

Mess- und Assessmentmethoden

Vorlesung
M.Sc. Psychologie

WS 2011/12

Dr. rer. nat. Gregor Domes
Institut für Psychologie
Lehrstuhl für Biologische
und Differentielle Psychologie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
domes@psychologie.uni-freiburg.de

Thema heute:

Bildgebende Verfahren

Überblick

Magnetresonanztomographie

Funktionelle Magnetresonanztomographie

Möglichkeiten und Grenzen

Aktuelle Forschung

Literatur

Birbaumer & Schmidt (2006) – Kapitel 20

Schneider & Fink (2007) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin:
Springer – Kapitel 2 und 7

Was sind die
Grundlagen menschlichen
Verhaltens?

neuronalen

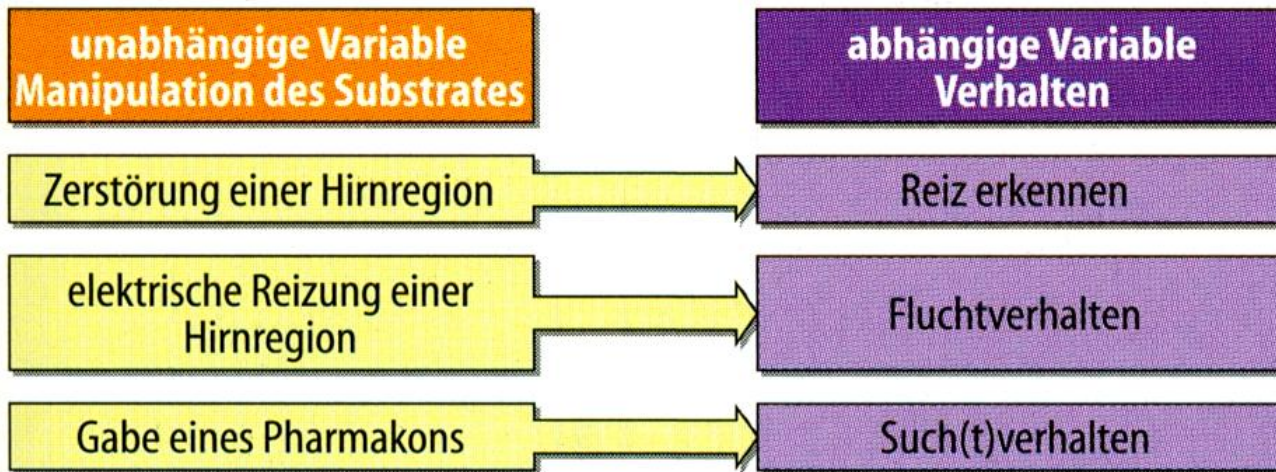
Forschungsstrategien

Zusammenhänge zwischen physiologischen Prozessen und Verhalten und Erleben

- **Physiologie als UV** – Verhalten als AV
 - Tierexperimentelle Studien
 - **Biologische Psychologie** (z.B. Applikation von Hormonen) und **Neuropsychologie** (z.B. Läsionsstudien)
- **Verhalten als UV**– Physiologie AV
 - **Psychophysiologie**: Registrierung/ Messung physiologischer Vorgänge im Abhängigkeit von Verhaltensänderungen – experimentell oder korrelativ
 - Zentralnervöse, **funktionell-bildgebende Verfahren**: z.B. fMRT – Messung von validen Korrelaten der Hirnaktivität während Verhaltens- oder Denkprozessen

Forschungsstrategien

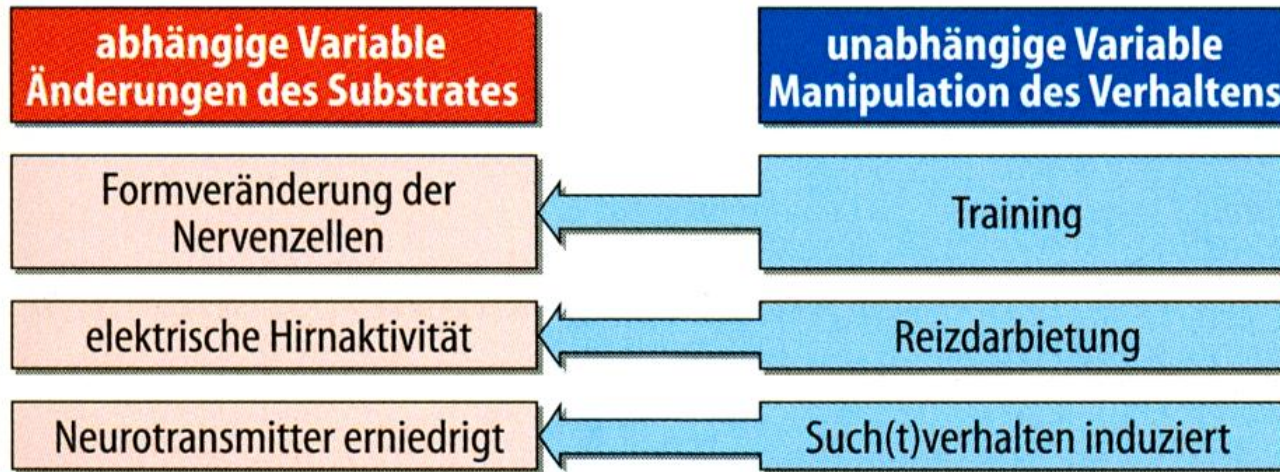
Strategie a



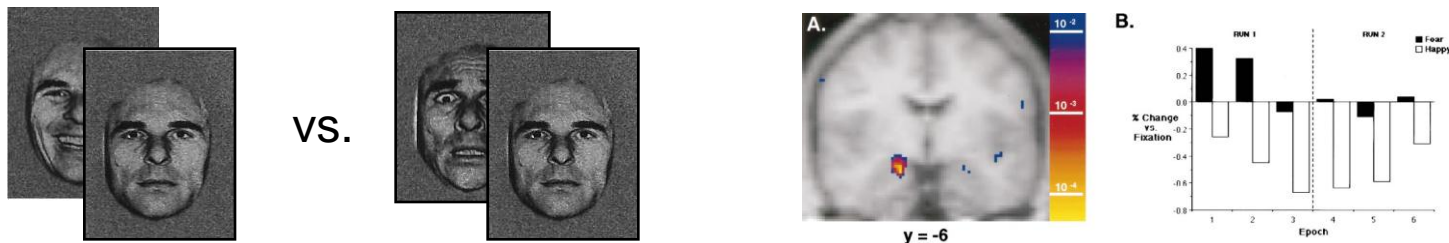
- Beispiel **Tiermodell**: *Klüwer-Bucy-Syndrom* – Selektive bilaterale Läsion des med. Temporallappens führt zu sexueller Enthemmung, Angstfreiheit, oraler Tendenz bei Rhesusaffen
- Beispiel **Humanstudien**: *Urbach-Wiethe-Syndrom* – Funktionelle bilaterale Atrophie der Amygdala führt zu Defiziten in der Erkennung mimischer Emotionen

Forschungsstrategien

Strategie b

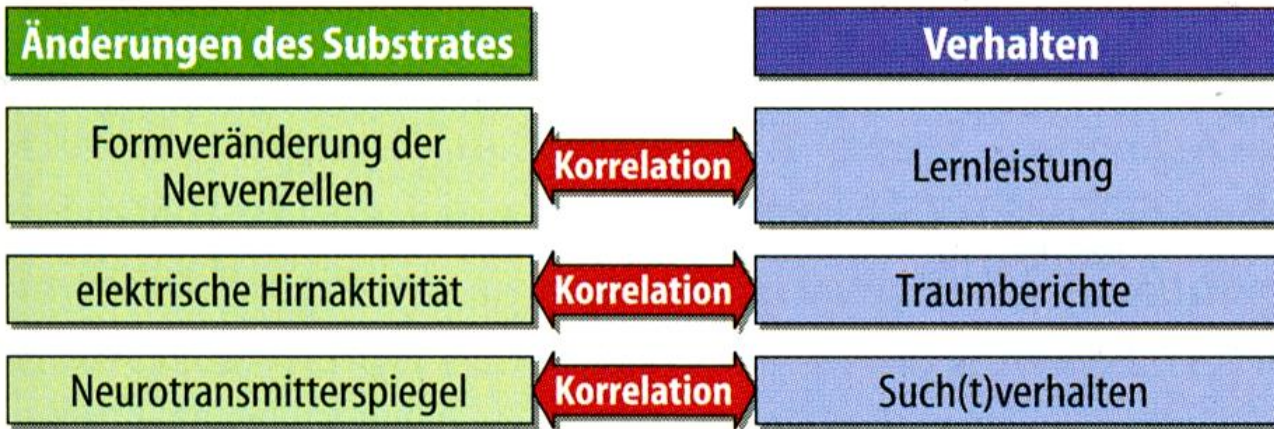


- **Beispiel:** Spezifisches neuronales Substrat der Verarbeitung von mimischen Emotionen? Darbietung von emotionalen Gesichtern und Messung der Gehirnaktivität (z.B. mittels fMRT) (Whalen et al. 1998)

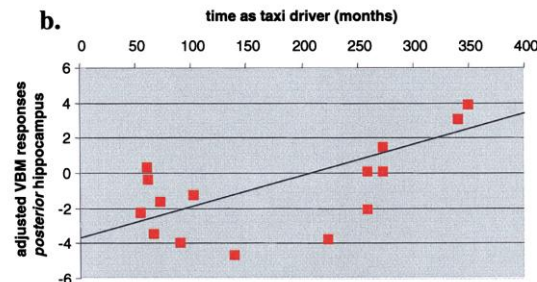


Forschungsstrategien

Korrelative Strategie c



- **Beispiel:** Taxifahrer-Studie – Größeres Hippocampusvolumen bei Londoner Taxifahrern; Zusammenhang mit der Berufserfahrung (Maguire et al. 2000)



Ein wenig Geschichte...

- 1791 Luigi Galvani - Entdeckung der „Bioelektrizität“
- 1848 Ableitung von Spannungsänderungen am Muskel und Nervenzellen (Matteucci und DuBois-Raymond)
- 1875 Erste EEG-Ableitung am unverletzten Kortex bei Tieren
- 1924 Erste EEG-Ableitung beim Menschen durch Hans Berger
- 1946 Entdeckung des MR-Signals durch Bloch und Purcell (Nobelpreis 1952)
- 1975 Fourierbildgebung durch Ernst (Nobelpreis 1991)
- 1973 Erste MRT-Aufnahme durch Lauterbur (Nobelpreis 2003)
- 1990 Entdeckung des BOLD-Effektes durch Ogawa

Bildgebende Verfahren

Neuroanatomie – Strukturelle Untersuchungen

Stimulation – Transkranielle Magnetsimulation (TMS)

Elektroenzephalographie (EEG)

Ereigniskorrelierte Hirnrindenpotentiale (ERP)

Magnetenzephalographie (MEG)

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)





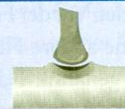

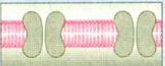
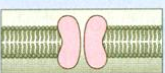
Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Optische Bildgebung (z.B. fNIRS)

Intrakranielle (Einzelzell-)Ableitungen

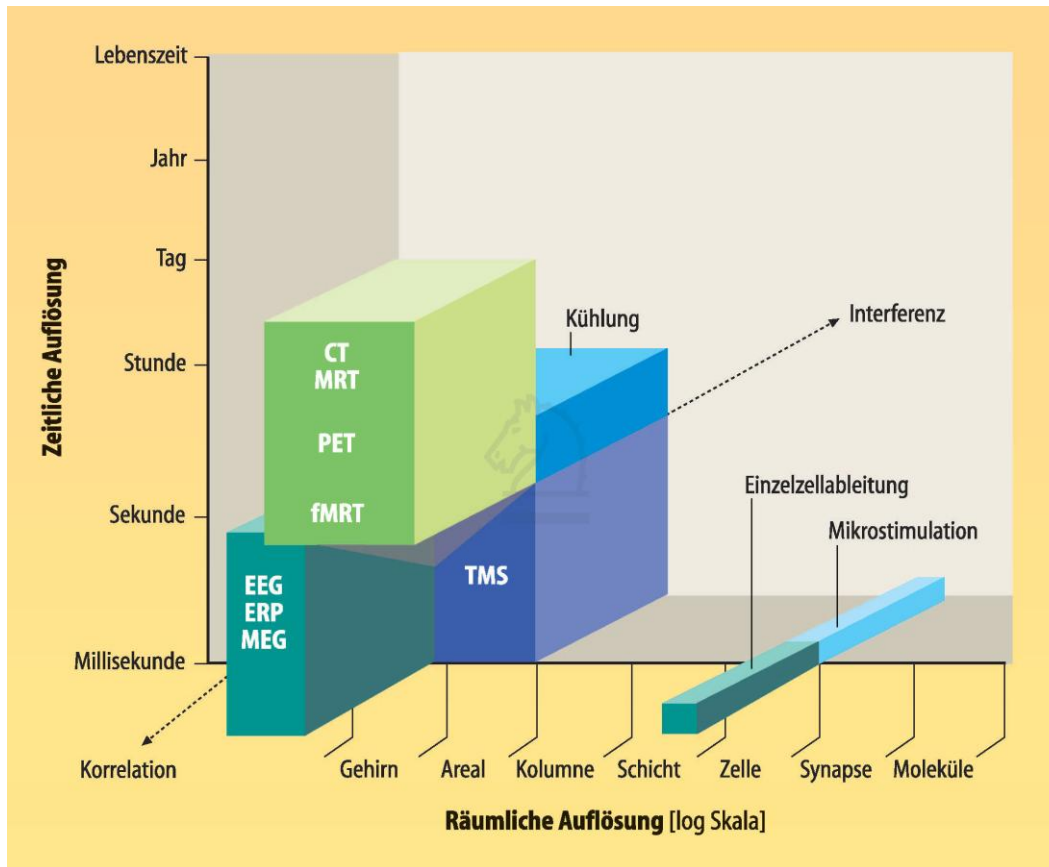
Neuroanatomische Methoden

Größen, Vergrößerung und Methoden

Struktur	Größe	Messeinheit	Vergrößerung	Messmethode
 Gehirn	Gehirn eines Erwachsenen: 15 cm von frontal nach okzipital	1 cm = 10 ⁻² m	1	Freies Auge
 Zerebraler Kortex	Der menschliche Kortex ist 3 mm dick	1 mm = 10 ⁻³ m	x 10	
 Nervenzellen	Große Neurone (Zellkörper): ca. 100 µm (0,1 mm) im Querschnitt	0,1 mm = 10 ⁻⁴ m = 100 µm	x 100 (10 ²)	Lichtmikroskop
 Teile von Neuronen	Große Axone und Dendriten: ca. 10 µm (0,01 mm) im Querschnitt	0,01 mm = 10 ⁻⁵ m = 10 µm	x 1000 (10 ³)	
 Synapse	1 µm Querschnitt	1 µm = 10 ⁻⁶ m	x 10 000 (10 ⁴)	
 Synaptischer Spalt	20 nm	0,1 µm = 100 nm = 10 ⁻⁷ m	x 100 000 (10 ⁵)	Elektronenmikroskop
 Neuronale Membran	5 nm dick	10 nm = 10 ⁻⁸ m	x 1 000 000 (10 ⁶)	
 Ionenkanal	Querschnitt 0,5 nm	1 nm = 10 ⁻⁹ m	x 10 000 000 (10 ⁷)	

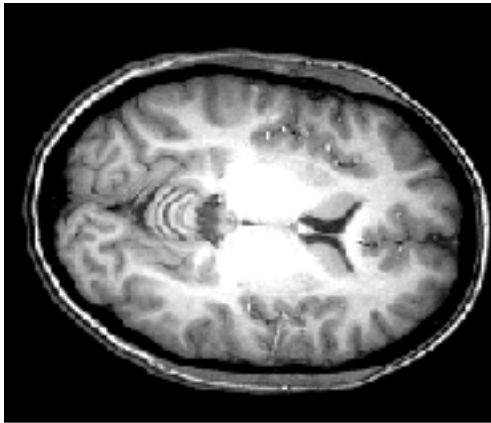
Messung der Hirntätigkeit

Zeitliche und räumliche Auflösung gängiger Verfahren



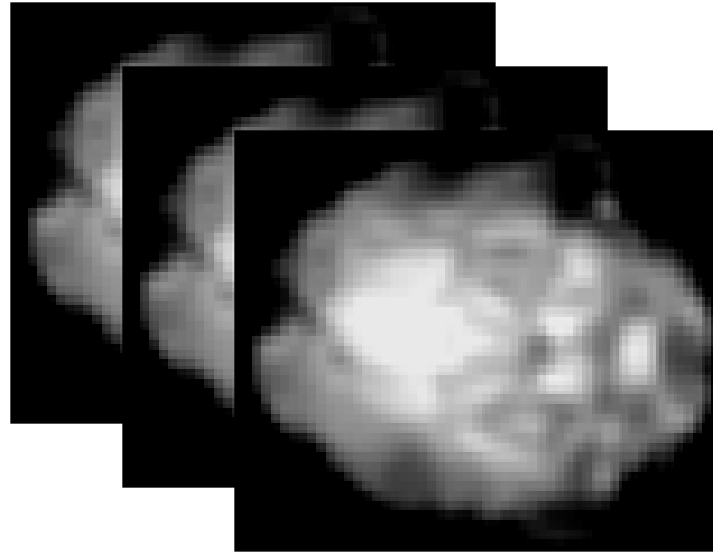
Struktur und Funktion

MRT



Ein „Bild“
hohe Auflösung (< 1mm)

fMRT



Viele „Bilder“ –
niedrige Auflösung ($\pm 3\text{mm}$)

Magnetresonanztomographie

Magnet (1.5 bis 7 T)

- supraleitend, gekühlt mit flüssigem Helium

Gradientenspulen

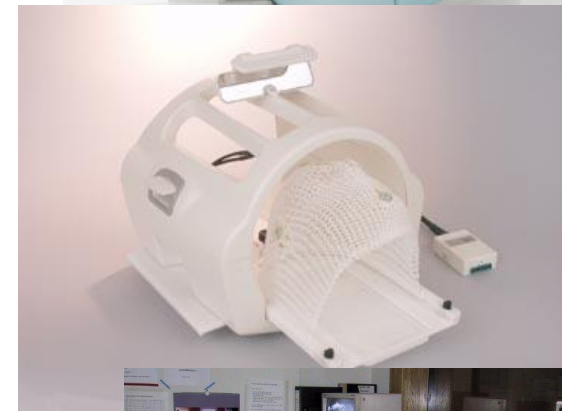
- Im Gehäuse des „Hauptmagneten“ untergebracht dienen sie der Modulation des Hauptmagnetfeldes („Ortskodierung“)

Sende- und Empfangsspulen

- Dienen der Erzeugung von HF-Pulsen („Anregung“) und der Registrierung des MR-Signals

Kontrollraum

- Außerhalb der Schirmung des Magneten gelegen; Konsole zur Steuerung



Magnetresonanztomographie

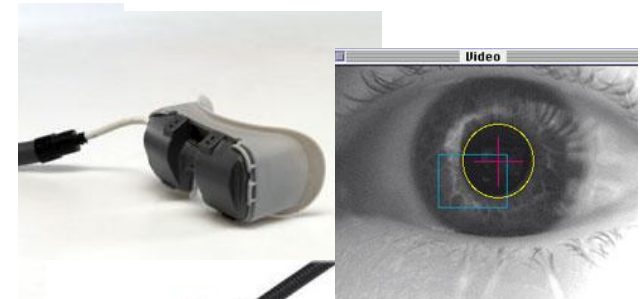
Visuelle und akustische Stimulation

- Video-Brillen-System zur Darbietung visueller Stimuli (3D möglich); akustische Stimulation beschränkt möglich



Blickbewegungen

- Eye-Tracker zur Aufzeichnung der Augenbewegungen des Probanden, bzw. des Fixationspunktes im Verlauf der Stimulation



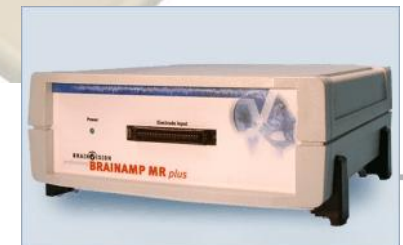
Probandenantworten

- MR-taugliche Taster, optische Signalweiterleitung

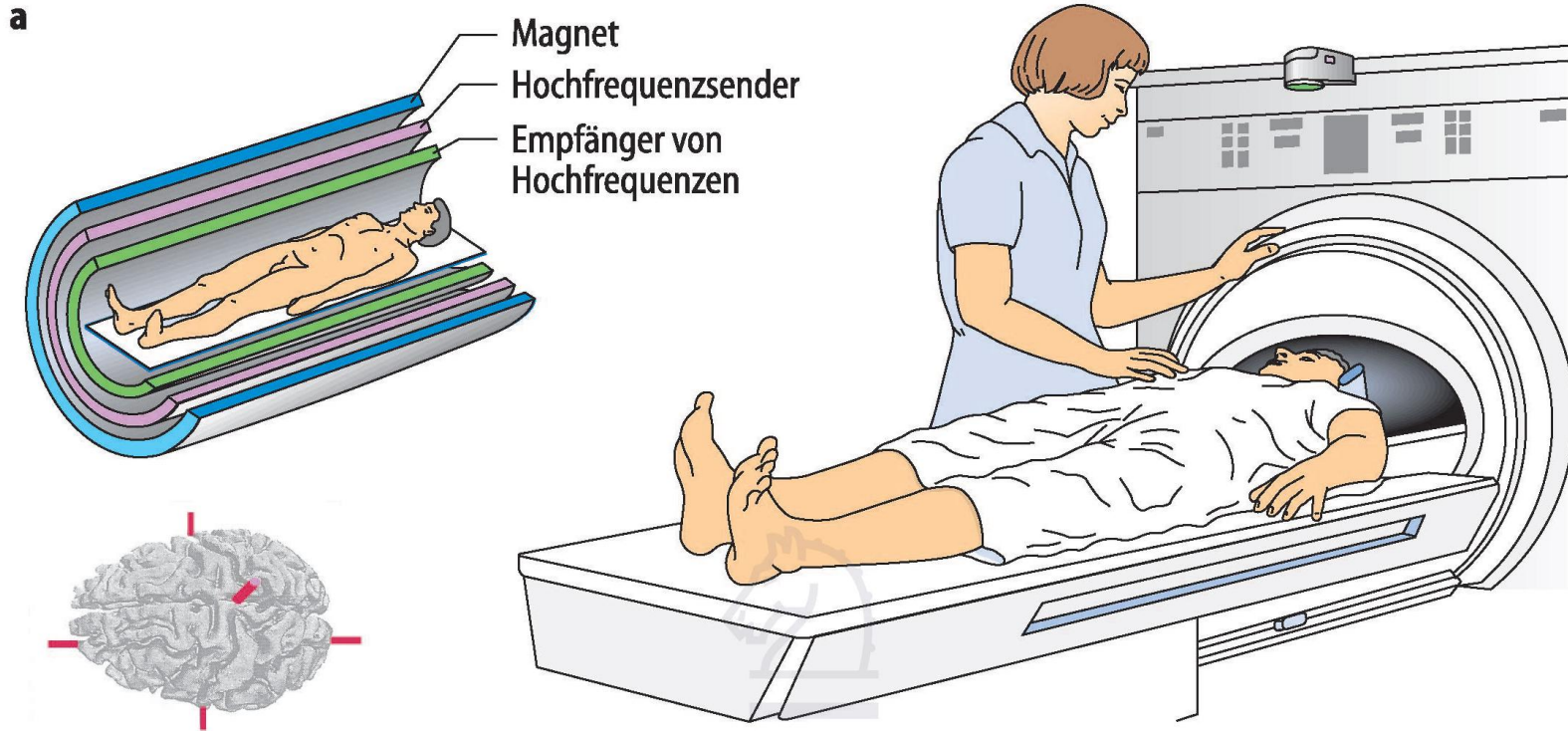


Psychophysiologie

- 16-Kanal-Verstärker für div. psychophysiol. Signale

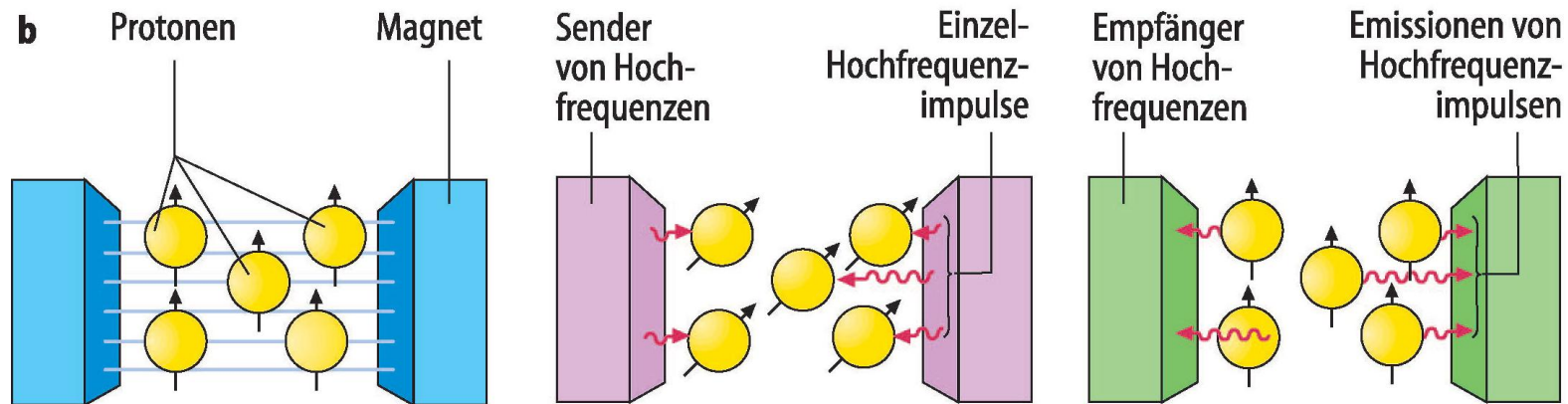


MRT – schematischer Aufbau



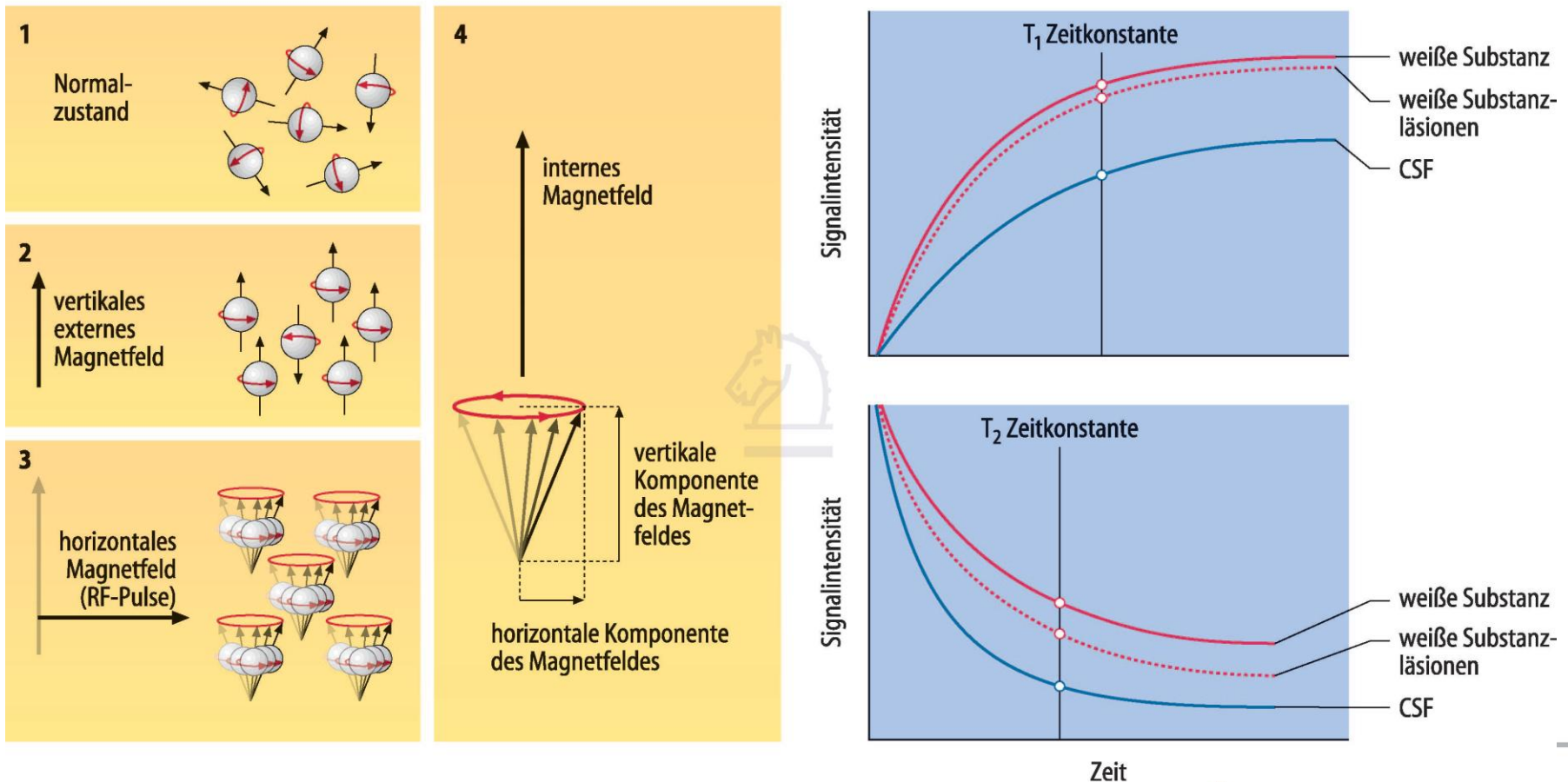
MRT – Physik

- Starkes statisches Magnetfeld (1.5 bis 7 Tesla)
- Ausrichtung der Spins im Magnetfeld
- Hochfrequenzanregung (Radiowellen)
- Registrierung der emittierten Radiowellen während Relaxation



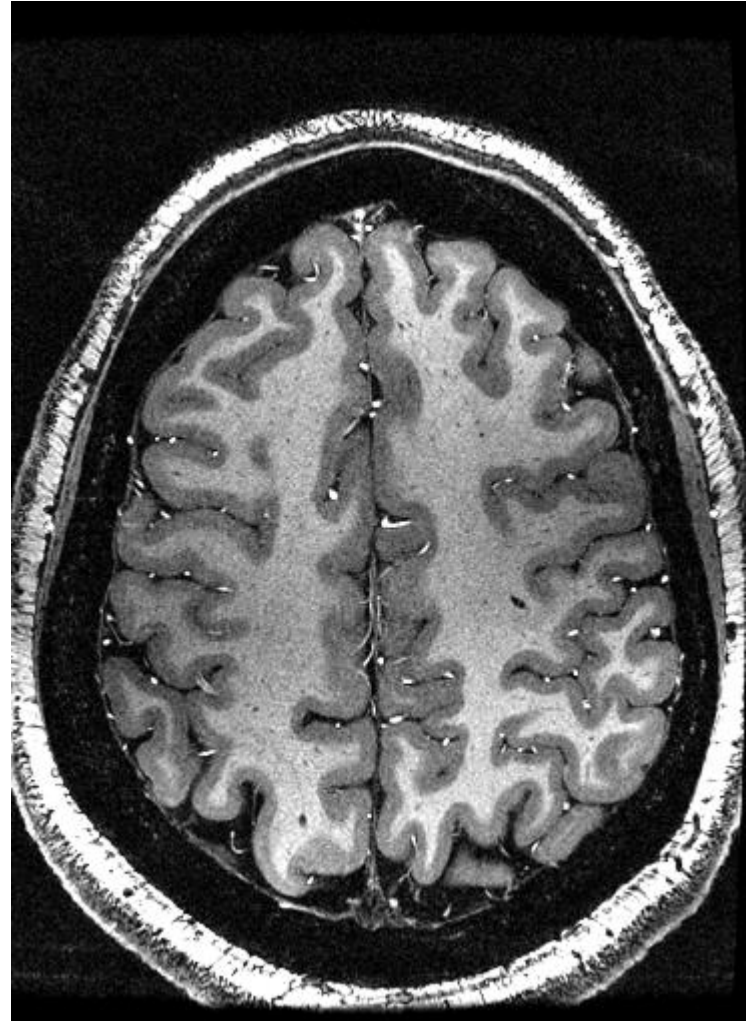
MRT – Physik

Gewebesensitivität des MR-Signals (Kontraste)



Strukturelle MRT

T1-gewichtete Aufnahme
bei 7 Tesla



http://www.amri.ninds.nih.gov/sample_data.htm

BOLD-Effekt

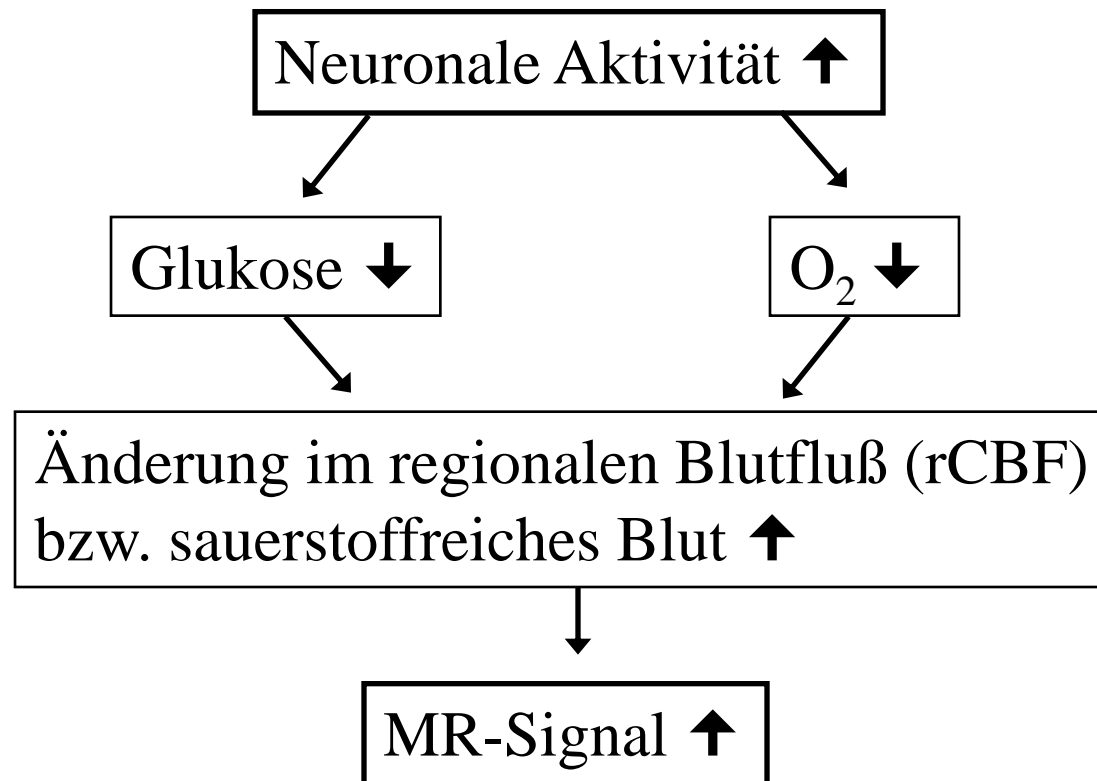
Wie kann man Hirnaktivität im MRT messen?

Zwei Grundvoraussetzungen:

- Magnetische Eigenschaften des Hämoglobins
 - (Magnetische) Körper führen zu regionalen Inhomogenitäten in einem Feld (Suszeptibilität) → Abnahme des MR-Signals
 - **Magnetische Eigenschaften des Hämoglobins** hängen von dessen Oxygenierung ab
 - Oxygeniertes Hämoglobin ist magnetisch neutral → Relative **Zunahme** des MR-Signals
- Regionaler Cerebraler Blutfluss (rCBF)
 - Wird lokal erhöht als Folge der neuronalen Aktivität bzw. des Stoffwechsels (Überkompensation)

BOLD-Effekt

- Blood-Oxygene-Level-Dependent (BOLD) Effekt als Grundlage der funktionellen MRT



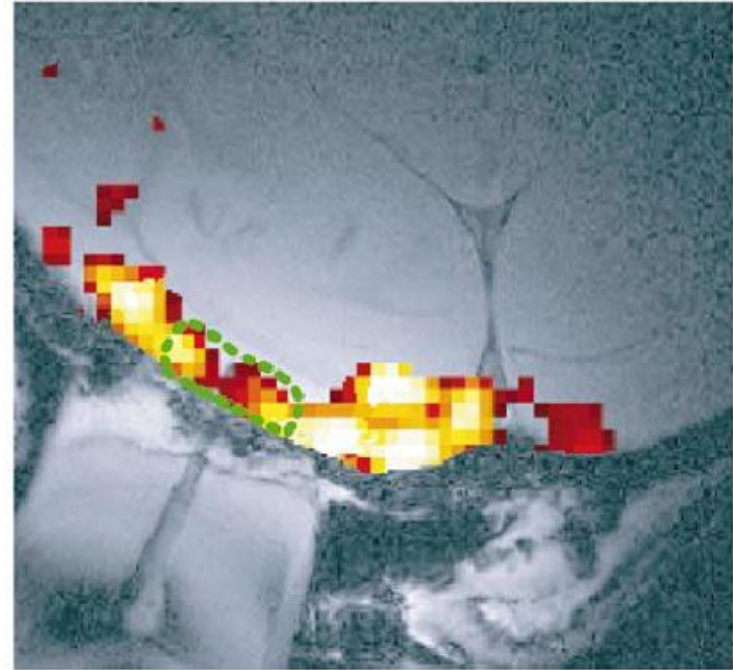
BOLD-Effekt

BOLD Effekt – Korrelation mit neuronaler Aktivität

a



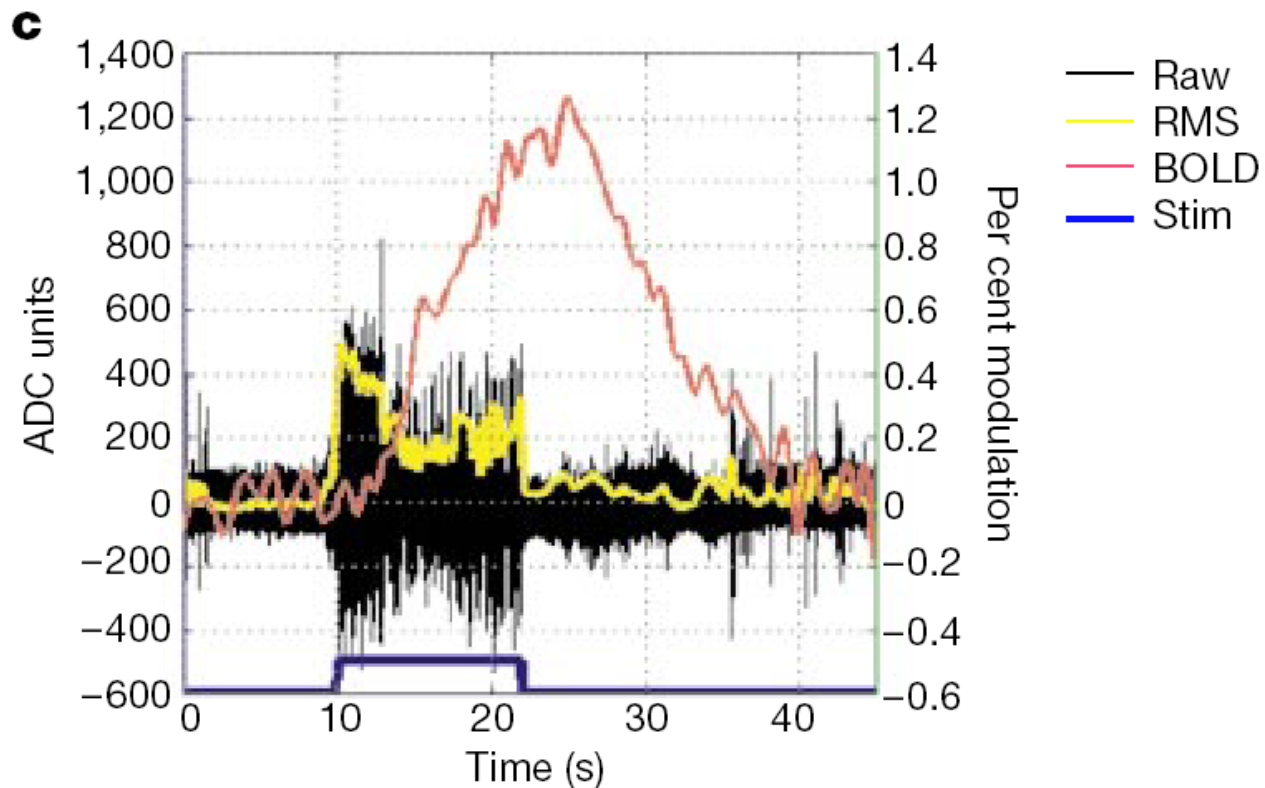
b



Logothetis et al., 2001

BOLD-Effekt

BOLD Effekt – Korrelation mit neuronaler Aktivität



Logothetis et al., 2001

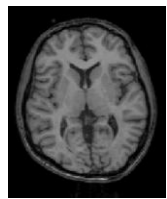
Funktionelle MRT – Ablauf

Datenaquisition

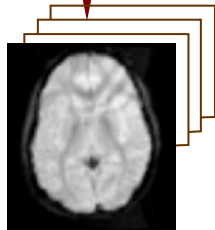


Vorverarbeitung

Aquisitions-
zeitkorrektur



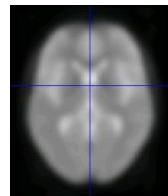
Anatomisches
Referenz-
volumen



Funktionelle
Volumina

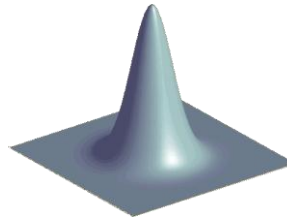
Normalisierung

Standardhirn



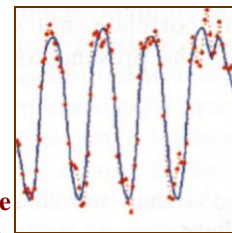
Bewegungs-
korrektur

Filter



Räumliche
Glättung

Vorverarbeitete
Voxelzeitreihe



Modellierung

Modell

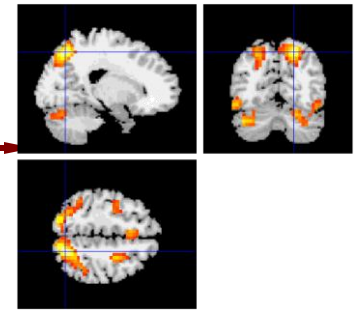


Allgemeines
lineares
Modell

Parameter-
schätzung

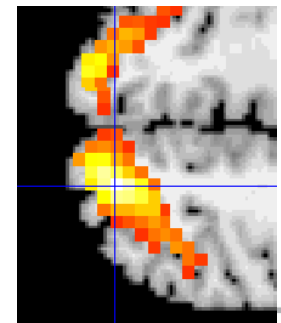
Inferenz

Statistische Karte

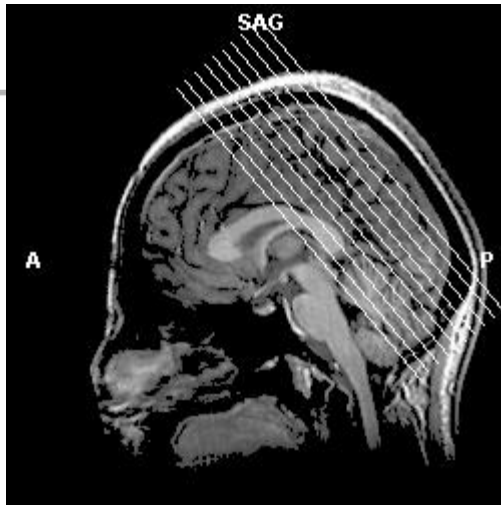


Statistische Inferenz

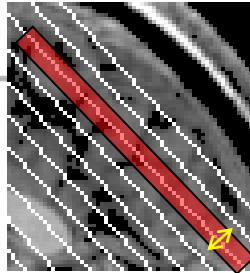
F - Karte
t - Karte



MR-Tomographie

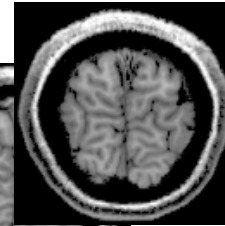
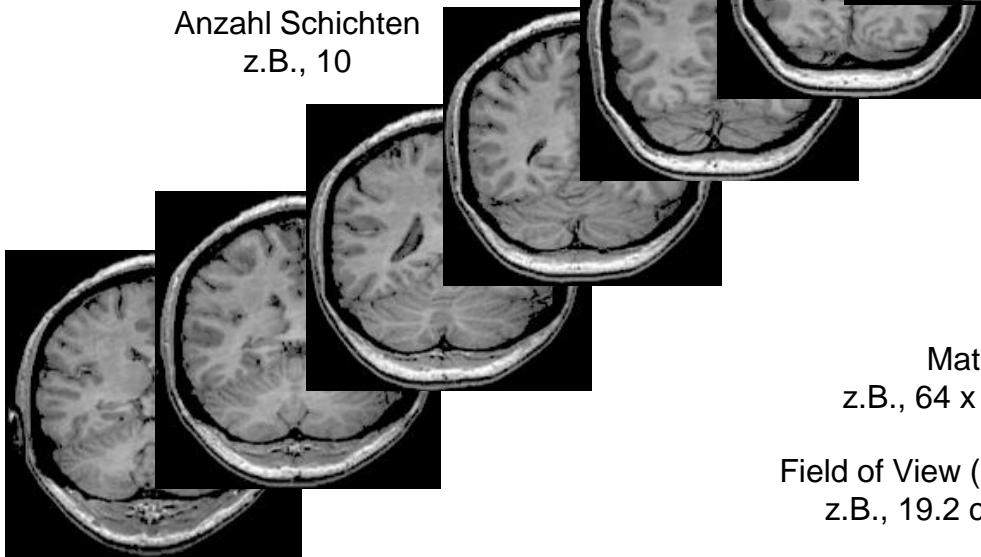


SAGITALSCHNITT



Schichtdicke
z.B., 6 mm

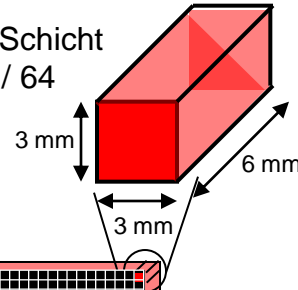
Anzahl Schichten
z.B., 10



Schicht

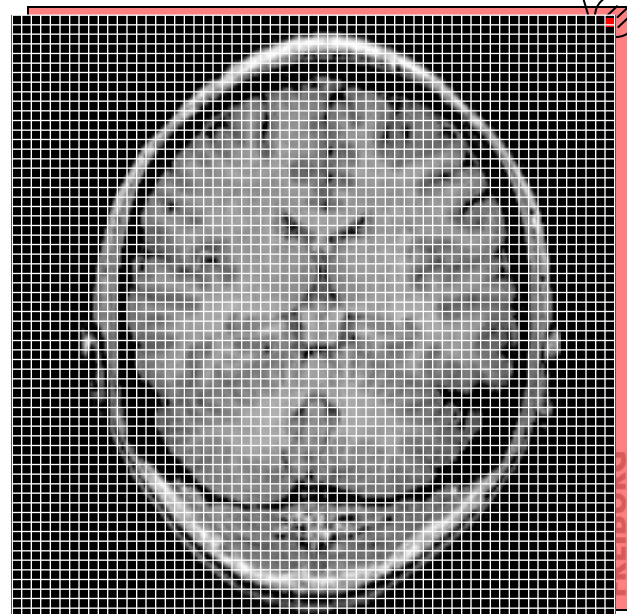
Auflösung in der Schicht
e.g., 192 mm / 64
= 3 mm

**VOXEL
(Volumetric Pixel)**

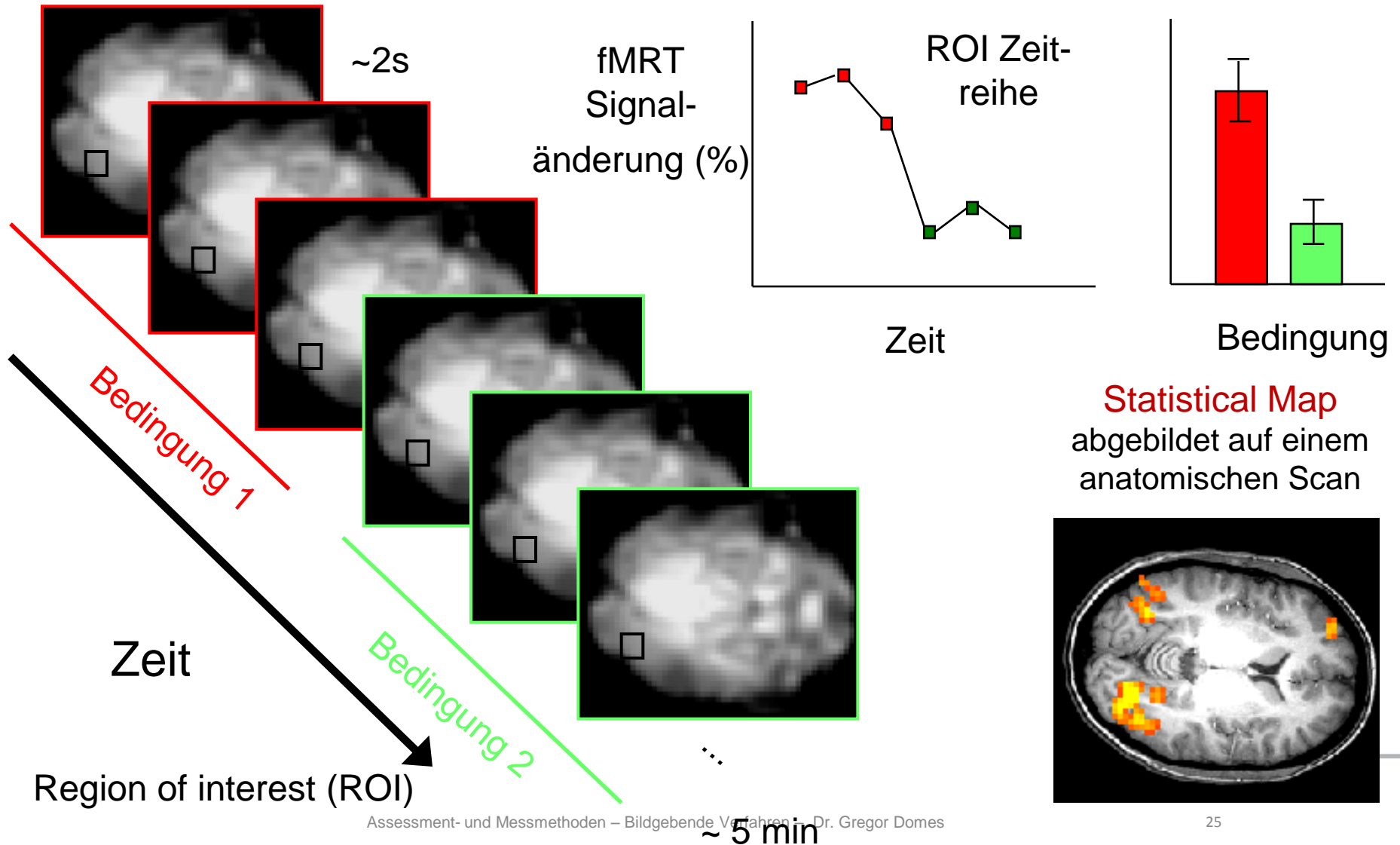


Matrix
z.B., 64 x 64 Pixel

Field of View (FOV)
z.B., 19.2 cm



Statistik – vereinfacht



fMRT – Möglichkeiten

- Zuordnung von psychischen Funktionen, Leistungen und Prozessen zu neuronalen Strukturen (auf Makroebene)
- Untersuchung des funktionellen Zusammenspiels einzelner Hirnregionen (funktionelle Konnektivität) bei psychischen Vorgängen
- Erforschung der **neuronalen Grundlagen** von Erleben und Verhalten
- Identifizierung funktioneller Beeinträchtigungen von Hirnstrukturen bei psychischen Störungen/ Erkrankungen
- **Diagnostik und Prognostik:** Erfassung von Personeigenschaften (z.B. Dispositionen) auf physiologischer Ebene, die der Beobachtung bislang nicht zugänglich sind
- **Therapieplanung:** Differentialindikation für spezifisch wirksame Interventionen
- **Therapieevaluation:** Wirksamkeitsüberprüfung

Grenzen – Setting

Lagerung des Probanden

- Rückenlage
- Fixierung des Kopfes; z.T. massive Einschränkungen der Bewegungsfreiheit
- Begrenzung der Dauer i.d.R. auf etwa 30 Minuten funktionelle Messung

Akustische Stimulation

- ca. 100-110 dBA; Dämpfung durch Kopfhörer und Ohrstöpsel ca. 50 dB
- Akustische Stimulation nur in begrenztem Ausmaß möglich (z.B. „Sparse Imaging“; Messung findet jeweils im Anschluss an Stimulation statt)

Probandenantworten

- Einfache Reaktionen mittels Fingertaster bzw. Maus o.ä. möglich
- Größere Bewegungen können zu Bewegungsartefakten führen
- Verhaltensbeobachtung relativ eingeschränkt möglich

Grenzen – Messmethoden

Räumliche Auflösung

- Derzeit 2-3 mm (Rohdaten), nach der Vorverarbeitung geringer
- Damit deutlich geringer als strukturell-bildgebende Methoden (MRI) und viel zu gering zur funktionellen Differenzierung kleiner Strukturen (z.B. Amygdala)
- Theoretisch höhere Auflösung möglich; Einsatz spezieller Sequenzen

Zeitliche Auflösung

- Derzeit im Bereich von Sekunden
- Im Bereich von Millisekunden möglich, und damit im Bereich elektrophysiologischer Methoden (Messung von Hirnrindenpotentialen mittels EEG)
- Auflösung wird jedoch von physiologischem Prozess (BOLD-Antwort) begrenzt

Grenzen – Statistik

Aktivierung = Kontrast

- Aktivierung im Sinne der fMRT erfordert immer einen **Vergleich** zwischen zwei Versuchsbedingungen
- Es stellt sich immer die Frage nach einer adäquaten **Kontrollbedingung**
- Signaländerung kann nur im Vergleich zu einem Referenzwert angegeben werden

Alpha-Fehler Kumulierung

- Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese kumuliert mit der Anzahl der statistischen Tests → Wahrscheinlichkeit falsch positiver Tests steigt
- Bei fMRT erfolgt die Testung voxelweise, d.h. 150.000 t-Tests – immense Gefahr **falsch positiver Tests (Aktivierungen)**
- Komplexe statistische Korrektur des Signifikanz-Niveaus bzw. willkürliche Wahl des **Signifikanzniveaus**
- Eingeschränkte **Vergleichbarkeit** von fMRT Studien

Zusammenfassung fMRT

fMRT misst nicht direkt Hirnaktivität

- Gemessen wird indirekt der Anteil von oxygeniertem Hämoglobin in einem definierten Volumen (Voxel), d.h. indirekt wird das Produkt aus regionalen cerebralen Blutfluss und Sauerstoffgehalt des Blutes gemessen
- Aktivität wird erschlossen mit Hilfe einer Reihe von Zusatzannahmen v.a. bezüglich der Charakteristik der BOLD-response und mit Hilfe komplexer statistischer Modelle

Gefahr der Überinterpretation von Ergebnissen aufgrund der Ergebnisdarstellung

- „**Blobology**“: Die Darstellung als „blobs“ suggeriert die „Sichtbarmachung“ neuronaler Aktivität
- Aber: „Bunte Flecken“ sind eine Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Unterschiedes der Signalintensität zwischen Probandengruppen

Reliabilität und externe Validität unklar

- Grundvoraussetzungen für die Verwendbarkeit in Diagnostik und Prognostik



Effects of oxytocin during face identity matching in Autism Spectrum Disorder

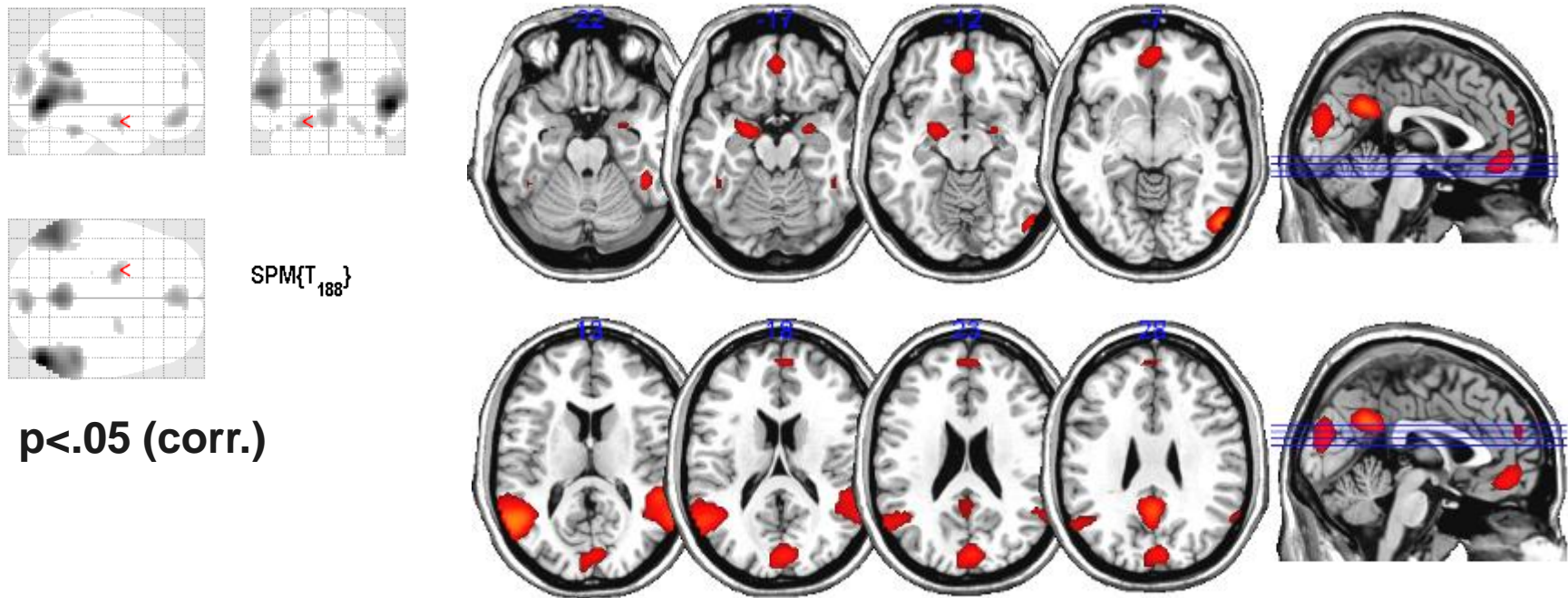
Aims and hypotheses

To reveal brain areas which are modulated by intranasal oxytocin in ASD/Asperger Syndrome in the context of face perception

Regions of interest: Amygdala, Fusiform Gyrus, Superior temporal gyrus/sulcus (STG/STS)

Oxytocin and face processing in ASD

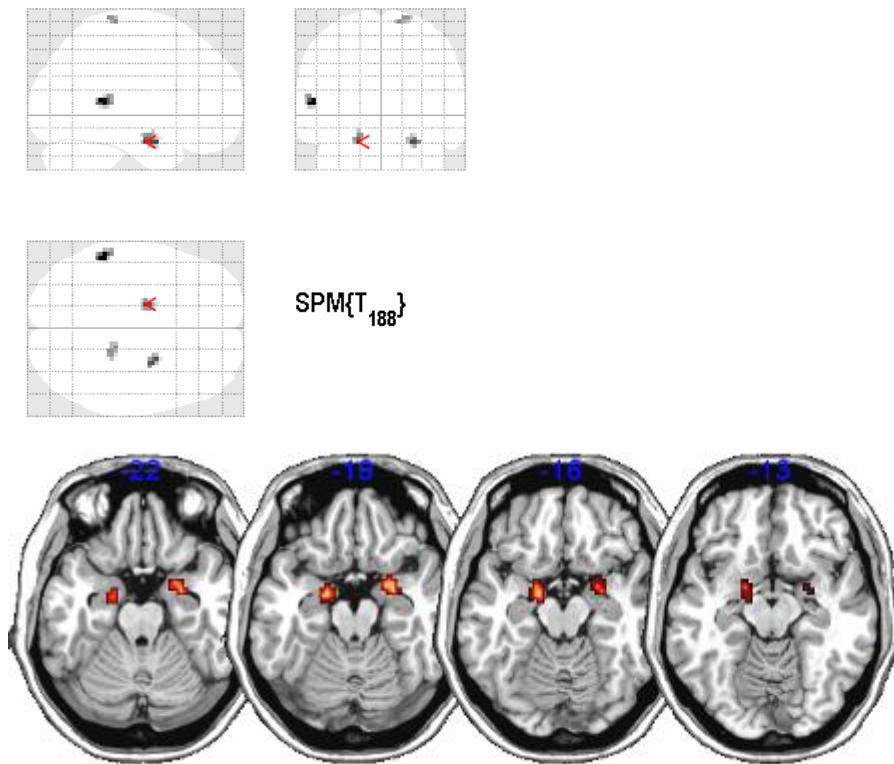
Neural network subserving face processing



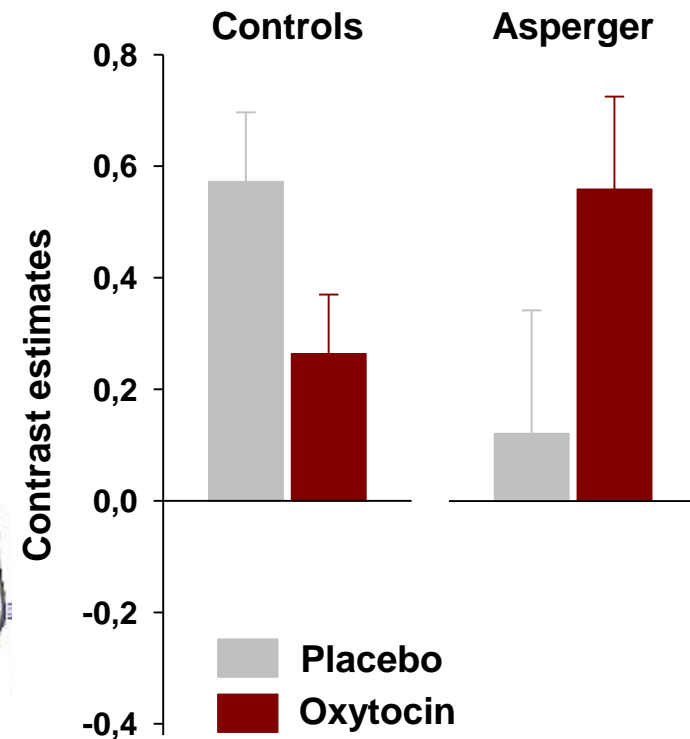
Regions more active during face processing compared to control condition (houses): Amygdala, FFA, STG, vmPFC, IOG

Oxytocin and face processing in ASD

Oxytocin enhances amygdala activity in ASD



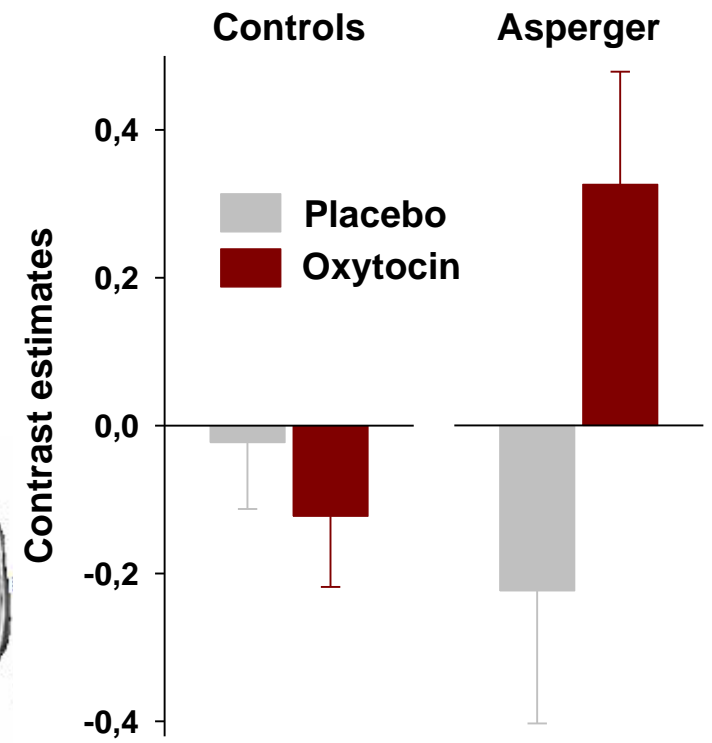
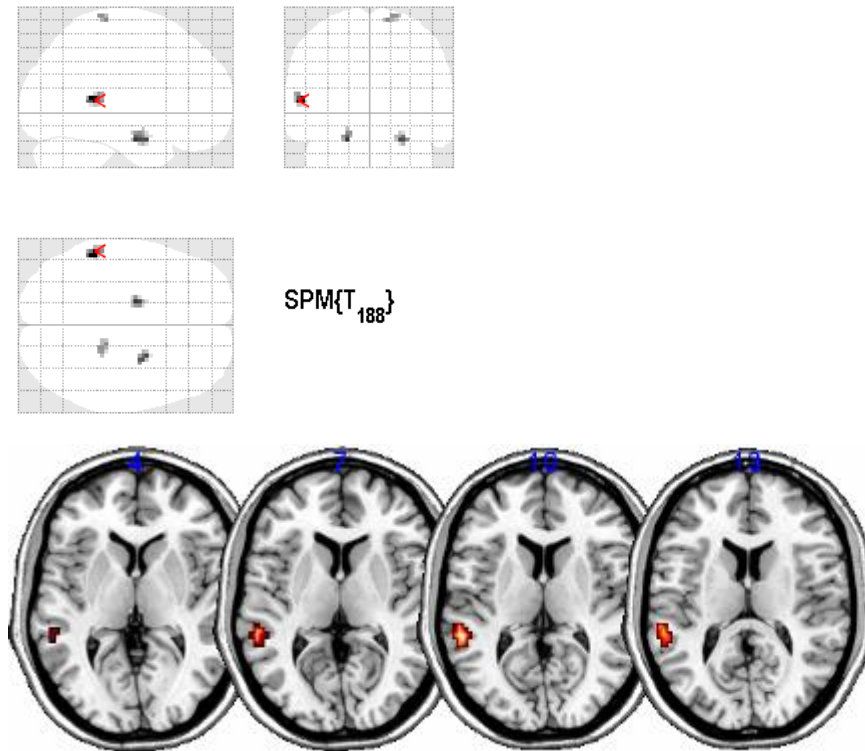
Amygdala L (-18,-6,-21) $t=2.87, p<.05$ (SVC)
Amygdala R (24,3,-21) $t=2.81, p<.05$ (SVC)



Contrast: Oxtocin^(Asp-Con) – Placebo^(Asp-Con)

Oxytocin and face processing in ASD

Effects of oxytocin during face identity matching



Contrast: Oxtocin^(Asp-Con) – Placebo^(Asp-Con)

Effects of oxytocin on emotion recognition in Autism Spectrum Disorder

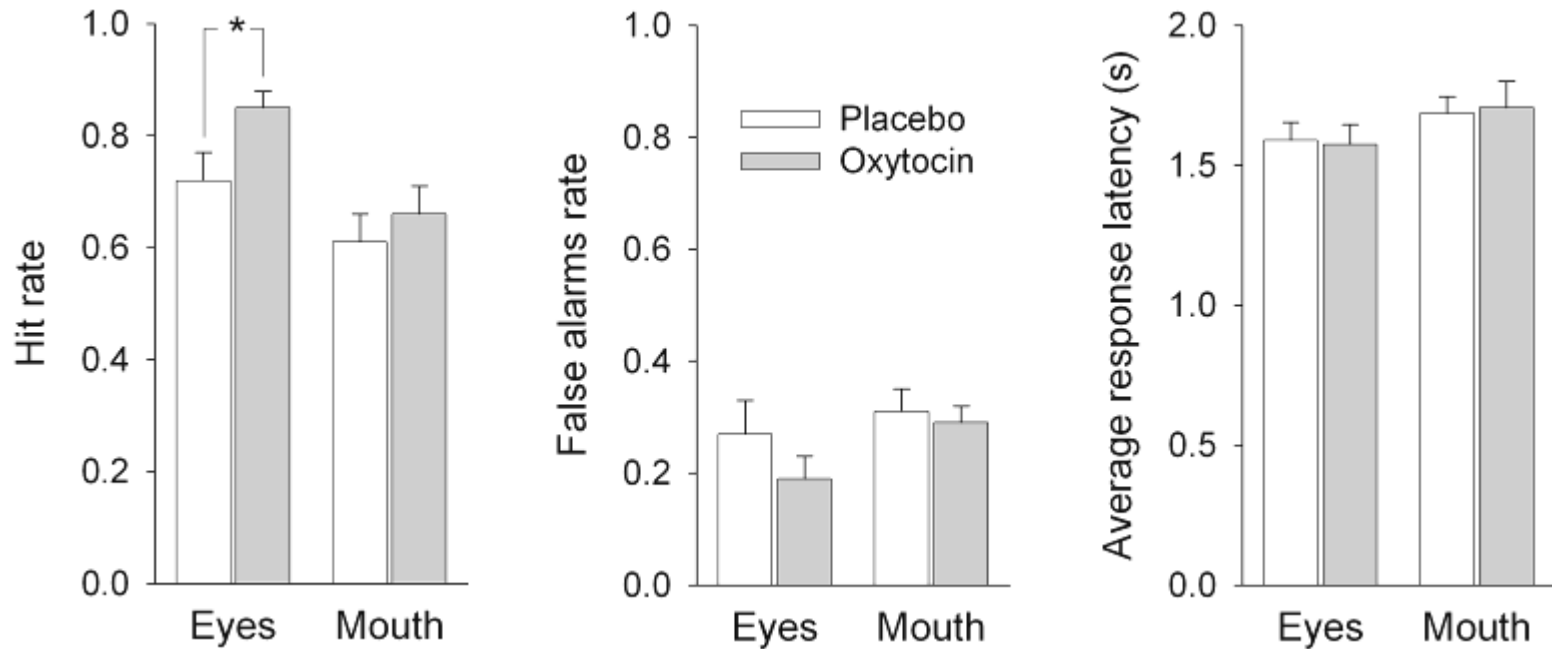
Aims and hypotheses

To reveal brain areas involved in emotion recognition which are modulated by oxytocin in ASD/ Asperger Syndrome

Regions of interest: Amygdala, Fusiform gyrus, Superior temporal gyrus/sulcus (STG/STS)

Oxytocin and emotion recognition in ASD

Oxytocin enhances emotion recognition in ASD



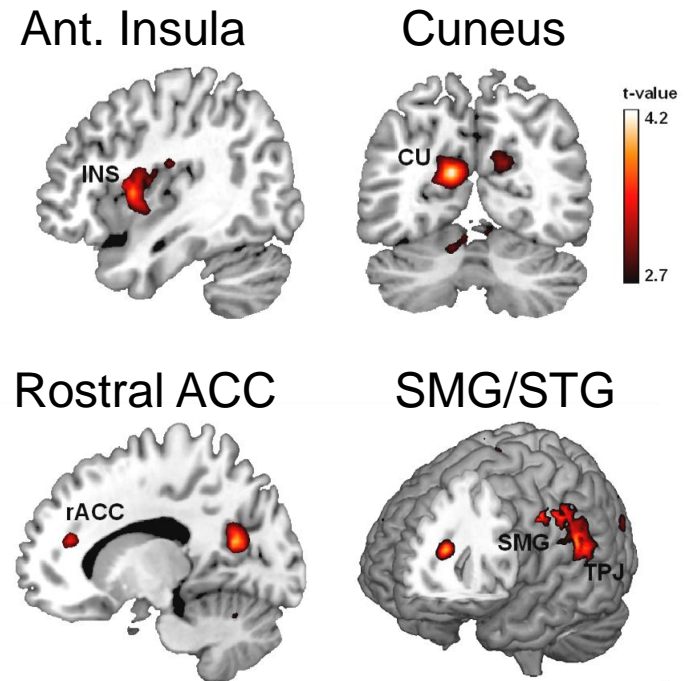
Oxytocin and emotion recognition in ASD

Effects of oxytocin on BOLD signal in ASD

Contrast: Oxtocin^(Eyes-Mouth) – Placebo^(Eyes-Mouth)

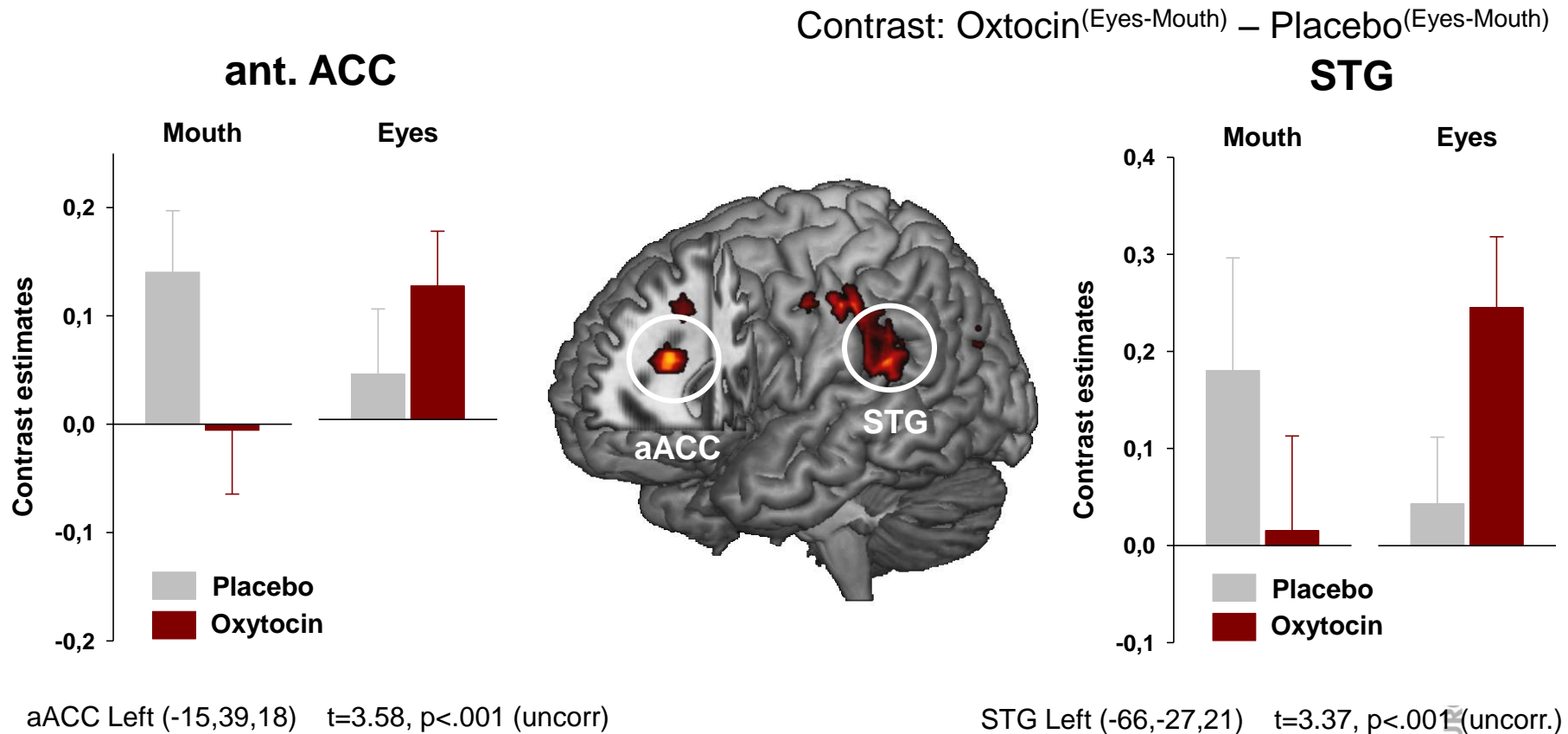
Region	Coordinates			k	Z	p(unc)
	L	x,y,z (mm)				
Cuneus/Precuneus	L	-12 -63 21		325	4.12	<0.001
Precuneus	R	15 -60 27		LM	3.51	<0.001
Insula/IFG	R	42 3 3		48	3.73	<0.001
SMG/STG	L	-60 -27 27		219	3.63	<0.001
Thalamus/Caudate	R	15 -3 6		49	3.53	<0.001
rACC	L	-15 39 18		30	3.47	<0.001
Cerebellum	R	9 -48 -24		89	3.38	<0.001
Cerebellum	L	-3 -51 -24		LM	3.01	0.001
Midbrain	R	9 -15 -9		22	3.29	0.001
SMA	L	-9 -6 63		16	3.19	0.001
Parahippocampal g.	R	21 -9 -30		15	3.16	0.001
Mid. occipital gyrus	L	-42 -72 24		29	3.01	0.001
Cerebellum	L	-21 -48 -18		15	2.96	0.002
Thalamus	L ^a	-14 -15 15		16	2.90	0.001
Paracentral lobe	L	-6 -24 54		15	2.88	0.003

p<.005 (uncorr.); k>10



Oxytocin and emotion recognition in ASD

Effects of oxytocin on BOLD signal in ASD

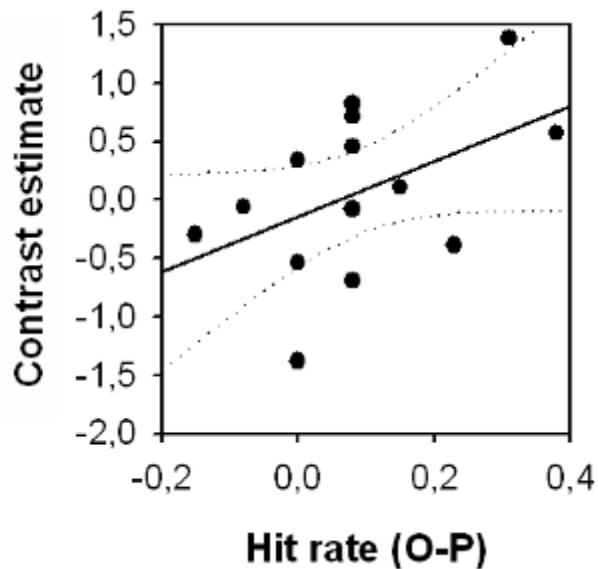


Results

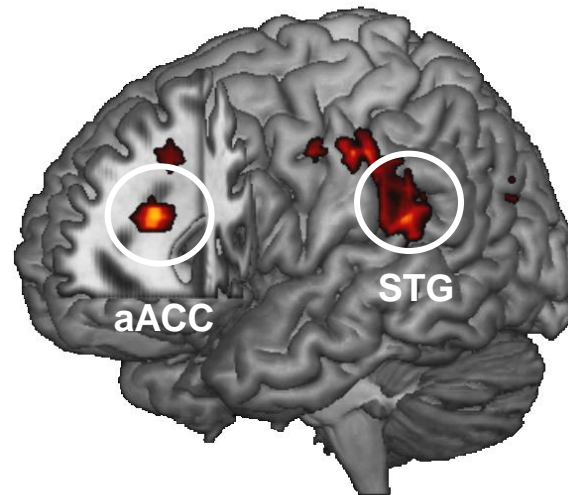
Effects of oxytocin on BOLD signal in ASD

Contrast: Oxtocin^(Eyes-Mouth) – Placebo^(Eyes-Mouth)

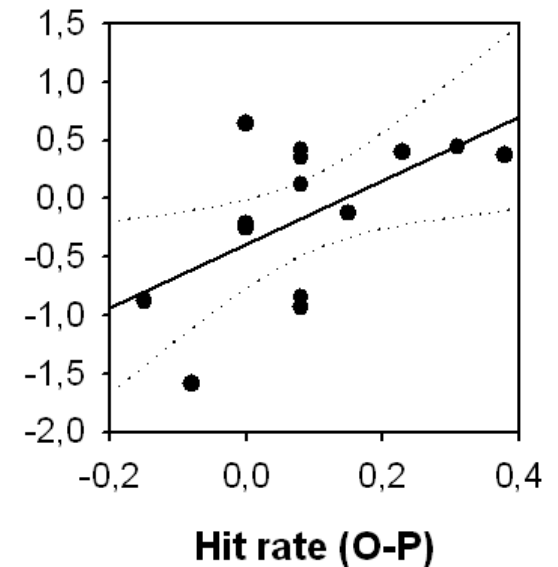
ant. ACC



$R^2=.22$; $p<.05$



STG



$R^2=.33$; $p<.05$

Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women

Aims and hypotheses

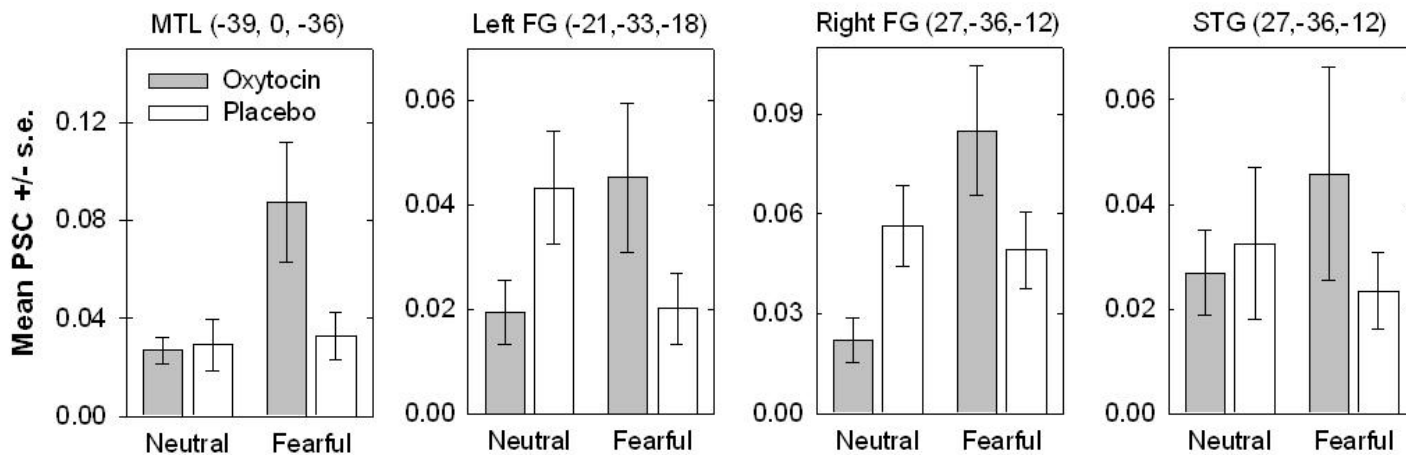
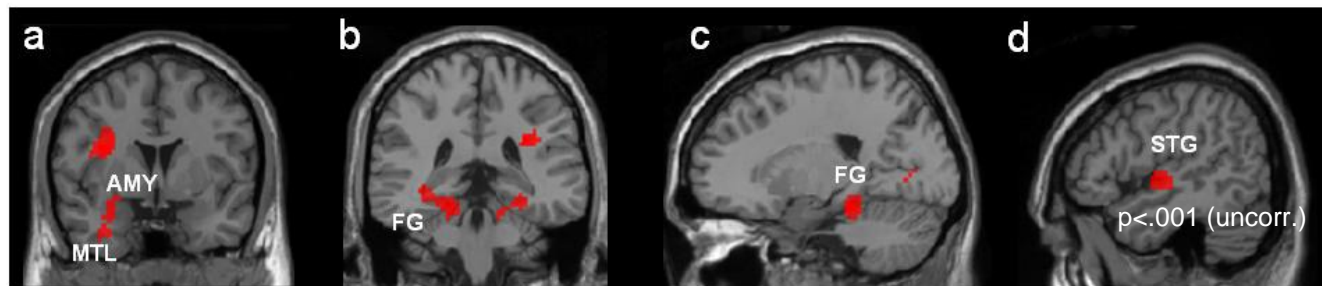
To explore the effects of oxytocin on neural basis of facial emotion processing in women

Regions of interest: Amygdala, Fusiform Gyrus, Superior temporal gyrus (STG), Inferior frontal gyrus

Emotional face processing in women

Oxytocin enhances MTL, Amygdala, STG and fusiform gyrus activity in response to fearful faces

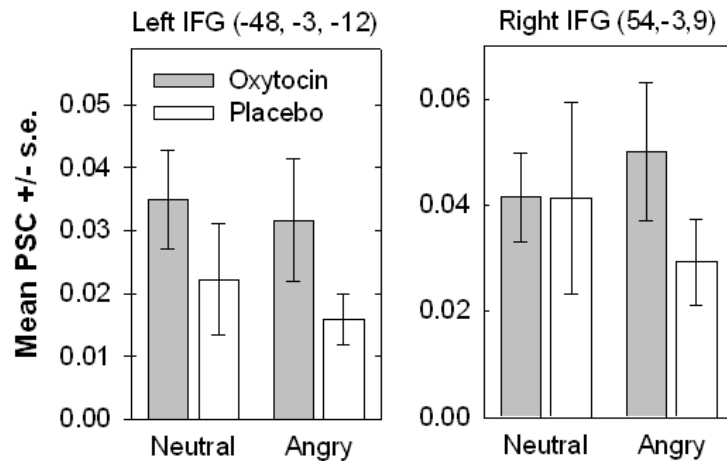
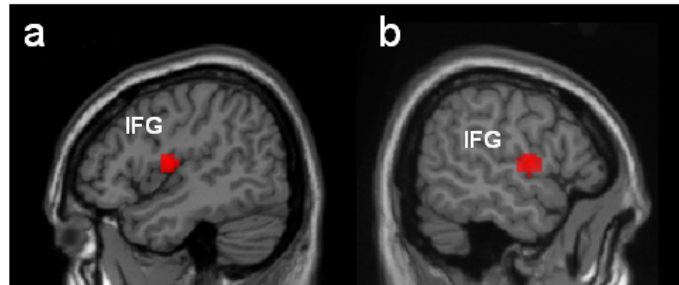
Contrast: Oxytocin^(Fear-Neutral) – Placebo^(Fear-Neutral)



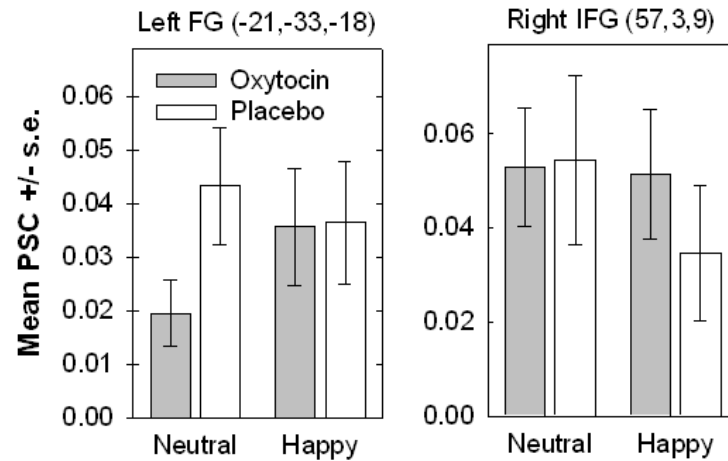
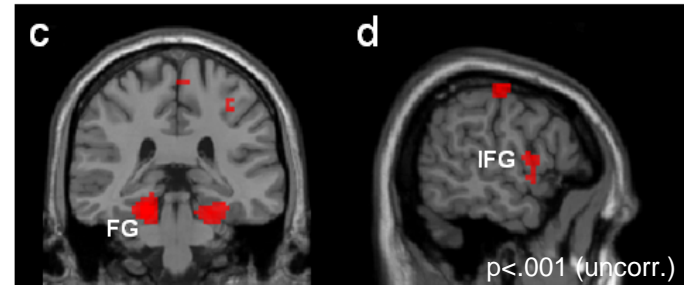
Emotion processing in women

Differential effects to angry and happy faces

Contrast: Oxtocin^(Angry-N) – Placebo^(Angry-N)

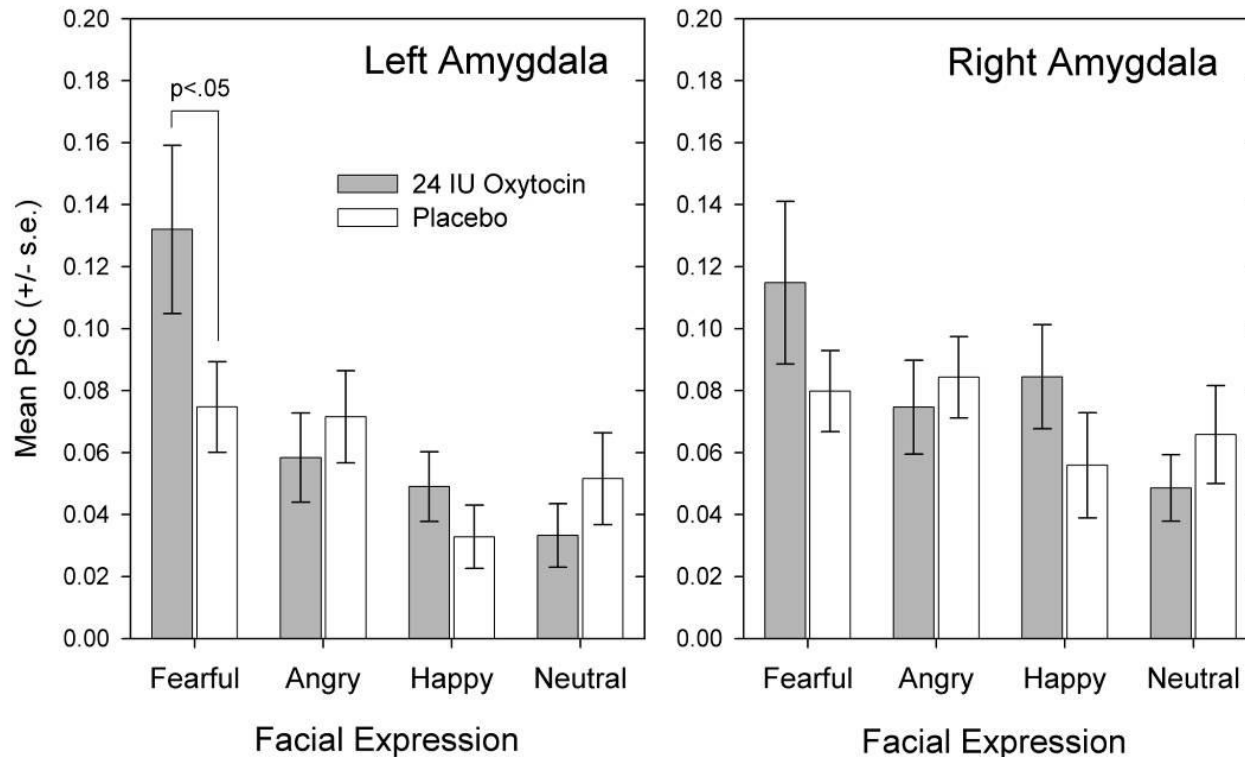


Contrast: Oxtocin^(Happy-N) – Placebo^(Happy-N)



Emotion processing in women

Oxytocin enhances amygdala reactivity to fearful faces in women



Sex differences in emotional reactivity and emotion regulation

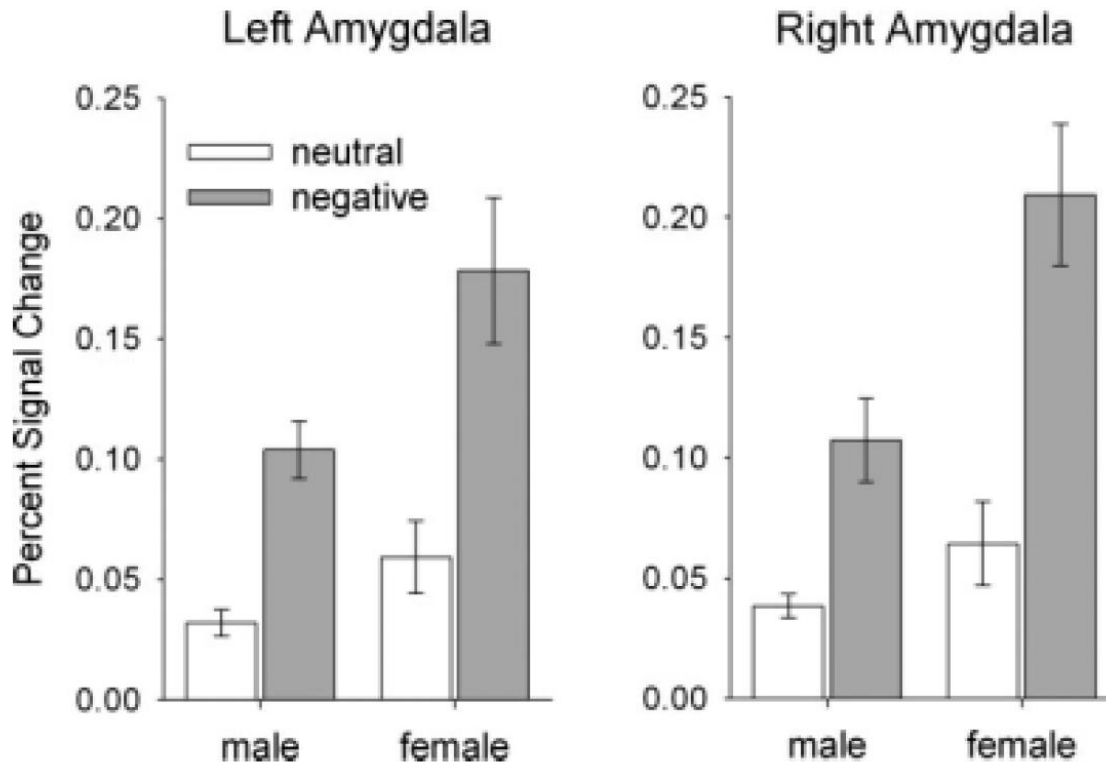
Aims and hypotheses

Sex differences might be due to differences in emotion regulation.

Women show enhanced emotional responding, show less efficient suppression of negative emotional reactions.

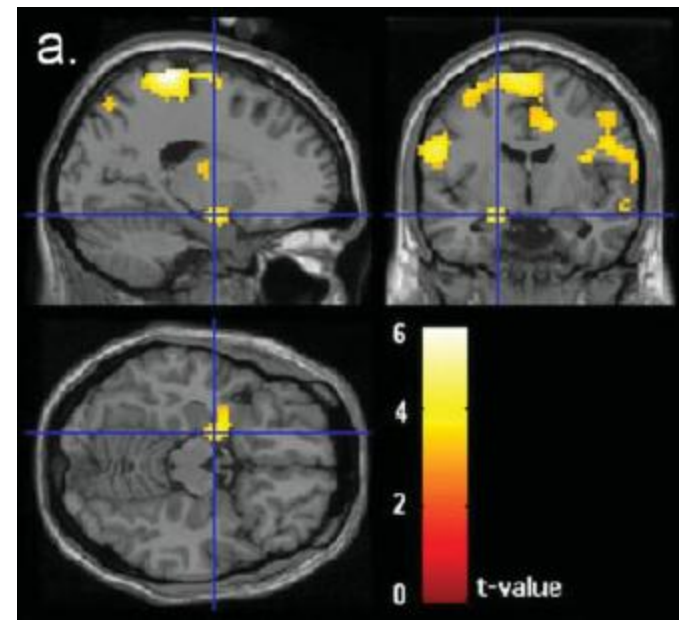
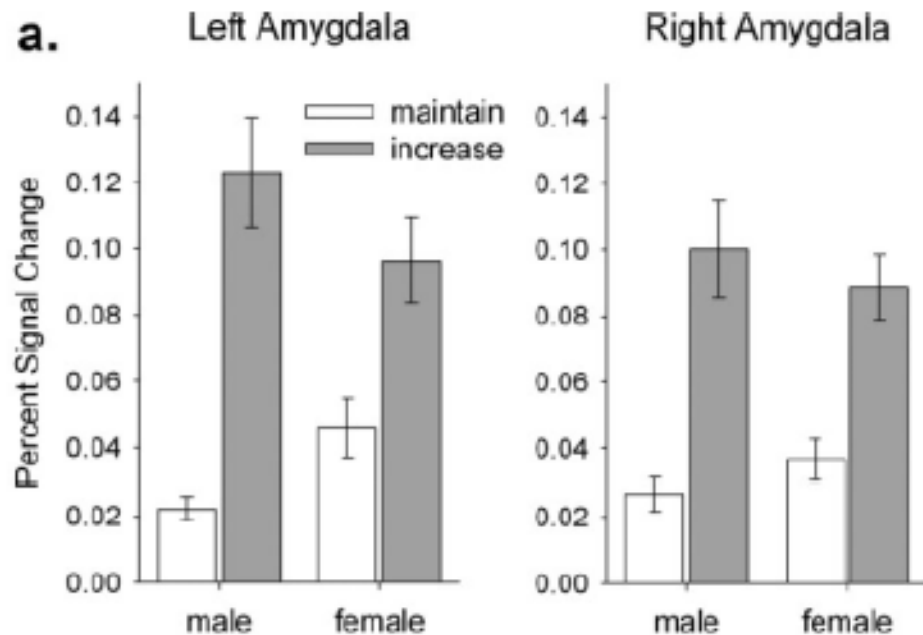
Sex differences in emotion regulation

Women shown enhanced initial activity of the amygdala in response to negative stimuli



Sex differences in emotion regulation

Men show enhanced amygdala activity while cognitively enhancing negative emotions



Emotion regulation in Borderline Personality Disorder

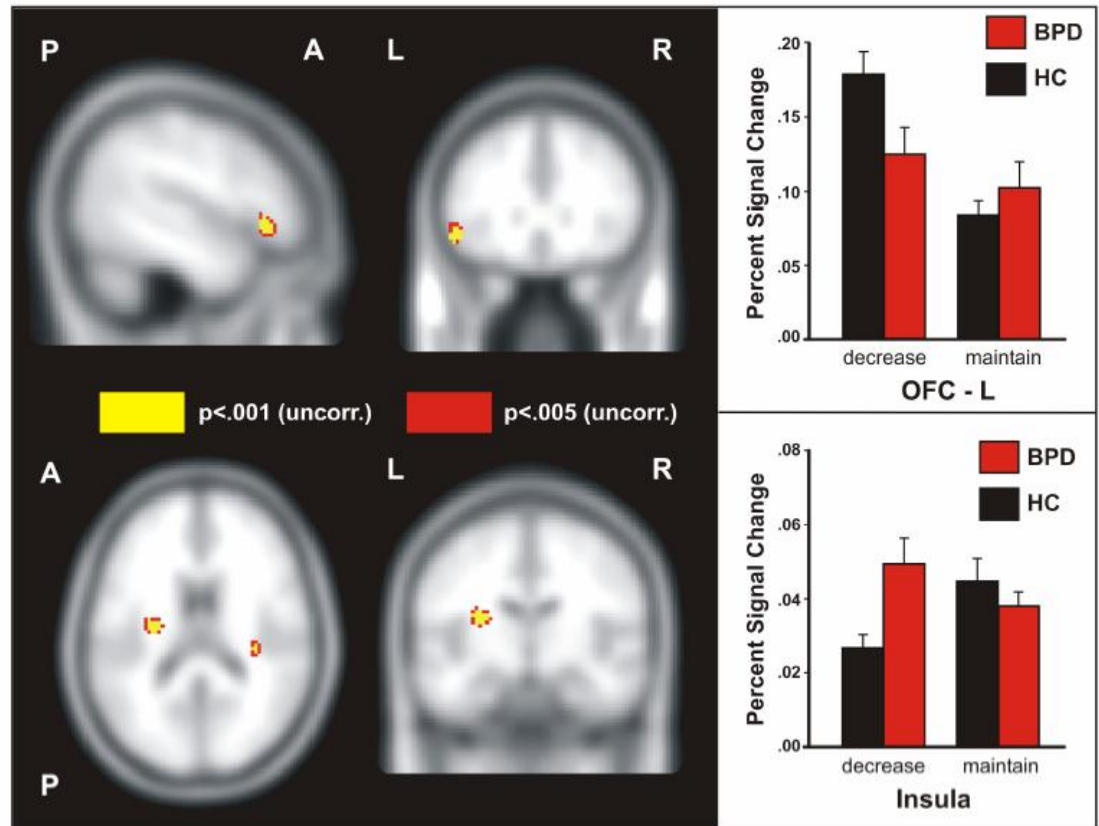
Aims and hypotheses

Emotional instability in BPD due to deficits in emotion regulation

BPD patients show functional differences in brain areas involved in voluntary, cognitive emotion regulation (reappraisal)

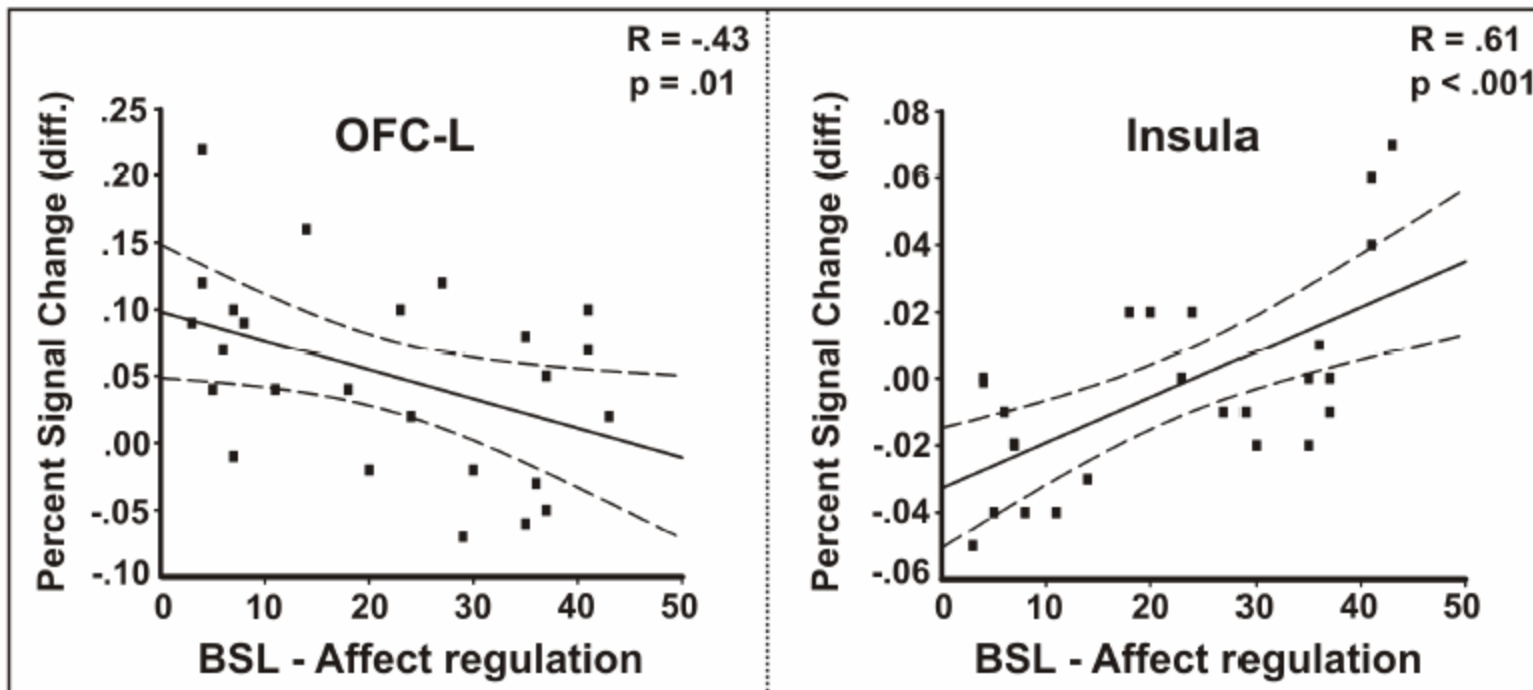
Emotion regulation in BPD

BPD patients show blunted activation in the OFC and enhanced activity in the insula during down-regulation of negative emotions



Emotion regulation in BPD

OFC and insula activity is associated with habitual affect regulation



Upcoming (fMRI) studies

Effects of intranasal oxytocin on visual attention to emotional faces

- dot-probe paradigm
- Eyetracking and fMRI

Effects of intranasal oxytocin on pre-atttional processing of facial emotions

- Subliminal face processing/ Backward-masking paradigm
- Signal-detection and fMRI



I WANT YOU