2), offensichtlich bevorzugt in der Nähe des Thalamus. Hier stellt sich die Frage, ob es sich bei diesen Unterschieden um verfahrensbedingte Artefakte handelt oder ob die Unterschiede als pyhsiologisch plausibel angesehen werden können.

Bekannt ist die Eigenheit des verwendeten Lokalisationsverfahren zu einem niedrigeren Signal-Rausch-Verhältnis in zentralen Voxeln zu führen. Bedingt durch das verstärkte Rauschen, kann so in einem der zentralen Voxel ein lokales Maximum auftreten. Bei Datensätzen mit sehr großem Signal-Rausch-Verhältnis, beispielsweise beim Auftreten ausgeprägter  $\alpha$ -Aktivität, erweist sich dies in Verbindung mit dem statistischen Test als problematisch. Die Aktivität wird von vielen Sensoren erfasst, und erscheint nach der Lokalisierung wie ein "Schattenwurf" der Quelle zum Zentrum des Volumens. Daher rühren ausgedehnte Bereiche mit relativ kleinen, aber signifikanten Unterschieden, die sich teilweise bis zum Zwischenhirn ziehen. Liegt dort ein (durch das Lokalisierungsverfahren bedingtes) lokales Maximum vor, kann dort auch bei ausschließlicher Betrachtung lokaler Maxima ein signifikanter Unterschied erscheinen.

Allerdings erscheint eine Beteiligung des Thalamus an der Generierung von  $\alpha$ -Aktivität vor dem Hintergrund früherer Untersuchungen durchaus plausibel. So hat schon Berger

durch gleichzeitige Ableitungen räumliche Muster in der elektroenzphalographischen Aktivität der Großhirnhälften festgestellt, und aus diesen Mustern auf die Beteiligung von Strukturen außerhalb der Großhirnrinde an der Regelung der okzipitalen  $\alpha$ -Aktivität geschlossen ([BERGER, 1933]). Als Regelungszentrum nimmt er den Thalamus an ([BER-GER, 1936]). Entsprechende Hypothesen wurden anhand eines Tiermodells untersucht, wobei sowohl  $\alpha$ -Aktivität im Thalamus, als auch Kopplungen der thalamischen Aktivität mit der im Okzipitallappen nachgewiesen wurden ([LOPES DA SILVA et al., 1973, LO-PES DA SILVA et al., 1980]). Berücksichtigt man die für tiefe Hirnstrukturen schlechtere räumliche Auflösung der MEG, so scheinen die hier gefundenen Aktivierungen tiefer Strukturen mit den vorgenannten Ergebnissen durchaus in Übereinstimmung zu stehen. Die genannten Arbeiten haben allerdings noch keine konditionsabhängige Aktivität in tiefen Hirnstrukturen nachgewiesen.

**Zusammenfassung** Die Anwendung des Permutationsverfahrens führt zum Nachweis signifikanter Lokalisierungen der  $\alpha$ -Blockade, sowie zum Verwerfen von lokalen Maxima in Arealen, die bislang nicht in Verbindung mit  $\alpha$ -Aktivität gesehen wurden. Insofern stehen die Ergebnisse in Übereinstimmung mit vorhergegangener Forschung und erscheinen inhaltlich plausibel. Nicht abschließend zu beurteilen ist, inwieweit das Auftreten von signifikanten Unterschiede in zentralen Voxeln durch Eigenheiten der Methode begünstigt wird.

### 5.2.2 Probanden ohne typische α-Aktivität

Zwei der acht untersuchten Probanden (dh und gd) weisen bei geschlossenen Augen keine typisch ausgeprägte  $\alpha$ -Aktivität und somit auch keine  $\alpha$ -Blockade beim Öffnen der Augen auf. Auch in anderen Studien wird von Probanden ohne  $\alpha$ -Aktivität bzw.  $\alpha$ -Blockade berichtet ([CIULLA et al., 1999, drei von zehn Probanden zeigen keine Reduktion], [PFURTSCHELLER und KLIMESCH, 1992, ein Proband von elf zeigt im EEG keine  $\alpha$ -Aktivität], [SALMELIN und HARI, 1994a, ein Proband von sieben weist keine 10 Hz-Komponente auf]), die von den Untersuchungen ausgeschlossen werden. In dieser Arbeit wurden die entsprechenden Datensätze hingegen genauso wie die der anderen Probanden behandelt. Unter Anwendung des Permutationsverfahrens wurden die Konditionenvergleiche sowohl auf Sensor- als auch auf Voxelebene vorgenommen, um auch einen Anwendungsfall des Relabeling zu präsentieren, bei dem der Erwartungswert negativ ist. Schon die Sensorspektren lassen keine Hinweise auf eine typische  $\alpha$ -Blockade erkennen, und auch die wenigen Voxel, die als signifikant getestet werden, scheinen nicht im Zusammenhang mit okzipitaler  $\alpha$ -Aktivität zu stehen. Im Unterschied zu den Proban-
#### 5 Diskussion

den mit ausgeprägter  $\alpha$ -Blockade treten bei beiden Probanden keine lokalen Maxima in der Nähe des Thalamus auf. In der oben genannten Literatur wird vermutet, dass es bei Probanden, bei denen mit dem MEG keine  $\alpha$ -Aktivität gemessen werden kann, zu einer gegenseitigen Auslöschung der Signale zweier sich in der Fissura calcarina gegenüberliegenden Quellen kommt. Vor diesem Hintergrund kann spekuliert werden, dass auch die Probanden *dh* und *gd* okzipitale  $\alpha$ -Aktivität aufweisen, wobei die Auslöschung aber nicht vollständig ist, so dass sich Signifikanzen bei einigen Voxeln außerhalb des Okzipitallappens ergeben. Nachzuweisen ist dies aber nur bei gleichzeitiger Verwendung zusätzlicher Methoden, wie beispielsweise intrakranieller EEG (vgl. [DALAL et al., 2009]).

Da nicht zu entscheiden ist, ob es sich um falsch-positive Resultate oder um die Reste einer unvollständigen Signalauslöschung handelt, ist eine eindeutige funktionelle Interpretation der Testergebnisse bei diesen Probanden nicht möglich.

### 5.3 Zusammenfassung

Das in dieser Arbeit vorgestellte Relabeling-Verfahren ermöglicht den statistischen Nachweis von signifikanten Unterschieden in der Leistung magnetenzephalographischer Signale. Damit ist es möglich, an Einzelprobanden den Einfluss von Konditionenunterschieden auf die neuronale Aktivität sowohl auf der Ebene einzelner Sensoren als auch auf Voxelebene nachzuweisen. Die statistische Testung kann sich auf eine vorgegebene Frequenz beschränken, oder zur Identifizierung relevanter Frequenzen auf ein Frequenzband beziehen.

Durch Anwendung der Maximum-Statistik ist eine starke Kontrolle über den Fehler erster Art möglich. Dies ermöglicht es, Aussagen über die Signifikanz von Unterschieden auf einzelne Areale zu beziehen. Die Identifizierung und statistische Absicherung von Arealen mit konditionsspezifischen Unterschieden kann als Einstieg in eine Netzwerkanalyse in einem Probandenkollektiv dienen. Durch solch eine Analyse kann dann die funktionelle Bedeutung der beteiligten Areale nachgewiesen werden. Somit stellt dieses Verfahren einen wichtigen Schritt in Richtung raum-zeitlicher Charakterisierung neuronaler Interaktionen im menschlichen Gehirn dar.

Dabei ist die statistische Identifizierung von Frequenzen und Sensoren bzw. Voxel in einem einheitlichen methodischen Rahmen möglich. Spezifische Eigenheiten der Messdaten, die durch die verwendete Technik bedingt sind, werden durch entsprechende Erweiterungen des Verfahren berücksichtigt.

Bisherige auf DICS basierende Auswertungen sind durch ein iteratives Vorgehen beim Bestimmen mehrere Quellen gekennzeichnet. Dabei wird vor einer erneuten Analyse jeweil die stärkste gefundene Quelle ausgeblendet. Solch eine Manipulation der Daten

#### 5 Diskussion

ist bei der Anwendung des Relabeling nicht erforderlich. Hier können mehrere Quellen mit unterschiedlich großen Unterschieden in einem Schritt identifiziert und statistisch abgesichert werden.

## 5.4 Ausblick

Die exemplarische Anwendung des Relabeling zur Untersuchung des Effekts der  $\alpha$ -Blockade hat sich angeboten, da es hierbei klare Erwartungen hinsichtlich der Lokalisierung der Unterschiede und der Frequenzbänder gibt. Die dargelegte Vorgehensweise läßt sich aber auch auf andere Fragestellungen übertragen. Eine Anwendung ist insbesonders in Betracht zu ziehen, falls die Daten kein Signal der Peripherie enthalten, dass für eine Kopplungsanalyse geeignet ist. Auch wenn Voraussetzungen für eine statistische Auswertung über ein Probandenkollektiv nicht gegeben sind, sei es auf Grund einer zu niedrigen Anzahl von Probanden oder einer zu heterogenen Ausprägung der Effekte, ermöglicht die statistische Testung auf individueller Ebene die Absicherung von lokalisierten Konditionenunterschieden. Dies umfasst auch eine Anwendung bei klinischen Fragestellungen, wo im Einzelfall zu entscheiden ist, ob sich beispielsweise nach der Gabe von Medikamenten eine geänderte Aktivität zeigt.

**Gruppenstatistik** Auch mit der Verwendung des Relabeling erfolgt die Feststellung inhaltlicher Relevanz von Konditionenunterschieden weiterhin auf der Gruppenebene, z. B. durch einen statistischen Test auf Häufigkeiten oder eine Clusteranalyse. Die statistische Testung auf der Ebene der Einzelprobanden ermöglicht aber eine objektive Auswahl von Arealen, die in Auswertung der Auftretenshäufigkeiten einbezogen werden. Hierzu sollte aber eine größere Zahl von Probanden in den Vergleich einbezogen werden.

Zeitaufgelöste statistische Testung Besonders vor dem Hintergrund der von [CIULLA et al., 1999] gezeigten, auf einer kurzen Zeitskala auftretenden *Microstates*, erscheint eine zeitaufgelöste Testung interessant. Eine dahingehende Erweiterung des Verfahrens ist beispielsweise derart vorstellbar, dass die FFT-Segmente im Zeitverlauf zu Blöcken zusammengefasst werden. Für jeden Block kann dann die Berechnung der Leistung, wie hier gezeigt, durch die Mittelung der Segmente erfolgen, während die Blöcke selbst durch eine Maximum-Statistik zusammengefasst werden. Dies würde es ermöglichen zeitaufgelöste Aussagen über signifikante Unterschiede zu treffen.

**Testung von Unterschieden in der Kohärenz** Ebenso ist eine Anwendung des Relabeling für andere spektrale Maße, wie beispielsweise die Kohärenz vorstellbar. Grundsätz-

### 5 Diskussion

lich entspricht der Rechenweg hier dem der Leistungsberechnung. Da hier jeweils zwei Signale miteinander verrechnet werden, ist der Rechenaufwand jedoch größer. Daher ist hinsichtlich der praktischen Durchführbarkeit eine recheneffiziente Implementierung besonders wichtig.

- $\alpha$ -**Band** bezeichnet den Frequenzbereich in dem im Okzipitallappen bei geschlossenen Augen Spontanaktivität, die beim Öffnen der Augen zurückgeht, auftritt. Typischerweise 8 bis 13 Hz.
- $\beta\text{-}\mathsf{Band}$  bezeichnet den Frequenzbereich von 13 bis 30 Hz. In diesem spiegelt sich u. a. motorische Aktivität wieder.
- Abtastrate gibt an in welchen zeitlichen Abständen der Wert eines analogen Signals zur Digitalisierung abgegriffen wird.
- Alternativhypothese Benennt in der Statistik einen angenommen experimentellen Effekt.
- **Bindungsproblem** Unterschiedliche Eigenschaften eines wahrgenommen Objekts wie Farbe und Form werden im menschlichen Gehirn von spezialisierten Arealen verarbeitet und repräsentiert. Gleichzeitig werden sie aber auch als zusammengehörige Eigenschaften *eines* Objekts wahrgenommen. Als Bindungsproblem ist die Frage bekannt, wie diese Zusammengehörigkeit in der neuronalen Verarbeitung repräsentiert wird.
- **Bonferroni-Korrektur** Verfahren zur Kontrolle des Fehlers erster Art bei statistischen Testungen, die multiple Vergleiche beinhalten.
- **Boundary Element Modell** (BEM, englisch, Randelementemodell) beschreibt dreidimensional die Ausdehnung des Gehirns ohne umgebende nicht-neuronale Strukturen zur Eingrenzung des Lösungsraums des Lokalisierungsverfahrens.
- **Brodmann-Areale** (BA) gehen auf die cytoarchitektonische Kartierung eines Gehirns durch Brodmann zurück ([BRODMANN, 1909]). Diese Kartierung basiert zwar nicht auf funktionellen Unterscheidungen, ist aber allgemein anerkannt.
- Cuneus (von lat. Keil) ist ein Teil des Okzipitallappens des Gehirns.
- **Dewargefäß** Ein doppelwandiges Isoliergefäß, das Wärmeübertragungsprozesse vermindert: die Wärmeleitung durch das Material (Glas), Wärmestrahlung durch eine Verspiegelung und Konvektion durch die Evakuierung der Doppelwand.
- **Dipol** Zur Beschreibung der elektrischen Ladungsverteilung in einem anatomischen Areal wird diese durch zwei elektrische Pole mit dem Abstand Null angenähert. Die Ausrichtung des damit einhergehenden magnetischen Felds ist durch Lage der beiden Pole zueinander (ihre räumliche Orientierung) definiert.

- **Dynamic Imaging of Coherent Sources** (DICS, englisch) Verfahren zur Lokalisierung von Leistung und Kohärenz außerhalb des Schädels gemessener neuromagnetischer Aktivität in der Frequenzdomäne.
- **Elektroenzephalographie** (EEG) Aufzeichnung der mittels Elektroden an der Kopfhaut gemessenen Spannungsänderungen.
- Elektromyogramm (EMG) zeichnet die Aktivität von Teilen der Muskulatur auf.
- Elektrookulogramm (EOG) zeichnet die Aktivität der Augenmuskeln auf.
- **Fehler erster Art** Begriff aus der Statistik. Bezeichnet den Fehler, der begangen wird, wenn zu vergleichende Daten irrtümlicherweise für signifikant unterschiedlich gehalten wird.
- **Fouriertransformation, schnelle** (FFT, engl.: Fast Fourier Transform), bezeichnet ein Verfahren um zeitdiskrete Daten besonders recheneffizient in die Frequenzdomäne zu transformieren.
- **Funktionelle Magnetresonanztomographie** (fMRT) stellt Parameter des Stoffwechsels wie den Sauerstoffverbrauch dreidimensional dar. Hieraus wird auf Aktivierungen anatomischer Areale geschlossen.
- **HEAD-Koordinaten** sind bezogen auf ein kartesisches Koordinatensystem, das durch drei anatomische Punkte (LPA, RPA und Nasion) auf der Schädeloberfläche definiert ist.
- **Inverses Problem** Die Aufgabe, aus der Verteilung magnetischer Aktivität auf der Oberfläche eines Volumens auf die Verteilung der Quellen dieser Felder im Inneren des Volumens zu schließen.
- Kreuzspektrumsdichteverteilung (engl.: cross spectral density, CSD) Der Kreuzspektrumsdichteverteilung der MEG-Sensoren ist auf der Diagonalen die Signalintensität jedes Sensors, und in den übrigen Zellen der Übereinstimmungsgrad der Signale von Sensorpaaren zu entnehmen.
- **Magnetenzephalographie** (MEG) Die Aufzeichnung der durch neuronale Aktivität im Gehirn erzeugten magnetischen Felder.
- **Magnetometer** Allgemein: Vorrichtung zur Messung magnetischer Flussdichte. Speziell bei biomagnetischen Signalen werden SQUID-Magnetometer (s. u.) verwendet, deren Sensitivität räumlich stark begrenzt ist.
- Magnetresonanztomographie (MRT), ein bildgebendes Verfahren, das Atome anhand des Verhaltens ihres Kernspins in einem starken Magnetfeld nach einer hochfrequenten Anregung unterscheidet. Das Verfahren bietet die Möglichkeit anatomische Strukturen z. B. nach ihrem Wasserstoffgehalt zu unterscheiden.

- Maximum-Statistik stellt eine Erweiterung des Permutationsverfahrens dar und dient der Beherrschung der Problems multipler Vergleiche durch Betrachtung des jeweils größten auftretenden Unterschieds bei jeder Permutation. Dies ermöglicht eine starke Kontrolle über die Rate Fehler erster Art.
- **Multiple Vergleiche** (englisch: multiple comparisions) erfolgen bei der statistischen Testung aus mehreren verbundenen (also nicht unabhängigen) Messwerten bestehenden Stichproben. Hierdurch erhöht sich die Auftretenswahrscheinlichkeit falschpositiver Ergebnisse.
- Nasion Anatomischer Punkt der Kopfoberfläche: Vertiefung zwischen Stirn und Nase mittig zwischen den Augen.
- Nullhypothese  $\mathcal{H}_0$  formuliert die Erwartung, dass beispielsweise bei einem Konditionenvergleich, die Versuchsbedingung keinen Einfluss auf die gemessenen Werte hat.
- Nullverteilung ist die Verteilung des Schätzers bei Gültigkeit der Nullhypothese.
- **OCC** bezeichnet in dieser Arbeit eine generische, okzipital gelegene Quelle neuromagnetischer Aktivität.
- p-Wert Wahrscheinlichkeit, die einem Zustand oder einem Ereignis zugeschrieben wird.
- **Positronen-Emissions-Tomographie** (PET) Nach der Injektion schwach-radioaktiver Nuklide reichern diese sich spezifisch in Geweben an. Ringförmig angeordnete Detektoren erfassen den Zerfall der Nuklide. Durch räumliche Rückrechnung wird die Gewebsstruktur in Schnittbildern sichtbar gemacht.
- **Präaurikulärer Punkt** bezeichnet einen anatomischen Punkt der Kopfoberfläche, der als kleine Vertiefung vor dem Gehörgang zu finden ist.
- Primärer motorischer Kortex (M1), als anatomische Struktur names 'Handknob' in der Kernspintomographie gut zu identifizieren. M1R steht für den rechtsseitigen primären motorischen Kortex, M1L entsprechend für den linksseitigen.
- **Pseudoinverse** Gleichungssysteme, die in Form einer Matrix vorliegen, können unter bestimmten Voraussetzungen durch Berechnung der Inversen dieser Matrix gelöst werden. Sind die Voraussetzungen nicht erfüllt, weil das Gleichungssystem nicht eindeutig lösbar ist, kann eine Lösung durch Berechnung der Moore-Penrose-Pseudoinversen angenähert werden ([PENROSE und TODD, 1956]).
- **Region Of Interest** (ROI, engl., Gebiet von Interesse) bezeichnet das Teilvolumen in dem ein experimenteller Effekt erwartet wird, weswegen andere Gebiete in der Analyse nicht berücksichtigt werden.
- **Schätzer** (Synonym: Statistik i. e. S.) Rechenvorschrift, die eine Stichprobe zu einem charakterisierenden Wert zusammenfasst.

- Signal-Rausch-Verhältnis Gibt die Relation der Intensität eines Signals zum enthaltenen Rauschen (der Zufallskomponente) wieder. Je nach Definition des Signals sind verschiedene Berechnungsarten möglich, eine davon ist die Frobenius-Norm ([GROSS et al., 2001, Anhang]).
- Superconducting Quantum Interference Device (SQUID, englisch) Sensor zum Messen schwacher Magnetfelder. Benötigt starke Kühlung, um supraleitenden Zustand zu erreichen.
- t-Test varianznormiert, setzt Normalverteilung der Stichproben voraus.
- **Talairach-Tournoux-Atlas** Kartierung eines individuellen Gehirns, in einem anatomisch definierten Koordinatensystem
- temporal spectral evolution (TSE, englisch, zeitlich-spektrale Entwicklung), ein Verfahren der Signalanalyse in der Zeitdomäne, bei dem zu jedem Zeitpunkt die instantane Intensität einer ausgewählten Frequenzkomponente dargestellt wird.
- **Voxel** Quaderförmige Zelle eines gerasterten Raumes. Es handelt sich um ein englisches Kofferwort, dass sich in Analogie zu "Pixel" aus "Volume" und "element" zusammen setzt.
- **Z-Wert** Abstand eines Wertes vom Mittelwert einer Stichprobe normiert mit der Standardabweichung.

# B Anordnung der MEG-Sensoren

				~~	VORNI	E				
				<u>32</u>		<u>28</u>				
			~~	<u>31</u>		27	~~			
			<u>36</u>				<u>26</u>			
			35	<u>34</u>		<u>30</u>	25	40		
		38	40	33		<u>29</u>	20	18		
		<u>37</u>	<u>40</u>	40	24	22	<u>20</u>	17		•
<u>44</u> 42	40		39	<u>42</u>	<u>24</u> 22	22	19		10	<u>8</u> 7
<u>43</u>	<u>40</u>	40		<u>41</u>	<u>23</u>	<u>21</u>		10	10	<u>/</u>
	<u>45</u>	<u>48</u>	50	50	E 4	10	14	11	9	
		<u>47</u>	<u>50</u>	<u>52</u>	<u>54</u> 52	<u>16</u> 15	<u>14</u> 12	TT		
			<u>49</u>	51	<u>53</u>	15	<u>13</u>			
<u>56</u>	<u>58</u>	<u>60</u>	<u>62</u>	<u>64</u>	<u>66</u>	<u>122</u>	<u>120</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>2</u>
<u>55</u>	<u>57</u>	<u>59</u>	<u>61</u>	<u>63</u>	<u>65</u>	<u>121</u>	<u>119</u>	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
			<u>74</u>	<u>90</u>		<u>100</u>	<u>118</u>			
		<u>72</u>	<u>73</u>	<u>89</u>		<u>99</u>	<u>117</u>	<u>116</u>		
	<u>70</u>	<u>71</u>						<u>115</u>	<u>114</u>	
<u>68</u>	<u>69</u>			<u>88</u>		<u>98</u>			<u>113</u>	<u>112</u>
<u>67</u>			<u>80</u>				<u>110</u>			<u>111</u>
		<u>78</u>		<u>87</u>		<u>97</u>		<u>108</u>		
			<u>79</u>				<u>109</u>			
	<u>76</u>	77		<u>86</u>		<u>96</u>		<u>107</u>	<u>106</u>	
	75			85		95			105	
	<u></u>		84	<u></u>			104			R
<u>L</u>			83		94		103			E
1 N			82		93		102			C
IN K			81		92		101			н т
S					91					Š
-				F	HINTE	V				~

Abbildung B.1: Die Sensoren des Magnetenzephalographen Neuromag 122 sind gepaart angeordnet, wobei sich an jeder Position zwei planare Gradiometer mit aufeinander folgenden Nummern befinden, die orthogonal zueinander ausgerichtet sind. Die am weitesten okzipital gelegenen Sensoren sind MEG 091 und MEG 092. Das Sensorenpaar MEG 001 und MEG 002 befindet sich auf der rechten Seite.

# C Spektren der übrigen Probanden

Im Abschnitt 4.1 wurden die Sensor-Leistungsspektren und die Differenzspektren mit den Ergebnissen der statistischen Testung für die Probanden dh, gd und rj gezeigt. Auf den folgenden Seiten sind die entsprechenden Spektren für die übrigen Probanden zusammengestellt. Auf jeder Seite sind jeweils **oben** die Spektren der Einzelkonditionen ZU und AUF dargestellt; **unten** ist jeweils das dazugehörige Differenzspektrum gezeigt. Die Charakterisierung des jeweiligen Effekts der  $\alpha$ -Blockade ist in Tabelle 4.2 zusammengefasst.  $C\ Spektren\ der\ übrigen\ Probanden$ 



Abbildung C.1: Proband gm.

 $C\ Spektren\ der\ übrigen\ Probanden$ 



Abbildung C.2: Proband gt.

 ${\cal C}$ Spektren der übrigen Probanden



Abbildung C.3: Proband *he*.

 ${\cal C}$ Spektren der übrigen Probanden



Abbildung C.4: Proband jt.

 ${\cal C}$ Spektren der übrigen Probanden



Abbildung C.5: Proband *uk*.

## Literaturverzeichnis

- [ADRIAN und MATTHEWS, 1934] ADRIAN, EDGAR DOUGLAS und B. H. MATTHEWS (1934). The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. Brain, 57:335–385. 26, 28
- [AHONEN et al., 1993] AHONEN, ANTTI I., M. S. HÄMÄLÄINEN, M. J. KAJOLA, J. E. T. KNUUTILA, P. P. LAINE, O. V. LOUNASMAA, L. T. PARKKONEN, J. T. SIMOLA und C. D. TESCHE (1993). 122-Channel SQUID Instrument for Investigating the Magnetic Signals from the Human Brain. Physica Scripta, T49:198–205. 9
- [ASHBURNER und FRISTON, 1997] ASHBURNER, JOHN und K. J. FRISTON (1997). Human Brain Function, Kap. Spatial transformation of images, S. 43–58. Academic Press USA. 40
- [ASHBURNER und FRISTON, 1999] ASHBURNER, JOHN und K. J. FRISTON (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. Hum Brain Mapp, 7(4):254–266. 40
- [ASHBURNER et al., 1997] ASHBURNER, JOHN, P. NEELIN, D. L. COLLINS, A. EVANS und K. J. FRISTON (1997). Incorporating prior knowledge into image registration. Neuroimage, 6(4):344–352. 40
- [BERGER, 1929] BERGER, HANS (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 87(1):527–570. 26, 27
- [BERGER, 1930] BERGER, HANS (1930). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen II. Journal für Psychologie und Neurologie, 40:160–179. 27
- [BERGER, 1933] BERGER, HANS (1933). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Sechste Mitteilung. Journal für Psychologie und Neurologie, 99:555–574. 97
- [BERGER, 1936] BERGER, HANS (1936). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XI. Mitteilung. Journal für Psychologie und Neurologie, 104:678–689. 97
- [BORTZ und LIENERT, 2003] BORTZ, JÜRGEN und G. A. LIENERT (2003). Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Springer. 16
- [BRETT, 2006] BRETT, MATTHEW (2006). The Analyze data format CBU Imaging Wiki. [Online; Stand 4. Januar 2009]. 48
- [BRETT et al., 2003] BRETT, MATTHEW, W. D. PENNY und S. J. KIEBEL (2003). Introduction to Random field theory. In: FRACKOWIAK, R. S. J., K. J. FRISTON,

#### Literaturverzeichnis

C. FRITH, R. DOLAN, C. J. PRICE, S. ZEKI, J. ASHBURNER und W. D. PENNY, Hrsg.: *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd Aufl. 16

- [BRODMANN, 1909] BRODMANN, KORBINIAN (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth Leipzig. 40, 101
- [BUTZ et al., 2006] BUTZ, MARKUS, L. TIMMERMANN, J. GROSS, B. POLLOK, M. DIRKS, H. HEFTER und A. SCHNITZLER (2006). Oscillatory coupling in writing and writer's cramp. J Physiol Paris, 99(1):14–20. 13
- [CARELLI et al., 1989] CARELLI, PASQUALE, C. DEL GRATTA, V. FOGLIETTI, I. MO-DENA, V. PIZELLA, M. PULLANO, G. L. ROMANI und G. TORRIOLI (1989). A nine channel DC SQUID system for biomagnetism. 7th International Conference on Biomagnetism, S. 355–356. 9
- [CHAPMAN et al., 1984] CHAPMAN, ROBERT M., R. J. ILMONIEMI, S. BARBANERA und G. L. ROMANI (1984). Selective localization of alpha brain activity with neuromagnetic measurements. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 58(6):569–572. 9, 10, 28
- [CIULLA et al., 1999] CIULLA, CARLO, T. TAKEDA und H. ENDO (1999). MEG characterization of spontaneous alpha rhythm in the human brain. Brain Topogr, 11(3):211– 222. 29, 46, 95, 97, 99
- [COHEN, 1968] COHEN, DAVID (1968). Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. Science, 161(843):784–786. 7, 28
- [COHEN, 1972] COHEN, DAVID (1972). Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. Science, 175(22):664–666. 7, 28
- [COX, 1996] COX, ROBERT W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. Comput Biomed Res, 29(3):162–173. 48
- [CROUZEIX et al., 1999] CROUZEIX, ANNE, B. YVERT, O. BERTRAND und J. PERNIER (1999). An evaluation of dipole reconstruction accuracy with spherical and realistic head models in MEG. Clin Neurophysiol, 110(12):2176–2188. 10
- [DALAL et al., 2009] DALAL, SARANG S., S. BAILLET, C. ADAM, A. DUCORPS, D. SCHWARTZ, K. JERBI, O. BERTRAND, L. GARNERO, J. MARTINERIE und J.-P. LACHAUX (2009). Simultaneous MEG and intracranial EEG recordings during attentive reading. NeuroImage, 45(4):1289 – 1304. 98
- [DALE et al., 2000] DALE, ANDERS M., A. K. LIU, B. R. FISCHL, R. L. BUCKNER, J. W. BELLIVEAU, J. D. LEWINE und E. HALGREN (2000). Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. Neuron, 26(1):55–67. 16

- [DARVAS et al., 2004] DARVAS, FELIX, D. PANTAZIS, E. KUCUKALTUN-YILDIRIM und R. M. LEAHY (2004). Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation. Neuroimage, 23 Suppl 1:S289–S299. 91
- [DIERKS, 2005] DIERKS, THOMAS (2005). Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Kap. Elektroenzephalographie und Evozierte Potentiale, S. 129–150. Schattauer Verlag, Stuttgart. 7
- [EDGINGTON, 1964] EDGINGTON, EUGENE S. (1964). Randomization Tests. J Psychol, 57:445–449. 17
- [EDGINGTON, 1969] EDGINGTON, EUGENE S. (1969). Approximate randomization tests. Journal of Psychology, 72(2):143–149. 20
- [EFRON, 1979] EFRON, BRAD (1979). Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. The 1977 Rietz Lecture. The Annals of Statistics, 7(1):1–26. 17
- [FISHER, 1935] FISHER, RONALD AYLMER (1935). The Design of Experiments. New York. 17
- [GOOD, 1994] GOOD, PHILLIP (1994). Author Permutation tests: a practical guide to resampling methods for testing hypotheses. Springer Series in Statistics. Springer. 19
- [GROSS und IOANNIDES, 1999] GROSS, JOACHIM und A. A. IOANNIDES (1999). Linear transformations of data space in MEG. Phys Med Biol, 44(8):2081–2097. 10
- [GROSS et al., 2001] GROSS, JOACHIM, J. KUJALA, M. S. HÄMÄLÄINEN, L. TIMMER-MANN, A. SCHNITZLER und R. SALMELIN (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A, 98(2):694–699. 10, 12, 14, 29, 36, 90, 104
- [GROSS et al., 2000] GROSS, JOACHIM, P. A. TASS, S. SALENIUS, R. HARI, H.-J. FREUND und A. SCHNITZLER (2000). Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. J Physiol, 527 Pt 3:623-631. 10, 13
- [GROSS et al., 2002] GROSS, JOACHIM, L. TIMMERMANN, J. KUJALA, M. DIRKS, F. SCHMITZ, R. SALMELIN und A. SCHNITZLER (2002). The neural basis of intermittent motor control in humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 99(4):2299–2302. 13, 36
- [GROSS et al., 2003] GROSS, JOACHIM, L. TIMMERMANN, J. KUJALA, R. SALMELIN und A. SCHNITZLER (2003). Properties of MEG tomographic maps obtained with spatial filtering. Neuroimage, 19(4):1329–1336. 18, 38
- [HARI, 1993] HARI, RIITTA (1993). Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields, Kap. Magnetoencephalography as a tool of clinical neurophysiology, S. 1035–106. Williams & Wilkins, 3rd Aufl. 7

- [HELMHOLTZ, 1853] HELMHOLTZ, HERMANN (1853). Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierischelektrischen Versuche. Annalen der Physik und Chemie, 165(6):211–233. 37
- [HOLMES et al., 1996] HOLMES, ANDREW P., R. C. BLAIR, J. D. WATSON und I. FORD (1996). Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. J Cereb Blood Flow Metab, 16(1):7–22. 17, 51
- [HÄMÄLÄINEN et al., 1993] HÄMÄLÄINEN, MATTI S., R. HARI, R. J. ILMONIEMI, J. KNUUTILA und O. V. LOUNASMAA (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. Rev. Mod. Phys., 65(2):413–497. 9
- [HÄMÄLÄINEN und ILMONIEMI, 1994] HÄMÄLÄINEN, MATTI S. und R. J. ILMONIEMI (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. Med Biol Eng Comput, 32(1):35–42. 10
- [ILMONIEMI et al., 1987] ILMONIEMI, RISTO J., S. J. WILLIAMSON und W. E. HOS-TETLER (1987). *Biomagnetism '87*, Kap. New method for the study of spontaneous brain activity, S. 182–185. Tokyo Denki University Press, Tokyo. 27
- [JOKISCH und JENSEN, 2007] JOKISCH, DANIEL und O. JENSEN (2007). Modulation of Gamma and Alpha Activity during a Working Memory Task Engaging the Dorsal or Ventral Stream. J. Neurosci., 27(12):3244–3251. 89
- [JUNGHÖFER, 1998] JUNGHÖFER, MARKUS (1998). Räumlich hochauflösendes EEG: Prinzipien der Generierung, Meßtechnik und Signalanalyse. Universität Konstanz, Sozialwissenschaftliche Fakultät, Fachgruppe Soziologie. 41
- [KAJOLA et al., 1989] KAJOLA, MATTI JAAKKO, S. AHLFORS, G. J. EHNHOLM, J. HALLSTROM, M. S. HÄMÄLÄINEN, R. J. ILMONIEMI, M. KIVIRANTA, J. KNU-UTILA, O. V. LOUNASMAA, C. D. TESCHE und V. VILKMAN (1989). A 24-channel magnetometer for brain research. 7th International Conference on Biomagnetism, S. 315–316. 9
- [LILLIEFORS, 1967] LILLIEFORS, HUBERT W. (1967). On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. Journal of the American Statistical Association, 62(318):399–402. 58
- [LOPES DA SILVA et al., 1973] LOPES DA SILVA, FERNANDO HENRIQUE, T. H. M. T. VAN LIEROP, C. F. SCHRIJER und W. S. VAN LEEUWEN (1973). Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: Spectra and coherences. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 35(6):627 – 639. 97
- [LOPES DA SILVA et al., 1980] LOPES DA SILVA, FERNANDO HENRIQUE, J. E. VOS, J. MOOIBROEK und A. VAN ROTTERDAM (1980). Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 50(5-6):449 – 456. 97

- [VON DER MALSBURG, 1999] MALSBURG, CHRISTOPH VON DER (1999). The what and why of binding: the modeler's perspective. Neuron, 24(1):95–104, 111–25. 11
- [MARIS, 2004] MARIS, ERIC (2004). Randomization tests for ERP topographies and whole spatiotemporal data matrices. Psychophysiology, 41(1):142–151. 18
- [MARIS und OOSTENVELD, 2007] MARIS, ERIC und R. OOSTENVELD (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. J Neurosci Methods, 164(1):177– 190. 18
- [MARIS et al., 2007] MARIS, ERIC, J.-M. SCHOFFELEN und P. FRIES (2007). Nonparametric statistical testing of coherence differences. J Neurosci Methods, 163(1):161–175. 18
- [MATSUMOTO und NISHIMURA, 1998] MATSUMOTO, MAKOTO und T. NISHIMURA (1998). Mersenne twister: a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator. ACM Trans. Model. Comput. Simul., 8(1):3–30. 47
- [MAXWELL, 1865] MAXWELL, JAMES CLERK (1865). A Dynamical Theory of the Electromagnetic Field. Royal Society Transactions, 155:459—-512. 41
- [NICHOLS und HOLMES, 2002] NICHOLS, THOMAS E. und A. P. HOLMES (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. Hum Brain Mapp, 15(1):1–25. 17, 22, 90
- [PANTAZIS et al., 2003] PANTAZIS, DIMITRIOS, T. E. NICHOLS, S. BAILLET und R. M. LEAHY (2003). Spatiotemporal localization of significant activation in MEG using permutation tests. Inf Process Med Imaging, 18:512–523. 16, 18, 53, 66
- [PANTAZIS et al., 2005] PANTAZIS, DIMITRIOS, T. E. NICHOLS, S. BAILLET und R. M. LEAHY (2005). A comparison of random field theory and permutation methods for the statistical analysis of MEG data. Neuroimage, 25(2):383–394. 18, 65
- [PARETI und DE PALMA, 2004] PARETI, GERMANA und A. DE PALMA (2004). Does the brain oscillate? The dispute on neuronal synchronization. Neurol Sci, 25(2):41–47. 11
- [PENROSE und TODD, 1956] PENROSE, ROGER und J. A. TODD (1956). On best approximate solutions of linear matrix equations. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 52(01):17–19. 103
- [PFURTSCHELLER und KLIMESCH, 1992] PFURTSCHELLER, GERT und W. KLIMESCH (1992). Functional topography during a visuoverbal judgment task studied with eventrelated desynchronization mapping. J Clin Neurophysiol, 9(1):120–131. 27, 97
- [PITMAN, 1937a] PITMAN, EDWIN JAMES GEORGE (1937a). Significance tests which may be applied to samples from any populations. J Roy Stat Soc Suppl, 4:119–130. 17

- [PITMAN, 1937b] PITMAN, EDWIN JAMES GEORGE (1937b). Significance tests which may be applied to samples from any populations. II. The correlation coefficient test. J Roy Stat Soc Suppl, 4:225–232.
- [PITMAN, 1937c] PITMAN, EDWIN JAMES GEORGE (1937c). Significance tests which may be applied to samples from any populations. III. The analysis of variance test. Biometrika, 29:322–335.
- [PLONER et al., 2002] PLONER, MARKUS, J. GROSS, L. TIMMERMANN und A. SCHNITZLER (2002). Cortical representation of first and second pain sensation in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(19):12444–12448. 89
- [POLLOK et al., 2004] POLLOK, BETTINA, J. GROSS, M. DIRKS, L. TIMMERMANN und A. SCHNITZLER (2004). The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. J Physiol, 554(Pt 3):871–878. 13
- [QUENOUILLE, 1949] QUENOUILLE, MAURICE HENRY (1949). Approximate tests of correlation in time series. Journal of the Royal Statistical Society, Series B, 11(1):68–84. 17
- [REIMER, 2007] REIMER, KERSTIN (2007). Methodik der empirischen Forschung, Kap. Bootstrapping und andere Resampling-Methoden, S. 391–406. Gabler, 2., überarbeitete und erweiterte Aufl. 17
- [RODIN und RODIN, 1995] RODIN, E. A. und M. J. RODIN (1995). Dipole sources of the human alpha rhythm. Brain Topogr, 7(3):201–208. 95
- [SALENIUS et al., 1997] SALENIUS, STEPHAN, A. SCHNITZLER, R. SALMELIN, V. JOUS-MÄKI und R. HARI (1997). Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. Neuroimage, 5(3):221–228. 28
- [SALMELIN und HARI, 1994a] SALMELIN, RIITTA und R. HARI (1994a). Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 91(4):237–248. 28, 76, 95, 96, 97
- [SALMELIN und HARI, 1994b] SALMELIN, RIITTA und R. HARI (1994b). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. Neuroscience, 60(2):537 – 550. 11
- [SALMELIN et al., 1995] SALMELIN, RIITTA, M. S. HÄMÄLÄINEN, M. J. KAJOLA und R. HARI (1995). Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. Neuroimage, 2(4):237–243. 96
- [SALMELIN et al., 1999] SALMELIN, RIITTA, A. SCHNITZLER, L. PARKKONEN, K. BIER-MANN, P. HELENIUS, K. KIVINIEMI, K. KUUKKA, F. SCHMITZ und H.-J. FREUND (1999). Native language, gender, and functional organization of the auditory cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96(18):10460–10465. 11

- [SCHACK, 1996] SCHACK, BÄRBEL (1996). Adaptive Verfahren zur Spektralanalyse instationärer mehrdimensionaler biologischer Signale. Unveröffentlichte Habilitation, Technische Hochschule Ilmenau. 16, 34
- [SCHNITZLER und GROSS, 2005a] SCHNITZLER, ALFONS und J. GROSS (2005a). Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Kap. Magnetenzephalographie (MEG), S. 151–161. Schattauer Verlag, Stuttgart. 8, 9
- [SCHNITZLER und GROSS, 2005b] SCHNITZLER, ALFONS und J. GROSS (2005b). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. Nat Rev Neurosci, 6(4):285–296. 5
- [SCHNITZLER et al., 1997] SCHNITZLER, ALFONS, S. SALENIUS, R. SALMELIN, V. JOUSMÄKI und R. HARI (1997). Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. Neuroimage, 6(3):201–208. 28, 96
- [SCHNITZLER et al., 2006] SCHNITZLER, ALFONS, L. TIMMERMANN und J. GROSS (2006). Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. J Physiol Paris, 99(1):3 – 7. Neuronal Dynamics and Cortical Oscillations. 89
- [SINGER, 1999] SINGER, WOLF (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations?. Neuron, 24(1):49-65, 111-25. 5, 11
- [STERIADE et al., 1990] STERIADE, MIRCEA, P. GLOOR, R. R. LLINÁS, F. H. LO-PES DA SILVA und M. M. MESULAM (1990). Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 76(6):481–508. 27
- [TALAIRACH und TOURNOUX, 1988] TALAIRACH, JEAN und P. TOURNOUX (1988). Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical Publishers, New York. 39, 40
- [TIMMERMANN et al., 2003] TIMMERMANN, LARS, J. GROSS, M. DIRKS, J. VOLK-MANN, H.-J. FREUND und A. SCHNITZLER (2003). *The cerebral oscillatory network* of parkinsonian resting tremor. Brain, 126(Pt 1):199–212. 10, 13
- [TUKEY, 1958] TUKEY, JOHN W. (1958). Bias and confidence in not quite large samples. Annals of Mathematical Statistics, 29(2):614. 17
- [UUTELA et al., 1999] UUTELA, KIMMO, M. S. HÄMÄLÄINEN und E. SOMERSALO (1999). Visualization of magnetoencephalographic data using minimum current estimates. Neuroimage, 10(2):173–180. 10
- [VALDÉS et al., 1992] VALDÉS, PEDRO, J. BOSCH, R. GRAVE, J. HERNANDEZ, J. RIE-RA, R. PASCUAL und R. BISCAY (1992). Frequency domain models of the EEG. Brain Topogr, 4(4):309–319. 95

- [VARELA et al., 2001] VARELA, FRANCISCO J., J. P. LACHAUX, E. RODRIGUEZ und J. MARTINERIE (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. Nat Rev Neurosci, 2(4):229–239. 5
- [VEEN et al., 1997] VEEN, BARRY D. VAN, W. VAN DRONGELEN, M. YUCHTMAN und A. SUZUKI (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. IEEE Trans Biomed Eng, 44(9):867–880. 36
- [VVEDENSKY et al., 1986] VVEDENSKY, VICTOR L., R. J. ILMONIEMI und M. J. KA-JOLA (1986). Study of the alpha rhythm with a 4-channel SQUID magnetometer. Med. & Biol. Eng. & Computing, 23, Suppl. Part 1:11–12. 9
- [WELCH, 1967] WELCH, PETER D. (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. Audio and Electroacoustics, IEEE Transactions on, 15(2):70–73. 32, 92
- [WILLIAMSON und KAUFMAN, 1981] WILLIAMSON, SAMUEL J. und L. KAUFMAN (1981). *Biomagnetism. J. Magn. Magn. Mater.*, 22(2). 9
- [WILLIAMSON und KAUFMAN, 1989] WILLIAMSON, SAMUEL J. und L. KAUFMAN (1989). Advances in neuromagnetic instrumentation and studies of spontaneous brain activity. Brain Topography, 2(1):129–139. 9, 28
- [WILLIAMSON et al., 1989] WILLIAMSON, SAMUEL J., J. Z. WANG und R. J. ILMONIE-MI (1989). Advances in Biomagnetism, Kap. Method for locating sources of human alpha activity, S. 257–260. Plenum Press, New York. 27