Abhängigkeit von Interstimulusintervallen und Aufnahmegeschwindigkeit bei der Bildakquisition schneller ereigniskorrelierter funktioneller MRI

Susanne Weis, Steffen Pollrich, Stephan Erberich, Klaus Willmes*

Interdiszipliäres Zentrum für klinische Forschung "ZNS"
Universitätsklinikum, Pauwelstr. 30, 52074 Aachen
*Lehr- und Forschungsgebiet Neuropsychologie
Universitätsklinikum, Pauwelstr. 30, 52074 Aachen
Email: sweis@izkf.rwth-aachen.de

Zusammenfassung. Im Bereich der funktionellen Bildgebung des menschlichen Gehirnes durch fMRI beginnen event-related Paradigmen das übliche state -related fMRI abzulösen, d.h. untersuchte Aufgaben werden nicht mehr in Blöcken, sondern als Einzelstimuli in randomisierter Folge präsentiert. Beim Design dieser Studien liegt das Hauptaugenmerk auf der Wahl geeigneter Interstimulusintervalle und Bildakquisitionszeiten, Unsere Studie zeigt, daß eine Trennung der Anteile verschiedener aufeinanderfolgender Stimuli selbst bei sehr schneller Stimuluspräsentation möglich ist. Als besonders sinnvoll erweist sich ein Design, bei dem die Bildakquisitionszeit kleiner als das Interstimulusintervall gewählt wurde, da hierbei die evozierte HRF-Kurve optimal abgetastet und eine bestmögliche Aktivierungsauffindung erreicht wurde.

Schlüsselwörter: rapid event-related fMRI, Interstimulusintervall, Akquisitionszeit

1 Darstellung von funktioneller Gehirnaktivierungen durch fMRI

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (functional magnetic resonance imaging, fMRI) ermöglicht die nicht invasive Untersuchung von funktionellen Abläufen im Gehirn. fMRI-Bildgebung beruht auf dem sogenannten BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) - Effekt. Bei der Aktivierung einer Hirnregion kommt es infolge des erhöhten Energieverbrauchs zu einer verstärkten regionalen Durchblutung und damit zu einem erhöhten Zufluss an oxygeniertem Hämoglobin (oHB), welcher nicht durch eine gleich starke O_2-Extraktion des Gewebes ausgeglichen wird. Dies führt zu einer Luxusperfusion des Parenchyms, wodurch auch die oHB-Konzentration in den regionalen abfließenden Venen erhöht wird. Hierdurch wird der Magnetisierungsunterschied zwischen aktivem Hirnparenchym und den abfließenden Gefäßen reduziert und gleichzeitig der Signalabfall verlangsamt, wodurch sich ein messbar erhöhtes MR-Signal ergibt. Auf diese Weise kann der BOLD-Effekt dazu genutzt werden, Aktivierungen des menschlichen Gehirnes sichtbar zu machen.

Das bisher am häufigsten benutzte Modell ist das des sogenannten *Block Designs (state-related fMRI*), bei dem ein Experiment aus Blöcken von sukzessiven Trials desselben Typs (zum Beispiel Fingerbewegung versus Ruhe) besteht, während derer Ausführung die Änderungen im zerebralen Blutfluss über Perioden von mehreren zehn Sekunden Länge bestimmt werden.

Die Software SPM (Statistical Parametric Mapping) [1,2] ist eine Standard Analyse Methode zur Identifizierung von aktivierten Hirnarealen. SPM benutzt Voraussagen über die Form *der hämodynamischen Antwort (hemodynamic response function, HRF)* in Zusammenhang mit dem Paradigma, um den vom Paradigma hervorgerufenen Zeitverlauf des MR-Signals zu modellieren. Zum Auffinden von Aktivierung, die mit dem Aufgabenparadigma korreliert sind, wird je Volumenelement des Gehirns (Voxel) ein statistischer Test (z.B. Student's t-Test) auf Korrelation mit dieser aus dem Aufgabenparadigma abgeleiteten Stimulationsfunktion verwendet.

1.1 Event-Related fMRI

Mit neuen highspeed fMRI Methoden, mit denen das gesamte Gehirn mit einer Auflösung von wenigen Sekunden aufgenommen werden kann, ist es inzwischen möglich geworden, auch die flüchtigeren Aspekte der hämodynamischen Antwort sichtbar zu machen, das heißt, man kann Veränderungen darstellen, die sich im Zeitbereich von Sekunden abspielen. Auch ist es heute möglich geworden, robuste hämodynamische Veränderungen auf einzelne Stimuli sichtbar zu machen, selbst wenn diese Stimuli nur für wenige Millisekunden präsentiert werden [3,4]. Mit diesen Techniken kann eine neue Klasse von Paradigmen studiert werden, die darauf ausgelegt sind, regionale hämodynamische Antworten auf einzelne sensorische oder kognitive Ereignisse zu entdecken [5].

Im Gegensatz zum bisher üblichen state-related fMRI, bei welchem die zu untersuchenden kognitiven Aufgaben im Blockdesign, d.h. in Blöcken von mehreren Wiederholungen desselben Aufgabentyps präsentiert werden, werden die Stimuli bei der neuen Technik des *event-related fMRI* einzeln und verschiedene Typen von Stimuli in (pseudo-)randomisierter Abfolge präsentiert, wodurch sich wesentliche Vorteile ergeben. State-related fMRI beurteilt die induzierten Reaktionen implizit im Kontext von wiederholten Stimuli desselben Typs bzw. im Kontext einer kontinuierlich fortlaufenden Ausführung derselben Aufgabe. Dies kann schon von sich aus die Reaktion auf die eigentlich zu untersuchenden Effekte beeinflussen, beispielsweise durch Aufmerksamkeitsfunktionen oder durch Gewöhnungseffekte über die Zeit. Solche Effekte können beim event-related fMRI Abfolge stark verringert werden.

Geeignete Modelle für die Auswertung von event-related fMRI-Daten werden zur Zeit weltweit entwickelt. So ist unter anderem nicht vollständig klar, ob es nötig ist, zwischen zwei Stimuli eine Pause zu lassen, die ein Abklingen der evozierten HRF ermöglicht, was Interstimlusintervalle von mindestens 12 - 15 Sekunden bedingt. Diese langen Pausen zwischen einzelnen Stimuli sind oft nicht tolerierbar. Zum einen wird die Untersuchung für den Probanden lang, bis eine für die statistische Auswertung ausreichende Anzahl von Stimuli dargeboten wurde. Zum anderen läßt die Aufmerksamkeit des Probanden zwangsläufig nach und während der langen Interstimulusintervalle laufen kognitive Prozesse ab, die schwer zu kontrollieren sind [6].

Daher ist es wünschenswert, kurze Interstimulusintervalle benutzen zu können. Aktuelle Forschungsergebnisse [7] deuten darauf hin, dass sich die evozierte HRF auf aufeinanderfolgende Stimuli bei kurzen Interstimulusintervallen additiv verhält, zumindest bei Intervallen von mehr als 2 Sekunden. Noch nicht endgültig geklärt ist allerdings, wie die Anteile der kumulierten HRF auf verschiedene aufeinanderfolgende Stimuli zu trennen sind und welche nichtlinearen Aspekte eine Rolle spielen.

Die zeitliche Anordnung der Stimuli (events) sowie die Dauer der MR-Bildakquisition sind die bestimmenden Parameter für die evozierte hämodynamische Antwort. Ziel ist es, ein möglichst kurzes Interstimulusintervall mit einer sehr schnellen Bildkquisition zu verbinden, um die Messzeit zu verkürzen und gleichzeitig eine möglichst hohe Abtastrate der evozierten HRF-Kurve zu erreichen. Bei kurzen Interstimulusintervallen erfolgen jedoch Überlagerungen der evozierten Reaktion auf aufeinanderfolgende Stimuli, die in der anschließenden statistischen Analyse z.B. mittels SPM schwer zu trennen sind und somit die Aktiverungslokalisation erschweren. In der hier vorgestellten Studie werden die Einflussgrößen Länge des Interstimulusintervalls und Aufnahmegeschwindigkeit sowie deren Abhängigkeit untersucht und es wird aus den Ergebnissen eine optimierte und valide Messmethodik vorgeschlagen.

2 fMRI-Studie zum Einfluss verschiedener Interstimulusintervalle und Akquisitionszeiten bei schneller event-related fMRI

Funktionelle MRI-Aufnahmen eines visuell-motorischen Stimulationsparadigmas wurden an 10 gesunden, männlichen, rechtshändigen Probanden durchgeführt. Die fMRI-Aufnahmen wurden mit einer BOLD-kontrastierten mulit-slice single-shot T2*-gewichteten Gradienten Echo EPI Sequenz (TE 40ms, FA 90°, 15 Schichten, 64x64 Matrix, Voxelgröße 4x4x7) auf einem 1.5 Tesla Philips Gyroscan NT MR-System aufgenommen.

2.1 Paradigma

Jeder Proband nahm an vier Durchläufen mit derselben Aufgabe, aber verschiedenen Interstimulusintervallen und Akquisitionszeiten teil:

(a) ISI = TR = 2000 ms
(b) ISI = TR = 3000 ms
(c) ISI = 3000 ms > TR = 2000 ms
(d) ISI = 13000 ms > TR = 3000 ms

Während der gesamten Dauer der Scans fixierten die Probanden eine zentrale vertikale Linie. Die Aufgabe bestand darin, durch Ballen der rechten bzw. linken Hand auf das Erscheinen eines Kreuzes zu reagieren, das in zufälliger Reihenfolge rechts oder links der zentralen Linie präsentiert wurde. Bei den Durchgängen (a) – (c) wurden rechts bzw. links jeweils 30 Stimuli präsentiert. Wegen des sehr viel längeren Interstimulusintervalls wurden in Durchgang (d) nur jeweils 20 Stimuli auf jeder Seite präsentiert.

2.2 Datenauswertung

Die Analyse der Daten erfolge unter Benutzung des Auswerteprogramms SPM [1,2]. Der Zeitverlauf des MR-Signals und damit die evozierte hämodynamische Antwort wurde unter Benutzung der vom Programm bereitgestellten hämodynamischen Antwortfunktion, die aus der Kombination zweier Gammafunktionen besteht, sowie derer zeitlichen Ableitungsfunktion modelliert. Die Ableitung ist in der Lage, kleinere zeitliche Verschiebungen im Einsatz der hämodynamischen Antwort zu auszugleichen.

In der Auswertung wurden sowohl die Hirnareale betrachtet, die eine signifikante HRF-Reaktion auf die rechte bzw. linke Handbewegung zeigen – also die Haupteffekte für Handbewegung auf der jeweiligen Seite - als auch diejenigen Areale, die signifikante Unterschiede zwischen rechter und linker Handbewegung zeigen (differentielle Effekte). Die Gruppeneffekte der 10 Probanden wurde in einer sogenannten *Random Effects*-Analyse untersucht, die die Intersubjekt-Variabilität in die Auswertung mit einbezieht und damit eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ermöglicht.

3 Ergebnisse

Die Aktivierungen der Studie zeigt allgemein eine große Konsistenz über Probanden und die vier verschiedenen Durchläufe hinweg. Die Lokalisation des Aktivierungsmaximums der Bewegungsareale der rechten bzw. linken Hand unterschieden sich um nicht mehr als ein bis zwei Voxelgrößen.

3.1 Einfluss von Interstimulusintervall und Akquisitionszeit

In Versuch (a) mit kurzem Interstimulusintervall und gleichmäßig kurzer Bildakquisition weisen alle Probanden sowie auch die Gruppenauswertung eine deutliche fokale Lokalisation des jeweiligen motorischen Areals auf; die deutlichsten Ergebnisse erhält man bei der Betrachtung der durch die HRF modellierten differentiellen Effekte. Durch Modellierung mit der zeitlichen Ableitung zeigt sich keine deutliche Verbesserung.

Im Gegensatz dazu zeigt Versuch (b) mit längerem Interstimulusintervall und längerer Bildakquisition in der Gruppenauswertung sowohl für differentielle als auch für Haupteffekte ein sehr schlechtes Auffinden der motorischen Aktivierung. Wie bei Versuch (a) liegen die Maxima der Aktivierungen in den motorischen Arealen, jedoch wurden zusätzlich große Regionen auf mittlerem Signifikanzniveau als aktiviert identifiziert, was eine Interpretation der Daten erschwert.

In Versuch (c), in dem die Bildakquisitionszeit kürzer gewählt wurde als das Interstimulusintervall, werden die höchsten Signifikanzwerte mit sehr klarer Lokalisation gefunden. Dies gilt besonders für durch die HRF modellierte differentielle Effekte; die Modellierung von Haupteffekten zeigt sich etwas weniger klar.

In Versuch (d) mit sehr langem Interstimulusintervall und kürzerem Akquisitionszeit zeigt sowohl für Haupt- als auch für differentielle Effekte hohe statistische Signifikanzen. Allerdings zeigen sich auch verschiedenartige Aktivierungen in Arealen, die nicht den motorischen Funktionen zuzuordnen sind.

3.2 Interpretation der Ergebnisse

Im Einklang mit [8] erwiesen sich kürzere Interstimulusintervalle als geeigneter für die Untersuchung von differentiellen Effekten, während lange Interstimulusintervalle für die Haupteffekte zu klareren Aktivierungen führten. Als bestes experimentelles Design erwies sich Durchgang (c). Die Erklärung für dieses Ergebnis liegt in der unterschiedlichen Länge von Interstimulusintervall und Akquisitionszeit. Hierbei kommt es zu einer verteilten und damit besseren Abtastung der evozierten HRF-Kurve, wodurch mehr Stützstellen mit der modellierten HRF verglichen werden können.

Für sehr kurze Akquisitionszeiten wie in Durchgang (a) brachte die Einbeziehung der zeitlichen Ableitung für die Auswertung keine Verbesserung. Dies konnte von vorneherein erwartet werden, da die zeitliche Ableitung nur kleinere zeitliche Verschiebungen im Ansatz der HRF modelliert. Die Modellierung unter Benutzung der HRF ermöglichte jedoch trotz der sehr schnellen Präsentation der Stimuli eine gute Separierung der Aktivierungen.

In Versuch (d) kam es wegen der langen Stimulationspausen zu einer größeren Varianz durch andere Verarbeitungsprozesse (cognitve resting state [6]). Diese Varianz und die Ausweitung des BOLD-Effektes in die größeren Venen führten zu mehreren, nicht motorisch bedingten Aktivierungen.

Die gefunden optimalen Parameter für das visuell-motorische Experiment stellen die Grundlage für weitergehende Experimente mit komplexen kognitiven Aktivierungsaufgaben dar, die wegen der geringen lokalen Aktivierungsleistungen mit geringerer Signal-to-noise-ratio eine Herausforderung an Paradigmendesign und Messmethodik darstellen.

4 Literatur

1. Friston K, Holmes A, Worsley K, Poline JP, Frith C, Frackowiak R: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human Brain Mapping, 2:189-210, 1995.
2. Frackowiak R, Friston K, Frith CD, Dolan R, Mazziotta J: Human Brain Function. Academic Press, London, 1. Auflage 1997.
3. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R: Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. Neuroimage, 7:30-40, 1998.
4. Josephs O, Turner R, Friston K: Event-Related fMRI. Human Brain Mapping, 5:243-48, 1997.
5. Rosen BR, Buckner RL, Dale AM: Event-related functional MRI: Past, present, and future. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol 95:773-80, 1998.
6. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PSF, Rao SM, Cox RW: Conceptual Processing during the Conscious Resting State: A Functional MRI Study. Journal of Cognitive Neuroscience, 11(1):80-93,.1999.
7. Buckner RL: Event-Related fMRI and the Hemodynamic Response. Human Brain Mapping, 6:373-77, 1998.
8. Fristion KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RNA, Dale AM: Stochastic Designs in Event-Related fMRI. NeuroImage, 10: 607-619, 1999.