

**InterLibrary Loan  
Article Delivery Service**  
<http://www.library.uthscsa.edu/illiad>  
ariel-ill@uthscsa.edu

**Briscoe Library**  
7703 Floyd Curl Drive  
San Antonio, TX 78229  
(210) 567-2460  
(210) 567-2463 (fax)

## Desktop Delivery Cover Sheet

If you receive a copy that is missing pages, smudged, or unreadable, please contact the UT HSC Libraries at (210) 567-2460 so we may obtain a clean copy for you as quickly as possible.

### Notice: Warning concerning copyright restrictions

The copyright law of the United States [Title 17, United States Code] governs the making of photocopies or other reproductions of copyrighted materials.

Under certain conditions specified in the law, libraries and archives are authorized to furnish a photocopy or other reproduction. One of these specified conditions is that the reproduction is not to be used for any purpose other than private study, scholarship, or research. If a user makes a request for, or later uses, a photocopy or reproduction for purposes in excess of "fair use," that use may be liable for copyright infringement.

This institution reserves the right to refuse to accept a copying order if, in its judgment, fulfillment of the order would involve violation of copyright law.

*This notice is posted in compliance with  
Title 37 C.F.R., Chapter II, Part 201.14*



**Libraries**  
**UT Health Science Center**

# Statistische Meta-Analysen in den bildgebenden Neurowissenschaften

## Statistical Meta-Analyses in Imaging Neuroscience

### Autoren

S. B. Eickhoff<sup>1,2</sup>, D. Bzdok<sup>1,2</sup>

### Institute

<sup>1</sup>Arbeitsgruppe Kognitive Neurowissenschaften, Institut für klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

<sup>2</sup>Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1), Forschungszentrum Jülich

### Schlüsselwörter

- funktionelle Magnetresonanztomografie
- quantitative Metaanalyse
- Data-mining
- Pathophysiologie

### Key words

- functional magnetic resonance tomography
- quantitative meta-analysis
- data-mining
- pathophysiology

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1351295>  
 Klin Neurophysiol 2013; 44: 199–203  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 1434-0275

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff**

Institut für klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie  
 Leiter der Arbeitsgruppe Kognitive Neurowissenschaften  
 Heinrich-Heine Universität  
 Düsseldorf  
 Universitätsstraße 1  
 40225 Düsseldorf  
 Simon.Eickhoff@uni-duesseldorf.de

### Zusammenfassung

Die immens zunehmende PET- und fMRT-Bildgebungsforschung hat den Wissenszuwachs über motorische, kognitive und affektive Prozesse im menschlichen Gehirn in den letzten Jahren beflügelt. Es besteht jedoch eine augenfällige Diskrepanz zwischen der großen Zahl verfügbarer Studien und der eingeschränkten Aussagekraft jedes einzelnen Experiments. Um diese Vielzahl an Befunden möglichst vollständig in ihrer Gesamtheit nutzbar zu machen, bieten sich quantitative, koordinaten-basierte Meta-Analysen besonders an. Der Ansatz bietet die Möglichkeit, große Kollektivstärken von Gesunden und Patienten in einer einzigen Analyse zu untersuchen. Dies geht oft über die Möglichkeiten eines einzelnen Forschungsstandortes hinaus und stellt einen beträchtlichen Fortschritt zu den ansonsten teilweise eher subjektiven Rückschlüssen über die Relevanz einzelner beobachteten Veränderungen dar. Letztendlich sollte die modellbasierte Untersuchung durch explizites Hypothesentesten auf der Grundlage quantitativer Meta-Analysen einen wichtigen Fortschritt zur Untersuchung neurotypischer und klinischer Populationen bieten. Dies rückt die Anwendung und Erweiterung der heutigen neuroinformatischen Ansätze zu quantitativen, datengetriebenen Meta-Analysen zur weiteren mechanistischen Aufklärung des menschlichen Gehirns in Gesundheit und Krankheit in den Vordergrund.

### Einführung zu bildgebenden Neurowissenschaften

#### ▼ Funktionelle Bildgebung des menschlichen Gehirns

Über einen sehr langen Zeitraum basierte unser Wissen über die funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns vor allem auf Läsionsstu-

### Abstract

The great increase in PET and fMRI imaging research has provided a large amount of data about the localization of motor, cognitive and affective processes in the human brain. However, there is an obvious discrepancy between the large number of studies available and the limited amount of knowledge that can be gained from each individual experiment. Quantitative coordinate-based meta-analyses have thus emerged as a principled way to integrate this large amount of findings. These approaches, in particular activation likelihood estimation (ALE) offer the opportunity to investigate convergent effects in large samples of healthy subjects and patients that could not be assessed in any individual study. It thus offers substantial advantages over the otherwise more subjective inferences about the relevance of individually observed effects. Ultimately, model-based analyses testing explicit hypotheses using quantitative meta-analysis approaches should offer an important step forward in the investigation of the physiological and pathological localization within the human brain. The development and application of neuroinformatics approaches to quantitative, data-driven meta-analysis may thus become an important aspect in the future strive to understand the healthy and diseased brain.

dien, die Traumata oder Ischämien untersuchten. Die spätere Einführung der funktionellen Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) erlaubte erstmals die nicht-invasive Untersuchung des menschlichen Gehirns im Funktionszustand. Beide Verfahren messen prinzipiell die Gehirnaktivität, tun dies jedoch mittelbar

basierend auf Änderungen des regionalen Glukoseverbrauches (PET) oder Blutflusses (fMRT). Um jene Regionen zu identifizieren, die während einer Aufgabe, wie zum Beispiel sensorischer, motorischer oder affektiver Verarbeitung, aktiv sind, werden Messungen während der Durchführung dieser speziellen Aufgaben mit gemessenen Ruheperioden verglichen. Die funktionelle Bildgebung erlaubt so nicht nur die Untersuchung der Organisation des arbeitenden, menschlichen Gehirns. Sondern diese Methoden erlauben auch den Vergleich der Aktivität zwischen Patienten und einer Kontrollgruppe bei Durchführung einer bestimmten experimentellen Aufgabe, was Aussagen über pathophysiologische Aktivitätsmuster erlaubt. Mit funktionellen Bildgebungsmethoden ist es also möglich, regionale Aktivierungsänderungen zu identifizieren, die mit psycho(patho)logischen Phänomenen im engen Zusammenhang stehen.

Die kürzlich zunehmende Verbreitung von Bildgebungs-Scannern, Verbesserung der zugrundeliegenden Software-Pakete und vereinfachende Vereinheitlichung der Auswertungsprozedere hat zu einer rasanten Zunahme derartige wissenschaftlicher Experimente geführt. So listet beispielsweise die Literaturliteraturdatenbank *Pubmed* heute mehr als 12000 funktionelle PET/fMRT Bildgebungsstudien [1]. Ein nicht geringer Teil dieses Fundus an Bildgebungspublikationen widmet sich der Untersuchung von pathophysiologischen Hirnaktivierungsmustern in klinischen Populationen.

Diese Umstände zogen einen immensen Wissenszuwachs über die neurobiologische Lokalisation und Realisierung von komplexen psychologischen Prozessen mit sich. Es ist jedoch anzumerken, dass gerade die mechanistische Aufklärung der Pathophysiologie von Erkrankungen momentan noch weit von einer neurobiologischen Erklärung entfernt ist. Dies ist sicher zu nicht unbeträchtlichem Ausmaß der Komplexität des menschlichen Gehirns und seiner Störungen anzurechnen. Die Erschließung neuer Konzepte innerhalb der funktionellen Hirnforschung durch methodische Innovation birgt daher besonderes Potenzial.

### Vorteile funktioneller Bildgebung

Funktionelle PET und fMRT-Studien bieten eine ganze Reihe an Stärken, welche mittels anderer verbreiteter Verfahren, wie klassischer neuropsychologischer Testung, Läsionsstudien, Stimulationsverfahren oder elektrophysiologischer Messungen, nicht in gleichem Maße möglich sind:

- ▶ Funktionelle Bildgebungsverfahren ermöglichen die recht genaue Lokalisation neuronaler Prozesse im lebenden menschlichen Gehirn mittels Messung der Veränderung des lokalen Blutflusses. Somit erlauben diese Verfahren Einblicke in die dynamische, aufgabenspezifische Rekrutierung von einzelnen Gehirnregionen während der Durchführung einer genau definierten experimentellen Aufgabe mit einer räumlichen Auflösung im Millimeterbereich.
- ▶ fMRT, aber nicht PET, stellt ein vollkommen nicht-invasives Verfahren dar. Deswegen wird insbesondere die fMRT-Technik nicht nur routinemäßig sondern auch wiederholt bei identischen Probanden oder Patienten verwendet.
- ▶ Da die gemessenen metabolischen bzw. hämodynamischen Signale robuster sind als Messungen der elektrischen oder magnetischen Gehirnaktivität reichen oft wenige Wiederholungen der experimentellen Bedingungen. Diese Tatsache verkürzt die Messzeit und reduziert Ermüdungs- /Gewöhnungseffekte.

### Nachteile funktioneller Bildgebung

Diese vielen wünschenswerten Seiten der Anwendung funktioneller Bildgebung werden durch eine Reihe von methodenspezifischen Einschränkungen flankiert:

- ▶ Zunächst einmal liegt die Anzahl der in PET/fMRT Studien eingeschlossenen Probanden oder Patienten heute oftmals im Bereich von 10–30 Teilnehmern. Obwohl dies bereits eine deutliche Steigerung im Vergleich zu den Anfängen der Bildgebungsforschung darstellt, sind diese Stichprobengrößen im Vergleich zu anderen Feldern der Kognitions- und Sozialwissenschaften oder der klinischen (medizinischen) Forschung auffallend klein.
- ▶ Im Gegensatz zu anderen empirisch-wissenschaftlichen Disziplinen, ist es durch den beträchtlichen logistischen Aufwand und die verbundenen Kosten selten möglich, weitere Experimente zur Bestätigung und Absicherung der Befunde durchzuführen. Dies führt häufig zur Veröffentlichung isolierter Befunde.
- ▶ Die im fMRT gemessenen Signale sind außerdem intrinsisch relative und nicht absolut gültig. Das heißt die Ergebnisse der meisten Bildgebungsstudien beziehen sich auf den Unterschied zwischen einer experimentellen Bedingung und der gewählten Kontrollbedingung.
- ▶ Sowohl PET als auch fMRT messen neuronale Aktivität nur indirekt über die hierdurch hervorgerufenen lokalen metabolischen bzw. hämodynamischen Veränderungen.

### Statistisch robuste Zusammenfassung mittels Meta-Analysen

#### ▼ Nötige Bedingungen für koordinaten-basierte Meta-Analysen

Durch eine Reihe an Einschränkungen (siehe oben) ist die Aussagekraft jeder einzelnen funktionellen Bildgebungsstudie relativ limitiert. Die enorme Vielzahl an bereits publizierten, verfügbaren Studien bietet jedoch einen herausragenden Vorteil. Die Zusammenschau der Ergebnisse vieler individueller Studien sollte nämlich in der Lage sein, die erwähnten Schwächen zu überwinden und standfestere Einblicke in grundlegende Organisationsprinzipien des gesunden und erkrankten Gehirns zu liefern. Ein seit Langem etablierter Ansatz hierfür sind *qualitative* Überblicksarbeiten. Diese Art von „Reviews“ können aber nur eine orientierende, unvermeidlich subjektiv gefärbte und inhaltlich fokussierte Zusammenfassung gewährleisten.

Der Ansatz der *quantitativen* Meta-Analysen funktioneller Bildgebungsstudien hingegen erlaubt es, die Gesamtheit aller berichteten Ergebnisse zu nutzen und, vor allem, statistisch fundierte Aussagen über die Konvergenz zwischen Befunden zu treffen. Eine solche modellbasierte Integration vieler Bildgebungsstudien ermöglicht dann Schlussfolgerungen über die Lokalisation von Funktionen und Dysfunktionen zu ziehen, die eine großen Masse an Probanden oder Patienten sowie vielfältigen Variationen eines Paradigmas zugrunde liegen. Durch 2 Eigenschaften eignen sich funktionelle Bildgebungsstudien sogar besonders zur quantitativen Zusammenfassung:

- ▶ Einerseits wurden in der funktionellen Bildgebung von Anfang an standardisierte Referenzräume genutzt, um die Ergebnisse einzelner Studien zu berichten [2]. Dies ist deshalb notwendig, da die Auswertung funktioneller und anatomischer Bildgebungsdaten in der Regel nicht regionenweise, sondern für jeden Bildpunkt (Voxel) separat, erfolgt. Dieses

Vorgehen setzt voraus, dass die Daten vor der Auswertung so aneinander ausgerichtet sind, dass ein bestimmter Voxel über alle Bilder bzw. Versuchsteilnehmer hinweg derselben Stelle im Gehirn entspricht.

- ▶ Andererseits werden die Ergebnisse von funktionellen Bildgebungsstudien ziemlich standardisiert veröffentlicht. So ist es Usus, für jeden Kontrast, d. h., für jeden Vergleich zwischen 2 Bedingungen, eine Tabelle der Aktivierungen zu berichten, in welcher für jede Region mit einem signifikanten Unterschied die Lage der lokalen Maxima standardisiert angegeben ist.

### Ansätze der quantitativen Meta-Analysen

Zur quantitativen Zusammenfassung individueller funktioneller Bildgebungsstudien stehen eine Reihe von Verfahren zur Verfügung [1]. Zunächst wäre hier die bildbasierte Auswertung zu nennen, welche auf den Rohdaten bzw. zumindest den vollständigen Aktivierungskarten jeder einzelnen Studie beruht und somit die volle Information aller Studien nutzt. Die uneingeschränkte Verfügbarkeit der Gesamtheit an Bildgebungsdaten diverser Studien ist in der Praxis aber in den seltensten Fällen möglich oder logistisch vernünftig. Darüber hinaus sind sie auch anfällig für Verzerrungen. Der Grund liegt darin, dass sie nur auf verfügbaren anstatt allen Teilen der Literatur beruhen, also nur auf den Studien, für welche entsprechenden Daten zugänglich waren. In den letzten Jahren haben sich deshalb koordinatenbasierte Meta-Analysen durchgesetzt. Diese beruhen auf der modellbasierten Integration der Befunde beruhend auf den publizierten Koordinaten der jeweils aktivierten Regionen und können somit auf Basis der gesamten zur Verfügung stehenden Literatur durchgeführt werden. Dabei wird folgende statistische Frage beantwortet: „An welchen Stellen des Gehirns ist die Konvergenz über die eingeschlossenen Studien größer, als dies bei einem zufälligen Zusammenhang der Ergebnisse zu erwarten wäre?“

Für eine solche Zusammenfassung mittels quantitativer, koordinaten-basierter Meta-Analysen existieren mehrere Ansätze. Nichtsdestoweniger hat sich der „Activation Likelihood Estimation“ (ALE) Algorithmus mittlerweile weitgehend durchgesetzt [3]. Wie jede Meta-Analyse beginnt eine Zusammenfassung funktioneller Befunde mittels ALE mit der Recherche der relevanten Literatur. Hierbei sollte für eine bestmögliche Datengrundlage die Befragung von Literaturdatenbanken wie Pubmed oder PsychInfo durch das Durchsehen der in den relevanten Artikeln zitierten Referenzen ergänzt werden. Die in den jeweiligen Studien für den Zielvergleich (z. B. Aktivität beim Betrachten emotionaler Bilder gegenüber Ruhe oder Reduktion emotionaler Aktivität bei Schizophrenen gegenüber Kontrollen) berichteten Koordinaten werden dann in einer Tabelle gesammelt und stellen die Ausgangsdaten für die Meta-Analyse dar. Beispielhaft ist dies in **Abb. 1a** dargestellt, welche die in insgesamt 2007 individuellen Experimenten berichteten zerebralen Aktivierungen bei funktionellen Bildgebungsstudien während der Durchführung von Aufgaben zu Emotionsverarbeitung bei gesunden Probanden illustriert. Es fällt auf, dass diese Aktivierungen anscheinend nicht zufällig über das Gehirn verteilt sind, sondern sich in bestimmten Bereichen häufen. Somit beantwortet es die Frage, welche dieser zu beobachtenden Konvergenzen deutlicher ist, als per Zufall zu erwarten wäre.

### „Activation Likelihood Estimation“ als Variante für Meta-Analysen

Die Grundidee hinter ALE ist, dass die berichteten Koordinaten nicht als absolute Lokalisationsangaben (ausdehnungslose

Punkte), sondern als Zentren 3-dimensionaler Wahrscheinlichkeitsverteilungen betrachtet werden. Es wird also angenommen, dass die „wirkliche“ Lage einer Aktivierung am wahrscheinlichsten mit abnehmender Wahrscheinlichkeit vom Zentrum der betrachteten Koordinate gelegen haben muss. Dieses trägt der räumlichen Ungenauigkeit aller Bildgebungsdaten Rechnung [4]. Für die Analyse werden zunächst alle Aktivierungen einer Studie auf diese Weise in Wahrscheinlichkeitsverteilungen überführt und dann die lokale Konvergenz der Aktivierungswahrscheinlichkeiten über Studien hinweg modelliert [3]. Die entstehende ALE Karte gibt dann für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeit an, mit der das „wahre Zentrum“ mindestens einer berichteten Aktivierung genau an dieser Stelle lag. Für die beispielhafte Untersuchung der funktionellen Bildgebungsbefunde zu Emotionsverarbeitung ist diese ALE Karte in **Abb. 1b** dargestellt. Diese resultierende Karte stellt letztendlich die Wahrscheinlichkeit dar, mit der jeder Bereich des Gehirns an Emotionsaufgaben beteiligt ist.

Um eine überzufällige Konvergenz der Befunde einzelner Studien von zufälligem Rauschen zu unterscheiden, werden die erhaltenen Werte dann mit einer Nullverteilung verglichen, welche einen fehlenden räumlichen Zusammenhang zwischen den in die Meta-Analyse eingeschlossenen Ergebnissen annimmt. Diese wird durch ein Permutationsverfahren aus den Daten berechnet und erlaubt es, solche Regionen zu identifizieren in denen die Konvergenz über Studien signifikant höher war als es auf Basis der Simulation eines zufälligen räumlichen Zusammenhangs zu erwarten wäre (**Abb. 1c**). Dies zeigt im Beispiel, dass Emotionsaufgaben signifikante bilaterale Aktivierung insbesondere im mittlerem cingulärem Kortex, dem angrenzenden supplementär-motorischen Kortex und der vorderen Insel sowie dem inferioren frontalen Gyrus zeigen.

### Potenzial quantitativer Meta-Analysen

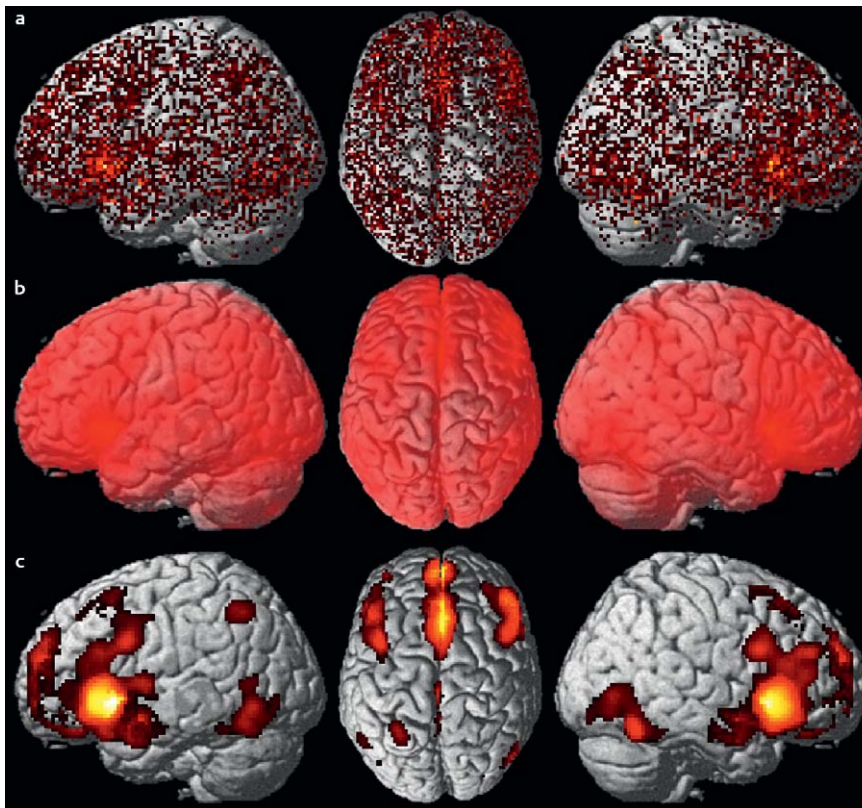
Durch die statistische Auswertung von berichteten Aktivierungen unter der Berücksichtigung räumlicher Unsicherheit wird eine Konvergenz zwischen den Befunden verschiedener Studien quantitativ erfasst, was es erlaubt die Erkenntnisse aus vielen individuellen Studien zu integrieren. Dabei liegt das Potenzial quantitativer Metaanalysen vor allem in den folgenden Punkten [3, 5, 6].

- ▶ Sie erlauben die quantitative Lokalisation überzufälliger Konvergenz in einem 3-dimensionalen Referenzraum und somit Aussagen über die neuronalen Grundlagen psychologischer Prozesse, die deutlich besser zu verallgemeinern sind als die Ergebnisse einer einzelnen Studie.
- ▶ Meta-Analysen bieten gegenüber traditionellen Übersichtsarbeiten eine höhere Objektivität, weil wegen des algorithmischen Ansatzes alle Ergebnisse einer Studie gleich gewichtet werden.
- ▶ Letztendlich ermöglichen quantitative, koordinaten-basierte Verfahren wie ALE auch Aussagen über unterschiedliche Aktivierungen bei verschiedenen Paradigmen oder bei verschiedenen Patientengruppen. Dies ist auch mit umfangreichen einzelnen Studien kaum möglich.

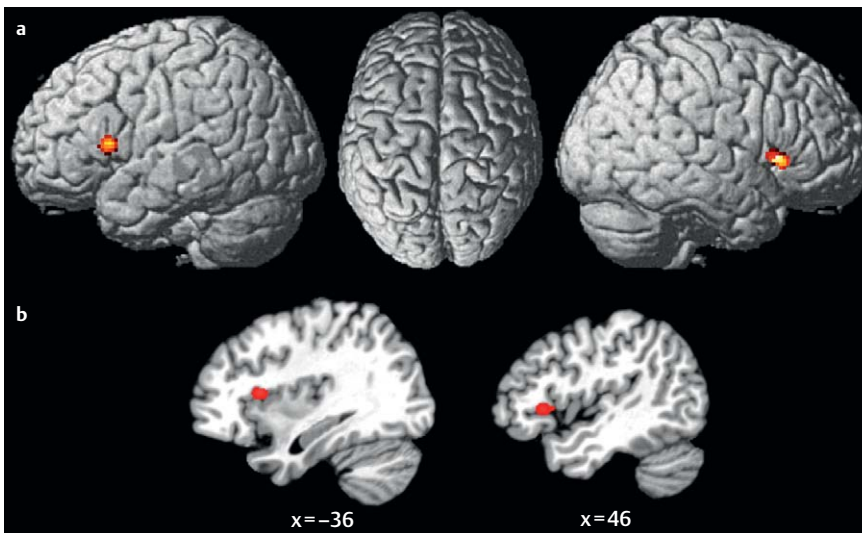
### Meta-Analysen in den klinischen Neurowissenschaften

Das wahrscheinlich größte Potenzial für Meta-Analysen findet sich wohl im Bereich klinischer Bildgebungsstudien. Diese basieren nämlich in der Regel auf sehr kleinen Fallzahlen. Diese rühren aus schwierigerer Rekrutierung, den klinischen Ein- und Ausschlusskriterien und den häufigeren Fällen von Dropouts





**Abb. 1** a Signifikante Aktivierungen aus 2007 individuellen Experimenten an insgesamt 30 762 gesunden Probanden zu den neuronalen Grundlagen von Emotionsverarbeitungsleistungen. b Die „activation likelihood estimation“ (ALE, Vereinigungsmenge der modellierten Aktivierungswahrscheinlichkeiten) beschreibt die lokale Konvergenz über Studien c Das Signifikanzniveau eines ALE-Wertes entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit dem man diesen oder einen höheren Wert bei einem zufälligen Zusammenhang finden würde. Das Bild zeigt die signifikante Konvergenz der Emotionsstudien nach Korrektur für multiple Vergleiche.



**Abb. 2** a ALE Meta-Analyse über die in 36 Studien berichtete Veränderungen der fMRT-Aktivierung bei Emotionsaufgaben im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei depressiven Patienten b Vereinigungsmenge beider in Abb. 1 (Emotionsverarbeitung bei Gesunden) und 2 (veränderte Hirnaktivität während Emotionsverarbeitung bei Depression) gezeigten Analysen. Die gezeigten Areale sind konsistent bei Emotionsverarbeitungsaufgaben beteiligt und weisen eine aberrante neuronale Aktivität bei Patienten mit Depression auf.

oder Non-Compliance. Führt man sich weiterhin die starke interindividuelle Varianz klinischer Phänotypen vor Augen, so wird ersichtlich, wie sehr allgemeingültige Schlüsse über regionale Dysfunktionen auf die Integration einzelner Studien angewiesen sind. Meta-Analysen klinischer Bildgebungsstudien konzentrieren sich dabei auf die in Konvergenz der berichteten Befunde zwischen Patienten und einer Kontrollgruppe. Das heißt, sie untersuchen, ob es über Studien konsistente Hyper- oder Hypoaktivität in der Patientengruppe gibt. Führt man beispielsweise eine Meta-Analyse über solche Studien durch, die untersucht haben, wo sich bei der Durchführung von Emotionsaufgaben eine veränderte Aktivität bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen findet, so zeigt sich das in **Abb. 2a** gezeigte Muster. Es kommt also, über Studien hinweg, bei Depression zu einer konsistent veränderten Aktivität im rechten

inferior frontalen Gyrus und in der linken vorderen Insel. Diese Befunde wurden dann über eine Konjunktionsanalyse mit der in **Abb. 1** gezeigten Meta-Analyse zu den neuronalen Korrelaten von Emotionsverarbeitungsaufgaben bei gesunden Probanden verglichen. Es zeigte sich, wie in **Abb. 2b** dargestellt, dass alle Areale die bei Patienten veränderte Aktivierungen aufwiesen auch tatsächlich (bei Gesunden) reliabel bei der untersuchten Aufgabe aktiviert wurden.

Die Anwendbarkeit von ALE als Verfahren für quantitative Meta-Analysen ist dabei jedoch nicht nur auf funktionelle Bildgebungsstudien beschränkt. Vielmehr können die entsprechenden Algorithmen auch zur Zusammenfassung der Befunde anatomischer Bildgebungsstudien, wie bspw. voxelbasierten Morphometrie (VBM), angewandt werden. Diese basieren ebenfalls auf einem Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen, berichten

jedoch Unterschiede im regionalen Volumen der grauen oder weißen Gehirnsubstanz. Da die Ergebnisse dieser Untersuchungen im selben Referenzraum vorliegen, wie die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsdaten, und als standardisierte Koordinaten berichtet werden, können sie analog zu funktionellen Daten auf Konvergenz, also über Studien konsistent gefundene Atrophie bzw. Volumenzunahme, getestet werden.

## Diskussion und Ausblick

Quantitative Meta-Analysen erlauben also in funktionellen Bildgebungsstudien konvergente regionale Hyper- oder Hypoaktivierungen in klinischen Populationen elegant herauszustellen. Die pathophysiologische Bedeutung einer entsprechend vermehrten oder reduzierten Hirnaktivität kann jedoch oft nicht abschließend geklärt werden. Die robust lokalisierende Charakterisierung einer als dysfunktional identifizierten Region erlaubt jedoch durch andere, weiterführende Verfahren eine objektive Beschreibung jener mentalen Prozesse, die möglicherweise durch die Erkrankung verändert sind [7]. Die Kombination mehrerer, auf lokalisierenden ALE-Ergebnissen aufbauenden Ansätze sollte es möglich machen, die neuronalen Grundlagen pathologischer Verarbeitung bei psychiatrischen Patienten allgemeingültiger zu untersuchen, ohne dabei auf den umschriebenen Kontext eines spezifischen Experiments angewiesen zu sein. Meta-Analysen von funktionellen Bildgebungsstudien erlauben es also die neuronalen Korrelate funktioneller Prozesse auf Basis der Untersuchung sehr großer Kollektive und einer Vielzahl von Variationen des Paradigmas zu betrachten. Entscheidend hierbei ist, dass die in einer Meta-Analyse gefundenen Regionen als die wahrscheinlichsten Lagen der an einer bestimmten Aufgabe beteiligten Zentren angesehen werden können. Durch die untersuchte Aufgabe entsteht außerdem auch der entsprechende funktionelle Kontext in dem die identifizierten Regionen inter-

agieren sollten. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse stellen somit eine Verbindung zwischen spezifischen Lokalisationen im Gehirn und einer bestimmten physiologischen oder aberranten Funktion her. Diese räumlich-funktionellen Netzwerkmodelle könnten wiederum als externes a-priori Wissen in weiterführenden Analysen eingesetzt werden. Meta-analytisch definierte Netzwerke stellen damit eine in hohem Maße komplementäre Ergänzung zu anderen datengetriebenen bzw. explorativen Methoden dar. Mit unabhängig erzeugten Netzwerkdefinitionen lassen sich somit klare Hypothesen zu Hirndynamik in Gesundheit und Krankheit explizit auf ihren neurobiologischen Gehalt testen.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- 1 Eickhoff SB, Nickl-Jockschat T, Kurth F. Meta-analyses in clinical brain research. *Nervenarzt* 2010; 81: 32–38
- 2 Evans AC, Marrett S, Neelin P et al. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1992; 1: 43–53
- 3 Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C et al. Coordinate-Based Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Neuroimaging Data: A Random-Effects Approach Based on Empirical Estimates of Spatial Uncertainty. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2907–2926
- 4 Eickhoff SB, Bzdok D. Meta-analyses in basic and clinical neuroscience: State of the art and perspective. In: Ulmer S, Jansen O (ed.). *fMRI – Basics and Clinical Applications*. Heidelberg: Springer; 2012
- 5 Caspers S, Zilles K, Laird AR et al. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage* 2010
- 6 Laird AR, Eickhoff SB, Kurth F et al. ALE Meta-Analysis Workflows Via the Brainmap Database: Progress Towards A Probabilistic Functional Brain Atlas. *Front Neuroinformatics* 2009; 3: 23
- 7 Laird AR, Eickhoff SB, Li K et al. Investigating the Functional Heterogeneity of the Default Mode Network Using Coordinate-Based Meta-Analytic Modeling. *J Neurosci* 2009; 29: 14496–14505