

# Grundlagen von Aktivierungsstudien mittels Positronenemissionstomographie und funktioneller Kernspintomographie

C. Dettmers, S. Kiebel, M. Rijntjes, R. Rzanny<sup>1</sup>, C. Weiller  
Neurologie und <sup>1</sup>Radiologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

## Zusammenfassung

Die Positronenemissionstomographie (PET) und funktionelle Kernspintomographie (fMRT) stellen in den Neuro- und Kognitionswissenschaften potente Untersuchungsinstrumente dar. Im folgenden werden einige Grundlagen der Bildverarbeitung (Bewegungskorrektur, räumliche Normalisierung, Filtern, Statistik) sowie Unterschiede zwischen der PET- und fMRT-Technik dargestellt.

**Schlüsselwörter:** Positronenemissionstomographie, funktionelle Kernspintomographie, funktionelle Bildgebung, Bildverarbeitung

## Activation studies using positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging

C. Dettmers, S. Kiebel, M. Rijntjes, R. Rzanny, C. Weiller

## Abstract

Positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRT) are of paramount importance to neurosciences. Functional imaging has the potential to investigate cortical mechanisms involved in different forms of physiotherapy, and also to have practical implications for the management of rehabilitation of stroke patients. This article is a very short introduction to the evaluation of functional data as currently used for PET and fMRI.

**Key words:** positron emission tomography, functional magnetic resonance imaging, statistical parametric maps, functional imaging

Neurol Rehabil 1998; 4 (6): 281-284

## Einleitung

Funktionell bildgebende Verfahren – wie die Positronenemissionstomographie (PET) und funktionelle Kernspintomographie (fMRT) – stellen ein potentes wissenschaftliches Instrument dar, Hirnfunktionen zu lokalisieren, Hirnorganisation zu verstehen und Prozesse wie Reorganisation nach Hirnläsionen zu studieren. In den letzten Jahren haben sich diese Verfahren für die Neuro- und Kognitionswissenschaften als außerordentlich fruchtbar erwiesen [12]. In einem Editorial im April 1997 in »Neurology« wurde darauf hingewiesen, wie schnell sich die fMRT entwickelt hat und wie hoch die Anforderung an den Kliniker ist, sich mit neuen Methoden vertraut zu machen und ein neues Handwerk zu lernen [18]. Es ist zu vermuten, daß diese Techniken in naher Zukunft anwendungsbezogene, klinische Fragestellungen in der Rehabilitationsmedizin angehen werden. Daher halten wir es für angemessen, auch den Kliniker mit einigen methodischen Aspekten der PET und des fMRT zu konfrontieren. Dabei soll kurz auf die

Bildverarbeitung und Statistik eingegangen werden und prinzipielle Unterschiede zwischen PET und fMRT erläutert werden. Die Untersuchung des sensomotorischen Cortex mittels funktioneller Bildgebung wurde bereits in der Zeitschrift Neurologie & Rehabilitation dargestellt [5]. Deswegen beschränken wir uns im folgenden auf methodische Aspekte.

## Bildverarbeitung für PET und fMRT

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Methode der Auswertung von PET- und fMRT-Daten, wie sie von *Friston* vom Wellcome Department of Cognitive Neurology, The Institute of Neurology, London, entwickelt wurde [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Der von *Friston* eingeführte Ausdruck des »statistical parametric mapping« bezeichnet die Darstellung der räumlichen Verteilung von statistischen Berechnungen von funktionell bildgebenden Verfahren. Die Auswertung funktioneller Daten erfolgt dabei in vier verschiedenen Schritten (Tab. 1):

Schritte der Bildauswertung	
1. Bewegungskorrektur	3. Filtern
2. Räumliche Standardisierung	4. Statistik

Tab. 1: Schema zur schrittweisen Abfolge der Bildauswertung

Statistische Verfahren der Bildauswertung	
Segregation von fokalen Aktivitäten:	Bestimmung der Interaktion und Konnektivität:
- Subtraktionsanalyse (kategorischer Vergleich) - Konjunktionsanalyse - parametrische Tests	- Kanonische Analysen - »structural equation modelling«

Tab. 2: Anwendungsbezogene Einteilung statistischer Verfahren der Bildauswertung

**1. Bewegungskorrektur:** Um eine Serie von Messungen statistisch berechnen zu können, ist Voraussetzung, daß die entsprechenden Bildpunkte in identische Position gebracht werden. Dies geschieht dadurch, daß die Bilder auf der bzw. um die x-, y- und z-Achse so verschoben bzw. gedreht werden, daß die Summe der Quadrate der Abweichungen der Bildpunkte möglichst gering ist. Es wird also versucht, für Bewegungen, die während der Meßperiode auftreten, zu korrigieren.

**2. Räumliche Normalisierung:** Um eine Gruppenauswertung durchzuführen, d. h. die Daten verschiedener Individuen gemeinsam auszuwerten, ist es notwendig, die Daten aller Individuen in einen einheitlichen Raum, z. B. den des Atlas von *Talairach* und *Tournoux* [20], zu transformieren. Dabei werden die individuellen Daten innerhalb ihrer Modalität (z. B. PET oder T1 gewichtetes MRT) einem Modell angepaßt, das mit gemittelten Daten von Normalpersonen erstellt und in das Koordinatensystem von *Talairach* transformiert wurde. D. h. die individuellen Bilder werden durch lineare und nicht-lineare Verfahren in einen definierten und standardisierten anatomischen Raum übertragen. Dadurch werden die Bildpunkte der verschiedenen Individuen miteinander vergleichbar bzw. bilden sich auf homologe Punkte ab. Für die individuelle Auswertung ist dies ein optionales Verfahren für den Fall, daß die Ergebnisse im stereotaktischen Raum von *Talairach* und *Tournoux* dargestellt werden sollen.

**3. Filtern:** Nach der Transformation aller Daten in einen stereotaktischen Raum wird in der Regel ein dreidimensionaler Tiefpassfilter auf die Daten angewendet. Dadurch wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert, da physiologische Änderungen, die das Signal darstellen, eine niedrige Frequenz haben, während das Rauschen, das durch den Meßvorgang eingeführt wurde, hochfrequent ist. Außerdem muß für eine valide Signifikanzaussage (s. Statistik) gesichert sein, daß das Verhältnis zwischen Glätte des Bildes (»smoothness«) und Voxelgröße mindestens 2–3 in eine Richtung beträgt.

**4. Statistik:** Das Kernstück der Bildbearbeitung stellt die Statistik dar (Tab. 2). Deshalb ist sie im folgenden ausführlicher dargestellt.

**Statistik**

*Segregation und Integration (funktionelle und effektive Konnektivität)*

Der alte Wettstreit zwischen der holistischen Theorie der Hirnfunktion (»Hirnfunktionen sind diffus im Cortex verteilt«) und der lokalisationistischen Theorie (»Hirnfunktionen sind in spezifischen und distinkten Cortexarealen repräsentiert«) findet eine Entsprechung in den statistischen Verfahren. Während die frühen Studien zum großen Teil auf Subtraktionsmethoden beruhten, richtet sich das Interesse jetzt zunehmend darauf, die Interaktion zwischen räumlich distanzierten Arealen zu erfassen. Um die Interaktion zweier Cortexareale zu beschreiben, benutzt man den Begriff der Konnektivität. Funktionelle Konnektivität besagt, daß eine zeitliche Kopplung zwischen der Aktivität beider Areale besteht. Dies kommt häufig dadurch zustande, daß ein drittes Areal (z. B. die *Formatio reticularis*) einen aktivierenden Einfluß auf die beiden anderen Areale hat. Funktionelle Konnektivität besagt also nicht, daß diese beiden Areale notwendigerweise direkt miteinander verschaltet sind. Der Begriff der effektiven Konnektivität besagt, daß zwischen zwei Cortexarealen ein ursächliches Verhältnis besteht. D. h. ein Cortexareal beeinflußt die synaptische Stärke eines anderen Areals [1, 2]. Auch dies muß nicht notwendigerweise durch eine direkte anatomische Verbindung erfolgen. In den frühen motorischen Studien führte man vorwiegend Subtraktionsanalysen durch und identifizierte ein Netz von Strukturen, die an der Durchführung einer motorischen Aufgabe beteiligt sind. Jetzt muß man realisieren, daß bei ganz unterschiedlichen motorischen Aufgaben immer eine ähnliche Gruppe von Strukturen aktiviert wird. D. h. die Aussagekraft der statistischen Auswertung wird zunehmend darin liegen, wie sich das »Gewicht« einzelner Aktivierungen bei verschiedenen Aufgaben ändert (vgl. [19]). Anders formuliert, es soll herausgefunden werden, wie sich die Aktivität bei einer Modulation der Aufgabe ändert oder zu welchem Ausmaß unterschiedliche Aufgaben die beobachtete Hirnaktivität erklären. Dieser Frage kommen Faktorenanalysen nahe [14, 15, 7]. Zum Teil können die anatomischen Strukturen in den Modellen vorgegeben werden, da bereits bekannt ist, welche Strukturen an der Durchführung der Aufgabe beteiligt sind. Dieser Ansatz wird derzeit durch das »structural equation modelling« genutzt [16, 17, 2].

*General Linear Model (GLM)*

Mittels des General Linear Models läßt sich die Aktivität jedes Bildpunktes als Addition verschiedener linearer Komponenten und eines Restirrtums beschreiben [9]. In dieser Form stellt das General Linear Model eine multiva-

riate Regressionsanalyse dar. In diesem Modell gibt es Kovariate von Interesse (z. B. Performanzwert) und Kovariate ohne Interesse (z. B. globale Durchblutung, Zeiteffekte etc).

- **Subtraktionsanalyse** (kategorischer Vergleich): Der am häufigsten verwendete Test ist die Subtraktionsanalyse, bei der die Hirndurchblutung während einer Kontroll- oder Ruhebedingung von der während der Durchführung einer Aufgabe subtrahiert wird, bzw. es wird in jedem Bildpunkt getestet, ob es während des aktivierten Zustands zu einem signifikanten Anstieg oder Abfall der Durchblutung kommt.
- **Parametrische Tests**: Häufig wird der Cortex nicht kategorisch aktiviert, sondern ändert seine Aktivität mit Veränderung der Testgröße. Dieses Verfahren liegt z. B. der Frage zugrunde, welche Hirnstrukturen ihre Aktivität bei der Durchführung motorischer Aufgaben mit Zunahme der Kraft verändern [3]. Gerade der kombinierte Einsatz verschiedener statistischer Verfahren erlaubt dabei, die aktivierten Strukturen weiter zu unterteilen bzw. Subgruppen von Strukturen zu identifizieren [6].
- **Canonical Variates Analysis (ManCova)**: Die Faktorenanalyse erklärt, zu welchem Umfang die Varianz der Meßpunkte durch bestimmte Komponenten, z. B. die Testbedingungen oder Zeiteffekte, erklärt werden kann.

#### Gauss'sche Felder

Bei der Durchführung multipler Tests wird es mit großer Voxelanzahl sehr wahrscheinlich, daß man per Zufall (falsch positiv) ein signifikantes Ergebnis findet. Diesem Problem wird dadurch begegnet, daß nach der Statistik eine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt wird. Die gewählte Methode beruht auf der Theorie der Gauss'schen stochastischen Felder, die eine valide Signifikanzaussage auf dem Voxel-, Cluster- oder Setlevel erlaubt. Neben der Information, wo Voxel mit maximaler Signifikanz liegen, ist eine zweite Aussage mittels einer F-Statistik möglich, inwiefern der experimentelle Aufbau die beobachteten Abweichungen von der Normalverteilung erklärt. Einschränkend erlaubt die F-Statistik nur Signifikanzaussagen auf dem Voxellevel.

#### Statistische Karten

Für jeden Bildpunkt wird räumlich dargestellt, wie wahrscheinlich es ist, daß der berechnete Z-Wert per Zufall beobachtet wurde, d. h. wenn der entsprechende p-Wert kleiner als 0.05 ist, spricht man von einer signifikanten Beobachtung.

#### Vergleich von PET und fMRT

Es ist bemerkenswert und für beide Methoden gleichermaßen bestätigend, daß die PET und fMRT Methode nahezu identische Ergebnisse liefern, obwohl sie auf unterschiedlichen physikalischen Prinzipien beruhen [4] (Tab. 3). Mit-

Unterschiedliche Prinzipien für fMRT und PET		
	fMRT	PET
Signalentstehung	magnetische Eigenschaften der Protonen	Gammastrahlen nach Annihilation der Positronen
Signal-detektion	Spulen	Szintillationsdetektoren
Signal-lokalisierung	Lokalisation kodiert nach Frequenz	Koinzidenzdetektion
Rohdaten	Protonen Dichteverteilung	radioaktives Verteilungsmuster
Kopplung Signal-neuronale Aktivierung	deoxygeniertes Hb paramagnetisch, Signalanstieg bei synaptischer Aktivierung, venöse Kapillaren	Radioaktivitätsveränderung (rCBF) als Hinweis auf Veränderung synaptischer Aktivität
Kontrastmittel	»internes« (deoxygeniertes Hb)	extern (H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O)
signalgebendes Gewebe	graue, weiße Substanz, Ventrikel	graue Substanz
Signalanstieg bei 50 % MVC	5% des Ruhewertes	12,5 % des Ruhewertes
räumliche Auflösung	BOLD Technik 3 mm, abhängig von Akquisitionszeit, Signal-Rausch-Verhältnis, Feldstärke	5 mm
zeitliche Auflösung	EPI-Technik: Hirnvolumen 1–4 s Limitierung: hämodynamische Antwortzeit mit 5–8 s, Ausnahme: ereigniskorrelierte Messungen	Akquisitionszeit etwa 90 s Halbwertszeit <sup>15</sup> O: 2,0 min
räumliche Filter	individuelle Auswertung: 4 mm, Gruppenanalyse: 6 mm	individuelle Auswertung: 8–12 mm, Gruppenanalyse: 12–16 mm

**Tab. 3:** Vergleich der Techniken der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET). MVC: maximal voluntary contraction (individuelle Maximalkraft, aus [4]); BOLD: blood oxygen level dependent; EPI: echo-planar imaging; rCBF: regional cerebral blood flow; Hb: Hämoglobin

tels PET wird das Verteilungsmuster des Positronen emittierenden Sauerstoffs (<sup>15</sup>O) gemessen, das seinerseits als Maß für die synaptische Aktivität genommen wird [13]. Die BOLD Technik (»blood oxygen dependent level«) beruht auf der Tatsache, daß oxygeniertes Hämoglobin andere magnetische Eigenschaften aufweist als deoxygeniertes. Eine Aktivierung des Gewebes führt zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins und damit zu einer Änderung des Signals, wie es mittels MRT bestimmt wird.

Die Methoden zur Bildauswertung sind mittlerweile für beide Techniken sehr ähnlich (Tab. 3). Die fMRT hat den Vorteil, daß sie keine Radioaktivität verwendet und Wiederholungsmessungen möglich sind. Sie bringt jedoch praktische Schwierigkeiten mit sich, die darin bestehen, daß am Patienten während der Messung aufgrund der Enge und Länge des Untersuchungsgerätes kaum manipuliert werden kann. Ferner ist die Kernspintomographie auch sehr störanfällig gegenüber geringfügigen Kopfbewegungen während der Untersuchung. Darüber hinaus hat sie den Nachteil, daß magnetische Zusatzgeräte im Scanner nicht benutzt werden können. Bei kognitiven Studien oder Studien, bei denen der erwartete Signalanstieg nur sehr gering ist, ist die PET Technik derzeit noch sensitiver als bei der Verwendung eines 1,5 Tesla EPI-Gerätes.

## Literatur

1. Aertsen A, Preissl H: Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal networks. In: Schuster HG (ed): Non linear dynamics and neuronal networks. VCH Publishers Inc, New York 1991, 281-302
2. Büchel C, Friston KJ: Effective connectivity in neuroimaging. Wellcome Department of Cognitive Neurology: SPM short course notes. [Http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/notes.html](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/notes.html)
3. Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham R, Silbersweig D, Holmes A, Brooks DJ, Ridling MC, Frackowiak RSJ: The relation between cerebral activity and force in the motor areas of human brain. *J Neurophysiol* 1995; 74: 802-815
4. Dettmers C, Connelly A, Stephan KM, Turner R, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Gadian DG: Quantitative comparison of functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography using a force-related paradigm. *NeuroImage*, 1996; 4: 201-209
5. Dettmers C, Fink G, Rijntjes M, Stephan KM, Weiller C: Funktionelle Bildgebung der motorischen Exekutive. *Neurol Rehabil* 1997; 3 (1): 15-27
6. Frackowiak RSJ, Friston KJ: Functional neuroanatomy of the human brain: positron emission tomography - a new neuroanatomical technique. *J Anat* 1994; 184: 211-225
7. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*; 1993; 13: 5-14
8. Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC: Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping* 1994; 1: 210-220
9. Friston KJ, Holmes A, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210
10. Friston KJ, Ungerleider LG, Jezzard P, Turner R: Characterizing modulatory interactions between V1 and V2 in human cortex with functional fMRI. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 211-224
11. Friston KJ: Statistical parametric mapping and other analyses of functional imaging data. In: Toga AW, Mazziotta JC (eds): *Brain mapping. The methods*. Academic Press, San Diego 1996
12. Friston KJ: Imaging cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences* 1997; 1: 21-27
13. Jueptner M, Weiller C: Review: Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?-Implications for PET and fMRI. *NeuroImage* 1995; 2: 148-156
14. Lagrèze HL, Hartmann A: Data analysis in behavioral cerebral blood flow activation studies using Xenon-133 clearance. *Stroke* 1993; 24: 387-391
15. Lagrèze HL, Hartmann A, Anzinger G, Schaub A, Deister A: Functional cortical interaction patterns in visual perception and visuospatial problem solving. *J Neurol Sci* 1993; 114: 25-35
16. McIntosh AR, Grady CL, Ungerleider LG, Haxby JV, Rapoport SI, Horwitz B: Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. *J Neurosci* 1994; 14: 655-666
17. McIntosh AR, Gonzalez-Lima F: Structural equation modelling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 2-22
18. Prichard JW, Cummings JL: The insistent call from functional MRI. *Neurology* 1997; 48: 797-800
19. Rijntjes M, Dettmers C, Rzanny R, Kiebel S, Weiller C: A blueprint for movement in the human motor cortex. *NeuroImage* 1997; 5: S229
20. Talairach J, Tournoux P: *Co-planer stereotactic atlas of the human brain*. Thieme, Stuttgart 1988

### Korrespondenzadresse:

PD Dr. C. Dettmers  
Neurologische Klinik  
Friedrich-Schiller-Universität  
Philosophenweg 3  
07740 Jena