

Experimentell bestimmte hämodynamische Antwortfunktionen für die fMRT-Analyse von optogenetischer sowie elektrischer Stimulation von Ratten

Henriette Lambers^{*}, Franziska Albers, Lydia Wachsmuth, Timo van Alst und Cornelius Faber

Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland.

* h.lambers@uni-muenster.de

Abstract: The hemodynamic response functions (HRF) of Fischer rats upon optogenetic and electric stimulation were determined by fitting the BOLD responses with the convolution of the stimulation and the canonical HRF. The derived HRFs showed substantial deviations from the standardized canonical HRF which is used by SPM. Statistical Analysis with SPM using the derived HRFs showed more or larger BOLD clusters than the analysis using the standardized HRF.

Zusammenfassung: Die hämodynamische Antwortfunktionen (HRF) von Fischer Ratten auf optogenetische und elektrische Stimulation wurden durch einen Fit der BOLD Antwort mit der Faltung von Stimulation und kanonischer HRF bestimmt. Die Verläufe der ermittelten HRFs zeigen deutliche Abweichungen von der in SPM verwendeten HRF. Werden diese HRFs zur statistischen Analyse in SPM implementiert, so werden mehr oder größere BOLD-Cluster detektiert als bei der Analyse mit der standardisierten HRF.

Motivation

Die funktionelle MRT untersucht, welche Hirnareale während einer Stimulation oder Aufgabe aktiviert sind. Hierzu wird die hämodynamische Antwort (HR) des Gewebes auf die neuronale Aktivität gemessen. Die statistische Analyse der Daten erfolgt mit Softwarepaketen wie z.B. SPM, welche den erwarteten Verlauf der HR modellieren und mit den Messdaten vergleichen. Meistens wird für diese Analyse das lineare Modell verwendet. D.h. die BOLD Antwort entspricht der Faltung des Stimulus mit der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) des Systems. Hierbei wird häufig angenommen, dass die HRF mit zwei Gammafunktionen beschrieben werden kann. Die HRF wird dann als kanonische HRF bezeichnet. [1] Da die von SPM genutzten Parameter der kanonischen HRF von der Analyse am Menschen vorgenommener Messungen stammen [2], ist deren Anwendung möglicherweise nicht für die Analyse von Kleintiermessungen geeignet. Weiterhin ist die HRF für optogenetische Stimulation noch nicht

erschöpfend beschrieben. Daher wurde die hämodynamische Antwort von Fischer Ratten auf optogenetische sowie elektrische Stimulation untersucht.

Material und Methoden

Messungen: Die Experimente wurden an mit Medetomidin sedierten Fischer Ratten während elektrischer Stimulation der Vorderpfote (n=10) oder optogenetischer Stimulation des Vorderpfotenkortex (S1FI) (n=5) vorgenommen. Hierfür wurden die Ratten vier Wochen vor den Messungen mit dem Opsin C1V1 viral transduziert. Bei der Stimulation wurde jeweils ein Paradigma im Blockdesign verwendet: 5 s Stimulation mit einer Frequenz von 9 Hz (elektrisch: 1-ms bzw. optogenetisch: 10-ms Pulsdauer) gefolgt von 25 s Pause. Die Messungen wurden bei 9.4 T mit einem Single-Shot GE-EPI durchgeführt (TR 1 s, TE 18 ms, 350x325 μm^2 , 1.2 mm Schichten).

Datenverarbeitung: Mit einem T-Test wurde in jeder Messung das Hirnareal mit der größten BOLD-Aktivierung bestimmt. Anschließend wurde der zeitliche Verlauf der BOLD-Antwort auf einen Stimulus in diesem Areal extrahiert.

Modellierung: Nach dem linearen Modell entspricht die BOLD-Antwort der Faltung aus dem Stimulus und der HRF. Daher wurden die extrahierten Zeitverläufe $b(t)$ mit der Faltung vom verwendeten Stimulationparadigma $s(t)$ und der kanonischen HRF $h(t)$ modelliert. Dabei setzte sich die HRF aus zwei Gammafunktionen zusammen (Fig. 1). Die resultierenden Parameter der Gammafunktionen (Dispersion b , Verhältnis von maximaler und minimaler Amplitude V , Maximum-Parameter p_1 und Minimum-Parameter p_2) wurden gemittelt, um die entsprechenden Werte der elektrischen bzw. optogenetischen Ratten-HRF (el-Ratten-HRF bzw. opto-Ratten-HRF) zu erhalten. Zusätzlich wurden die Zeitpunkte, zu denen das Maximum bzw. Minimum der HRFs jeder Messung erreicht wurde, gemittelt.

Die so bestimmten Ratten-HRFs wurden in SPM implementiert und zur Analyse von weiteren Messungen von elektrischer (n=4) bzw. optogenetischer (n=3) Stimulation verwendet. Die Ergebnisse wurden mit der Analyse derselben Messungen mit der in SPM implementierten kanonischen HRF (SPM-HRF) verglichen.

$$b(t) = s(t) * h(t)$$

$$h(t) = \frac{A \cdot b^{p_1}}{\Gamma(p_1)} \cdot t^{p_1-1} \cdot e^{-bt} - \frac{A \cdot b^{p_2}}{V \cdot \Gamma(p_2)} \cdot t^{p_2-1} \cdot e^{-bt}$$

Fig. 1: Zum Modellieren wurde die Faltung des Stimulationsparadigmas $s(t)$ mit der kanonischen HRF $h(t)$ verwendet, welche sich aus zwei Gammafunktionen zusammensetzt.

Ergebnisse

Die el-Ratten-HRF erreicht ihr Maximum nach $3,1 \pm 0,3$ s und ihr Minimum nach $6,1 \pm 0,4$ s. Bei der ermittelten opto-Ratten-HRF liegen diese Zeiten bei $3,3 \pm 0,5$ s und $7,4 \pm 1,4$ s. Somit weicht der Verlauf der Ratten-HRFs deutlich von dem der SPM-HRF ab: Deren Maximum liegt bei 5s und das Minimum wird nach 15s erreicht (Fig. 2) [3].

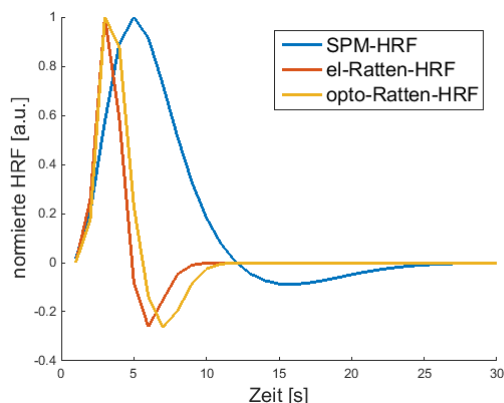


Fig. 2: Verlauf der experimentell bestimmten Ratten-HRFs und der in SPM implementierten HRF.

Die mit SPM erzeugten BOLD-Karten zeigten mehr oder größere BOLD-Cluster und höhere T-Werte, wenn die Analyse mit der entsprechenden Ratten-HRF und nicht mit der SPM-HRF vorgenommen wurde. Die Analyse der vier Messungen elektrischer Stimulation mit der el-Ratten-HRF lieferte aktivierte Gebiete, die bei der Analyse mit der SPM-HRF nicht detektiert wurden. Die Analyse der drei Messungen optogenetischer Stimulation mit der opto-Ratten-HRF zeigte deutlich größere aktivierte Gebiete (mindestens 45 % größer) als die Analyse mit der SPM-HRF.

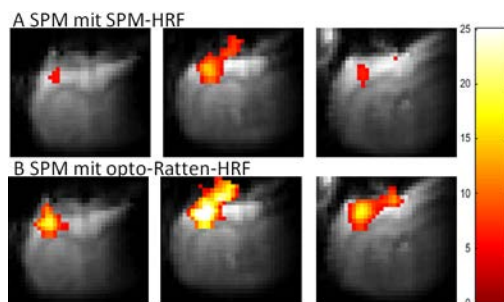


Fig. 3: Mit SPM generierte BOLD-Karten von optogenetischer Stimulation. Genutzt wurden die SPM-HRF (A) sowie die opto-Ratten-HRF (B).

Diskussion

Die Ratten-HRFs von optogenetischer und elektrischer Stimulation haben einen sehr ähnlichen Verlauf. Der Verlauf der Ratten-HRF ist daher für diese beiden Methoden nicht von der Art der Stimulation abhängig.

Die unter Modellierung beschriebene Methode kann auch verwendet werden, um die HRF auf andere Stimulationsmodi, von anderen Hirnarealen oder von anderen Krankheitsmodellen zu untersuchen.

Größere BOLD-Cluster sowie höhere T-Werte in der Analyse mit den hier berechneten HRFs belegen die Notwendigkeit, eine nagerspezifische HRF für die Analyse von Ratten-fMRT Experimenten zu verwenden.

Zusammenfassung

Es wurde die HRF im sensorischen Kortex von Fischer Ratten auf elektrische und optogenetische Stimulation untersucht. Es wurden keine Unterschiede der HRFs für die unterschiedlichen Stimulationsmodalitäten beobachtet, allerdings weichen diese deutlich von der in SPM implementierten kanonischen HRF ab.

Zusätzlich wurden die Parameter der Ratten-HRFs in SPM implementiert und für die Analyse weiterer Messungen verwendet. Die erzeugten BOLD-Karten wiesen größere aktive Gebiete und höhere T-Werte auf. Daher sollten für die Analyse von fMRT-Messungen an Ratten nagerspezifische HRFs verwendet werden.

Referenzen

1. Ashby F, Statistical Analysis of fMRI Data. London: Massachusetts Institute of Technology; 2011.
2. Penny W, Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. Academic Press; 2007.
3. Friston K, SPM8. London: Wellcome Trust Centre for Neuroimaging; 2008.