

Metaanalysen in der klinischen Hirnforschung

Funktionelle Bildgebung des Gehirns

Noch vor etwas über 20 Jahren wurden Erkenntnisse über die funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns vor allem durch Läsionsstudien oder intraoperative Stimulationen gewonnen. Die Einführung der funktionellen Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) erlaubte dann zum ersten Mal die Untersuchung von Gehirnfunktionen am lebenden Menschen. Diese Verfahren beruhen auf der Messung der durch neuronale Aktivität hervorgerufenen Änderungen des regionalen Blutflusses oder Glukoseverbrauchs (PET) bzw. die hierdurch bewirkte Änderung der lokalen Sauerstoffkonzentration. Dadurch, dass Messungen während der Durchführung motorischer oder kognitiver Aufgaben, sensorischer Stimulation oder emotionaler Verarbeitung mit denen in einer Ruheperiode verglichen werden, können die jeweils aktivierten Gehirnregionen identifiziert werden.

Die Methoden der funktionellen Bildgebung erlauben aber nicht nur die Untersuchung der funktionellen Organisation des gesunden menschlichen Gehirns. Über den Vergleich der Aktivität bei der Durchführung eines experimentellen Paradigmas zwischen Patienten und einer entsprechenden Kontrollgruppe können auch Einblicke in pathologische Aktivitätsmuster gewonnen werden. Somit sind Aussagen über regionale, kontextspezi-

fische Hypo- oder Hyperaktivierungen möglich. Das heißt, die funktionelle Bildgebung macht die neurobiologischen Substrate psychopathologischer Phänomene im Kontext des jeweiligen Experiments sichtbar.

Menge der funktionellen Bildgebungs-literatur

Durch die Möglichkeit, Gehirnaktivität nichtinvasiv in vivo zu messen, entwickelte sich die funktionelle Bildgebung zu einem wichtigen Werkzeug der neurowissenschaftlichen Forschung. In einer sehr konservativen Schätzung der verfügbaren (englischsprachigen) fMRT-Literatur folgerten Derrfuss und Mar, dass zwischen 1991 und 2008 mindestens 8000 Bildgebungsstudien veröffentlicht wurden [1]. Eine aktuelle Suche in der Literaturdatenbank Pubmed nach denselben strikten Kriterien ergab eine Gesamtanzahl von mindestens 11.000 fMRT- und PET-Studien. Dieses Ergebnis spiegelt nicht nur die rapide Zunahme an funktionellen Bildgebungsstudien wider, sondern zeigt auch, dass die Befundlage für viele kognitive, motorische oder affektive Funktionen so reichhaltig geworden ist, dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse höchst wünschenswert bzw. dringend nötig erscheint.

Der Fundus an publizierten funktionellen und strukturellen Bildgebungsstudien, welche Änderungen kortikaler Aktivität oder regionale Volumenunterschiede bei Patienten mit psychiatrischen

Erkrankungen untersuchten, ist ebenfalls sehr reichhaltig. So zeigte eine aktuelle Pubmed-Suche dass bisher mindestens 1100 Artikel alleine zu den neuronalen Korrelaten von Schizophrenie, Depression und Autismus veröffentlicht wurden.

➤ Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist dringend notwendig

Da durch technische Weiterentwicklungen und eine höhere Verfügbarkeit an Scannern die Durchführung von Bildgebungsstudien in den letzten Jahren wesentlich vereinfacht wurde, ist auch zukünftig mit einer deutlichen Zunahme an veröffentlichten Studien und damit verwertbarem Wissen zu rechnen.

Schwächen der funktionellen Bildgebung

Während die funktionelle Bildgebung also ein wichtiges Werkzeug der experimentellen und klinischen Neurowissenschaften geworden ist, so gibt es doch auch eine Reihe von methodenimmanenten Schwächen.

- Die Anzahl der in einer fMRT- oder PET-Studie eingeschlossenen Probanden oder Patienten liegt heute in der Regel bei ca. 15 bis 30 pro Gruppe. Während dies eine deutliche Steigerung zu den früheren Tagen der Bildgebung ist, in denen Fallzahlen von unter 10 die Norm waren, so wird ersichtlich wie klein diese Zahlen im

Vergleich zu anderen Feldern der Sozialwissenschaften oder der klinischen Forschung in anderen Bereichen der Medizin sind.

- Weiterhin ist es, im Gegensatz zur experimentellen Psychologie, durch den logistischen Aufwand und die Kosten, die mit einer Bildgebungsstudie verbunden sind, oft nicht ohne weiteres möglich, weitere Experimente zur Bestätigung und Absicherung der erhobenen Befunde durchzuführen.
- Sowohl PET als auch fMRT messen neuronale Aktivität nur indirekt. Die entsprechenden Messsignale können dabei von einer Vielzahl biologischer, technischer und methodischer Faktoren beeinflusst werden, wodurch die Reliabilität der Ergebnisse sinkt [2].
- Die im fMRT gemessenen Signale sind nicht absolut, sondern vor allem auf Unterschiede in der neuronalen Aktivität zwischen zwei Bedingungen sensitiv. Die Ergebnisse der meisten Bildgebungsstudien beziehen sich somit auf den Unterschied zwischen einer experimentellen Bedingung und der gewählten Kontrollbedingung. In der Regel wird aber versucht, auf Basis dieser speziellen, kontextabhängigen Befunde, Aussagen über allgemeine physiologische oder pathologische Mechanismen zu treffen. Dieses Vorgehen ist bereits wiederholt kritisch hinterfragt worden [3].

Möglichkeit der Rückschlüsse auf allgemeine Mechanismen

Die oben genannten Faktoren führen dazu, dass die Aussagekraft jeder einzelnen Studie sehr eingeschränkt ist und sich allgemeine Rückschlüsse über kognitive Phänomene oder Pathomechanismen kaum ziehen lassen. Wie erwähnt, existiert aber mittlerweile eine enorme Vielzahl an Bildgebungsstudien. Die Zusammenschau der Ergebnisse vieler individueller Bildgebungsstudien sollte somit in der Lage sein, die erwähnten Schwächen zu kompensieren und Einblicke in grundlegende Organisationsprinzipien des gesunden und erkrankten Gehirns zu liefern. Ein Weg hierfür sind qualitative Überblicksarbeiten, welche jedoch immer nur eine orientierende oder fokussierte Zusam-

Nervenarzt 2010 · 81:32–38 DOI 10.1007/s00115-009-2826-x
© Springer-Verlag 2010

S.B. Eickhoff · T. Nickl-Jockschat · F. Kurth

Metaanalysen in der klinischen Hirnforschung

Zusammenfassung

Die PET- und fMRT-Bildgebung hat zu einem immensen Zuwachs an Befunden über die Lokalisation motorischer, kognitiver und affektiver Prozesse im menschlichen Gehirn geführt. Es besteht jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen der großen Zahl verfügbarer Studien und der eingeschränkten Aussagekraft jedes einzelnen Experiments. Um diese Vielzahl an Befunden möglichst vollständig objektiv zu integrieren, bieten sich quantitative, koordinatenbasierte Metaanalysen an. Es existiert eine Reihe von verschiedenen Verfahren zu koordinatenbasierten

voxelweisen Metaanalysen, von denen sich jedoch die „activation likelihood estimation“ (ALE) weitgehend durchgesetzt hat. Der Beitrag beschreibt die Grundlagen, Methoden und statistische Auswertung der ALE-Metaanalysen sowie ihr Potenzial für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung und die klinische Hirnforschung.

Schlüsselwörter

Positronenemissionstomographie · Funktionelle Bildgebung · ALE-Metaanalyse · Methodik · Statistik

Meta-analyses in clinical brain research

Summary

Positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) have brought about an immense increase in findings on the localization of motor, cognitive, and affective processes in the human brain. However, considerable discrepancy still exists between the multitude of available studies and the limited validity of the individual experiments. Quantitative, coordinate-based meta-analyses are suited to objectively integrate these numerous findings as completely as possible. There are a number of different methods for coor-

dinate-based voxel-wise meta-analyses, but the technique of „activation likelihood estimation“ (ALE) has largely prevailed. This contribution describes the principles, methods, and statistical analysis of ALE meta-analyses and their potential for basic research in neuroscience and clinical brain research.

Keywords

Positron emission tomography · Functional imaging · ALE meta-analysis · Methodology · Statistics

Ablauf von ALE Meta-Analysen
 Beispiel: fMRT-Studien zu einfachen
 Fingerbewegungen

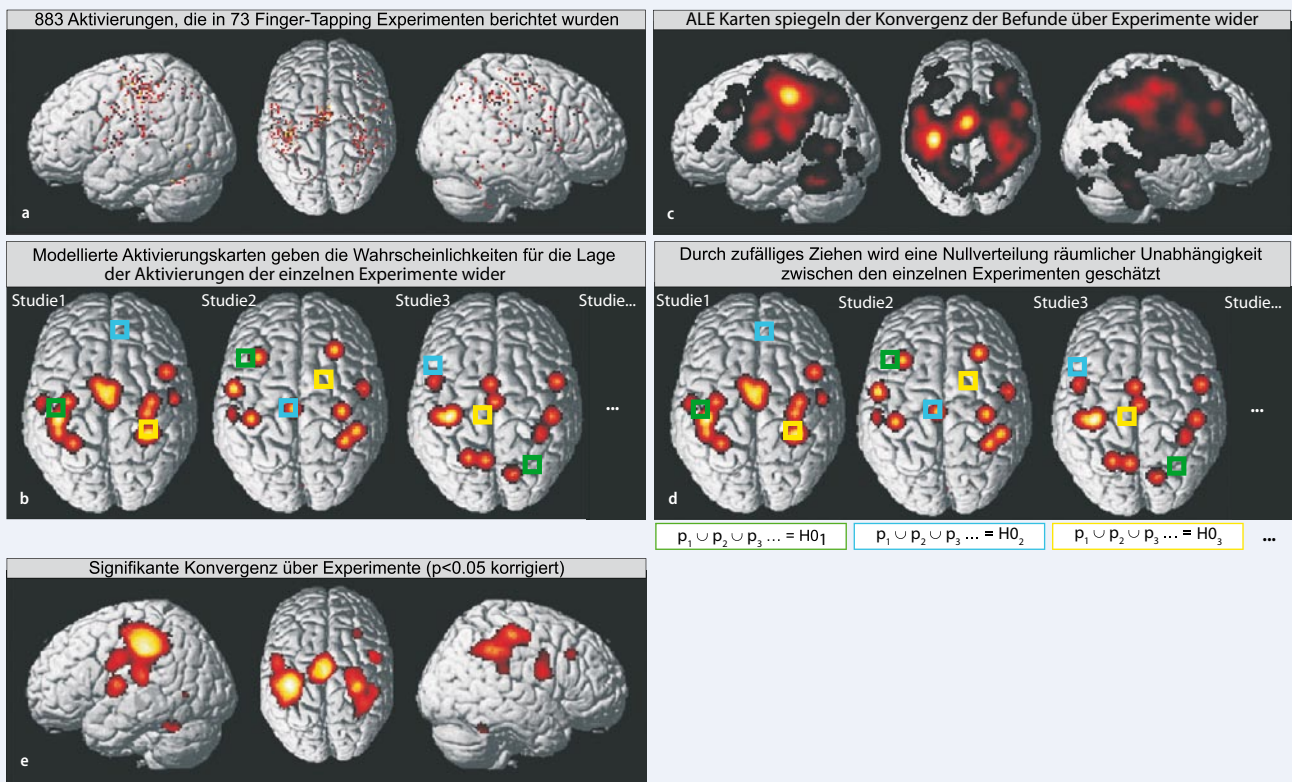


Abb. 1 **a** Aktivierungen aus 73 individuellen Studien zu einfachen Fingerbewegungen, welche in der ALE-Metaanalyse auf statistische Konvergenz getestet werden. **b** Für jede Studie wird eine modellierte Aktivierungskarte berechnet, welche die Ergebnisse unter Berücksichtigung der assoziierten räumlichen Unsicherheit widerspiegelt. **c** Die lokale Konvergenz aller Studien wird durch die „activation likelihood estimation“ (ALE, Vereinigungsmenge der modellierten Aktivierungskarten) beschrieben. **d** Zur Schätzung einer Nullverteilung werden wiederholt ALE-Werte aus zufällig, räumlich unabhängig voneinander gezogenen Bildpunkten berechnet. **e** Das Signifikanzniveau eines ALE-Wertes entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit dem man diesen oder einen höheren in der Nullverteilung findet. Das Bild zeigt die signifikante Konvergenz in unseren Beispieldaten nach Korrektur für multiple Vergleiche

menfassung liefern können. Quantitative Metaanalysen funktioneller Bildgebungsstudien hingegen erlauben es, die Gesamtheit aller berichteten Ergebnisse zu nutzen und statistisch testbare Aussagen über die Konvergenz zwischen Befunden zu treffen. Dies ermöglicht dann Schlussfolgerungen über die Lokalisation von Funktionen und Dysfunktionen basierend auf hunderten von Probanden oder Patienten und vielfältigen Variationen eines Paradigmas.

Eignung von Bildgebungsstudien für Metaanalysen

Dass sich funktionelle Bildgebungsstudien hervorragend zur quantitativen Zusammenfassung eignen, basiert auf zwei Faktoren. Zum einen hat sich hier von Anfang an die Verwendung standardisierter

Referenzräume etabliert. Diese sind notwendig, da die Auswertung funktioneller und anatomischer Bildgebungsdaten in der Regel nicht regionenweise, sondern für jeden Bildpunkt (Voxel) separat erfolgt [4]. Dieses Vorgehen setzt aber voraus, dass die Daten vor der Auswertung so aneinander ausgerichtet sind, dass ein bestimmter Voxel auch über Bilder bzw. Versuchsteilnehmer derselben Stelle im Gehirn entspricht. Da das Gehirn jedes Menschen aber jeweils eine etwas andere Form und Größe hat, müssen anatomisch identische Strukturen zunächst aufeinander zur Abbildung gebracht werden. Dies geschieht dadurch, dass die individuellen Gehirne in einen gemeinsamen Referenzraum angepasst werden. Die Tatsache, dass sich dieser Standard sehr früh etabliert hat [5] und über ein allgemein anerkanntes Koordinatensystem verfügt, ist

dabei von entscheidender Bedeutung, da quasi seit Beginn der funktionellen Bildgebung fast alle Befunde im selben 3-D-Referenzraum vorliegen.

Alle Referenzräume sind standardisiert

Hinzu kommt, dass die Ergebnisse sehr standardisiert veröffentlicht werden [6]. So wird in der Regel für jeden Kontrast, d.h., für jeden Vergleich zwischen zwei Bedingungen, eine Tabelle der Aktivierungen berichtet, in welcher für jede Region, die einen signifikanten Unterschied zeigt, die Lage des lokalen Maximums in den oben erwähnten standardisierten Koordinaten angegeben ist.

Formen von Metaanalysen funktioneller Bildgebungsdaten

Zur quantitativen Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung. Zunächst wäre hier die bildbasierte Auswertung zu nennen, welche auf den Rohdaten oder zumindest den vollständigen Aktivierungskarten jeder einzelnen Studie beruht [7]. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass sie die volle Information aller vorherigen Studien nutzt. Dadurch, dass hierbei der Zugriff auf sämtliche Originaldaten notwendig ist, lassen sich solche Untersuchungen jedoch in der Praxis selten realisieren. Darüber hinaus sind sie auch anfällig für Verzerrungen, da sie nicht auf einem möglichst vollständigen Literaturüberblick beruhen, sondern allein auf den Studien, für die die entsprechenden Daten vorhanden waren. Durchgesetzt haben sich deshalb koordinatenbasierte Metaanalysen, welche mit den bildbasierten Verfahren gut vergleichbare Ergebnisse liefern [8]. Diese beruhen nicht auf den vollständigen Originaldaten, sondern auf den publizierten Koordinaten der jeweils aktivierten Regionen und können somit auf Basis der gesamten zur Verfügung stehenden Literatur durchgeführt werden. Mit anderen Worten, koordinatenbasierte Metaanalysen erlauben es, quantitativ die Aussagen dutzender oder gar hunderter Experimente zusammenzufassen. Die Frage, die hierbei statistisch beantwortet wird lautet: *An welchen Stellen des Gehirns ist die Konvergenz über die eingeschlossenen Studien größer, als dies bei einem zufälligen Zusammenhang der Ergebnisse zu erwarten wäre?* [9, 10].

ALE-Metaanalysen

Grundlage und Ausgangsdaten

Es existiert heute eine Reihe verschiedener Verfahren zu koordinatenbasierten voxelweisen Metaanalysen [8, 10], von denen sich jedoch die „activation likelihood estimation“ (ALE) [11] weitgehend durchgesetzt hat und deshalb hier näher behandelt werden soll.

Jede Metaanalyse beginnt zunächst mit der Recherche der relevanten Literatur, d. h., möglichst aller zu dem gewähl-

ten Thema veröffentlichten Artikel. Hierbei sollte für eine bestmögliche Datengrundlage die Befragung von einschlägigen Literaturdatenbanken wie Pubmed oder PsychInfo durch das Durchsehen der in den relevanten Artikeln zitierten Referenzen ergänzt werden. Auch die Nutzung von Koordinatendatenbanken wie der BrainMap (<http://www.brainmap.org>) [12] spielt hier eine wichtige Rolle. Die in den jeweiligen Studien für den Zielvergleich (z. B. Betrachten von fröhlichen gegenüber neutralen Stimuli) berichteten Koordinaten werden dann in einer Tabelle gesammelt und stellen die Ausgangsdaten für die Metaanalyse dar (■ **Abb. 1a**).

Konzept und Methode

Die Grundidee der ALE-Metaanalyse ist, dass die berichteten Koordinaten nicht als absolute Lokalisationsangaben (ausdehnungslose Punkte), sondern als Zentren dreidimensionaler Wahrscheinlichkeitsverteilungen betrachtet werden. Das heißt, es wird angenommen, dass die „wirkliche“ Lage einer Aktivierung am wahrscheinlichsten dort zu suchen ist, wo das in der Literatur berichtete statistische Maximum lag, dass sie aber mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch in der Umgebung gelegen haben könnte [11, 13]. Dieses Verfahren trägt somit der räumlichen Ungenauigkeit funktioneller Bildgebungsdaten Rechnung. Die Wahrscheinlichkeiten für die „wahre“ Lage der Aktivierungen werden dabei durch Gauß-Verteilungsfunktionen modelliert, deren Schwerpunkt auf den von den Autoren berichteten Koordinaten liegt. Die Breite dieser Verteilungen basiert auf empirischen Schätzungen der Variabilität funktioneller Aktivierungen, welche sowohl biologische Varianz zwischen Personen als auch Ungenauigkeiten der Anpassungen in den Standardreferenzraum abbildet [13]. Diese räumliche Unsicherheit hängt dabei von der Anzahl der untersuchten Probanden ab. Dies bedeutet, je mehr Probanden oder Patienten in einer Studie untersucht wurden, desto höher wird die Aussagekraft der berichteten Lokalisationen in der Metaanalyse gewertet.

► ALE trägt der räumlichen Ungenauigkeit funktioneller Bildgebungsdaten Rechnung

Wenn alle Aktivierungen einer eingeschlossenen Studie auf diese Weise modelliert werden, erhält man eine modellierte Aktivierungskarte [13], welche widerspiegelt, mit welcher Wahrscheinlichkeit in dieser Studie Aktivierungen an welchen Stellen des Gehirns gefunden wurden (■ **Abb. 1b**). Die lokale Konvergenz der jeweiligen Ergebnisse über Studien wird dann durch Berechnung der „activation likelihood estimation“ (ALE) als Vereinigungsmenge aller studienspezifischen Aktivierungskarten berechnet. Die ALE gibt somit für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeit an, mit der das „wahre Zentrum“ mindestens einer der berichteten Aktivierungen genau an dieser Stelle lag (■ **Abb. 1c**). Mittels dieser Wahrscheinlichkeitskarte kann jedoch noch nicht überzufällige Konvergenz zwischen Studien von zufälligem Rauschen unterschieden werden. Um die Signifikanz der berechneten ALE-Werte zu testen, d. h. um festzustellen, welche Regionen eine signifikant größere Konvergenz von Befunden zeigen als dies durch Zufall zu erwarten wäre, werden Permutationstests verwendet.

Statistische Auswertung

Die Nullhypothese, gegen welche die errechneten ALE-Karten getestet werden, entspricht einem fehlenden räumlichen Zusammenhang zwischen den in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien [13]. Das heißt, die berechneten ALE-Werte werden mit einer Nullverteilung verglichen, die beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit man diese Werte sehen würde, wenn der räumliche Zusammenhang zwischen den modellierten Aktivierungskarten der einzelnen Studien arbiträr wäre. Zur Schätzung dieser Nullverteilung, wird aus der Aktivierungswahrscheinlichkeitskarte jedes eingeschlossenen Experiments zufällig und unabhängig voneinander ein Punkt gezogen und aus diesem ein ALE-Wert berechnet (■ **Abb. 1d**). Dieser wird gespeichert und die Prozedur so lange wiederholt, bis eine ausreichend genaue Schät-

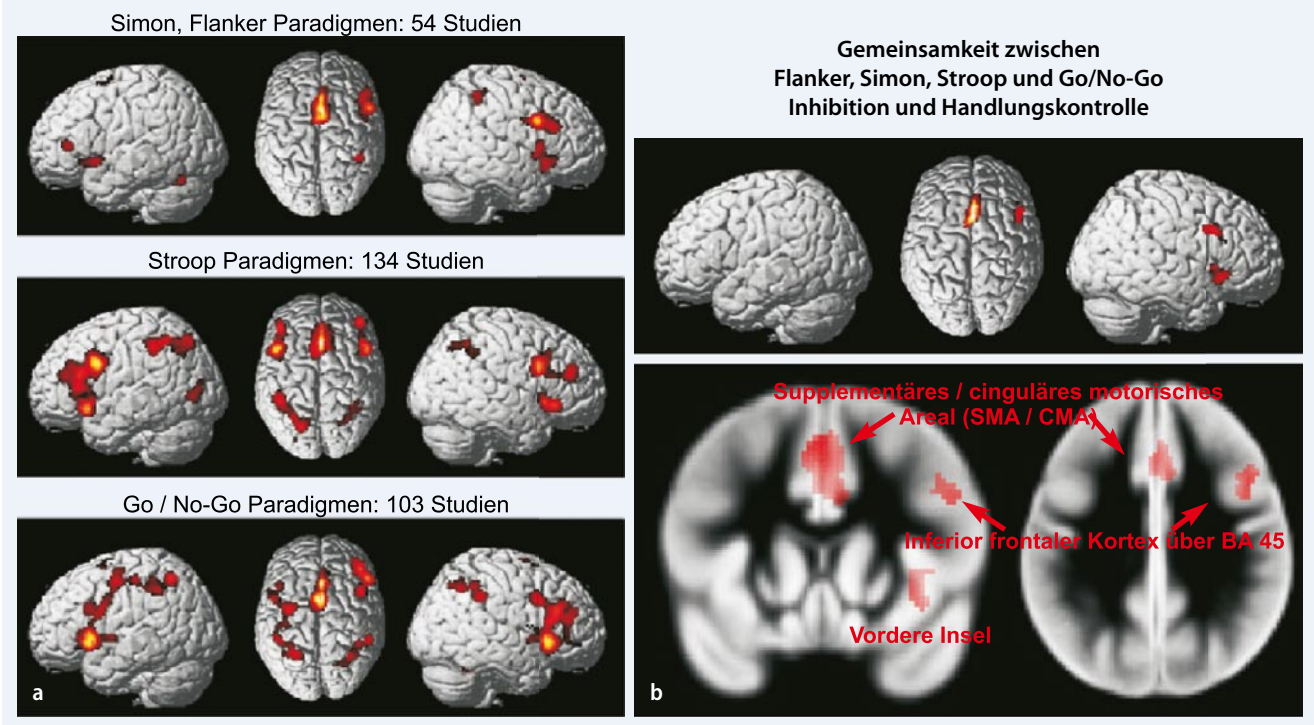


Abb. 2 **a** Metaanalysen zu den neuronalen Korrelaten verschiedener Inhibitions- und Interferenzparadigmen. Die hier gezeigten Ergebnisse liefern eine Zusammenfassung von ca. 300 individuellen Studien (dies verdeutlicht die große Anzahl an verfügbaren Bildgebungsdaten und die damit verbundene Schwierigkeit einer Zusammenfassung durch konventionelle Übersichtsarbeiten). **b** Metaanalysen erlauben nicht nur die Untersuchung einer Konvergenz zwischen Studien, sondern auch, wie hier demonstriert, den Vergleich zwischen verschiedenen Paradigmen. Somit können Aussagen zu Gemeinsamkeiten und Unterschieden der beteiligten Netzwerke getroffen werden

zung der Nullverteilung generiert wurde, gegen die die experimentellen ALE-Werte (also die Ergebnisse der durchgeführten Metaanalyse) auf statistische Signifikanz getestet werden. Das Signifikanzniveau eines ALE-Wertes entspricht hierbei der Wahrscheinlichkeit, mit der dieser (oder ein höherer) Wert in der Simulation des zufälligen räumlichen Zusammenhangs zwischen den einzelnen Studien beobachtet wurde. An die ALE-Karte kann dann, in der Regel mit Korrektur für multiple Vergleiche [14], ein Schwellenwert angelegt werden, sodass nur solche Regionen übrig bleiben, in denen eine überzufällige Konvergenz gefunden wurde (■ **Abb. 1e**).

Potenzial für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung

Durch die statistische Auswertung von berichteten Aktivierungen unter der Berücksichtigung räumlicher Unsicherheit wird eine Konvergenz zwischen den Befunden verschiedener Studien quantitativ erfasst. Ein wichtiger Anwendungsbe-

reich hierfür ist die Integration von Bildgebungsstudien zur Kartierung des Gehirns bei gesunden Probanden; dies ist dringend nötig, um die enorm gewachsene Anzahl an Befunden zusammenzubringen. Statistische Verfahren wie ALE bieten dabei entscheidende Vorteile gegenüber traditionellen Übersichtsarbeiten, welche die Vorbefunde nur beschreiben oder durch Auszählung subjektiv definierter Regionen charakterisieren können. Im Gegensatz dazu erlauben ALE-Metaanalysen die quantitative Lokalisation überzufälliger Konvergenz in einem dreidimensionalen Referenzraum [10]. Durch die Kombination von ALE-Daten mit zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten im selben Referenzraum [15, 16] eröffnet sich dann die Möglichkeit einer quantitativen Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen auf Basis wahrscheinlichkeitsbasierter Hirnatlanten [17].

— **Ein weiterer wichtiger Vorteil von Metaanalysen gegenüber Übersichtsartikeln ist ihre Objektivität.**

Durch den algorithmischen Ansatz werden alle Ergebnisse einer Studie gleich gewichtet. Dieses beobachterunabhängige Verfahren differenziert somit nicht zwischen den erwarteten, gut zu interpretierenden Befunden, welche oft in der Diskussion einen breiten Raum einnehmen, und den Nebenbefunden, welche oft nur kurz diskutiert werden [18]. Während eine Beeinflussung subjektiver Übersichtsarbeiten durch diese Verzerrung zumindest möglich erscheint, können quantitative Metaanalysen dazu beitragen, dass auch wenig beachtete aber konsistente Befunde stärker wahrgenommen werden.

Letztendlich erlaubt die Zusammenfassung von experimentellen Befunden Aussagen über die neuronalen Grundlagen psychologischer Prozesse, die besser zu verallgemeinern sind als die Ergebnisse einer einzelnen Studie. Dies ist dadurch begründet, dass die immanenten Schwä-

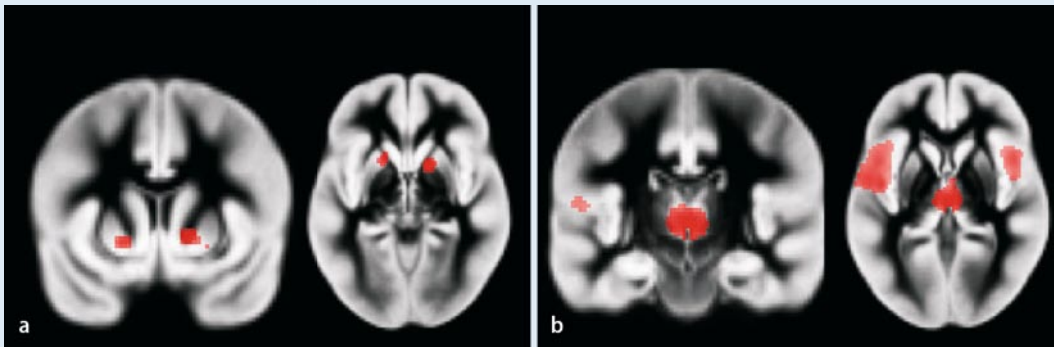


Abb. 3 ▲ **a** ALE-Metaanalyse über 9 fMRT-Studien zur veränderten Verarbeitung positiver Emotionen bei 212 depressiven Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Konvergenz von Befunden, welche eine verminderte Aktivierung des ventralen Striatums im Vergleich zu Kontrollen nahelegen. **b** ALE-Metaanalyse über 26 voxelbasierte morphometrische (VBM-)Studien mit 1314 schizophrenen Patienten. Reduzierte Volumina der grauen Substanz in Thalamus und dem frontalen Operkulum/der Insel lassen sich bei schizophrenen Patienten als konsistenter Befund nachweisen

chen einzelner Bildgebungsstudien deutlich weniger zum Tragen kommen, da die Ergebnisse von Metaanalysen auf hunderterten von Probanden, dutzenden von Variationen eines Paradigmas und der Mittelung über viele verschiedene Messungen beruhen [10, 17, 18].

Quantitative, koordinatenbasierte Verfahren wie ALE ermöglichen nicht nur eine objektive Zusammenschau der bisher verfügbaren Befunde, sondern lassen darüber hinaus auch Aussagen zu, welche selbst mit umfangreichen Einzelarbeiten kaum möglich wären. Dies betrifft insbesondere den Vergleich zwischen Paradigmen. So testen Stroop-, Flanker-, Simon- und Go/NoGo-Paradigmen verschiedene Aspekte inhibitorischer Handlungskontrolle. Sämtliche dieser Ansätze in einer großen Anzahl an Probanden zu testen, um die neuronalen Grundlagen von Inhibitionsprozessen allgemeingültig zu untersuchen, ist jedoch kaum möglich. Durch eine Metaanalyse von insgesamt knapp 300 Studien können die jeweiligen Netzwerke jedoch statistisch identifiziert werden (■ **Abb. 2a**). Schaut man sich dann die Überschneidungen zwischen diesen Ergebnissen an, so können drei Regionen dargestellt werden, für welche unabhängig vom gewählten Paradigma und dessen Implementierung eine Beteiligung an Inhibitionsprozessen nachgewiesen werden kann (■ **Abb. 2b**).

Potenzial für die klinische Hirnforschung

Das wahrscheinlich größte Potenzial für koordinatenbasierte Metaanalysen findet sich jedoch im Bereich klinischer Bildgebungsstudien, welche besonders anfällig für die oben erwähnten Schwächen sind. Dies begründet sich unter anderem durch die schwierigere Rekrutierungssituation, die klinischen Ein- und Ausschlusskriterien und den größeren Anteil an abgebrochenen Messungen durch Noncompliance. Hierdurch sind die Fallzahlen klinischer Bildgebungsstudien eher kleiner als diejenigen vergleichbarer Projekte aus der Grundlagenforschung. Führt man sich weiterhin die größere interindividuelle Varianz klinischer Populationen vor Augen, so wird ersichtlich, wie sehr allgemeingültige Schlüsse über regionale Dysfunktionen bei psychiatrischen Erkrankungen auf die Integration vieler einzelner Studien angewiesen sind. Metaanalysen klinischer Bildgebungsstudien konzentrieren sich dabei auf die in den jeweiligen Originalstudien berichteten Koordinaten für direkte Vergleiche zwischen Patienten und einer parallelisierten Kontrollgruppe [19, 20]. Das heißt, sie untersuchen die Konvergenz der Befunde bezüglich Hyper- oder Hypoaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Als Beispiel sei eine Metaanalyse zu veränderter Verarbeitung von positiven Emotionen bei depressiven Patienten dargestellt (■ **Abb. 3a**). Hier wurde durch Integration der Ergebnisse 9 individueller

Studien gezeigt, dass depressive Patienten beim Betrachten positiver Stimuli eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierte Aktivität in den Belohnungszentren des ventralen Striatums aufweisen.

Das größte Potenzial für ALE-Metaanalysen liegt im Bereich klinischer Bildgebungsstudien

Es sei angemerkt, dass sich die Anwendbarkeit von ALE als Verfahren für quantitative Metaanalysen nicht auf funktionelle Bildgebungsstudien beschränkt. Vielmehr können die entsprechenden Algorithmen auch zur Zusammenfassung der Befunde anatomischer Untersuchungen mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) angewandt werden [21, 22]. Diese Studien basieren ebenfalls auf einem Vergleich zwischen Patienten und entsprechenden gesunden Kontrollen, berichten jedoch keine Über- bzw. Unteraktivierungen, sondern Unterschiede im regionalen Volumen der grauen oder weißen Gehirnschubstanz. Da die Ergebnisse dieser Untersuchungen im selben Referenzraum vorliegen und als standardisierte Koordinaten berichtet werden, können sie analog zu funktionellen Daten auf Konvergenz getestet werden (■ **Abb. 3b**).

Zusammenfassung und Ausblick

Die PET- und fMRT-Bildgebung hat zu einem immensen Zuwachs an Befunden über die Lokalisation motorischer, kognitiver und affektiver Prozesse im mensch-

lichen Gehirn geführt. Es besteht jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen der großen Zahl verfügbarer Studien und der eingeschränkten Aussagekraft jedes einzelnen Experiments. Um diese Vielzahl an Befunden möglichst vollständig objektiv zu integrieren, bieten sich quantitative, koordinatenbasierte Metaanalysen an. Durch Metaanalysen klinischer Studien können darüber hinaus Befunde zu anatomischen und funktionellen Veränderungen bei psychiatrischen Patienten auf ihre Konsistenz ausgewertet werden. Dieser Ansatz bietet einen Weg, Patientenkollektive zu untersuchen, welcher weit über die Möglichkeiten eines einzelnen Zentrums hinausgehen, und erlaubt somit Aussagen über allgemeine Pathomechanismen. Die Anwendung, stete Überarbeitung und Erweiterung der heutigen Algorithmen zur koordinatenbasierten Metaanalyse und das Wachstum von entsprechenden Datenbanken sollte somit eine wichtige Perspektive zur weiteren Erforschung der neuronalen Korrelate psychiatrischer und neurologischer Krankheiten bieten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S.B. Eickhoff
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
 Medizinische Fakultät, RWTH Aachen
 Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
 seickhoff@ukaachen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Derrfuss J, Mar RA (2009) Lost in localization: the need for a universal coordinate database. *Neuroimage* 48:1–7
2. Zandbelt BB, Gladwin TE, Raemaekers M et al (2008) Within-subject variation in BOLD-fMRI signal changes across repeated measurements: quantification and implications for sample size. *Neuroimage* 42:196–206
3. Stark CE, Squire LR (2001) When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:12760–12766
4. Kiebel S, Holmes AP (2003) The General Linear Model. In: Frackowiak RS, Friston KJ, Frith CD et al (eds) *Human Brain Function*. Academic Press, pp 725–760
5. Evans AC, Marrett S, Neelin P et al (1992) Anatomical mapping of functional activation in stereotaxic coordinate space. *Neuroimage* 1:43–53
6. Poldrack RA, Fletcher PC, Henson RN et al (2008) Guidelines for reporting an fMRI study. *Neuroimage* 40:409–414

7. Schilbach L, Eickhoff SB, Rotarska-Jagiela A et al (2008) Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the „default system“ of the brain. *Conscious Cogn* 17:457–467
8. Salimi-Khorshidi G, Smith SM, Keltner JR et al (2009) Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. *Neuroimage* 45:810–823
9. Laird AR, Eickhoff SB, Kurth F et al (2009) ALE meta-analysis workflows via the brainmap database: progress towards a probabilistic functional brain atlas. *Front Neuroinformatics* 3:23
10. Wager TD, Lindquist M, Kaplan L (2007) Meta-analysis of functional neuroimaging data: Current and future directions. *Soc Cogn Affectiv Neurosci* 2:150–158
11. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA (2002) Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 16:765–780
12. Fox PT, Lancaster JL (2002) Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. *Nat Rev Neurosci* 3:319–321
13. Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C et al (2009) Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp* (in press)
14. Laird AR, Fox PM, Price CJ et al (2005) ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 25:155–164
15. Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2002) Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta J, Toga A (eds) *Brain Mapping, the methods*. Elsevier, pp 573–602
16. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H et al (2005) A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25:1325–1335
17. Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K (2006) The human parietal operculum. ii. stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex* 16:268–279
18. Laird AR, Eickhoff SB, Li K et al (2009) Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *J Neurosci* 29:14496–14505
19. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al (2005) Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25:60–69
20. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ (2008) A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 29:683–695
21. Ellison-Wright I, Bullmore E (2009) Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 108:3–10
22. Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY (2009) Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull* (in press)

Hamburger Preis Persönlichkeitsstörungen 2010

Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert und wird für Originalarbeiten vergeben, die einen klinischen Bezug aufweisen sollten. Folgende Richtlinien sind bei der Einreichung zu beachten:

- Die Arbeiten sollen noch nicht oder nicht vor 2009 veröffentlicht worden sein
- eingereicht werden können nicht mehr als drei Arbeiten (Sonderdrucke oder Manuskripte) von jeweils nicht über 8.000 Worten aus der klinischen Forschung zu Persönlichkeitsstörungen
- der Einreicher muss Erst- oder Seniorautor sein, die Zustimmung aller Co-Autoren zur Einreichung ist vorzulegen
- bei Gruppeneinreichungen soll ein Gruppenvertreter benannt werden
- die Arbeit soll im deutschen Sprachraum entstanden sein.

Das Preisgeld soll für weitere klinische Forschung verwendet werden. Die Entscheidung über die Vergabe des Preises erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges durch eine Jury, die sich aus Mitgliedern der GePs und fachkundigen Mitarbeitern der Asklepios Kliniken Hamburg GmbH zusammensetzt. Preisanwärter können auch von dritten Personen vorgeschlagen werden. Die Arbeiten bzw. Vorschläge sind in fünf Exemplaren mit einem kurzen CV inkl. bisheriger klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit im Bereich der Persönlichkeitsstörungen beim Präsidenten der Gesellschaft zur Erforschung und Therapie von Persönlichkeitsstörungen (GePs) e.V., Dr. Birger Dulz, Asklepios Klinikum Nord, Langenhorner Chaussee 560, 22419 Hamburg, bis spätestens zum 30.04.2010 einzureichen. Die Preisverleihung erfolgt beim 7. Hamburger Symposium Persönlichkeitsstörungen am 03./04.09.2010.

Quelle: www.geps.info