

Radiologische Universitätsklinik und Strahleninstitut
Klinik für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)
am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
der Universität Hamburg

BEWEGUNGSARTEFAKTE BEI PET- HIRN-REZEPTOR-STUDIEN

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt

von

GUDRUN SMIDT

aus Lage

Hamburg, 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 20.05.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Karl H. Bohuslavizki

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. K.H. Höhne

Prüfungsausschuss: 3. Gutachterin: PD Dr. S. Klutmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Fragestellung und Arbeitshypothesen.....1
2	Einleitung2
3	Material und Methoden3
3.1	Probanden 3
3.2	[¹¹ C](+)McN5652 4
3.3	Positronen-Emissions-Tomographie 5
3.3.1	Kopffixierung..... 5
3.3.2	PET-Aufnahme 6
3.4	Preprocessing..... 7
3.4.1	Formatkonvertierung..... 8
3.4.2	Realignment 8
3.4.3	Stereotaktische Normalisierung..... 10
3.5	Modeling..... 11
3.6	VOI-Auswertung 12
3.7	Statistik 14
3.7.1	Allgemeines zur statistischen Auswertung 14
3.7.2	Hypothesen 14
4	Ergebnisse16
5	Diskussion.....27
5.1	Hypothesen 27
5.2	Material und Methoden 29
5.3	Schlussfolgerungen..... 31
6	Zusammenfassung32

7	Literaturverzeichnis	33
8	Danksagung.....	35
9	Lebenslauf	36
10	Erklärung	37

1 Fragestellung und Arbeitshypothesen

Bei der bildgebenden Untersuchung des Gehirns mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die eine verhältnismäßig lange Aufnahmezeit erfordert, ist es wichtig, Bewegungen während der Untersuchung zu verhindern, um eine Verzerrung der rekonstruierten Schnittbilder und damit eine fehlerhafte Auswertung zu vermeiden. Ziel dieser Arbeit war, retrospektiv an Daten aus einer Studie mit 117 Probanden, an denen mittels PET mit dem Liganden [¹¹C](+)McN5652 die lokale Dichte der präsynaptischen Serotonintransporter (DVR = Distribution volume ratio, Maß für die Serotonintransporterdichte) gemessen worden war, die Kopfbewegungen während der 90-minütigen Aufnahmezeit sowie deren Auswirkung auf die quantitative Auswertung zu untersuchen. Außerdem sollte der Nutzen einer nachträglichen, computerunterstützten Bewegungskorrektur beurteilt werden.

Folgende Arbeitshypothesen sollten getestet werden:

- H1: Das Ausmaß der maximalen Translations- und Rotationsbewegungen ist abhängig von der Anamnese des Probanden.
- H2: Die Bewegungen der Probanden während der 90-minütigen Aufnahme verursachen eine Unschärfe in den dynamischen PET-Bildern und verringern somit das DVR der untersuchten Strukturen, d.h. $\text{DVR mit Bewegungskorrektur} > \text{DVR ohne Bewegungskorrektur}$.
- H3: Je größer die maximale Bewegung ist, desto größer ist der Effekt auf das DVR, d.h. die Differenz ($\text{DVR mit Bewegungskorrektur} - \text{DVR ohne Bewegungskorrektur}$) zeigt eine positive Korrelation mit den Bewegungsparametern.
- H4: Die Bewegungen führen zu einer größeren Varianz der DVRs, d.h. $\text{Varianz (DVR mit Bewegungskorrektur)} < \text{Varianz (DVR ohne Bewegungskorrektur)}$.
- H5: Die Signifikanz der Vergleiche der einzelnen Probandengruppen untereinander hinsichtlich des DVR wird durch die Bewegungskorrektur erhöht.

2 Einleitung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann u.a. zur bildgebenden Untersuchung von Neurorezeptorsystemen eingesetzt werden. Mit der besser werdenden räumlichen Auflösung moderner PET-Systeme wird es immer wichtiger, auch kleine Kopfbewegungen während der PET-Untersuchung zu vermeiden. Dies gilt insbesondere im Rahmen wissenschaftlicher Studien, da Bewegungen während der PET-Aufnahme zu einer Verzerrung und Glättung der rekonstruierten Schnittbilder und dadurch zu einer größeren Varianz der Ergebnisse und zu einer geringeren statistischen Power führen. Auch in der klinischen Routine können größere Bewegungen die Beurteilung erschweren oder sogar zu Fehlbefunden führen. Daher wurden zur Minimierung von Kopfbewegungen bei Hirn-PET-Untersuchungen von diversen Forschergruppen schon verschiedene Kopfhalterungssysteme entwickelt und eingesetzt. Diese können im Wesentlichen in zwei Gruppen eingeteilt werden: Systeme mit thermoplastischen Masken, zum Teil in Kombination mit individuellen Schaumgummikissen [Shrawder et al. 1994, Kaiser et al. 1994], und Systeme, die den Kopf des Probanden mit Hilfe eines individuellen Zahnabdrucks über eine Halterung am Scannertisch fixieren [Bettinardi et al. 1991, Sweeny et al. 1998]. Alternativ kann die Kopfposition mittels eines Kamerasystems während der PET-Aufnahme erfasst und bei der Rekonstruktion berücksichtigt werden [Mawlawi et al. 2001; Picard et al. 1997]. Bei diesem Vorgehen ist eine Fixierung des Kopfes nicht erforderlich. Allerdings muss das PET-System über eine Listmode- oder zumindest Gating-Option verfügen.

Während der quantitativen Auswertung von PET-Hirn-Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie zum Nachweis der Schädigung von serotonergen Neuronen durch MDMA (Ecstasy)-Konsum mit Hilfe des Serotonintransporterliganden [^{11}C](+)McN5652 an 117 Probanden durchgeführt wurden, stellte sich die Frage nach der Effektivität der Kopffixierung. In dieser Studie waren die Probanden mit individuellen thermoplastischen Masken an einem speziellen Kopfhaltersystem (Tru-Scan Imaging, Annapolis, MD, USA) fixiert worden. Diese Maßnahme reichte jedoch bei der 90-minütigen Aufnahmezeit nicht aus, um Bewegungen gänzlich zu vermeiden. Daher sollte der Frage nachgegangen werden, welchen Effekt diese residualen Bewegungen auf das Ergebnis der quantitativen Auswertung haben und ob nachträglich eine Bewegungskorrektur mittels geeigneter Computerprogramme durchgeführt werden sollte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die Bewegungen der Probanden in dieser Studie zu analysieren und die Auswirkung auf die Ergebnisse der Auswertung zu quantifizieren. Dazu wurde der Effekt einer nachträglichen, computergestützten Bewegungskorrektur (Realign-Tool des SPM-Softwarepackets) durch den Vergleich von bewegungskorrigierten und bewegungsunkorrigierten Daten untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

An insgesamt 120 gesunden Probanden ohne psychiatrische Vorgeschichte sollten mittels Positronen-Emissions-Tomographie mit dem SERT-Liganden [¹¹C](+)McN5652 [Maryanoff et al. 1987; Suehiro et al. 1993; Szabo et al. 1995a; Szabo et al. 1995b; Szabo et al. 1996; Szabo 1998; Szabo et al. 1999] potentielle Langzeitschäden des serotonergen Systems verursacht durch MDMA-Konsum nachgewiesen werden. Dazu wurden vier Gruppen von Probanden untersucht: (I) aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A), (II) ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E), (III) Probanden ohne Abusus illegaler Drogen in der Vorgeschichte (Drogennaive, N) und (IV) Probanden mit Abusus psychoaktiver Substanzen, die jedoch kein Ecstasy konsumierten (Polytoxikomane, P). Die Gruppe der ehemaligen Ecstasy-Konsumenten diente dabei dem Nachweis etwaiger Langzeitveränderungen des serotonergen Systems durch Ecstasy-Konsum, die Gruppe der Polytoxikomanen zur Abgrenzung Ecstasy-induzierter Effekte gegen die anderer psychoaktiver Substanzen, da Ecstasy oft in Kombination mit anderen Drogen konsumiert wird. Alle Probanden wurden durch die Psychiatrische Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf rekrutiert und mit Hilfe eines strukturierten Interviews auf Psychopathologien untersucht. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, aktuelle internistische Erkrankungen, Epilepsie, Essstörungen, Schizophrenie, Depressionen sowie Alkohol- oder Opiatabhängigkeit. Mittels standardisierter Fragebögen wurde die Drogenanamnese erhoben. Eine Plausibilitätsprüfung der vom Probanden gemachten Angaben erfolgte durch toxikologische Untersuchung von Haarproben [Skopp et al. 1995]. Bedingung des Studienprotokolls war eine mindestens dreitägige Drogenabstinenz vor der PET-Untersuchung, welche bei jedem Probanden mittels Urinprobe vor der Aufnahme überprüft wurde (getestet wurde auf Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannaboide, Kokainmetabolite und Opiate). Probanden, die auf eine der genannten Substanzen positiv getestet wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen (n = 2). Ein Proband brach die PET-Untersuchung vorzeitig ab, so dass diese Aufnahme nicht verwendet werden konnte. Die demographischen Daten der verbliebenen 117 Probanden finden sich in Tabelle 1.

Tab. 1: Demographische Daten. Mittelwert \pm eine Standardabweichung (Minimum - Maximum).

	n	Alter [Jahre]	Geschlecht: m/w
Aktuelle Ecstasy-Konsumenten	30	24,5 \pm 4,2 (19 - 34)	15 / 15
Ehemalige Ecstasy-Konsumenten	29	24,2 \pm 3,6 (19 - 36)	14 / 15
Drogennaive	29	23,3 \pm 3,7 (18 - 33)	15 / 14
Polytoxikomane	29	24,4 \pm 4,6 (18 - 35)	14 / 15

Eine Genehmigung der Studie durch die lokale Ethikkommission und die für den Strahlenschutz zuständigen Institutionen lag vor. Die Teilnehmer wurden von Mitarbeitern der psychiatrischen und nuklearmedizinischen Klinik detailliert aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

3.2 $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$

Der Tracer $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ ist der gegenwärtig am besten validierte PET-Serotonintransporterligand. Die hoch-spezifische Bindung von $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ an den Serotonintransporter (SERT) im menschlichen Gehirn wurde von Szabo et al. nachgewiesen [Szabo et al. 1995a; Szabo et al. 1995b; Szabo et al. 1996; Szabo 1998; Szabo et al. 1999; Szabo et al. 2002]. Hergestellt wurde der Tracer im Bereich Zyklotron/Radiochemie der Klinik für Nuklearmedizin des UKE nach der von Suehiro et al. beschriebenen Methode [Suehiro et al. 1992]. Die Enantiomerenreinheit, die Radionuklidreinheit und die radiochemische Reinheit lagen bei über 98%, 99,9% bzw. 90%. Die spezifische Aktivität am Ende der Synthese war in allen Fällen größer als 30 GBq/ μmol (177 ± 108 (30-537)). Die applizierten Dosen sind in Tabelle 2 angegeben.

Tab. 2: Injizierte Dosen. Mittelwert \pm eine Standardabweichung (Minimum - Maximum).

	Radioaktivitäts- menge [MBq]	Spez. Aktivität bei In- jektion [GBq/ μ mol]	Stoffmenge [nmol]
Aktuelle Ecstasy- Konsumenten	465 \pm 87 (324 - 700)	56,4 \pm 50,0 (14,0 - 203)	14,9 \pm 9,8 (1,6 - 35,3)
Ehemalige Ecstasy- Konsumenten	451 \pm 71 (251 - 549)	66,5 \pm 47,5 (14,6 - 204)	11,2 \pm 8,6 (2,3 - 35,2)
Drogennaive	467 \pm 84 (134 - 582)	87,7 \pm 44,0 (14,7 - 175)	8,0 \pm 7,7 (2,2 - 36,7)
Polytoxikomane	480 \pm 59 (360 - 555)	120 \pm 56,7 (47,4 - 302)	4,7 \pm 1,7 (1,3 - 8,6)

3.3 Positronen-Emissions-Tomographie

3.3.1 Kopffixierung

Um die Kopfbewegungen während der Aufnahme zu minimieren, wurden die Probanden mit einer individuell angefertigten, thermoplastischen Maske an einem speziellen Kopfhaltersystem (Tru-Scan Imaging, Annapolis, MD, USA) fixiert (Abb. 1). Die vorgeschneittenen Masken (Löcher für Nase, Augen und Ohren, s. Abb. 1) wurden zunächst im Wasserbad bei 70° erwärmt, um den Kunststoff formbar zu machen. Anschließend erfolgte die Anpassung an den Probanden. Die Maske härtete innerhalb von 3 bis 4 Minuten aus.



Abb. 1: Fixierung mit individueller thermoplastischer Maske.

3.3.2 PET-Aufnahme

Die Positronen-Emissions-Tomographie wurde mit dem Vollring-Ganzkörper-System ECAT EXACT 921/47 (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) durchgeführt [Wienhard et al., 1992](Abbildung 2). In einem axialen Gesichtsfeld von 16,2 cm erstellt dieses System 47 transversale Schnitte mit einer Schichtdicke von 3,4 mm.

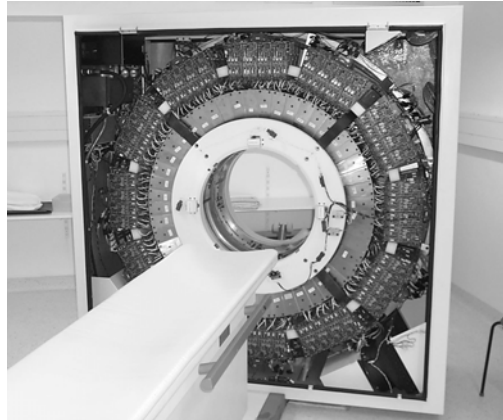


Abb. 2: Vollring-Ganzkörper-PET-System ECAT EXACT 921/47 ohne Frontverkleidung.

Vor der Tracerinjektion wurde eine Transmissionsmessung mit 3 rotierenden ^{68}Ge -Stabquellen, die jeweils eine Aktivität von etwa 70 MBq besaßen, zur Schwächungskorrektur durchgeführt. Anschließend wurde die Injektion von $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ (466 ± 76 MBq) über einen peripher venösen Zugang im linken Arm gestartet. Der Tracer wurde in 40 ml physiologischem NaCl gelöst und mittels Perfusor mit einer Flussrate von 600 ml/h infundiert. Zu Beginn der Tracerinjektion wurde ein dynamisches Aufnahmeprotokoll gestartet, welches 35 Frames mit einer Gesamtaufnahmezeit von 90 Minuten umfasste (9 x 20, 6 x 30, 4 x 60, 5 x 120, 8 x 300 und 3 x 600 sec.) (Abbildung 3). Um möglichst normale Sinneseindrücke und die damit verbundene Hirnaktivität zu schaffen, sollten die Probanden über die gesamte Aufnahmezeit die Augen geöffnet lassen. Außerdem wurde der Geräuschpegel im Aufnahmeraum auf normale Hintergrundgeräusche reduziert.

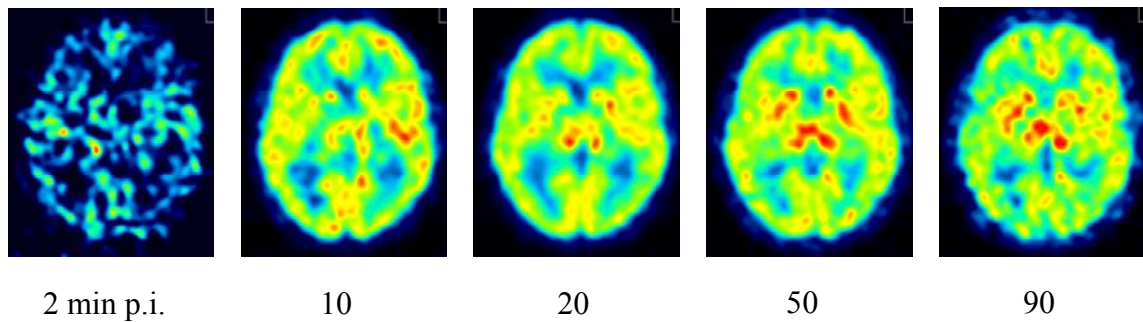


Abb. 3: Transversalschnitte in Höhe des Striatums im zeitlichen Verlauf.

Folgende Korrekturen der Rohdaten (Sinogramme) wurden durchgeführt: Totzeitkorrektur, Schwächungs- und Zerfallskorrektur, Korrektur der Zufallskoinzidenzen und Korrektur der variierenden Detektorempfindlichkeit. Danach wurden die Sinogramme mit einem $3 \times 3 \times 3$ Binomialfilter in den drei Raumrichtungen geglättet (Smoother Software, J. van den Hoff, Medizinische Hochschule Hannover). Mit einem iterativen Verfahren wurden für jedes Frame 47 transaxiale Schnittbilder durch das Gehirn mit 64×64 Voxeln rekonstruiert (Software: ira-1.25, H. Fricke, Medizinische Hochschule Hannover, Abt. für Nuklearmedizin: OSEM, 24 Subsets, 3 Iterationen). Die Voxelkantenlänge betrug 3,4 mm, die transaxiale räumliche Auflösung lag bei etwa 9 mm ("full width at half maximum", FWHM). Eine Streukorrektur wurde nicht durchgeführt.

Die Auswertung der dynamischen PET-Daten erfolgte in drei Schritten: Preprocessing, Modeling und VOI-Auswertung (VOI = volume of interest).

3.4 Preprocessing

Das Preprocessing lässt sich wiederum in drei Schritte unterteilen: Formatkonvertierung, Realignment (= Bewegungskorrektur) und stereotaktische (= räumliche) Normalisierung.

3.4.1 Formatkonvertierung

Die rekonstruierten Bilder wurden vom herstellerspezifischen Format des PET-Systems ECAT 6.5 in das ANALYZE-Format umgewandelt, denn nur dieses Format kann von den Programmen für die nachfolgenden Schritte verarbeitet werden. Für die Formatkonvertierung wurde das Softwarepaket PMOD eingesetzt (Version 2.25 für Windows NT, Medical Imaging Software, Zürich, Schweiz, [Mikolajczyk et al., 1998]). Im Anschluss an die Formatkonvertierung erfolgte die Drehung der Bilder um 180° sowie die Zerschneidung der dynamischen 4D-Datensätze in 35 3D-Datensätze mit dem Programm MRICro 1.30 [Rorden and Brett, 2001]. Jeder 3D-Datensatz enthielt so einen einzelnen Frame des dynamischen Datensatzes.

3.4.2 Realignment

Um die trotz Fixierung mit den thermoplastischen Masken verbleibende Kopfbewegung zu eliminieren, wurden Bewegungen zwischen den Frames 12 bis 35 (4. bis 90. min p.i.) mit Hilfe des Realign-Tool des Softwarepakets SPM99 detektiert und korrigiert (Abbildung 4) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College, London, [Acton and Friston, 1998]) (Parameterwerte: Coregister only, Always mask image, Registration Quality 0.5, Don't allow weighting of reference image). Als Referenz für das Realignment diente Frame 27 (30. bis 35. min p.i.). Da in den ersten elf Frames noch nicht genügend Tracer im Gehirn angeflutet und an den Rezeptoren gebunden war, um anatomische Information zu liefern, konnten diese Frames nicht einzeln bearbeitet werden. Unter der Annahme, dass während der ersten 4 Minuten der Aufnahmezeit keine nennenswerte Bewegung stattfand, wurde daher die Transformationsmatrix des 12. Frame auf die Frames 1 bis 11 angewendet. Als Maß für die Bewegung eines Probanden wurde die maximale Translations- bzw. Rotationsbewegung eines Probanden verwendet, d.h. das Maximum der Translations- bzw. Rotationskorrekturen für die Frames 12-25 (vgl. Abb. 4a).

Das Realign-Tool von SPM99 erlaubt nicht die Korrektur von Bewegungen zwischen Transmissions- und Emissionsmessung. Ein Programm zur Korrektur dieser Bewegungen wird gegenwärtig in der Abteilung für Nuklearmedizin entwickelt.

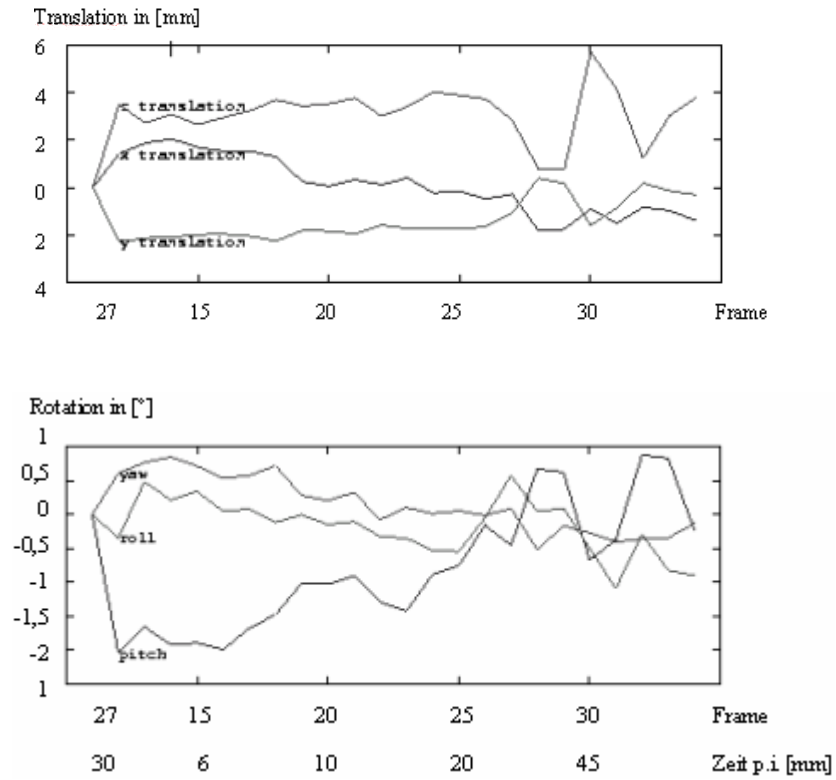


Abb. 4a Ausdruck von SPM, der die Bewegungen anzeigt. Die maximale Translationsbewegung in Richtung der z-Achse beträgt in diesem Fall 6 mm.

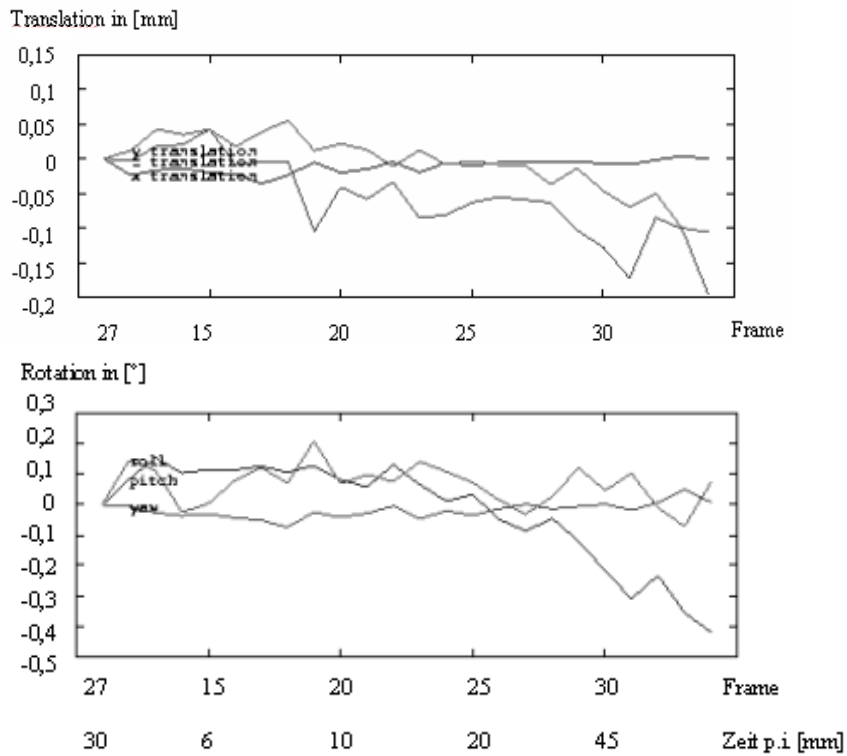


Abb. 4b Die zur Kontrolle erneut angewandte Bewegungskorrektur zeigt die verbliebenen Restbewegungen. Sie liegen bei maximal 0,2 mm bzw. 0,4 °.

Die gesamte Auswertung wurde ein zweites Mal ohne Bewegungskorrektur durchgeführt, um den Einfluss der Bewegungskorrektur mittels Realignment auf das Endergebnis der Auswertung abschätzen zu können.

3.4.3 Stereotaktische Normalisierung

Um eine individuelle, manuelle VOI-Definition (VOI = volume of interest) zu vermeiden und so die Reproduzierbarkeit der Auswertung zu gewährleisten, wurden die PET-Bilder der einzelnen Probanden stereotaktisch normalisiert. Dabei wird das individuelle Gehirn mittels affiner räumlicher Transformation und bestimmter Deformationen auf ein Template (= Referenzgehirn) transformiert. Für die stereotaktische Normalisierung wurde das Normalize-Tool von SPM99 verwendet (Parameterwerte für nichtlineare Deformation: 7 x 8 x 7 nonlinear basis functions, 12 nonlinear iterations, Medium nonlinear regularization, Default brain mask, Don't mask object). Zur Bestimmung der optimalen Normalisierungsparameter wurde das aus den Frames 27 bis 35 gemittelte Bild (30. bis 90. min p.i.) mit dem Template verglichen. Als Template diente ein aus neun [¹¹C](+)McN5652-PET-Aufnahmen aus einer vorangegangenen Findungsstudie gemitteltes Bild. Realignment und Normalisierung wurden zu einer einzigen Transformation kombiniert um die Glättungseffekte durch mehrfache Transformationen zu minimieren. Die transformierten Bilder wurden mit einer Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm³ durch sinc-Interpolation berechnet (Abbildung 5).

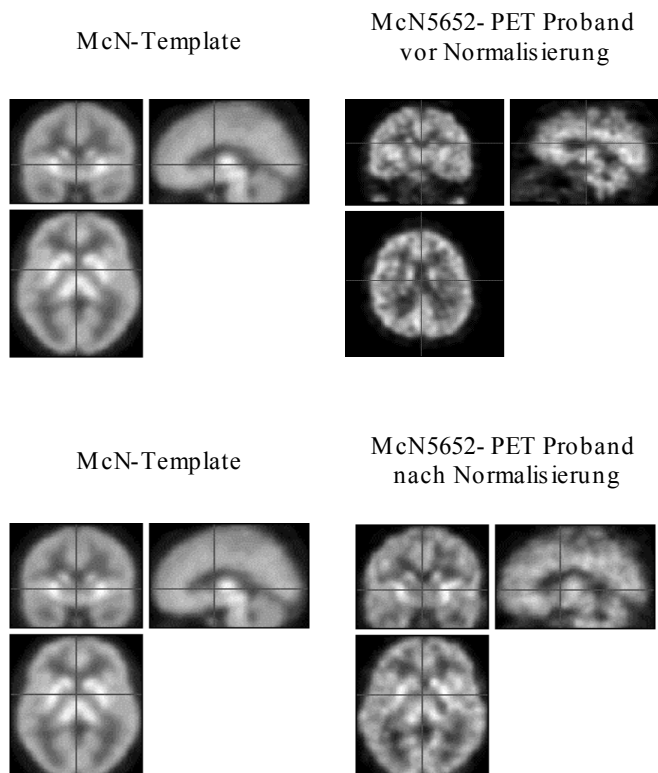


Abb. 5:
Stereotaktische Normalisierung eines individuellen McN5652-Probanten-Gehirns (rechts, hier Frame 27 (30-35 min p.i.)) auf das McN-Template (links).

Nach der Bewegungskorrektur und der stereotaktischen Normalisierung erfolgte die Rückumwandlung der 35 3D-Datensätze in einen 4D-Datensatz mittels MRIcro. Schließlich wurde das Ergebnis des Preprocessing einer visuellen Kontrolle unterzogen.

3.5 Modeling

Ziel des Modeling ist die quantitative Berechnung von Parametern, die als Maß für die Dichte und Funktion der Serotonintransporter gelten können. In dieser Studie wurde die Referenzgewebemethode nach Ichise et al. angewendet, bei der das Verhältnis zwischen dem Tracer-Verteilungsvolumen (= Distribution volume ratio, DVR) in der untersuchten Struktur und im Referenzgewebe bestimmt wird [Ichise et al., 1996, 2001]. Das Referenzgewebe sollte folgende Anforderungen erfüllen: (I) keine Serotonintransporter, also keine spezifische Bindung, (II) gleicher Verteilungsraum für freien und unspezifisch gebundenen Tracer wie in den untersuchten Strukturen und (III) vernachlässigbarer Verteilungsraum für Tracer im Blut. In dieser Studie wurde die graue Substanz des Kleinhirns als Referenzregion verwendet. Das Resultat des Modelings sind Volumendatensätze (= parametrische Bilder) für den berechneten Parameter, in diesem Fall also das DVR (Abbildung 6).

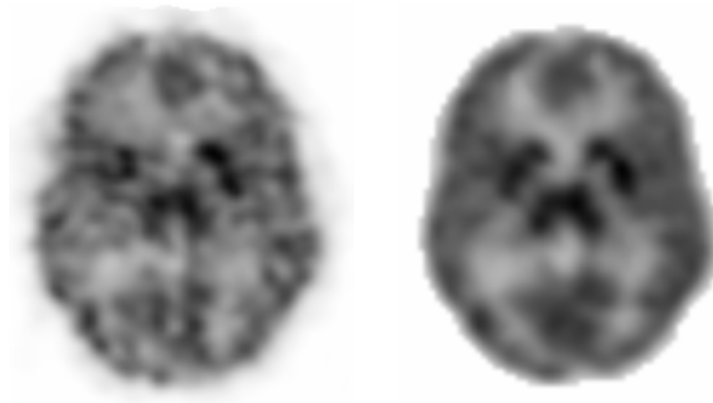


Abb. 6: Transversalschnitt in Höhe des Striatums, Frame 30, 50. bis 55. min p.i. (links) und der gleiche Transversalschnitt im parametrischen DVR-Bild (rechts).

3.6 VOI-Auswertung

Folgende Hirnstrukturen sollten auf Ecstasy-induzierte Schäden hin untersucht werden: Mesencephalon, Putamen, Thalamus und Nucleus caudatus. Hierzu wurden VOIs im Template definiert und anschließend auf die individuellen parametrischen Bilder der Probanden übertragen. Auf eine individuelle Anpassung wurde verzichtet, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Jede VOI bestand aus einem Kreis mit 4,1 mm Radius [Weeks et al., 1997; Piccini et al., 1997], wobei die Kreise in einer geeigneten Anzahl von Transversalschnitten unter Einsatz des VOI-Tools von PMOD gelegt wurden (Abbildung 7a). Bei drei Probanden war das Cerebellum (Referenzregion) teilweise außerhalb des axialen Gesichtsfeldes des PET-Scanners, so dass hier die Cerebellum-VOI manuell angepasst werden musste. Das DVR in einer VOI wurde als Mittelwert aller Voxelwerte innerhalb der VOI definiert.

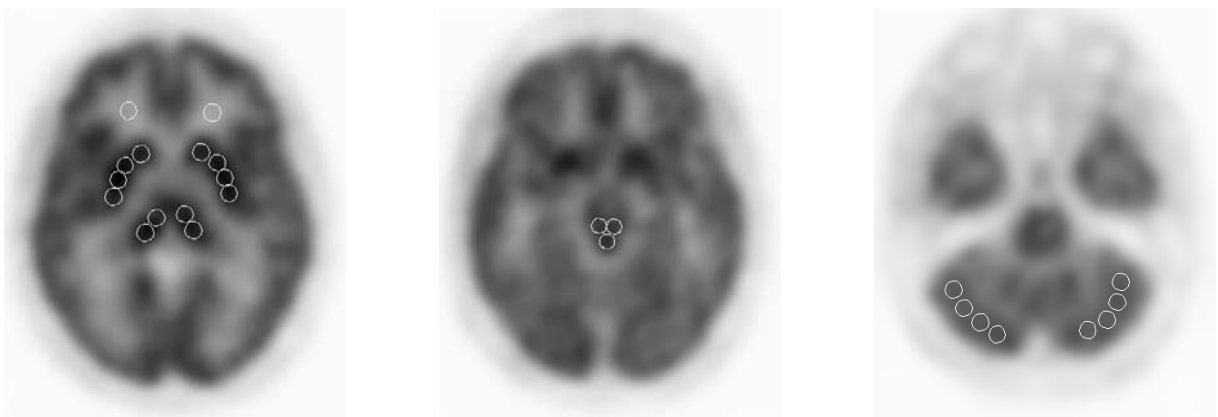


Abb. 7a: Transversalschnitte des Templates mit VOIs für Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus und weiße Substanz (links), das Mesencephalon (mitte) und das Cerebellum (rechts). Die VOIs bestehen aus einzelnen Kreisen von 4,1 mm Radius, die in einer geeigneten Anzahl von Schnitten gelegt wurden (Mesencephalon: Anzahl Schnitte = 3 / Anzahl Kreise = 9 / Anzahl Voxel = 50, Putamen: 4 / 24 / 166, Nucleus caudatus: 6 / 12 / 83, Thalamus: 4 / 16 / 105, Cerebellum: 5 / 40 / 273, weiße Substanz: 8 / 16 / 108).

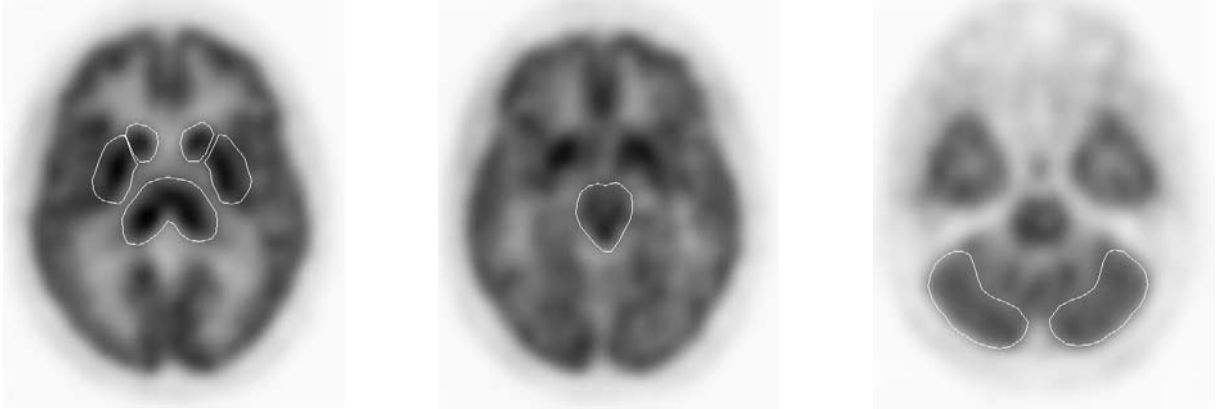


Abb. 7b: Transversalschnitte des Templates mit großen VOIs für Putamen, Nucleus caudatus und Thalamus (links), das Mesencephalon (mitte) und das Cerebellum (rechts).

Außer den aus Kreisen zusammengesetzten VOIs wurden im Template „große“ VOIs definiert, die die zu untersuchende Struktur in jedem Fall, aber keine weitere graue Substanz einschlossen (Abbildung 7b). Die Auswertung dieser VOIs erfolgte mittels Hottest-voxel-Analyse. Dabei wurde die Mittelwertbildung auf eine festgelegte Anzahl von Voxeln mit den höchsten Voxelwerten in der VOI beschränkt. Die Anzahl der hottest voxel war für jede große VOI gleich der Anzahl der Voxel in der aus Kreisen zusammengesetzten VOI. Große VOIs in Kombination mit Hottest-voxel-Analyse sollten relativ unempfindlich auf residuale anatomische Variationen im individuellen PET-Bild sein, die auch nach der stereotaktischen Normalisierung noch bestehen. Schließlich wurde eine VOI definiert, die das gesamte Gehirn umfasste (= Brain). Auch diese VOI wurde mittels Hottest-voxel-Analyse ausgewertet. Dabei sollten sämtliche serotonintransporterreichen Regionen zusammengefasst werden. Die Anzahl der hottest voxel betrug in dieser VOI 25000 Voxel.

3.7 Statistik

3.7.1 Allgemeines zur statistischen Auswertung

Je nach Formulierung der getesteten Hypothesen beziehen sich die angegebenen p-Werte auf ein- bzw. zweiseitige Tests. Dies ist bei der Formulierung der Hypothesen jeweils vermerkt.

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS 10.0.7 für Windows 2000 durchgeführt.

Zunächst wurden alle relevanten Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Da die Maximalbewegungen der Probanden nur nach Anwendung der Logarithmus-Funktion normalverteilt waren, wurden für alle weiteren statistischen Untersuchungen nichtparametrische Tests eingesetzt.

3.7.2 Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden getestet:

H1: Das Ausmaß der maximalen Translations- und Rotationsbewegungen ist abhängig von der Zugehörigkeit zu einer der vier Gruppen und somit vom Drogenkonsum. Untersucht wurde diese Hypothese zunächst mit dem Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede im Ausmaß der Bewegungen zwischen den vier Probandengruppen. Bei Signifikanz wurde anschließend der Mann-Whitney U-Test angewandt (p-Werte zweiseitig).

H2: Die Bewegungen der Probanden während der 90-minütigen Aufnahme verursachen eine Unschärfe in den dynamischen PET-Bildern und verringern somit das DVR der untersuchten Strukturen, d.h. $DVR \text{ mit Bewegungskorrektur} > DVR \text{ ohne Bewegungskorrektur}$. Angewandt wurde der Wilcoxon-Test zum Vergleich zweier verbundener Stichproben (p-Werte einseitig).

H3: Je größer die maximale Bewegung ist, desto größer ist der Effekt auf das DVR, d.h. die Differenz (DVR mit Bewegungskorrektur - DVR ohne Bewegungskorrektur) zeigt eine positive Korrelation mit den Bewegungsparametern. Verwendet wurde der Kendall S-Test (p-Werte einseitig).

H4: Die Bewegungen führen zu einer größeren Varianz der DVRs, d.h. Varianz (DVR mit Bewegungskorrektur) < Varianz (DVR ohne Bewegungskorrektur). Angewandt wurde der Pitman-Test (p-Werte einseitig).

H5: Die Signifikanz der Vergleiche der einzelnen Probandengruppen untereinander hinsichtlich des DVR wird durch die Bewegungskorrektur erhöht. Der Vergleich wurde qualitativ durchgeführt.

4 Ergebnisse

Zunächst wurden die Bewegungen der Probanden während der PET-Untersuchung allgemein auf Häufigkeitsverteilung und Ausmaß hin untersucht und analysiert. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 9 bis 11 in Form von Histogrammen dargestellt. Die Abbildungen 9a und 9b zeigen die Häufigkeitsverteilung der maximalen Translations- bzw. Rotationsbewegung in der Gesamtstichprobe. Die durchschnittlichen maximalen Translationsbewegungen der Probanden lagen in x-Richtung bei $1,9 \pm 1,5$ mm, in y-Richtung bei $1,0 \pm 1,4$ mm und in z-Richtung bei $2,8 \pm 1,6$ mm. Für die Rotationsbewegungen lagen die durchschnittlichen Bewegungen für pitch, roll und yaw bei $1,1 \pm 0,6$ °, $1,0 \pm 0,6$ ° und $0,9 \pm 0,6$ ° [pitch = Drehung um x-Achse (Verbindungsline der Ohren), roll = Drehung um y-Achse (Verbindungsline zwischen Hinterkopf und Nase), yaw = Drehung um z-Achse (Verbindungsline zwischen Füßen und Kopf)]. Abbildung 10 gibt die Mittelwerte der maximalen Bewegungen im Gruppenvergleich für alle sechs Freiheitsgrade an. Abbildung 11 vergleicht schließlich die mittleren Bewegungen der Probanden insgesamt zwischen den vier Probandengruppen. Da eine Bewegung von einem Grad im Kortex eines Probanden in etwa einem Millimeter entspricht, konnte über die Translations- und Rotationsbewegungen gemittelt werden.

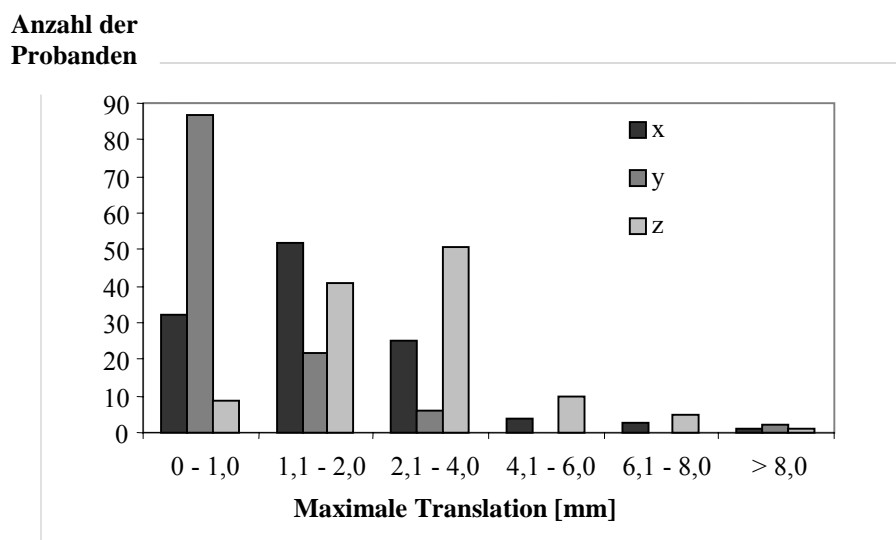


Abb. 9a: Verteilung der maximalen Translationsbewegungen der Probandenhirne während der dynamischen PET-Emissionsmessung.

Anzahl der Probanden

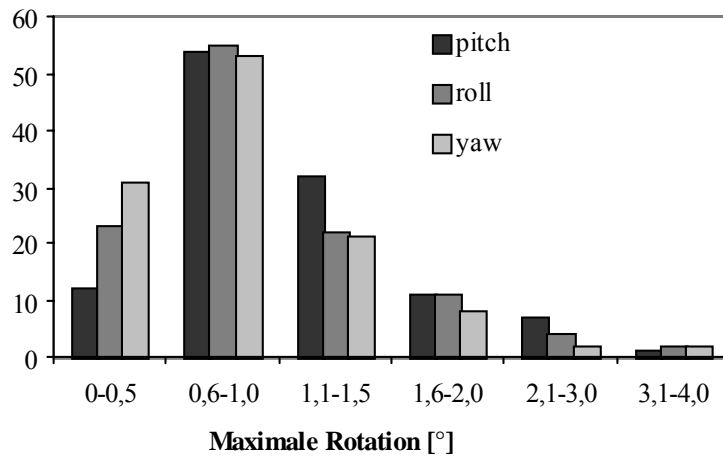


Abb. 9b: Verteilung der maximalen Rotationsbewegungen der Probandenhirne während der PET-Untersuchung.

Maximale Bewegung [mm] bzw. [°]

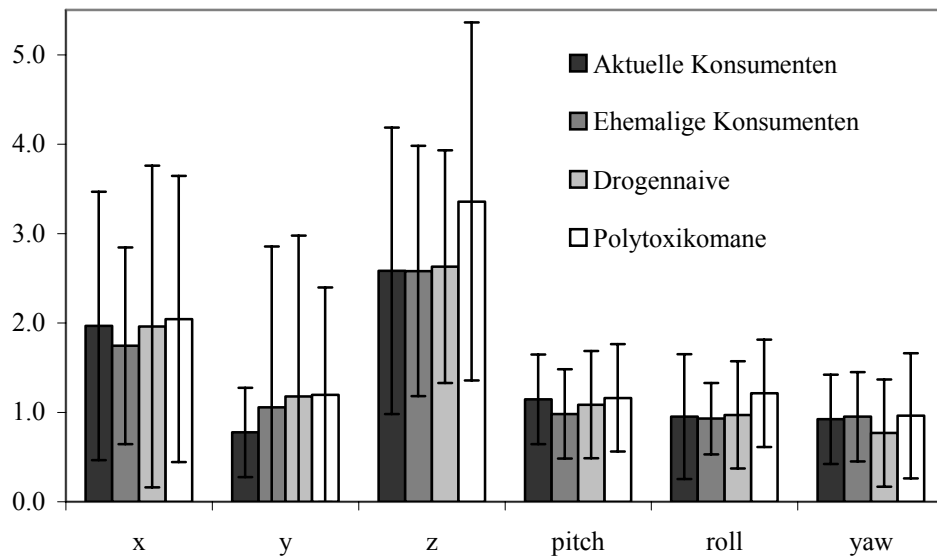


Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der maximalen Bewegungen im Gruppenvergleich für alle sechs Freiheitsgrade.

Maximale Bewegung [mm]

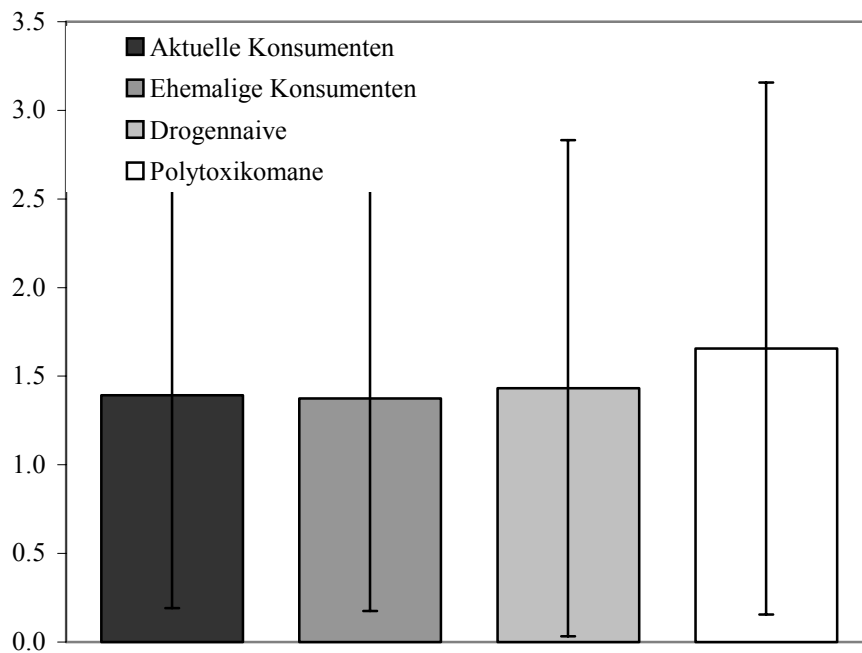


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der maximalen Bewegung (Mittelwert über alle 6 Freiheitsgrade) im Gruppenvergleich.

Die statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede hinsichtlich des Bewegungsausmaßes wurde zunächst mit dem Kruskal-Wallis-Test und dann, bei signifikanten Unterschieden, mit dem Mann-Withney U-Test untersucht. Diese Tests sollten die Hypothese H1 überprüfen, nach der der Drogenkonsum Einfluss auf das Bewegungsausmaß hat. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 3.

Tab. 3: Ergebnisse des Gruppenvergleiches hinsichtlich quantitativer Unterschiede in der Bewegung. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, A = aktuelle Konsumenten, E = ehemalige Konsumenten, N = Drogennaive, P = Polytoxikomane.

	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Withney-Test
	p	p
x	0,837	--
y	0,731	--
z	0,326	--
pitch	0,408	--
roll	0,031	A/P**, EP*, NP*
yaw	0,206	--

Die Tabelle zeigt, dass lediglich für roll, also für die Drehung um die y-Achse (entspricht der Achse zwischen Hinterkopf und Nase), signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Polytoxikomanen und den anderen drei Gruppen nachgewiesen werden konnten. Die Gruppe der Polytoxikomanen hatte sich in diese Richtung signifikant mehr bewegt, als die übrigen drei Probandengruppen.

In den Tabellen 4 - 8 sind die Ergebnisse der quantitativen Auswertung, d.h. das DVR für die unterschiedlichen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur in der Gesamtstichprobe und in den verschiedenen Probandengruppen gegenübergestellt. Der Wilcoxon-Test zeigt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Auswerteverfahren. Die Werte ohne Bewegungskorrektur sind durchgehend rund 0,5-1% kleiner als die Werte mit Bewegungskorrektur (H2).

Tab. 4: DVRs in den verschiedenen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Gesamtstichprobe (n = 117) und Ergebnisse des statistischen Vergleichs mittels Wilcoxon-Test (L = große VOI und Hottest-voxel-Analyse).

	mit Korrektur	ohne Korrektur	Differenz	p
Mesencephalon	1,210 \pm 0,071	1,201 \pm 0,072	0,009	0,000
Putamen	1,384 \pm 0,090	1,376 \pm 0,089	0,008	0,000
Caudatus	1,233 \pm 0,081	1,219 \pm 0,083	0,014	0,000
Thalamus	1,392 \pm 0,091	1,383 \pm 0,090	0,009	0,000
Mesencephalon L	1,291 \pm 0,083	1,286 \pm 0,082	0,005	0,000
Putamen L	1,446 \pm 0,097	1,440 \pm 0,096	0,006	0,000
Caudatus L	1,329 \pm 0,088	1,322 \pm 0,087	0,007	0,000
Thalamus L	1,462 \pm 0,099	1,457 \pm 0,098	0,005	0,000
Brain	1,080 \pm 0,047	1,077 \pm 0,048	0,003	0,000

Tab. 5: DVRs in den verschiedenen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Gruppe der aktuellen Ecstasy-Konsumenten (n = 30) und Ergebnisse des statistischen Vergleichs mittels Wilcoxon-Test (L = große VOI und Hottest-voxel-Analyse).

	mit Korrektur	ohne Korrektur	Differenz	p
Mesencephalon	1,163 \pm 0,071	1,154 \pm 0,070	0,009	0,001
Putamen	1,356 \pm 0,100	1,350 \pm 0,100	0,006	0,006
Caudatus	1,198 \pm 0,085	1,183 \pm 0,087	0,015	0,000
Thalamus	1,349 \pm 0,088	1,342 \pm 0,089	0,007	0,002
Mesencephalon L	1,241 \pm 0,083	1,234 \pm 0,080	0,007	0,001
Putamen L	1,416 \pm 0,104	1,412 \pm 0,104	0,004	0,017
Caudatus L	1,298 \pm 0,096	1,289 \pm 0,094	0,009	0,000
Thalamus L	1,414 \pm 0,096	1,411 \pm 0,096	0,003	0,004
Brain	1,055 \pm 0,043	1,050 \pm 0,043	0,005	0,000

Tab. 6: DVRs in den verschiedenen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Gruppe der ehemaligen Ecstasy-Konsumenten (n = 29) und Ergebnisse des statistischen Vergleichs mittels Wilcoxon-Test (L = große VOI und Hottest-voxel-Analyse).

	mit Korrektur	ohne Korrektur	Differenz	p
Mesencephalon	1,220 \pm 0,074	1,214 \pm 0,075	0,006	0,078
Putamen	1,386 \pm 0,097	1,378 \pm 0,094	0,008	0,001
Caudatus	1,239 \pm 0,093	1,230 \pm 0,093	0,009	0,000
Thalamus	1,402 \pm 0,090	1,395 \pm 0,085	0,007	0,037
Mesencephalon L	1,302 \pm 0,087	1,299 \pm 0,086	0,003	0,204
Putamen L	1,448 \pm 0,106	1,442 \pm 0,103	0,006	0,001
Caudatus L	1,333 \pm 0,096	1,327 \pm 0,095	0,006	0,000
Thalamus L	1,475 \pm 0,101	1,469 \pm 0,097	0,006	0,007
Brain	1,083 \pm 0,042	1,082 \pm 0,041	0,001	0,041

Tab. 7: DVRs in den verschiedenen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Gruppe der drogennaiven Kontrollen (n = 29) und Ergebnisse des statistischen Vergleichs mittels Wilcoxon-Test (L = große VOI und Hottest-voxel-Analyse).

	mit Korrektur	ohne Korrektur	Differenz	p
Mesencephalon	1,224 \pm 0,047	1,215 \pm 0,053	0,009	0,038
Putamen	1,387 \pm 0,066	1,379 \pm 0,068	0,009	0,001
Caudatus	1,239 \pm 0,049	1,222 \pm 0,059	0,017	0,000
Thalamus	1,408 \pm 0,073	1,397 \pm 0,077	0,011	0,000
Mesencephalon L	1,304 \pm 0,055	1,298 \pm 0,058	0,006	0,047
Putamen L	1,451 \pm 0,076	1,445 \pm 0,078	0,006	0,000
Caudatus L	1,333 \pm 0,058	1,326 \pm 0,059	0,007	0,002
Thalamus L	1,481 \pm 0,078	1,477 \pm 0,080	0,004	0,004
Brain	1,097 \pm 0,034	1,094 \pm 0,035	0,003	0,000

Tab. 8: DVRs in den verschiedenen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der Gruppe der polytoxikomanen Kontrollen ($n = 29$) und Ergebnisse des statistischen Vergleichs mittels Wilcoxon-Test (L = große VOI und Hottest-voxel-Analyse).

	mit Korrektur	ohne Korrektur	Differenz	p
Mesencephalon	1,234 \pm 0,069	1,223 \pm 0,069	0,011	0,002
Putamen	1,407 \pm 0,090	1,397 \pm 0,089	0,010	0,001
Caudatus	1,258 \pm 0,082	1,243 \pm 0,082	0,015	0,004
Thalamus	1,411 \pm 0,100	1,402 \pm 0,100	0,009	0,001
Mesencephalon L	1,321 \pm 0,082	1,312 \pm 0,083	0,009	0,012
Putamen L	1,469 \pm 0,094	1,462 \pm 0,092	0,007	0,007
Caudatus L	1,352 \pm 0,093	1,345 \pm 0,089	0,007	0,004
Thalamus L	1,480 \pm 0,106	1,473 \pm 0,108	0,007	0,004
Brain	1,085 \pm 0,059	1,082 \pm 0,059	0,003	0,000

Abbildung 12 zeigt die DVRs für die unterschiedlichen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur in der Gesamtstichprobe nochmals in Form eines Balkendiagramms.

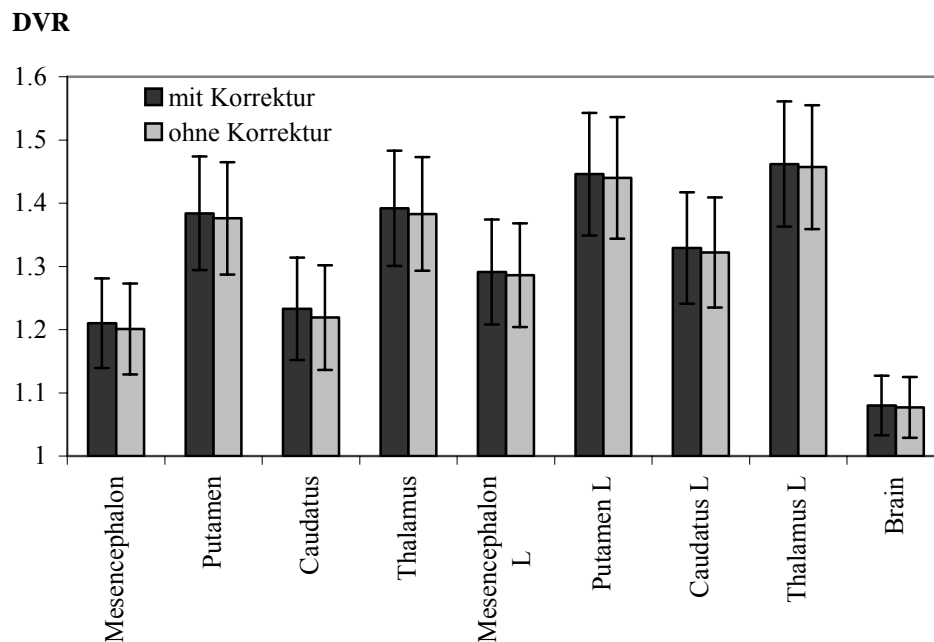


Abb. 12: DVRs (Mittelwerte und Standardabweichung) in den verschiedenen VOIs mit und ohne Bewegungskorrektur in der Gesamtstichprobe ($n = 117$), (L = große VOI und Hottest-voxel-Analyse).

Exemplarisch zeigt Abbildung 13 Transversalschnitte durch den parametrischen Volumendatensatz (distribution volume ratio, DVR) eines Probanden, der sich 10 mm in Richtung der x-Achse bewegt hatte, einmal mit und einmal ohne Bewegungskorrektur des dynamischen Datensatzes nach dem Modeling. Die durch die Bewegung verursachte Verzerrung des Bildes und damit ungenügende Lage der VOIs ist visuell gut zu erkennen. Abbildung 14 zeigt den Einfluss dieser Bewegung auf das DVR desselben Probanden. Die größte relative Abweichung tritt in der kleinsten Struktur, dem Nucleus Caudatus, auf (13% gegenüber 6% im Putamen).

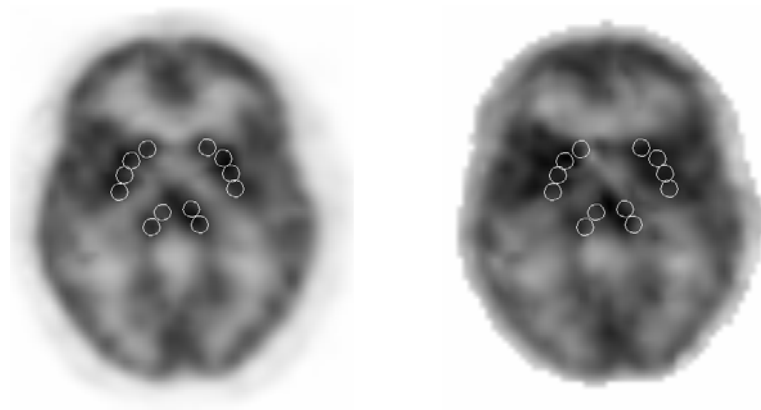


Abb. 13: Transversalschnitte durch einen parametrischen Volumendatensatz (McN5652-distribution volume ratio) mit (links) und ohne Bewegungskorrektur (rechts) des dynamischen Datensatzes nach dem Modeling. Eingebildet sind die standardisierten VOIs für das Striatum und den Thalamus.

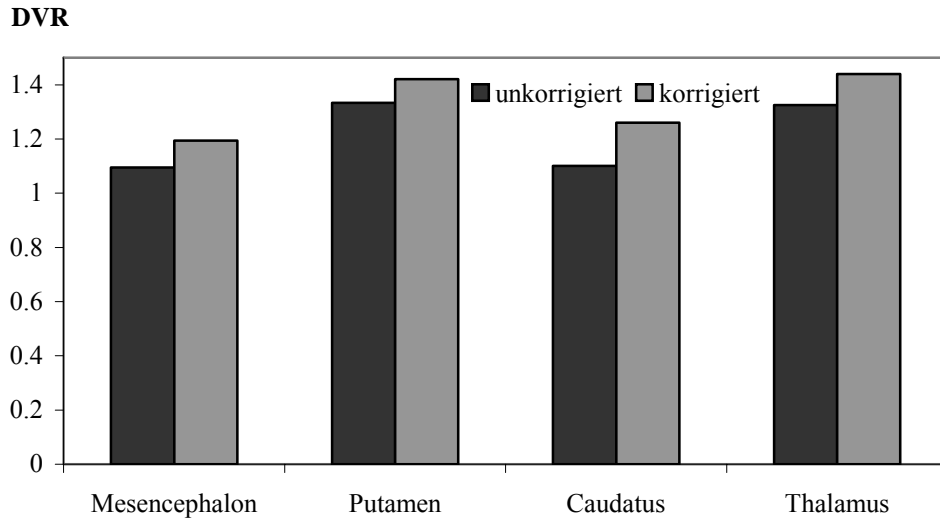


Abb. 14: DVR für die untersuchten VOIs für den Beispielprobanden aus Abb. 13.

Die Frage nach einer Korrelation zwischen dem Ausmaß der maximalen Translations- und Rotationsbewegungen und dem DVR wurde mit dem Kendall S-Test untersucht (H3). Es wurden für jede Struktur die Differenzen aus korrigierten und unkorrigierten DVR-Werten gebildet und diese Differenzwerte mit den Maximalbewegungen für alle Freiheitsgrade korreliert. Tabelle 9 zeigt die jeweiligen Korrelationskoeffizienten und deren statistische Signifikanz.

Tab. 9: Ergebnisse des Kendall S-Tests, * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$; D = DVR (bewegungskorrigiert) – DVR (unkorrigiert).

	x	y	z	pitch	roll	yaw
D Mesencephalon	0,206***	0,222***	0,268***	0,08	0,183**	0,143*
D Putamen	0,318***	0,281***	0,301***	0,245***	0,168**	0,273***
D Caudatus	0,265***	0,288***	0,224***	0,094	0,126*	0,265***
D Thalamus	0,181**	0,249***	0,305***	0,113*	0,150*	0,153*
D Mesencephalon L	0,109*	0,170**	0,278***	-0,048	0,087	0,035
D Putamen L	0,277***	0,305***	0,339***	0,189**	0,174**	0,241***
D Caudatus L	0,227***	0,251***	0,142*	0,13*	0,158**	0,193**
D Thalamus L	0,208***	0,265***	0,366***	0,155**	0,181**	0,177**
D Brain	0,224***	0,338***	0,379***	0,093	0,160*	0,155*

Die Korrelationen sind für alle Strukturen und alle Richtungen bis auf wenige Ausnahmen signifikant bis sehr signifikant. Abbildung 15 zeigt exemplarisch eine solche Korrelation als Graphik.

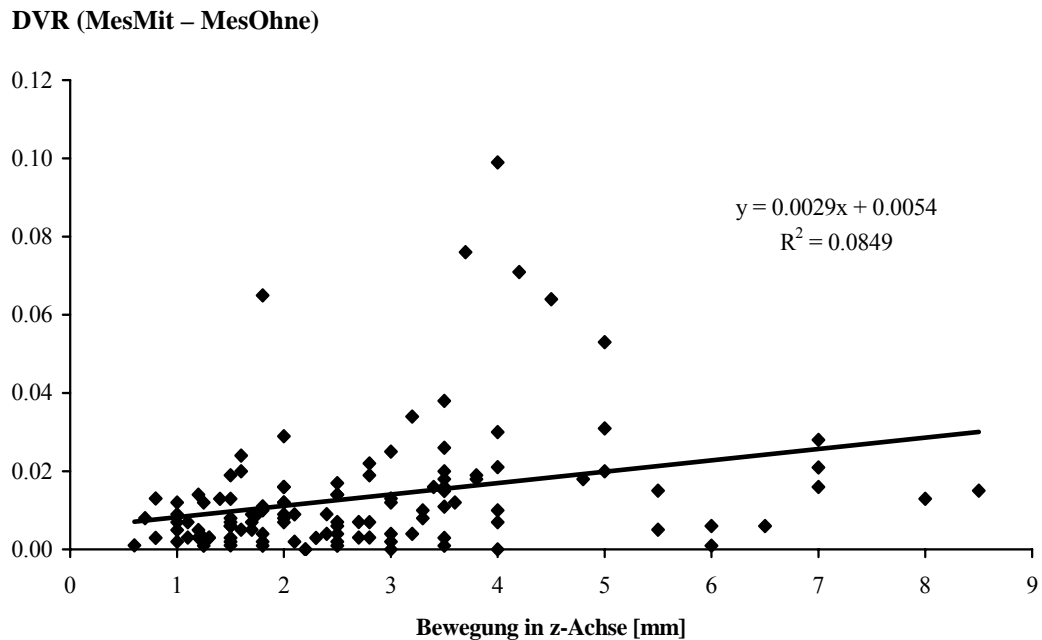


Abb. 15: Korrelation zwischen der Bewegung in Richtung der z-Achse und der DVR-Differenzwerte im Mesencephalon in der Gesamtstichprobe (n = 117).

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob die Translations- und Rotationsbewegungen der Probanden einen Einfluss auf die Varianz des DVR für jede einzelne Struktur innerhalb der vier Probandengruppen haben. Diese Fragestellung wurde mit Hilfe des Pitman-Tests untersucht (H4). Die Ergebnisse (Tabelle 10) zeigen jedoch, dass es kaum signifikante Unterschiede in der Varianz der Ergebnisse für die einzelnen Strukturen mit und ohne Bewegungskorrektur gibt. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur für den Nucleus Caudatus ($p = 0,043$, einseitig).

Tab. 10: Ergebnisse des Pitman-Tests: Bei signifikantem Korrelationskoeffizient (Wertepaar: Differenz / Summe) sind die Varianzen der Gruppen mit und ohne Bewegungskorrektur signifikant voneinander verschieden (Gesamtstichprobe, n = 117).

	p	Korrelationskoeffizient
Mesencephalon	0,413	0,014
Putamen	0,344	0,026
Caudatus	0,043*	-0,109
Thalamus	0,276	-0,038
Mesencephalon L	0,311	0,031
Putamen L	0,366	-0,022
Caudatus L	0,462	0,006
Thalamus L	0,365	-0,022
Brain	0,490	-0,002

Beim Vergleich der vier Probandengruppen hinsichtlich der DVRs ergab der Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede im Mesencephalon, im Nucleus Caudatus und im Thalamus, und zwar unabhängig davon, ob die Bewegungskorrektur durchgeführt worden war oder nicht (Tabelle 11).

Auch die Ergebnisse der paarweisen Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-Test für die VOIs mit signifikantem Kruskal-Wallis-Test waren unabhängig von der Durchführung der Bewegungskorrektur (H5). Sie zeigten, dass im Mesencephalon die Gruppe der aktuellen Ecstasy-Konsumenten statistisch signifikant kleinere DVR-Werte aufwies als alle anderen Gruppen. Im Nucleus caudatus war das DVR der aktuellen Ecstasy-Konsumenten statistisch signifikant kleiner als das der Polytoxikomanen. Im Thalamus fand sich ein signifikant kleineres DVR der aktuellen Ecstasy-Konsumenten gegenüber der drogennaiven und polytoxikomanen Kontrollgruppe. In der Large-Voi-Auswertung mit Hottest-voxel-Analyse erhielten die aktuellen Ecstasy-Konsumenten für das Mesencephalon, den Thalamus und das gesamte Gehirn signifikant kleinere DVR-Werte als die drogennaive und polytoxikomane Kontrollgruppe (Tabelle 11).

Tab. 11: Ergebnisse der Gruppenvergleiche hinsichtlich DVR mit und ohne Bewegungskorrektur. A = aktuelle Kons., E = ehemalige Kons., N = Drogennaive, P = Polytoxikomane.

	Kruskal-WallisTest		Paar	Mann-Withney Test	
	(p)			(p)	
	mit Bewe- gungs- korrektur	ohne Bewe- gungs- korrektur		mit Bewe- gungs- korrektur	ohne Bewe- gungs- korrektur
Mesencephalon	0,001	0,001	A/E	0,003	0,002
			A/N	0,001	0,001
			A/P	0	0
Putamen	0,18	0,231	--	--	--
Nucleus Caudatus	0,051	0,037	A/P	0,012	0,009
			A/N	0,009	0,015
Thalamus	0,031	0,048	A/P	0,016	0,021
			A/E	0,005	0,004
			A/N	0	0
Mesencephalon L	0,001	0,001	A/P	0	0
			A/N	0	0
			A/E	0,005	0,004
Putamen L	0,232	0,216	--	--	--
Caudatus L	0,111	0,081	--	--	--
Thalamus L	0,016	0,023	A/E	0,025	0,029
			A/N	0,002	0,003
			A/P	0,017	0,022
Brain	0,003	0,002	A/E	0,03	0,01
			A/N	0	0
			A/P	0,039	0,03

5 Diskussion

5.1 Hypothesen

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der maximalen Translations- sowie Rotationsbewegungen und der Zugehörigkeit zu einer der vier Probandengruppen konnte mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests nur für den Parameter roll, also die Drehung um die y-Achse (entspricht der Achse zwischen Hinterkopf und Nase), nachgewiesen werden (H1). Die Gruppe der Polytoxikomanen hat sich statistisch signifikant mehr bewegt als die drei übrigen Gruppen. Diese Tendenz ist in den Abbildungen 10 und 11 auch für die anderen Freiheitsgrade erkennbar. Der Unterschied könnte auf den Drogenkonsum und eine damit evtl. verbundene Unruhe zurückzuführen sein. Außerdem ist auffällig, dass Translationsbewegungen in Richtung der y-Achse deutlich weniger ausgeprägt auftraten als Bewegungen in Richtung der z- oder x-Achse (vgl. Abb. 9a). Eine Erklärung für dieses Phänomen ist, dass der Kopf unter den verwendeten thermoplastischen Masken in Richtung der z- und x-Achse am meisten Spiel hatte (vgl. Abb.1). Ein weiterer Aspekt ist, dass Bewegungen in Richtung der y-Achse durch die Scannerliege einerseits und die Schwerkraft andererseits erschwert waren und deshalb weniger auftraten.

Die DVRs ohne Bewegungskorrektur waren im Mittel knapp 1% kleiner als mit Bewegungskorrektur (H2). Am größten war der Effekt im Nucleus caudatus, also in der kleinsten Struktur. Außerdem fällt auf, dass die Effekte in der Large-VOI-Auswertung durchgehend geringer waren als bei der Auswertung mit den Kreis-VOIs. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Bewegung einerseits v.a. in kleinen Strukturen zu Fehlbestimmungen des DVR führt und andererseits die großen VOIs stabiler gegen Bewegungsartefakte sind.

Die Hypothese, nach der die Differenz zwischen DVR mit und ohne Bewegungskorrektur mit den maximalen Bewegungen der Probanden korreliert, konnte mit dem Kendall S-Test bestätigt werden (H3). Dieses Ergebnis spiegelt die Notwendigkeit einerseits einer möglichst wirkungsvollen Kopffixierung und andererseits einer nachträglichen computergestützten Bewegungskorrektur wider.

Die Vermutung, dass durch die Bewegungsartefakte sich auch die Varianz der Ergebnisse für das DVR innerhalb der einzelnen Gruppen vergrößert und somit vorhandene Gruppenunterschiede eventuell nicht mehr nachzuweisen sind, ließ sich nur teilweise bestätigen (H4). Allein für den Nucleus caudatus konnte hier ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dennoch wird dadurch die Vermutung gestützt, dass Bewegungsartefakte durch die Reduktion der Trennschärfe v.a. bei der Untersuchung sehr kleiner Strukturen wie z.B. dem Nucleus Caudatus oder Regionen mit geringer SERT-Dichte (SERT = Serotonintransporter) die Auswertung erschweren. Visuell ist dies in den

Abbildungen 13 und 14 für einen Beispielprobanden, der sich um 10 mm in Richtung der x-Achse bewegt hatte, nachzuvollziehen.

Dass vorhandene Unterschiede zwischen den vier Probandengruppen trotz fehlender Bewegungskorrektur noch nachweisbar waren (H5), hat zumindest zwei Ursachen. Zum einen ist vorstellbar, dass die durch die Bewegung verursachte Verzerrung der Uptakebilder für den Tracer [^{11}C](+)McN5652 in allen Voxeln der SERT-reichen Strukturen gleichmäßig ein erniedrigtes DVR ergab. Die absoluten DVR-Bestimmungen sind somit zu niedrig und die Abgrenzung zum Nachbargewebe schlechter. Intraindividuelle Unterschiede sind zwar schlechter nachzuweisen, aber interindividuelle Unterschiede bleiben teilweise erhalten. Dies ist jedoch nicht als systematischer Fehler zu betrachten, der nachträglich durch Addition eines bestimmten Wertes ausgeglichen werden könnte, da sich die Probanden alle in unterschiedlichem Ausmaß bewegt haben. Der wahrscheinlich wichtigere Grund ist wohl, dass das parametrische Bild im Wesentlichen durch relativ wenige späte frames dominiert wird und somit Bewegungen in allen früheren frames relativ kleine Effekte im DVR bewirken. Dass der Effekt der Kopfbewegungen während der Akquisitionsdauer auf die Studiauswertung so gering ausfiel, mag vielleicht auch daran liegen, dass die Bewegungen im Mittel nur bei etwa 2 mm lagen und sich nur etwa 20% der Probanden überhaupt mehr als 5 mm oder mehr in eine Richtung bewegt haben. Der Effekt durch die wenigen Probanden mit Bewegungen von > 5–10 mm war im Mittel kaum noch nachweisbar. Im Falle einer Einzelauswertung bekäme man jedoch für Probanden, die sich um mehr als 5 mm bewegt haben, signifikant falsche bzw. zu kleine Werte, was vor allem bei der klinischen Routineauswertung zu beachten ist. Problematisch ist dies insbesondere bei der Betrachtung solcher Strukturen, die im Durchmesser nur ca. 1 cm groß sind und folglich bei einer Bewegung um 10 mm komplett aus ihrer VOI verschoben würden.

5.2 Material und Methoden

Von diversen Forschergruppen wurden andere Kopfhaltungssysteme entwickelt und auf Genauigkeit, klinische Durchführbarkeit und Wirtschaftlichkeit hin untersucht.

Sweeney et al. verglichen im Rahmen fraktionierter Radiotherapie die Fixation mittels thermoplastischer Maske mit der Fixation über einen neuentwickelten, nicht-invasiven Kopfhalter (modifiziert nach Vogele Bale Hohner [VBH]; Wellhöfer Dosimetrie, Schwarzenbruck) [Sweeney et al., 1998]. Dieser neue Kopfhalter bestand aus einem Mundstück mit angeschlossenem Vakuumschlauch, das über zwei seitliche Metallarme an der Liege fixiert wurde. Die Bisschiene des Mundstücks wurde mit schnellhärtendem dentalen Kunststoff ausgespritzt und so ein individueller Abdruck des Oberkiefers erstellt. Zuvor wurde dem Patienten eine kleine selbstklebende Gummimatte in den oberen harten Gaumen eingesetzt. Nach 3-5 Minuten konnte der ausgehärtete Abdruck samt Gummimatte entfernt werden. Durch Abziehen der Gummimatte entstand eine Vakuumkammer, mit der nach dem Einlegen das Mundstück fest am harten Gaumen des Patienten fixiert werden konnte. Diese Prozedur dauerte insgesamt ca. 20-30 Minuten. Verglichen wurde dieses System mit einer thermoplastischen Maske (Orfit Raycast), die ähnlich wie die von uns benutzte Maske angepasst wurde (s. S. 4). Diese Prozedur dauerte inklusive Erwärmen des Kunststoffes etwa 15 Minuten. Beurteilt wurde die Genauigkeit beim Wiederanpassen der Maske. Es zeigte sich, dass mit dem VBH eine signifikant bessere Repositionierung erreicht werden konnte, als mit der herkömmlichen thermoplastischen Maske. Auch wenn bei der PET-Untersuchung im Gegensatz zur Strahlentherapie die Genauigkeit der Wiederanpassung keine Rolle spielt, da meist nur eine Untersuchung notwendig ist, so ist sie doch Ausdruck der Passform eines Kopfhalters, d.h. je größer der verbleibende Bewegungsspielraum unter der Maske bzw. innerhalb einer anderen Halterung, desto schlechter die Wiederanpassungsgenauigkeit. Der Nachteil des VBH liegt in einem größeren zeitlichen und finanziellen Aufwand, der besonders für die Routine-PET-Bildgebung eine Rolle spielt. Des Weiteren ist die Anwendung des VBH durch den Zahnstatus des Patienten beschränkt.

Ein ähnliches System evaluierten Bettinardi et al. für PET, CT und MRT-Untersuchungen [Bettinardi et al., 1991]. Auch hier wurde ein individueller Abdruck des Oberkiefers angefertigt, der über eine Metallschiene an der Scannerliege fixiert war. Die Herstellung dauerte nur wenige Minuten. Im Gegensatz zum oben angeführten System gab es allerdings keine weitere Fixation der Beißchiene im Mund des Probanden, so dass der Patient über die Dauer der Aufnahme fest zubeißen musste. Untersucht wurde die Genauigkeit der Reposition des Probanden u.a. mittels [¹⁸F]FDG-PET. Es ergaben sich Werte zwischen 1,25 und 2,5 mm Abweichung zwischen den einzelnen Untersuchungen. Vorteile dieser Methode liegen in den

geringen Kosten (< 1US\$) und der guten Compliance der Patienten, die diese Halterung als sehr angenehm empfanden.

Shrawder et al. entwickelten ein Kopfhalterungssystem bestehend aus einer Plexiglasbasisplatte, einer thermoplastische Maske und einer individuell formbaren Kopfstütze, das zu einer verbesserten Immobilisation während der Aufnahme und Reposition bei Follow-up-Untersuchungen führen sollte [Shrawder et al., 1994]. Die Platte, auf der die Kopfstütze befestigt wurde, konnte in einem beliebigen Winkel zur Liege individuell eingestellt werden. Die Masken wurden wie die von uns verwendeten erwärmt und angepasst. Die Kopfstütze wurde aus Polyurethanschaum hergestellt. Mit Markern, die auf die Haut geklebt wurden, konnten die Bewegungen registriert werden. Die 12 getesteten Probanden konnten selbst bei Aufforderung zu forcierten Bewegungen auf < 2,0 mm immobilisiert werden. Die Wiederanpassungsgenauigkeit lag unter 1,5 mm. Der Zeitaufwand zur Herstellung eines solchen Kopfhalters betrug ca. 30 Minuten.

Ein anderes System zur Vermeidung von Bewegungsartefakten speziell bei PET-Untersuchungen wurde von Picard and Thompson beschrieben [Picard and Thompson, 1997]. Es beinhaltete ein Videokamerasystem, das permanent die Kopfposition des Probanden im Raum registrierte. Diese Daten wurden mit den eingehenden Emissionsdaten aus dem PET assoziiert. Das System konnte nun, wenn die Bewegung innerhalb des Gesichtsfeldes einen bestimmten Schwellenwert überschritt, die Daten in einem neuen Frame abspeichern. Die Gesamtanzahl der Frames war also abhängig vom gewählten Schwellenwert einerseits und dem Ausmaß der Kopfbewegungen andererseits. Die aufgenommenen Frames wurden anschließend unabhängig voneinander rekonstruiert und einzeln durch Rotation und Translation wieder in die Ausgangsposition gebracht. Aufsummiert erhielt man so einen deutlich um Bewegungsartefakte reduzierten Datensatz. Dieser Ansatz von Picard und Thompson berücksichtigt außer den Bewegungen zwischen den einzelnen Frames die Bewegungen während eines Frames. Dadurch ist es der alleinigen nachträglichen Bewegungskorrektur überlegen. Außerdem können mit dieser Kamera Bewegungen schon von der ersten Minute an erfasst werden und nicht erst dann, wenn genügend Tracer im Gehirn angeflutet ist, um anatomische Strukturen abzubilden.

Ein weiteres Problem, nämlich das der Bewegungen zwischen Transmissions- und Emissionsmessung, konnte bisher nicht befriedigend gelöst werden. Ein Programm zur Korrektur dieser Bewegungen wird in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf entwickelt. Auch die Bewegungen in den ersten vier Minuten (Frame 1 bis 11) konnten von uns bisher noch nicht berücksichtigt und korrigiert werden.

5.3 Schlussfolgerungen

Wie die genauere Analyse der Bewegungen zeigte, war die Kopffixierung mit den von uns verwendeten Masken nicht in allen Richtungen hinreichend effizient. Dadurch waren Bewegungen von bis zu 1 cm v.a. in Richtung der z-Achse (Körperlängsachse) möglich. Die Auswirkung dieser Bewegungen zeigte sich besonders in den kleineren untersuchten Strukturen in einem signifikant kleineren DVR und in einer größeren Varianz. Der Nachweis von Unterschieden zwischen den vier Probandengruppen wurde allerdings durch die nachträgliche Bewegungskorrektur nicht wesentlich beeinflusst.

Eine nachträgliche computergestützte Bewegungskorrektur scheint daher besonders im Einzelfall und bei der Untersuchung sehr kleiner Strukturen erforderlich. Dennoch sollte sie auch im Rahmen von größeren Studien routinemäßig angewendet werden. Einerseits kann so eine der möglichen Fehlerquellen minimiert werden und andererseits ist der zeitliche Aufwand durch die Entwicklung von automatisierten Korrekturprogrammen mittlerweile nur noch minimal.

6 Zusammenfassung

Bei der bildgebenden Untersuchung des Gehirns mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die mit einer verhältnismäßig langen Aufnahmezeit einhergeht, ist es wichtig, Bewegungen während der Akquisition zu vermeiden, um eine Verzerrung der Uptakebilder und damit eine fehlerhafte quantitative Auswertung zu verhindern. Ziel dieser Arbeit war, retrospektiv an Daten aus einer Studie mit 117 Probanden, in der mittels PET mit dem Liganden [^{11}C](+)McN5652 die Schädigung der präsynaptischen Serotonintransporter durch MDMA (Ecstasy)-Konsum nachgewiesen werden sollte, die Kopfbewegungen während der 90-minütigen Aufnahmezeit sowie deren Auswirkung auf die quantitative Auswertung zu untersuchen. Außerdem sollte der Nutzen einer nachträglichen Bewegungskorrektur beurteilt werden.

Die Probanden waren in dieser Studie mit einer individuellen thermoplastischen Maske an einem Kopfhaltersystem (Tru-Scan Imaging) fixiert worden. Die dennoch aufgetretenen Bewegungen lagen in alle Raumrichtungen im Mittel bei 1-2 mm, waren bei einem Teil der Probanden (ca. 20%) jedoch größer als 5 mm bis zu maximal 10 mm.

Um den Effekt der computergestützten Bewegungskorrektur zu evaluieren, wurden die PET-Daten einmal mit und einmal ohne Korrektur ausgewertet und anschließend miteinander verglichen. Insgesamt war der Effekt bei den geringeren Bewegungen nicht wesentlich, doch Bewegungen von 5 mm und mehr verursachten vor allem in kleinen Strukturen (Nucleus caudatus) ein signifikant niedrigeres DVR (Distribution volume ratio, Maß für die Serotonintransporterdichte) und eine größere Varianz innerhalb der Probandengruppe. Im Mittel waren die quantitativen Ergebnisse der PET (DVR) ohne Korrektur knapp 1% kleiner als mit Bewegungskorrektur. Für die größeren untersuchten Strukturen (Mesencephalon, Thalamus, Putamen) war die Varianz der PET-Ergebnisse kaum beeinflusst.

Da der Effekt im DVR mit dem Ausmaß der Bewegungen korrelierte, ist es sinnvoll, die Bewegungen bei PET-Hirn-Untersuchungen durch optimierte Kopfhalterungssysteme möglichst weitgehend bei der Akquisition zu vermeiden. Zur Eliminierung residueller Bewegungen, die durch die bei der PET eingesetzten Kopfhaltersysteme nie ganz vermieden werden können, ist außerdem eine nachträgliche computergestützte Bewegungskorrektur empfehlenswert. Dies gilt vor allem im Falle kleiner zu untersuchender Gehirnstrukturen oder in der klinischen Routine, wo größere residuale Bewegungen die Beurteilung der Untersuchung erschweren oder sogar zu Fehlbefunden führen können. Auch im Rahmen von Studien sollte die computerunterstützte Bewegungskorrektur routinemäßig eingesetzt werden, auch wenn hier die durch die Bewegung verursachten Fehler im Gruppenmittel wegen der asymmetrischen Verteilung der Bewegungen eher klein ausfallen.

7 Literaturverzeichnis

- Acton PD, Friston KJ (1998) Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* 25: 663-667
- Armitage, Berry PG, *Statistical Methods in Medical Research*. third edition ed. 1998, Oxford: Blackwell Science
- Bettinardi V et al. (1991) Head Holder for PET, CT, and MR Studies. *J Comput Assist Tomogr* 15: 886-892
- Ichise M et al. (1996) Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J Nucl Med* 37: 513-20
- Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y (2001) An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med* 42: 755-63
- Maryanoff BE, McComsey DF, Gardocki JF(1987) Pyrroloisoquinoline antidepressants. 2. in-depth exploration of structure-activity relations. *J Med Chem* 30: 1433-1454
- Mikolajczyk K et al. (1998) A JAVA environment for medical image data analysis: initial application for brain PET quantitation. *Med Inform (Lond)* 23: 207-14
- Picard Y, Thompson CJ (1997) Motion Correction of PET Images Using Multiple Acquisition Frames. *IEEE Transactions On Medical Imaging*, VOL. 16, NO.2: 137-138
- Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ (1997) Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*, 42: 720-6
- Rorden C, Brett M (2001) Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology* 12: 191-200
- Shrawder S et al. (1994) A new head holder for reducing axial movement and repositioning errors during physiological CT imaging. *J Comput Assist Tomogr* 18: 329-336
- Skopp G, Aderjan R, Koster J(1995) Hair analysis in the diagnosis of toxic hepatitis after Ecstasy abuse. *Dtsch Med Wochenschr* 120: 1165-1168
- Suehiro M et al. (1992) Synthesis of a radiotracer for studying serotonin uptake sites with positron emission tomography: [11C]McN-5652-Z. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 31: 841-848
- Suehiro M et al. (1993a) [11C](+)McN5652 as a radiotracer for imaging serotonin uptake sites with PET. *Life Sciences* 53: 883-892

- Suehiro M et al. (1993b) A PET Radiotracer for Studying Serotonin Uptake Sites: Carbon-11-McN-5652Z. *J Nucl Med* 34: 120-127
- Sweeney RA et al. (1998) Comparison of a Noninvasive Head Holder with Thermoplastic Mask for Fractionated Radiotherapy and a Case Report. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 41: 475-483
- Szabo Z, Kao PF, Scheffel U (1995a) Positron emission tomography imaging of serotonin transporters in the human brain using [11C](+)McN5652. *Synapse* 20: 37-43
- Szabo Z, Scheffel U, Suehiro M (1995b) Positron emission tomography of 5-HT transporter sites in the baboon brain with [11C]McN5652. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 15: 798-805
- Szabo Z, Kao PF, Mathews WB, Ravert HT, Musachio JL, Scheffel U, Dannals RF (1996) Positron emission tomography of 5-HT reuptake sites in the human brain with C-11 McN5652 extraction of characteristic images by artificial neural network analysis. *Behav Brain Res* 73(1-2): 221-4
- Szabo Z (1998) Membrane Transporters. *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends.* Gulyás B and Müller-Gärtner Hw, Kluwer Academic Publishers: 117-131
- Szabo Z, Scheffel U, Mathews WB, Ravert HT, Szabo K, Kraut M, Palmon S, Ricaurte GA, Dannals RF (1999) Kinetic analysis of [11C]McN5652: a serotonin transporter radioligand. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(9): 967-81
- Szabo Z, Mccann UD, Wilson A, Scheffel U, Owonikoko T, Mathews WB, Ravert HT, Hilton J, Dannals RF, Ricaurte GA (2002) Comparison of (+)-(11)C-McN5652 and (11)C-DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *J Nucl Med* 43(5): 678-92
- Weeks RA et al. (1997) 11C-diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 943-9
- Wittchen HU, Semler G (1991) Composite International Diagnostic Interview - CIDI-Interviewheft. Weinheim: Beltz
- Wienhard K et al. (1992) Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT. *J Comput Assist Tomogr* 16: 804-813

8 Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. M. Clausen und Herrn Prof. Dr. K. H. Bohuslavizki.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ralph Buchert, der mir unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und für jedes Problem eine Lösung fand.

Danken möchte ich außerdem Herrn Florian Wilke für die Erstellung zahlreicher Hilfsprogramme, die die Arbeit am Computer sehr erleichtert haben.

9 Lebenslauf

Am 22. August 1978 wurde ich als Tochter von Meike Smidt, geborene Weber, und Enno Smidt in Lage geboren. Von 1984 bis 1988 besuchte ich die Grundschule in Mönchengladbach. Anschließend war ich von 1988 bis 1997 Schülerin des Gymnasiums Am Geroweier in Mönchengladbach, an dem ich im Juni 1997 die Allgemeine Hochschulreife erwarb.

Im Oktober 1997 immatrikulierte ich mich für das Lehramtsstudium in den Fächern Deutsch und Französisch an der Universität Aachen. Noch während des ersten Semesters entschied ich mich jedoch für das Medizinstudium und immatrikulierte zum Sommersemester 1998 an der Universität Hamburg für den Studiengang Humanmedizin. Im März 2000 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung, das erste Staatsexamen bestand ich im März 2001, das zweite Staatsexamen im Frühjahr 2003 und das dritte Staatsexamen im Herbst 2004.

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.