

Klinik und Poliklinik für Radiologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)
der Universität Hamburg

**AUTOMATISCHE AUSWERTUNG VON
POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE-
GEHIRNDATEN MITTELS
COMPUTER-GEHIRNATLAS UND
REFERENZKOLLEKTIV**

Dissertation

zur

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

von

BENJAMIN GEISLER
aus München

Hamburg, 2002

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Dekan:

Referent:

Korreferent:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Problematik der visuellen Befundung von PET-Gehirndaten	1
1.2 Ziel und Aufgabenstellung	1
2 Material und Methoden	2
2.1 PET-Datenakquisition	2
2.1.1 Untersuchungsablauf.....	2
2.1.2 Bildrekonstruktion	2
2.2 Auswertung mit dem CBA Atlas.....	3
2.2.1 CBA Atlas 4.04.....	3
2.2.2 Transformation des Patientengehirns in den CBA Atlasraum	4
2.2.3 Normierung	4
2.2.4 Auswahl der "Volumes of Interest" (VOI) des Gehirns	5
2.2.5 VOI-Auswertung.....	6
2.3 Optimierung der Auswertung im CBA Atlas	7
2.3.1 Transformationsparameter	7
2.3.2 Anzahl der zu berücksichtigenden Bildpixel	8
2.3.3 Anzahl der transaxialen Schnittbilder.....	8
2.4 Referenzwerte.....	9
2.4.1 Referenzkollektiv	9
2.4.2 Prozessierung und statistische Auswertung	10
2.5 Klinische Anwendung	11
2.5.1 Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns	11
2.5.2 Patienten mit Demenz vom Typ M. Alzheimer	12
3 Ergebnisse	13
3.1 Optimierung der Auswertung im CBA Atlas	13
3.1.1 Transformationsparameter	13

3.1.2	Anzahl der zu berücksichtigenden Bildpixel	13
3.1.3	Anzahl der transaxialen Schnittbilder.....	14
3.2	Referenzwerte.....	15
3.3	Klinische Anwendung	18
3.3.1	Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns	18
3.3.2	Patienten mit Demenz vom Typ M. Alzheimer	19
4	Diskussion.....	23
4.1	Ziel und Aufgabenstellung	23
4.2	Eigenschaften und Limitationen des CBA Atlas.....	23
4.3	Optimierung der Auswertung im CBA Atlas	25
4.4	Referenzwerte.....	26
4.4.1	Maximaler Stoffwechsel (normiert) und alternative Meßparameter	26
4.4.2	Vergleich mit der Literatur	27
4.5	Klinische Anwendung	30
4.5.1	Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns	30
4.5.2	Patienten mit Demenz vom Typ M. Alzheimer	30
4.6	Schlußfolgerungen.....	32
5	Zusammenfassung	33
6	Literaturverzeichnis	34
7	Bildanhang	38
	Danksagung.....	43
	Lebenslauf	44
	Erklärung	45

1 Einleitung

1.1 Problematik der visuellen Befundung von PET-Gehirndaten

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein leistungsfähiges bildgebendes Verfahren zur nicht-invasiven Untersuchung des cerebralen Stoffwechsels. Seine Wertigkeit in bezug auf die Diagnostik vieler Erkrankungen aus dem Bereich der Neuromedizin ist allgemein anerkannt [Kuwert et al. 1998]. Eingesetzt werden Positronen-emittierende Radiopharmaka, die in Spurendosen in den Stoffwechsel des Organismus eingeschleust werden. Das am häufigsten verwendete Radiopharmakon ist 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG), das nach Passage der Blut-Hirn-Schranke über den Glukosetransporter1 in die Zelle transportiert und dann in der Hexokinasereaktion phosphoryliert wird. Im Unterschied zum Glukosephosphat wird FDG-Phosphat jedoch nicht weiter verstoffwechselt, so daß es in der Zelle akkumuliert. Dies ermöglicht die nachfolgende Akquisition von PET-Aufnahmen hoher Qualität.

Im klinischen Alltag erfolgt die Befundung der FDG-PET-Untersuchungen des Gehirns überwiegend visuell. Dazu wird das regionale Verteilungsmuster des Glukosestoffwechsels anhand transversaler, koronarer und sagittaler Schnittbilder beurteilt [Bleckmann et al. 1999]. Dadurch ist die Interpretation der PET-Aufnahmen jedoch in hohem Maße vom Wissens- und Erfahrungsstand des Untersuchers abhängig. Hinzu kommt, daß auch die Wahl der in den Schnittbildern verwendeten Graustufen- bzw. Farbskalen einen erheblichen Einfluß auf die "subjektive" Bewertung hat. Wünschenswert wäre daher eine quantitative Auswertung, um eine zuverlässigere und reproduzierbarere Beurteilung von FDG-PET-Untersuchungen des Hirns zu ermöglichen. Allerdings wird bereits eine relativ einfache - und daher in der Nuklearmedizin sonst weit verbreitete - semiquantitative Analyse der Daten auf der Basis von Volumes of Interest (VOIs) wegen des mit der manuellen Definition der VOIs einher gehenden Arbeitsaufwands nicht oder nur für eine kleine Zahl von Regionen routinemäßig durchgeführt.

1.2 Ziel und Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit war daher, in Ergänzung zur visuellen Befundung, eine automatische, semiquantitative und VOI-basierte Auswertung von cerebralen FDG-PET-Untersuchungen unter Einsatz eines dreidimensionalen Gehirnatlasses für die klinische Routine verfügbar zu machen. Dazu wurden zunächst Referenzwerte des normalen regionalen Glukosestoffwechsels an einem Kollektiv "Hirngesunder" bestimmt. Zur Evaluierung wurden zwei Patientengruppen herangezogen: Zum einen Patienten ohne Beeinträchtigung des cerebralen Stoffwechsels, zum anderen gezielt solche mit einer Demenz vom Typ Morbus Alzheimer.

2 Material und Methoden

2.1 PET-Datenakquisition

2.1.1 Untersuchungsablauf

Die PET-Bildgebung wurde für den überwiegenden Teil der Patienten, deren Gehirndaten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, nach den Vorgaben eines Routineprotokolls für onkologische Ganzkörper-PET-Untersuchungen [Bleckmann et al. 1999] durchgeführt. Eine Ausnahme bildeten die 8 Patienten mit einer Demenz vom Typ M. Alzheimer, auf die in Abschnitt 2.5.2 näher eingegangen wird. Alle Patienten hatten vor der Untersuchung eine Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden einzuhalten. Zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels wurden vor Applikation des Radiopharmakons etwa 0,5ml Blut abgenommen. Die intravenöse Gabe von 370MBq(330-410) 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) erfolgte anschließend nur bei Blutzuckerwerten <130 mg/dl.

Im Rahmen einer Ganzkörperaufnahme wurde 45-60min nach Injektion eine 8-minütige Aufnahme des Gehirns ohne eigenständige Transmissionsmessung durchgeführt. Für die PET-Bildgebung wurde ein konventioneller Vollring-PET-Scanner (ECAT EXACT47 (921), CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) eingesetzt [Wienhard et al. 1992]. Bei zweidimensionaler Aufnahmetechnik können hiermit gleichzeitig 47 transaxiale Schichten mit einem Schichtabstand von 3,4mm (axiales Gesichtsfeld: 16,2cm) akquiriert werden. Daher kann das gesamte Gehirn in einem einzigen "Scan", d.h. ohne Neupositionierung, erfaßt werden. Die Auflösung liegt im Zentrum des transaxialen Gesichtsfeldes (56,2cm) bei ca. 5mm und nimmt zu dessen Rand hin auf etwa 8mm ab ("full width at half maximum", FWHM). Die Lagerung des Patienten erfolgte in Rückenlage mit dem Kopf im Lagerungskissen der Kopfstütze. Weitere Fixierungen des Kopfes, wie z.B. thermoplastische Masken, wurden nicht eingesetzt.

2.1.2 Bildrekonstruktion

Bei der Prozessierung der Rohdaten wurden folgende Korrekturen berücksichtigt: Totzeitkorrektur, Homogenitätskorrektur, Subtraktion von Zufallskoinzidenzen, Zerfallskorrektur und Schwächungskorrektur. Letztere wurde mit dem Programm "auto for brain" (afb) der Systemsoftware ECAT6.5B aus den Emissionsdaten berechnet. Dies geschah unter der vereinfachten Annahme von homogenem Hirngewebe mit einer Wasser-äquivalenten Absorption (0,095/cm), umgeben von einer Schädelkalotte mit gleichmäßiger Dicke (0,45cm) und einer Knochen-äquivalenten Absorption (0,151/cm). Eine Streukorrektur wurde nicht durchgeführt.

Es wurden 47 transaxiale Schnittbilder mit 128 × 128 Pixeln durch gefilterte Rückprojektion unter Verwendung eines Hanning-Filters ("Cut off" bei der Nyquistfrequenz) rekonstruiert. Die räumliche Auflösung in den rekonstruierten Schnitten lag bei ca. 9mm (FWHM), die Pi-

xelgröße bei etwa 2mm. Einen zusammenfassenden Überblick über die gewählten Einstellungen in der Auswertungs-Software (Programm "new_onco.scr"; UNIX-System) gibt Tabelle 1.

Tab. 1: Software-Einstellungen für die Rekonstruktion.

Feld	Eingabe
Matrix:	"*" (entspricht 47 transaxialen Schnittbildern)
Normalization File:	"Name" (pxxxxxsta)
Attenuation Correction:	"auto for brain" (Schwächungskorrektur)
Image Size:	"128" (Anzahl der Bildpixel)
Image Zoom:	"2,5"
Reconstruction Filter:	"Hann" (Hanning-Filter)
Filter Cut Off Frequency:	"0,5"
Image X Offset:	"0,0"
Image Y Offset:	"6,0"
Image Rotation:	"0,0"
Decay Correction:	"Yes" (Zerfallskorrektur)
Scatter Correction:	"No" (Streukorrektur)

2.2 Auswertung mit dem CBA Atlas

2.2.1 CBA Atlas 4.04

Die Auswertung der PET-Gehirndaten erfolgte mit dem als kommerzielle Software erhältlichen "Computerized Brain Atlas" (CBA; Version 4.04). Dieser Atlas erlaubt eine automatische Anpassung der rekonstruierten PET-Volumenbilder an den dreidimensionalen CBA Atlasraum [Andersson und Thurfjell 1997, Thurfjell et al. 1995].

Die dem Atlas zugrundeliegenden anatomischen Informationen wurden von einer schwedischen Gruppe erarbeitet, die sich aus Mitarbeitern der Abteilungen für Neuroradiologie, Neuropsychiologie und Psychiatrie/Psychologie des Karolinska-Instituts in Stockholm sowie der Abteilung für Physik der Universität Stockholm zusammensetzte, ergänzt durch Mitarbeiter des Zentrums für Bildverarbeitung der Universität Uppsala [Greitz et al. 1991, Thurfjell et al. 1995]. Zu diesem Zweck wurde das als repräsentativ ausgewählte Gehirn eines Verstorbenen zunächst fixiert und tiefgefroren, dann mit einem Mikrotom in einer Dicke von 0,25 mm geschnitten; anschließend wurden die Schnitte fotografiert und in einer 512×512 Matrix digitalisiert. Dann wurden manuell die anatomischen Strukturen in die Bilder eingezeichnet und durch ein Computerprogramm zu einem dreidimensionalen Netzwerk verknüpft. In der aktuellen Version enthält der CBA Atlas folgende Strukturen: Die Gehirnoberfläche, das Ventrikelsystem, die kortikalen Gyri und Sulci, die zytoarchitektonischen Brodmannareale, das limbische System, die Basalganglien sowie Strukturen des Di-, Mes-, Met- und

bische System, die Basalganglien sowie Strukturen des Di-, Mes-, Met- und Myelencephalons.

2.2.2 Transformation des Patientengehirns in den CBA Atlasraum

Die Anpassung des Patientengehirns an den CBA Atlasraum erfolgte als elastische Koregistrierung mittels errechneter Parameter für Translation (3), Rotation (3), lineare Skalierung (3) und Formveränderung (18 mögliche), wobei ein Ähnlichkeitsmaß optimiert wurde. Die zugrundeliegende Technik beinhaltet eine mathematische Ableitung des Atlas-Referenzgehirns für alle drei Raumkoordinaten (Gradient in X-, Y- und Z-Richtung), so daß die räumliche Änderung der Pixel-Intensitäten, die sog. "Image Edge Information", im Mittelpunkt des Anpassungsvorgangs steht [Andersson 1995]. Die Gehirnoberfläche (äußere Struktur) und das Ventrikelsystem (innere Struktur), beides Grenzflächen in bezug auf den Glukosestoffwechsel, sind demzufolge von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Transformation des Patientengehirns in den Atlasraum.

Ideale Voraussetzung für gute Transformations-Ergebnisse ist das Vorliegen von sowohl CT/MRT- als auch PET-Gehirndaten desselben Patienten: Die räumliche Angleichung geschieht mit den morphologisch hochauflösenden CT/MRT-Daten, die nachfolgende Anpassung der funktionellen PET-Daten umfaßt lediglich die Berechnung der Translations- und Rotationsparameter, welche die unterschiedliche Lage des Kopfes des Patienten bei der Datenakquisition beschreiben. Jedoch können auch FDG-PET-Bilder ohne morphologisches Korrelat, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurden, mit guter Genauigkeit angepaßt werden [Andersson und Thurfjell 1997, Thurfjell et al. 1995].

Sind die Transformationsparameter bekannt, kann das Patientengehirn im nächsten Schritt in den CBA Atlasraum überführt werden. Geschieht dies für mehrere Patienten in Folge, so sind deren Gehirne nun im dreidimensionalen Raum Voxel für Voxel vergleichbar. Bei dieser Überführung wird im CBA Programm die endgültige Anzahl der transaxialen Schnitte des Gehirns festgelegt.

2.2.3 Normierung

Für den nachfolgenden Vergleich des Glukosestoffwechsels unterschiedlicher Patienten wurde eine Normierung der PET-Daten durchgeführt. Das CBA Programm ermittelt die 15% Voxel des Gehirns mit der höchsten FDG-Konzentration, errechnet die mittlere Konzentration aus diesen Voxeln und setzt den Mittelwert gleich 100. Somit wird bei den normierten PET-Daten die FDG-Konzentration im Voxel relativ zu dem (gemittelten) individuellen Maximalwert in Prozent angegeben.

2.2.4 Auswahl der "Volumes of Interest" (VOI) des Gehirns

Die Auswertung der PET-Daten im CBA Programm erfolgte auf der Basis von "Volumes of Interest" (VOI), getrennt nach beiden Hemisphären [Bohm et al. 1991]. Verwendet wurden die Gyri und Lobuli des Kortex, das limbische System, die Basalganglien, sowie Strukturen des Di-, Mes- und Metencephalons. Da in dieser Arbeit eine anatomisch-morphologische (nicht eine zytoarchitektonische) Sichtweise im Vordergrund stehen sollte, wurden Brodmann Areale nicht berücksichtigt. Strukturen mit einem Volumen kleiner als 0,512 ml (8×8×8 mm) wurden wegen der beschränkten räumlichen Auflösung des PET-Scanners ebenfalls nicht zur Auswertung herangezogen. Insgesamt beläuft sich die Anzahl der VOIs auf 88. Einen Überblick über die benutzten VOIs gibt Tabelle 2.

Tab. 2: Übersicht aller "Volumes of Interest" (VOI). Aufgelistet werden Struktur, Abkürzung (SI: sinister=links, DX: dexter=rechts) und Volumen.

Nr.	Abkürzung	Struktur	Volumen (ml)	
			links	rechts
LOBUS FRONTALIS				
1	gypaceSI/DX	Lobulus paracentralis	13,64	11,98
2	gyadolSI/DX	Gyrus adolfactorius	0,80	0,92
3	gyfsupSI/DX	Gyrus frontalis superior	61,56	63,96
4	gyprecSI/DX	Gyrus precentralis	36,72	42,92
5	gyfmedSI/DX	Gyrus frontalis medius	58,90	55,09
6	gyfiopSI/DX	Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis	5,14	6,86
7	gyfipoSI/DX	Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis	4,15	4,99
8	gyfiptSI/DX	Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis	11,60	7,48
9	gyopfrSI/DX	Gyrus opercularis, Pars frontalis	9,94	8,04
10	gyorbiSI/DX	Gyri orbitales	22,12	24,23
11	gyrectSI/DX	Gyrus rectus	6,42	5,99
LOBUS PARIETALIS				
12	gyprcuSI/DX	Precuneus	23,66	18,94
13	gyposcSI/DX	Gyrus postcentralis	25,49	23,64
14	gypasuSI/DX	Lobulus parietalis superior	26,29	26,86
15	gyanguSI/DX	Gyrus angularis	20,90	16,81
16	gysumaSI/DX	Gyrus supramarginalis	16,08	16,08
17	gyoppaSI/DX	Gyrus opercularis, Pars parietalis	3,01	1,85
LOBUS OCCIPITALIS				
18	gycuneSI/DX	Cuneus	12,17	11,08
19	gyocsuSI/DX	Gyri occipitales superiores	43,07	39,94
20	gyocmeSI/DX	Gyri occipitales medii	19,81	14,83
21	gyoclaSI/DX	Gyri occipitales laterales	9,57	15,20
22	gyoctmSI/DX	Gyrus occipito-temporalis medialis	29,36	22,74

Nr.	Abkürzung	Struktur	Volumen (ml)	
			links	rechts
23	gyoctlSI/DX	Gyrus occipito-temporalis lateralis	14,45	16,03
LOBUS TEMPORALIS				
24	gyhicaSI/DX	Gyrus parahippocampalis	7,74	5,86
25	gyuncuSI/DX	Uncus gyri parahippocampalis	9,38	11,18
26	gyopteSI/DX	Gyrus opercularis, Pars temporalis	1,91	1,75
27	gytesuSI/DX	Gyrus temporalis superior	27,28	18,48
28	gytemeSI/DX	Gyrus temporalis medius	32,22	45,62
29	gyteinSI/DX	Gyrus temporalis inferior	17,23	22,57
30	gypltpSI/DX	Gyrus planum temporale	1,33	1,00
31	gytrheSI/DX	Gyrus transversus Heschl	5,08	5,74
INSEL				
32	gyloinSI/DX	Gyrus longus insulae	5,65	5,63
33	gybrinSI/DX	Gyri breves insulae	8,40	7,42
LIMBISCHES SYSTEM				
34	gycingSI/DX	Gyrus cinguli	38,88	37,08
35	hippSI/DX	Hippocampus	1,90	2,75
36	fornSI/DX	Fornix	2,02	1,86
37	amygdSI/DX	Amygdala	1,84	1,87
BASALGANGLIEN				
38	putamSI/DX	Putamen	8,60	7,76
39	ncaudSI/DX	Nucleus caudatus	7,22	6,68
40	pallidSI/DX	Globus pallidus	2,09	2,00
DIENCEPHALON				
41	thalSI/DX	Thalamus	5,99	5,94
42	hypothSI/DX	Hypothalamus	1,26	1,31
MESENCEPHALON				
43	mesenc	Mesencephalon (singular)	SI+DX: 10,49	
METENCEPHALON				
44	pons	Pons (singular)	SI+DX: 13,67	
45	cblhemSI/DX	Kleinhirn-Hemisphäre	61,34	65,57

Der in Tabelle 2 als Unterpunkt des Lobus temporalis aufgelistete Gyrus parahippocampalis (Nr.24) ist im Rahmen einer funktionellen Sichtweise dem limbischen System zuzurechnen; der Globus pallidus (Nr.40) ist entwicklungsgeschichtlich dem Diencephalon zugehörig.

2.2.5 VOI-Auswertung

CBA erlaubt das Zusammenfassen aller relevanten VOIs (88) zu einer Liste, die innerhalb der Funktion "Export" benutzt wird, um für jedes VOI individuell Mittelwert, Minimum und Maximum aller enthaltenen Voxel zu berechnen. Gemeinsam mit dem Volumen des entspre-

chenden VOI (ml) werden die Daten in einem ASCII-File ausgegeben und stehen so für die statistische Auswertung bereit. Zur Herleitung der Referenzwerte des Glukosestoffwechsels des Gehirns wurden in dieser Arbeit ausschließlich die Maxima der einzelnen VOIs verwendet ("Hottest Voxel Analysis").

2.3 Optimierung der Auswertung im CBA Atlas

2.3.1 Transformationsparameter

Insgesamt stehen dem CBA Atlas 27 Parameter zur Verfügung, um eine Transformation des individuellen Gehirns in den Atlasraum zu optimieren:

- Translation (3; in x-, y- und z-Richtung)
- Rotation (3; um x-, y- und z-Achse)
- Lineare Skalierung (3; in x-, y- und z-Richtung)
- Formveränderung (18)

Es sollte daher zunächst geklärt werden, in welchem Ausmaß die Wahl der Parameter für die Formveränderung den Anpassungsvorgang beeinflusst. Ziel war es, durch eine geeignete Kombination der Parameter eine möglichst große Zahl individueller Gehirnformen mit ausreichender Genauigkeit beschreiben zu können [Greitz et al. 1991]. Für diesen Teil der Untersuchung wurden die Daten eines Kollektivs von 5 Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns verwendet; diese Patienten bildeten eine Teilmenge des in Abschnitt 2.5.1 eingehender beschriebenen Kollektivs. Es wurden die folgenden drei Varianten der Prozessierung in CBA durchgeführt:

1. Transformation der 5 Gehirne ohne Parameter für die Formveränderung
2. Transformation mit 7 ausgewählten Parametern (Abkürzungen: SCXY, SCXZ, SCYY, SCYZ, SCZY, SCZZ und SWYZ, siehe auch [Greitz et al. 1991]); dies ist die "Default-Einstellung" bei Installation des Programms
3. Transformation mit 18 Parametern

Alle weiteren Optionen in bezug auf die Auswertung wurden konstant gehalten. Dies galt insbesondere für das "Subsampling" (Abfolge 32-16-8; vgl. Abschnitt 2.3.2) und das "Reslicing" (45 transaxiale Schnitte; vgl. Abschnitt 2.3.3). Alle 5 Patientengehirne wurden nach den Vorgaben der drei o.g. Varianten in CBA transformiert, normiert und die Maximalwerte des Glukosestoffwechsels exemplarisch für die 43 VOIs der linken Gehirnhälfte sowie für Mesencephalon und Pons berechnet. Um zu allgemein gültigen Aussagen über die Qualität des Anpassungsvorganges zu kommen, wurde für jedes VOI das arithmetische Mittel (MW) aus

passungsvorganges zu kommen, wurde für jedes VOI das arithmetische Mittel (MW) aus den 5 Individual-Werten gebildet; die zugehörige Streuung wurde durch die Standardabweichung (STD), die relative Standardabweichung ($STD_{rel} = (STD/MW) \times 100$) und deren Mittelwert über alle VOIs ($mSTD_{rel}$) beschrieben. Evtl. abweichende Ergebnisse der drei Durchläufe sollten durch Differenzbildung (bzgl. der MW) sowie durch Anwendung des Student t-Test (auf STD_{rel}) dargelegt werden.

2.3.2 Anzahl der zu berücksichtigenden Bildpixel

Der CBA Atlas bietet die Option, zur Optimierung der Transformationsparameter lediglich auf eine Untermenge aller Bildpixel zurückzugreifen. Diese Funktion wird "Subsampling" genannt und führt zu einer erheblichen Beschleunigung des Rechenvorganges. Andersson [Andersson 1995] zeigte, daß die Genauigkeit der Anpassung noch bei einem Verhältnis von 1:32 (nur jedes 32igste Pixel geht in die Berechnung ein) konstant auf hohem Niveau blieb. Es sollte überprüft werden, ob sich dieses Verhältnis auch auf die Gegebenheiten dieser Arbeit übertragen läßt. Dazu wurden folgende Durchläufe gestartet:

1. Subsampling mit der Einstellung 128-64-32, d.h. im 1. Schritt der Optimierung (grob) wird jedes 128igste Pixel berücksichtigt, im 2. Schritt (mittel) jedes 64igste und im 3. Schritt (fein) jedes 32igste
2. Subsampling mit 32-16-8; dies ist die "Default-Einstellung"
3. Subsampling mit 8-4-2

Auch in diesem Fall wurden die übrigen Optionen bzgl. der Auswertung konstant gehalten. Die nachfolgend durchgeführten Berechnungen und statistischen Auswertungen entsprachen denen, die bereits im vorangegangenen Abschnitt (2.3.1) geschildert wurden.

2.3.3 Anzahl der transaxialen Schnittbilder

Im letzten Teil der Anpassung des Patientengehirns an den CBA Atlasraum wird die Anzahl der transaxialen Schnittbilder festgelegt. Dieser Schritt wird "Reslicing" genannt. Ist diese Prozedur für die PET-Gehirndaten verschiedener Patienten durchlaufen worden, so sind deren Gehirne nun im dreidimensionalen Raum Voxel für Voxel vergleichbar. Es sollte die Abhängigkeit der VOI-basierten Auswertung von der Zahl der transaxialen Schnittbilder ermittelt werden. Es wurden daher die folgenden drei Varianten der Prozessierung in CBA durchgeführt:

1. Reslicing mit 25 transaxialen Schnitten; dies entspricht einem Schichtabstand von 5,4 mm

2. Reslicing mit 45 Schnitten (3 mm Schichtabstand)
3. Reslicing mit 65 Schnitten (2,1 mm Schichtabstand)

Die Auswertung der Daten erfolgte wie in den beiden vorherigen Abschnitten beschrieben. Alle weiteren Optionen wurden auch diesmal konstant gehalten.

2.4 Referenzwerte

2.4.1 Referenzkollektiv

Für die Ermittlung von Referenzwerten wurden die FDG-PET-Gehirndaten von 29 Personen verwendet. Es handelte sich dabei ausschließlich um Patienten, die am malignen Melanom erkrankt waren. Diese wurden von der Hautklinik des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf, Hamburg, bei begründetem Verdacht auf Metastasierung des malignen Melanoms zur Abklärung und Lokalisation verdächtiger Läsionen in die Abteilung für Nuklearmedizin überwiesen. Die Gehirndaten wurden somit im Rahmen einer Ganzkörper-PET-Untersuchung gewonnen.

Da das maligne Melanom (nach dem Bronchial-Karzinom und dem Mamma-Karzinom) der dritthäufigste Grund für die Entstehung von Gehirnmetastasen ist [Gupta et al. 1997, Sampson et al. 1998, Stevens et al. 1992], mußte diese Art von Läsion bei Patienten des Referenzkollektivs mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dazu wurden sowohl die Ergebnisse der FDG-PET (funktionelle Bildgebung) als auch die der Computer- bzw. Magnetresonanztomographie (CCT/MRT; morphologische Bildgebung) berücksichtigt. Da sich Gehirnmetastasen eines malignen Melanoms generell durch besonders schnelles Wachstum auszeichnen [Willner und Bohndorf 1995], wurde bei der Auswahl der Patienten darauf geachtet, daß FDG-PET- und CCT/MRT-Bildgebung nicht länger als 6 Wochen auseinander lagen. Lieferte keines der beiden bildgebenden Verfahren einen pathologischen Befund und lag zudem klinisch kein Hinweis auf eine Störung der Gehirnfunktion vor, wurde von einem altersentsprechenden "Normalgehirn" ausgegangen.

Der Anteil der Männer am Referenzkollektiv betrug 55%, der Anteil der Frauen 45%. Der jüngste Patient war 23 Jahre alt, der älteste 70 Jahre. Der Altersdurchschnitt lag bei 49,3 Jahren. Einen Überblick über die genaue Altersverteilung gibt Abbildung 1.

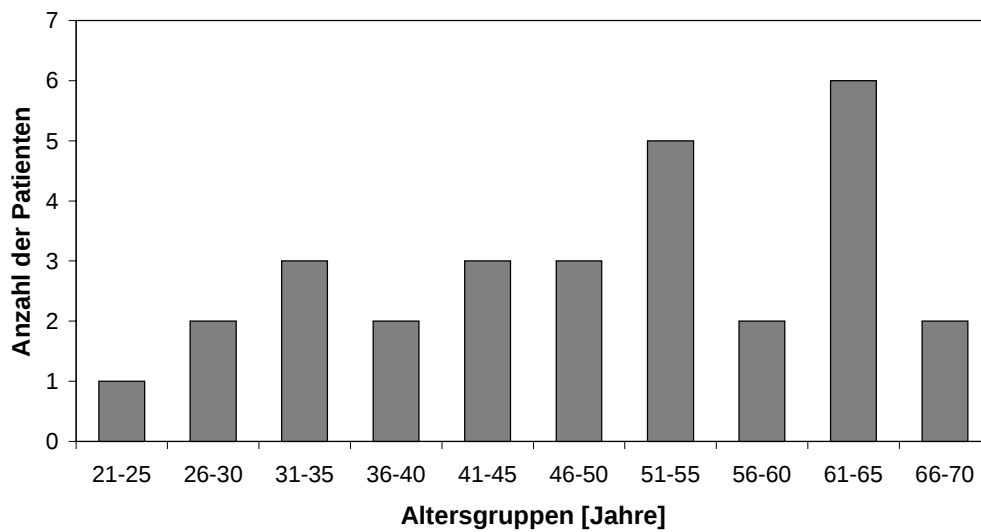


Abb. 1: Altersverteilung des Referenzkollektivs.

2.4.2 Prozessierung und statistische Auswertung

Die Auswertung der 29 PET-Gehirndatensätze im CBA Atlas erfolgte nach den in den Abschnitten 2.2.1 bis 2.2.5 ausgeführten Vorgaben. Einen zusammenfassenden Überblick über die im CBA-Programm gewählten Einstellungen gibt Tabelle 3.

Tab. 3: Software-Einstellungen im CBA Atlas bei der Berechnung der Referenzwerte.

Feld	Eingabe
Number of Shape Parameter	"7" (vgl. Abschnitt 2.3.1)
Reference Volume (FWHM)	"15" (Filterweite des Gauß'schen Filters)
Match Volume (FWHM)	"15" (Filterweite des Gauß'schen Filters)
Atlas Mask	"15"
Rigid Mask	"10"
Reference for Atlas Match	"Use Default Reference"
Start Parameter	"Default Parameter"
Subsampling Level	"3"
Subsampling	"32-16-8" (vgl. Abschnitt 2.3.2)
Reslicing	"45" (vgl. Abschnitt 2.3.3)
Normalization	"100"

Nach der Prozessierung im CBA Atlas ($29 \text{ Patienten} \times 88 \text{ VOIs} = 2552 \text{ Einzelwerte}$) wurde für jedes VOI das arithmetische Mittel (MW) aus den 29 maximalen Voxel-Werten gebildet. Die zugehörige Streuung wurde durch die Standardabweichung (STD), die relative Standard-

abweichung ($STD_{rel} = (STD/MW) \times 100$) und deren Mittelwert über alle VOIs ($mSTD_{rel}$) beschrieben. Es wurden diejenigen Strukturen des Gehirns bestimmt, die den kleinsten bzw. größten Maximal-Stoffwechsel aufwiesen. Zusätzlich wurden die Strukturen mit minimaler bzw. maximaler Streuung (repräsentiert durch STD und STD_{rel}) ermittelt. Die arithmetischen Mittelwerte (MW) des maximalen Glukosestoffwechsels der einzelnen VOIs wurden dann als die Referenzwerte des Gehirns in bezug auf das gewählte Referenzkollektiv angesehen.

2.5 Klinische Anwendung

2.5.1 Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns

Es wurden 10 weitere vom oben beschriebenen Referenzkollektiv unabhängige Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren, in das Kollektiv aufgenommen. Diese wurden von der Hautklinik des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf bei Verdacht auf Metastasierung des Melanoms an die Abteilung für Nuklearmedizin überwiesen, um eine Ganzkörper-FDG-PET durchführen zu lassen. Wie bei den Patienten des Referenzkollektivs lieferte auch in diesen Fällen die PET-Bildgebung keinen pathologischen Befund des Gehirns. Für die o.g. 10 Personen lagen jedoch keine CCT/MRT-Aufnahmen (im Zeitraum von 6 Wochen vor oder nach der PET-Bildgebung) vor, die Zusatzinformationen zum Zustand des einzelnen Patientengehirns hätten liefern können. Deshalb wurde darauf Wert gelegt, daß ausschließlich solche Patienten in das Kollektiv aufgenommen wurden, bei denen sich auch bei mindestens einer weiteren PET-Untersuchung im Abstand von nicht weniger als 2 Monaten kein Anhalt für Gehirnmetastasen ergab.

Die Prozessierung in CBA und die nachfolgende statistische Auswertung erfolgte im wesentlichen wie im vorherigen Abschnitt (2.4.2) beschrieben. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob die Wahl der Grenze für (pathologische) Auffälligkeit in Höhe der zweifachen Standardabweichung (Referenzwert des einzelnen VOI $\pm 2 \times STD$) – wie allgemein in der Medizin üblich – geeignet ist, eine treffsichere Unterscheidung zwischen "gesund" und "krank" zu gewährleisten. Dies würde bedeuten, daß Patienten mit pathologischem Befund des Gehirns signifikant häufiger die Grenze von $\pm 2 \times STD$ über- bzw. unterschreiten als "hirngesunde" Patienten. Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen, wurde für jedes der 10 Patientengehirne die Zahl der Über- bzw. Unterschreitungen in Abhängigkeit von der Wahl der Grenzen bestimmt.

Das Kollektiv setzte sich zusammen aus 5 Frauen und 5 Männern. Der jüngste Patient war 31 Jahre alt, die älteste Patientin 73 Jahre. Der Altersdurchschnitt betrug 50,4 Jahre.

2.5.2 Patienten mit Demenz vom Typ M. Alzheimer

In dieses Patientenkollektiv wurden die PET-Gehirndaten von 8 Personen einbezogen, die an einer Demenz vom Typ M. Alzheimer erkrankt waren. Diese wurden von der Neurologischen Klinik in die Abteilung für Nuklearmedizin überwiesen, um die klinisch gestellte Diagnose des M. Alzheimer mittels der funktionellen FDG-PET des Gehirns zu überprüfen. Alle 8 Patienten zeigten in der FDG-PET einen deutlich erniedrigten Glukosestoffwechsel vor allem im Bereich der Temporal- und Parietallappen, weniger häufig auch in den Frontal- oder Occipitallappen. In den erstgenannten Arealen des Kortex manifestiert sich die Erkrankung am ausgeprägtesten [Fukuyama et al. 1994, Heiss et al. 1991, Ibanez et al. 1998]. Deshalb wurden die Ergebnisse vorerst als Bestätigung des klinischen Verdachts gewertet und die Patienten in das Kollektiv aufgenommen. Die endgültige Diagnose des M. Alzheimer bleibt jedoch nach wie vor einer histo-pathologischen Untersuchung am Leichnam vorbehalten.

Im Gegensatz zu den Ganzkörper-FDG-PET der übrigen Patienten wurde bei den Patienten mit M. Alzheimer ausschließlich eine PET-Aufnahme des Gehirns angefertigt. Die verabreichte Aktivität lag mit 220MBq(185-260) FDG etwas niedriger (vgl. 370MBq bei den Melanom-Patienten), die Aufnahmedauer im PET-Scanner war dagegen mit 20 min länger (vgl. 8 min) bemessen. Die übrigen Einstellungen, die den Untersuchungsablauf und die Bildrekonstruktion betrafen, waren identisch mit denen bei der Ganzkörper-FDG-PET.

Die Prozessierung der Daten im CBA Atlas und die nachfolgende statistische Auswertung erfolgte wie im Abschnitt 2.4.2 beschrieben. Auch hier wurde, um einen Vergleich mit der Gruppe der "hirngesunden" Patienten zu ermöglichen, für jedes der 8 Gehirne die Zahl der Über- bzw. Unterschreitungen der Grenze für Auffälligkeit in Abhängigkeit von der Wahl der Grenzen bestimmt. Zusätzlich wurden diejenigen VOIs, welche auffällige Werte des Glukosestoffwechsels aufwiesen, zu anatomisch-geordneten Gruppen zusammengefaßt, um einen schnellen Überblick über die Lokalisation und das Ausmaß der Demenz zu erhalten.

Bei den an M. Alzheimer erkrankten Patienten handelte es sich um 6 Frauen und 2 Männer. Der jüngste Patient war 54 Jahre alt, die älteste Patientin 74 Jahre. Das durchschnittliche Alter betrug 58,6 Jahre.

3 Ergebnisse

3.1 Optimierung der Auswertung im CBA Atlas

3.1.1 Transformationsparameter

Es wurde das arithmetische Mittel (MW) für jeden Durchlauf in CBA (mit 0, 7 und 18 Parametern für Formveränderung) aus den 5 Individual-Werten eines jeden VOI berechnet. Die zugehörige Streuung wurde beschrieben durch die Standardabweichung STD, die relative Standardabweichung ($STD_{rel} = (STD/MW) \times 100$) und deren Mittelwert über alle VOIs ($mSTD_{rel}$). Evtl. abweichende Ergebnisse der drei Durchläufe sollten durch Differenzbildung (bzgl. der MW) sowie durch Anwendung des Student t-Tests (auf STD_{rel}) nachgewiesen werden.

Abbildung 2 im Bildanhang zeigt die Differenzen der Mittelwerte (MW (7 Parameter) - MW (0 Parameter) und MW (18 Parameter) - MW (7 Parameter)) für die 43 VOIs der linken Hemisphäre sowie für Mesencephalon und Pons. Es läßt sich eine unregelmäßige Verteilung der Differenzen (d.h. positives wie negatives Vorzeichen) beobachten; nur in zwei VOIs übersteigt der Betrag der Differenz 4 Einheiten des Glukosestoffwechsels (Globus pallidus und Kleinhirn-Hemisphäre; Einheiten nach Normierung - vgl. Abschnitt 2.2.3). Ein Trend zur Zu- bzw. Abnahme der Mittelwerte in Abhängigkeit von den drei Durchläufen in CBA wurde somit nicht beobachtet. Die Ergebnisse für die mittlere relative Standardabweichung ($mSTD_{rel}$) und den Student t-Test (2-seitig, gepaart) können Tabelle 4 entnommen werden. Die mittlere Standardabweichung liegt für alle drei Durchläufe auf vergleichbarem Niveau; ferner liefert der Student t-Test keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied bzgl. STD_{rel} .

Tab. 4: Optimierung der Parameter für die Formveränderung – Ergebnisse für mittlere relative Standardabweichung ($mSTD_{rel}$) und Student t-Test bzgl. STD_{rel} .

Größe	Ergebnis
$mSTD_{rel}$ (0 Parameter)	5,41 %
$mSTD_{rel}$ (7 Parameter)	5,46 %
$mSTD_{rel}$ (18 Parameter)	5,35 %
p aus Student t-Test (STD_{rel} ; 0 und 7 Parameter)	0,8572
p aus Student t-Test (STD_{rel} ; 7 und 18 Parameter)	0,6842

3.1.2 Anzahl der zu berücksichtigenden Bildpixel

Es sollte die Abhängigkeit der Prozessierung im CBA Programm von der Wahl des Subsamplings überprüft werden. Der erste Durchgang fand statt mit der Einstellung 128-64-32; für den

zweiten und dritten Durchgang galten die Einstellungen 32-16-8 bzw. 8-4-2. Die statistische Auswertung der Ergebnisse entsprach der im vorigen Abschnitt (3.1.1) geschilderten. Abbildung 3 im Bildanhang zeigt die Differenzen (MW (32-16-8) - MW (128-64-32) sowie MW (8-4-2) - MW (32-16-8)). In diesem Fall sind die Differenzen sehr klein (fast immer deutlich geringer als 2 Einheiten des Glukosestoffwechsels) und auch hier zeichnet sich kein Trend ab. Die Ergebnisse für die mittlere relative Standardabweichung ($mSTD_{rel}$) und den Student t-Test sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Für alle drei Durchgänge liegt $mSTD_{rel}$ auf vergleichbarem Niveau. Der Student t-Test liefert keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied bzgl. STD_{rel} .

Tab. 5: Optimierung des Subsampling – Ergebnisse für mittlere relative Standardabweichung ($mSTD_{rel}$) und Student t-Test bzgl. STD_{rel} .

Größe	Ergebnis
$mSTD_{rel}$ (Subsampling 128-64-32)	5,32 %
$mSTD_{rel}$ (Subsampling 32-16-8)	5,46 %
$mSTD_{rel}$ (Subsampling 8-4-2)	5,41 %
p aus Student t-Test (STD_{rel} ; 128-64-32 und 32-16-8)	0,3248
p aus Student t-Test (STD_{rel} ; 32-16-8 und 8-4-2)	0,4598

3.1.3 Anzahl der transaxialen Schnittbilder

Das Reslicing in CBA legt die endgültige Zahl der transaxialen Schnitte des in den CBA Atlasraum überführten Patientengehirns fest. Es sollte die Abhängigkeit der Prozessierung im CBA Programm von der Anzahl der transaxialen Schnittbilder überprüft werden. Dazu wurde im ersten Durchlauf ein Reslicing mit 25 Schnitten (entspricht einem Schichtabstand von 5,4 mm) durchgeführt; im zweiten und dritten Durchlauf betrug die Zahl der Schnitte 45 (3 mm) bzw. 65 (2,1 mm). Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben. Abbildung 4 im Bildanhang stellt die Differenzen der Mittelwerte (MW (45 Schnitte) - MW (25 Schnitte) sowie MW (65 Schnitte) - MW (45 Schnitte)) dar. Es zeigte sich beim Übergang von 25 auf 45 transaxiale Schnittbilder für fast alle VOIs (42 von 45) eine Größenzunahme der Mittelwerte, während dem Übergang von 45 auf 65 Schnitte kein Trend zugeordnet werden konnte. Die Ergebnisse für die mittlere relative Standardabweichung ($mSTD_{rel}$) und den Student t-Test sind in Tabelle 6 aufgeführt. Das Reslicing mit 65 Schnitten lieferte mit 5,24% den niedrigsten Wert für $mSTD_{rel}$. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,1091$).

Tab. 6: Optimierung des Reslicings – Ergebnisse für mittlere relative Standardabweichung ($mSTD_{rel}$) und Student t-Test bzgl. STD_{rel} .

Größe	Ergebnis
$mSTD_{rel}$ (Reslicing mit 25 Schnitten):	5,34%
$mSTD_{rel}$ (Reslicing mit 45 Schnitten):	5,46%
$mSTD_{rel}$ (Reslicing mit 65 Schnitten):	5,24%
p aus Student t-Test (STD_{rel} ; 25 und 45 Schnitte):	0,4081
p aus Student t-Test (STD_{rel} ; 45 und 65 Schnitte):	0,1091

3.2 Referenzwerte

Zur visuellen Darstellung der Gehirndaten des Referenzkollektivs wurden 45 gemittelte transaxiale Schnittbilder erzeugt. Dazu wurde für jeden Schnitt der 29 in den CBA Atlasraum überführten Gehirne, Voxel für Voxel, das arithmetische Mittel aus den Einzelwerten ermittelt. Abbildung 5 zeigt exemplarisch die transaxialen Schnitte Nr.19 und Nr.29 (Abstand 3cm; Numerierung von caudal nach cranial aufsteigend). Im Schnitt Nr.19 sind drei VOIs, die funktionell den Basalganglien zugeordnet werden können, eingezeichnet: Putamen, Globus Pallidus und Nucleus caudatus.

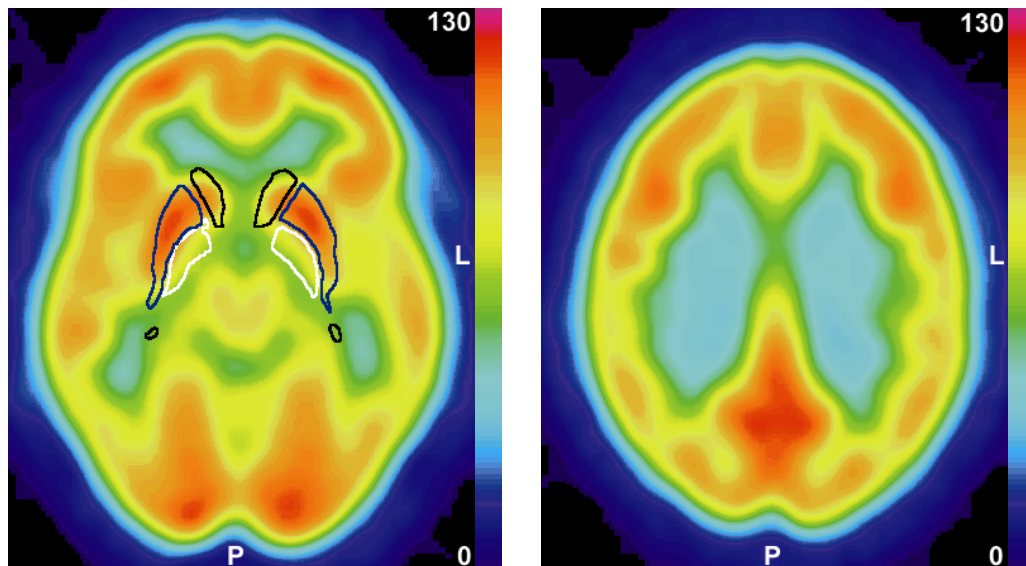


Abb. 5: Gemittelte transaxiale Schnittbilder Nr.19 und Nr.29 (Ansicht von caudal, d.h. linke Hemisphäre im Bild rechts und umgekehrt); im Schnitt Nr.19 sind folgende VOIs eingezeichnet: Putamen (blau), Globus Pallidus (weiß) und Nucleus caudatus (schwarz). Die Farben Orange und Rot kennzeichnen Areale des Gehirns mit hohem Glukosestoffwechsel.

Im CBA Programm können beliebige sagittale oder koronare Schnittbilder erzeugt werden. Abbildung 6 zeigt einen Sagittalschnitt sowie einen koronaren Schnitt, die beide aus den 45 gemittelten transaxialen Schnittbildern berechnet wurden.

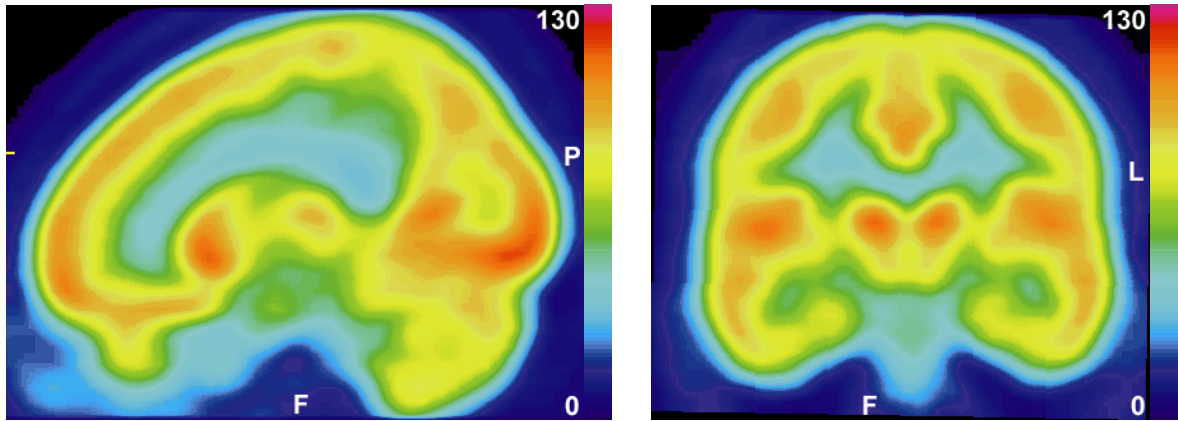


Abb. 6: Sagittalschnitt (20mm links neben der Medianlinie; Ansicht von links) und koronarer Schnitt (165mm vor dem posterioren Ende des Gehirns; Ansicht von vorne), beide berechnet aus den 45 gemittelten transaxialen Schnittbildern. Die Farben Orange und Rot kennzeichnen Areale des Gehirns mit hohem Glukosestoffwechsel.

Die Referenzwerte dieser Arbeit, nach der Prozessierung im CBA Atlas für jedes VOI gebildet als das arithmetische Mittel aus den 29 maximalen Voxel-Werten, finden sich in Tabelle 7. Zusätzlich können dieser Tabelle die Werte für die zugehörige Standardabweichung (STD) entnommen werden. Die höchsten Werte des Maximal-Stoffwechsels treten auf im Gyrus occipito-temporalis medialis (links 160,84 bzw. rechts 162,08) sowie im Cuneus (links 159,00 bzw. rechts 156,35). Die niedrigsten Werte werden in der Amygdala beobachtet (links 90,84 bzw. rechts 89,32). Die größten Standardabweichungen (STD) finden sich im linken Gyrus occipito-temporalis medialis (15,36) und in der rechten Kleinhirn-Hemisphäre (14,46), die kleinsten im rechten Gyrus postcentralis (5,26) und linken Gyrus adolfactorius (5,47). Die Abbildungen 7a/b im Bildanhang veranschaulichen die Referenzwerte und Standardabweichungen in Form von Säulendiagrammen.

Tab. 7: Referenzwerte und zugehörige Standardabweichung (STD).

Abkürzung	Struktur	Referenzwert ± STD	
		links	rechts
LOBUS FRONTALIS			
gypaceSI/DX	Lobulus paracentralis	126,73±7,75	129,06±7,56
gyadolSI/DX	Gyrus adolfactorius	105,34±5,47	113,47±7,70

Abkürzung	Struktur	Referenzwert ± STD	
		links	rechts
gyfsupSI/DX	Gyrus frontalis superior	136,63±9,45	135,50±10,31
gyprecSI/DX	Gyrus precentralis	127,31±6,69	129,52±8,09
gyfmedSI/DX	Gyrus frontalis medius	140,28±9,45	136,68±10,09
gyfiopSI/DX	Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis	123,70±6,24	130,32±11,61
gyfipoSI/DX	Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis	123,47±8,33	124,12±9,79
gyfiptSI/DX	Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis	131,38±8,03	132,12±10,19
gyopfrSI/DX	Gyrus opercularis, Pars frontalis	131,33±7,94	125,29±7,17
gyorbiSI/DX	Gyri orbitales	131,92±7,12	130,28±7,88
gyrectSI/DX	Gyrus rectus	130,99±9,25	132,07±9,04
LOBUS PARIETALIS			
gyprcuSI/DX	Precuneus	148,90±11,03	147,52±7,52
gyposcSI/DX	Gyrus postcentralis	122,44±5,53	121,02±5,26
gypasuSI/DX	Lobulus parietalis superior	126,47±7,61	129,75±9,95
gyanguSI/DX	Gyrus angularis	121,90±8,28	118,38±7,46
gysumaSI/DX	Gyrus supramarginalis	118,89±6,54	116,81±6,10
gyoppaSI/DX	Gyrus opercularis, Pars parietalis	134,91±9,94	118,76±6,57
LOBUS OCCIPITALIS			
gycuneSI/DX	Cuneus	159,00±12,94	156,35±11,33
gyocsuSI/DX	Gyri occipitales superiores	151,27±13,68	151,28±12,58
gyocmeSI/DX	Gyri occipitales medii	122,66±10,04	120,41±6,46
gyoclaSI/DX	Gyri occipitales laterales	116,00±6,10	124,68±9,56
gyoctmSI/DX	Gyrus occipito-temporalis medialis	160,84±15,36	162,08±12,99
gyoctlSI/DX	Gyrus occipito-temporalis lateralis	123,25±7,35	142,79±11,20
LOBUS TEMPORALIS			
gyhicaSI/DX	Gyrus parahippocampalis	107,93±6,96	104,36±7,15
gyuncuSI/DX	Uncus gyri parahippocampalis	94,04±6,22	94,21±5,77
gyopteSI/DX	Gyrus opercularis, Pars temporalis	91,89±7,36	101,67±8,33
gytesuSI/DX	Gyrus temporalis superior	121,18±6,53	121,91±6,74
gytemeSI/DX	Gyrus temporalis medius	115,89±8,04	122,72±6,75
gyteinSI/DX	Gyrus temporalis inferior	113,49±5,96	116,51±6,37
gypltpSI/DX	Gyrus planum temporale	119,00±8,87	118,05±8,29
gytrheSI/DX	Gyrus transversus Heschl	117,08±8,03	129,74±9,83
INSEL			
gyloinSI/DX	Gyrus longus insulae	123,15±7,93	122,02±6,66
gybrinSI/DX	Gyri breves insulae	123,15±8,45	124,00±6,08
LIMBISCHES SYSTEM			
gycingSI/DX	Gyrus cinguli	147,77±10,06	143,68±6,50
hippSI/DX	Hippocampus	96,90±6,53	97,47±6,78
fornSI/DX	Fornix	110,87±9,33	92,32±6,12
amygdSI/DX	Amygdala	90,84±6,57	89,32±6,94
BASALGANGLIEN			
putamSI/DX	Putamen	138,59±7,01	137,58±6,80
ncaudSI/DX	Nucleus caudatus	127,26±8,12	126,25±10,72

Abkürzung	Struktur	Referenzwert ± STD	
		links	rechts
pallidSI/DX	Globus pallidus	120,31±7,31	113,91±9,38
DIENCEPHALON			
thalSI/DX	Thalamus	129,10±6,26	133,16±7,71
hypothSI/DX	Hypothalamus	107,28±9,51	108,26±11,46
MESENCEPHALON			
mesenc	Mesencephalon (singulär)	SI+DX: 111,80±7,77	
METENCEPHALON			
pons	Pons (singulär)	SI+DX: 93,97±7,05	
cblhemSI/DX	Kleinhirn-Hemisphäre	125,52±10,09	131,67±14,46

3.3 Klinische Anwendung

3.3.1 Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns

Es sollte geklärt werden, ob die Wahl der Grenze für Auffälligkeit in Höhe der zweifachen Standardabweichung (Referenzwert des einzelnen VOI $\pm 2 \times \text{STD}$) geeignet ist, eine verlässliche Unterscheidung zwischen "gesund" und "krank" zu gewährleisten. Dazu wurde die Zahl der Über- bzw. Unterschreitungen in den VOIs in Abhängigkeit von der Definition der Grenzen für Auffälligkeit in Einheiten der Standardabweichung STD bestimmt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 8. In Übereinstimmung mit der statistischen Erwartung sind bei $\pm 2 \times \text{STD}$ im Mittel 3,7 der 88 VOIs auffällig; dieser Wert setzt sich zusammen aus 2,0 Über- und 1,7 Unterschreitungen. Im Vergleich dazu sind bei $\pm 1,5 \times \text{STD}$ im Mittel bereits 11,3 Auffälligkeiten zu beobachten, bei $\pm 2,5 \times \text{STD}$ lediglich noch 1,3.

Tab. 8: Zahl der Über- bzw. Unterschreitungen in den VOIs bei "hirngesunden" Patienten in Abhängigkeit von der Definition der Grenzen für Auffälligkeit in Einheiten der Standardabweichung, STD (Prozentangaben, bezogen auf alle 88 VOIs, in Klammern).

STD	Auffälligkeiten	Unterschreitung	Überschreitung
1,00	24,3 (27,6%)	13,8 (15,7%)	10,5 (11,9%)
1,50	11,3 (12,8%)	6,5 (7,4%)	4,8 (5,4%)
1,75	6,3 (7,2%)	3,4 (3,9%)	2,9 (3,3%)
2,00	3,7 (4,2%)	1,7 (1,9%)	2,0 (2,3%)
2,25	2,1 (2,4%)	0,8 (0,9%)	1,3 (1,5%)
2,50	1,3 (1,5%)	0,3 (0,4%)	1,0 (1,1%)
3,00	0,2 (0,2%)	0,0 (0,0%)	0,2 (0,2%)

3.3.2 Patienten mit Demenz vom Typ M. Alzheimer

In der Gruppe der Patienten mit M. Alzheimer wurde ebenfalls die Zahl der Über- bzw. Unterschreitungen in Abhängigkeit von der Definition der Grenzen bestimmt. Insgesamt liegt das Niveau der Auffälligkeiten höher als bei den "hirngesunden" Patienten, mit deutlicher Betonung der Unterschreitungen, d.h. bei den Defiziten des Glukosestoffwechsels. Bei $\pm 2 \times \text{STD}$ sind im Mittel 17,1 der 88 VOIs auffällig; durchschnittlich 4,5 VOIs sind von Überschreitungen betroffen, 12,6 von Unterschreitungen. Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse beider Testkollektive im Vergleich. Bei $\pm 2 \times \text{STD}$ sind somit im Falle der Patienten mit M. Alzheimer durchschnittlich 10,9 VOIs mehr mit Unterschreitungen zu beobachten als in der Gruppe ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns. Die Differenz der Auffälligkeiten insgesamt beträgt 13,4.

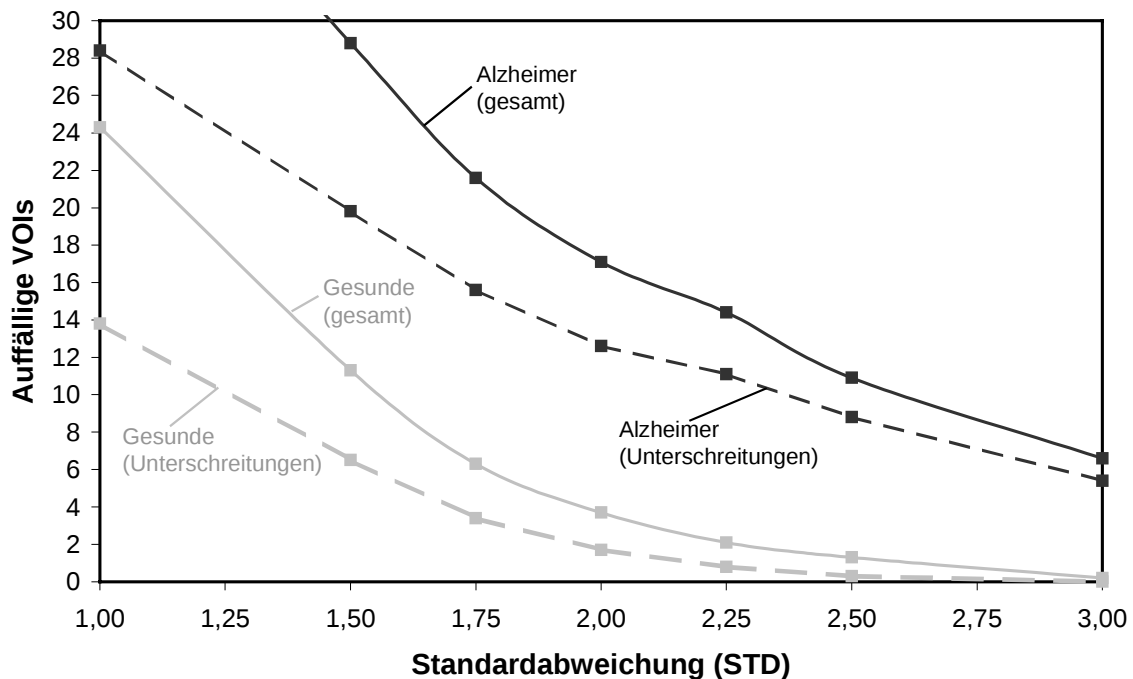


Abb. 8: Vergleich der Testkollektive: Durchschnittliche Anzahl der auffälligen VOIs (aus insgesamt 88) in Abhängigkeit von der Definition der Grenzen (in Einheiten der Standardabweichung, STD).

Für die Gruppe der Patienten mit M. Alzheimer veranschaulicht Abbildung 9 die anatomische Lage derjenigen VOIs, welche Unterschreitungen bei $\pm 2 \times \text{STD}$ aufweisen. Dazu wurden, gruppiert nach Lobus parietalis, Lobus occipitalis und Lobus temporalis, für jede Struktur die Summe der Unterschreitungen aller 8 Patienten in Form eines Säulendiagramms aufgetragen (dunkel schattiert). Der Lobus frontalis wurde in der Abbildung zu einer einzigen Säule zusammengefaßt (22 VOIs; hell schattiert), weil eine zahlenmäßige Betonung bestimmter VOIs,

wie sie in den o.g. Lobi auftrat, nicht beobachtet werden konnte. Analog wurden die verbleibenden 26 VOIs unter der Bezeichnung "Sonstige" zu einer Säule zusammengefaßt. Die größte Zahl von Unterschreitungen im Lobus parietalis weist der Gyrus angularis auf: 13 von 16 (8 Patienten $\times$ li./re. Hemisphäre) möglichen VOIs, gefolgt vom Lobulus parietalis superior (9), dem Gyrus supramarginalis (7) und dem Precuneus (6). Im Seitenvergleich entfallen im Parietallappen 43% der Unterschreitungen auf die linke Seite des Gehirns, 57% auf die rechte Seite. Im Lobus occipitalis sind vornehmlich die Gyri occipitales medii und die Gyri occipitales laterales (jeweils 5) auffällig; insgesamt ist in diesem Lappen die linke Seite zu 55%, die rechte zu 45% betroffen (die Gyri occipito-temporalis medialis/lateralis eingerechnet). Im Lobus temporalis weisen der Gyrus temporalis superior (9) und der Gyrus temporalis medius (8) die größte Zahl von Unterschreitungen auf; die Seitenanteile dieses Lappens sind mit jeweils 50% ausgeglichen.

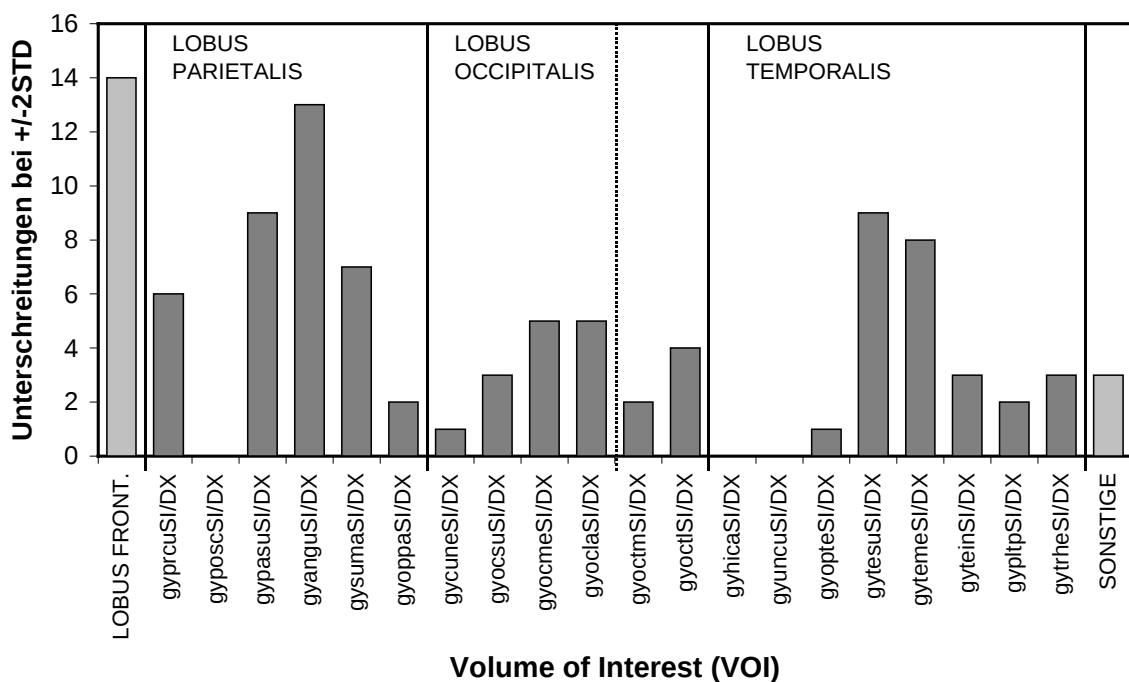


Abb. 9: Testkollektiv mit M. Alzheimer: Für 8 Patienten aufsummierte Anzahl der VOIs mit Unterschreitungen (beide Hemisphären) bei $\pm 2 \times \text{STD}$; hell schattiert: Lobus frontalis (22 VOIs) sowie sonstige Strukturen (26 VOIs).

Für den Gyrus angularis wurden in Abbildung 10 die Individualwerte des Glukosestoffwechsels beider Testkollektive eingezeichnet. Getrennt nach rechter und linker Hemisphäre finden sich jeweils auf der linken Seite der Abbildung die Referenzwerte der VOIs mit dem durch gestrichelte Linien markierten Bereich von $\pm 2 \times \text{STD}$ ("Vertrauensbereich"). Auf der linken Gehirnseite liegen alle 10 Werte des Testkollektivs ohne pathologischen PET-Befund des Ge-

hirns im Bereich von $\pm 2 \times \text{STD}$, während 6 von 8 Patienten mit M. Alzheimer zum Teil ausgeprägte Unterschreitungen aufweisen. Für rechts gilt: 9 von 10 der "hirngesunden" Patienten liefern Werte im "Vertrauensbereich" (eine Überschreitung), 7 der 8 Alzheimer-Patienten unterschreiten die Grenze.

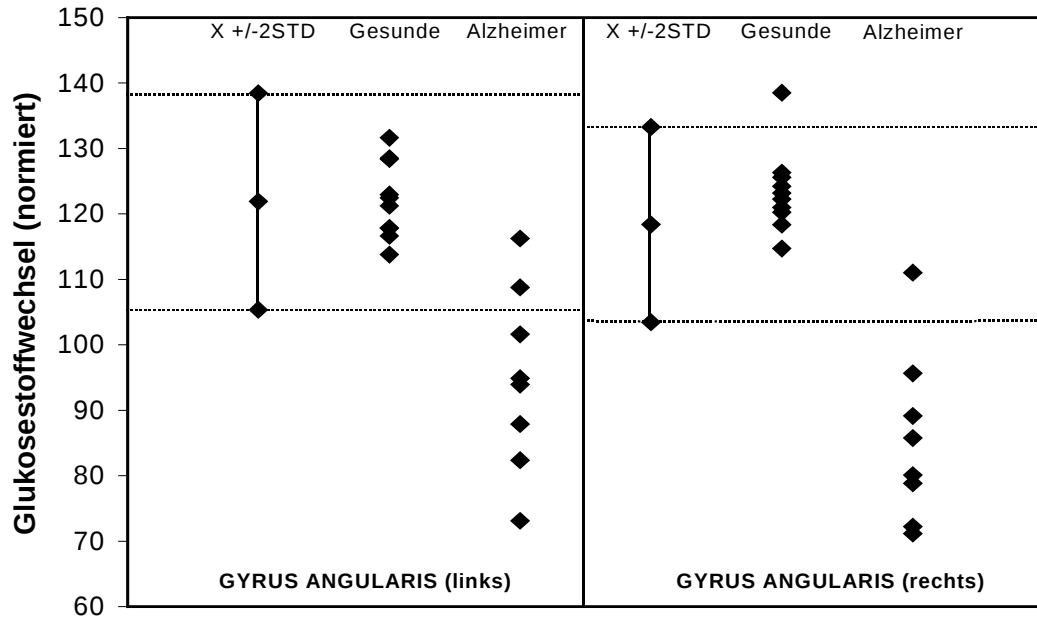


Abb. 10: Referenzwerte (X) des Gyrus angularis mit Grenzen bei $\pm 2 \times \text{STD}$: Über- bzw. Unterschreitungen der beiden Testkollektive im Vergleich.

Für zwei Patienten mit M. Alzheimer wurde exemplarisch versucht, die Lokalisation und das Ausmaß der individuellen Defizite des Glukosestoffwechsels mit Netzdiagrammen aufzuzeigen. Das Ausmaß wurde definiert als die Summe der Einzelunterschreitungen (bei $\pm 2 \times \text{STD}$) aller in einem Lobus/Gyrus enthaltenen VOIs, gewichtet mit dem prozentualen Volumen des betroffenen VOI am Lobus/Gyrus. Die verwendete mathematische Vorschrift beschreibt die dem Absatz nachfolgende Formel (STD_i =Unterschreitung im VOI in Einheiten der Standardabweichung; V_i =Volumen des individuellen VOI; V_g =Volumen des gesamten Lobus/Gyrus). Zur Veranschaulichung: Weisen alle VOIs eines Lobus eine Unterschreitung in Höhe von exakt $-2 \times \text{STD}$ auf, so ergibt sich für das Ausmaß ein Wert von 2,0.

$$\sum_{i=1}^n \text{STD}_i \times \frac{V_i}{V_g}$$

Abbildung 11 zeigt die beiden Netzdiagramme. Jede Achse veranschaulicht dabei eine Gruppe von VOIs: Lobus frontalis (2×11 VOIs), Lobus temporalis (2×8 VOIs), Lobus pa-

rietalis (2×6 VOIs), Gyri occipito-temporales (2×2 VOIs), Lobus occipitalis (2×4 VOIs) sowie "Sonstige" (26 VOIs). Die Orientierung der Gruppen im Diagramm folgt der neuroradiologischen Konvention, d.h. die Strukturen der linken Gehirnhälfte finden sich rechts im Bild und umgekehrt (Blick von unten auf das Gehirn). Je weiter außen der jeweilige Marker auf den verschiedenen Achsen zu liegen kommt, desto höher ist das Ausmaß der Defizite in dem zugehörigen Bereich. Betroffen sind bei diesen beiden Patienten, wie für Patienten mit M. Alzheimer typisch, vorwiegend die linken und rechten Parietal- und Temporallappen des Gehirns. Bei Patient 2 kann zusätzlich eine schwächere Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels im linken Lobus occipitalis (bzw. in den linken Gyri occipito-temporales) nachgewiesen werden.

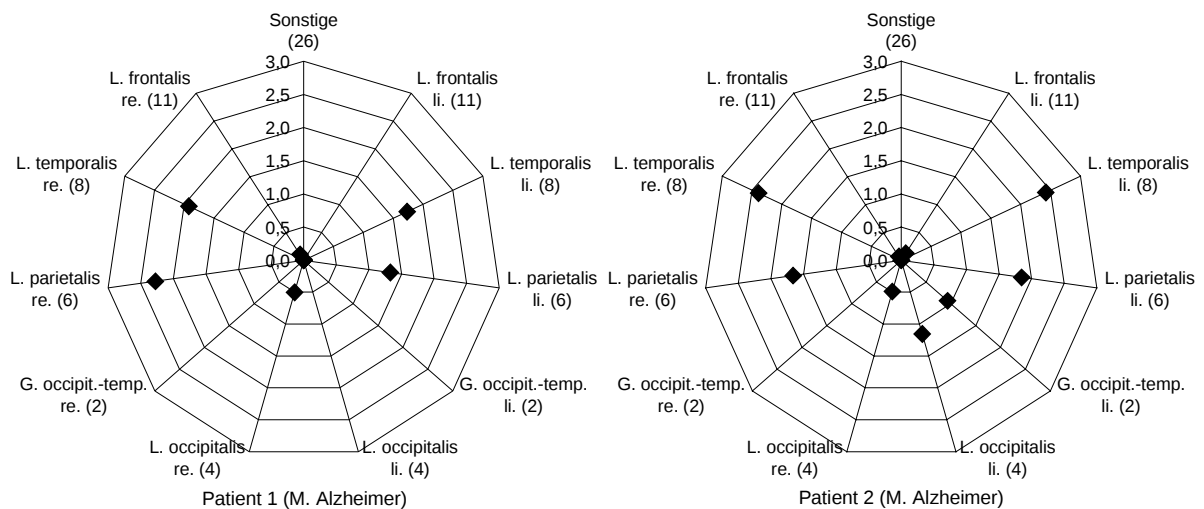


Abb. 11: Lokalisation und Ausmaß der Defizite des Glukosestoffwechsels für zwei ausgewählte Patienten mit M. Alzheimer (Ausmaß = Summe der Einzelunterschreitungen (bei $\pm 2 \times \text{STD}$) aller in einem Lobus/Gyrus enthaltenen VOIs, gewichtet mit dem prozentualen Volumen des betroffenen VOI am Lobus/Gyrus). In Klammern: Zahl der VOIs der Lobi/Gyri.

4 Diskussion

4.1 Ziel und Aufgabenstellung

Die Befundung der FDG-PET-Untersuchungen des Gehirns erfolgt im klinischen Alltag überwiegend visuell. Eine semiquantitative Analyse der Daten auf der Basis von manuell definierten Volumes of Interest (VOIs) wird wegen des Arbeitsaufwands nicht oder nur für eine kleine Zahl von Regionen routinemäßig durchgeführt. Das Ziel dieser Arbeit war daher, in Ergänzung zur visuellen Befundung, eine automatische, semiquantitative und VOI-basierte Auswertung von cerebralen FDG-PET-Untersuchungen unter Einsatz eines dreidimensionalen Gehirnatlasses für die klinische Routine verfügbar zu machen. Nachfolgend werden zunächst die Eigenschaften und Limitationen des verwendeten CBA Atlas diskutiert; anschließend wird auf die Ergebnisse der Optimierung der Einstellungen im CBA Programm (Transformationsparameter, "Subsampling" und "Reslicing") eingegangen. Es folgt die Interpretation der Referenzwerte des regionalen Glukosestoffwechsels sowie die Evaluierung der Methode unter Zuhilfenahme zweier Testkollektive: Zum einen Patienten ohne Beeinträchtigung des cerebralen Stoffwechsels, zum anderen solche mit einer Demenz vom Typ M. Alzheimer.

4.2 Eigenschaften und Limitationen des CBA Atlas

Zur Überführung ("Registrierung") individueller Gehirndaten in einen Referenz-Atlasraum sowie zur Anpassung von funktionellen Schnittbildern (PET oder SPECT) an die morphologisch hochauflösende CCT/MRT-Bildgebung wird in der Regel eine der beiden folgenden Techniken verwendet:

1. Registrierung, bei der die Übereinstimmung von Oberflächen optimiert wird ("Surface-based"; häufig die Oberfläche des knöchernen Schädels, des Gehirns, oder der Ventrikel). Pelizzari [Pelizzari et al. 1989] und andere Autoren [Gee et al. 1993, Jiang et al. 1992] sind Vertreter dieser Methode.
2. Registrierung, die das Ziel hat, eine möglichst hohe Übereinstimmung der räumlichen Verteilung von Voxel-Intensitäten ("Volume-based") zu erreichen. Diesen Lösungsansatz benutzten Woods [Woods et al. 1992, Woods et al. 1998] und weitere Autoren [Evans et al. 1991, Minoshima et al. 1994, van den Elsen et al. 1994].

Von den unter Punkt 1 und 2 aufgeführten Methoden stehen speziell die von Evans [Evans et al. 1991] und Gee [Gee et al. 1993] in Konkurrenz zum CBA Atlas, weil sie in ähnlicher Weise auf einen dreidimensionalen VOI-basierten Atlas zurückgreifen.

Die der Registrierung im CBA Atlas zugrundeliegende Technik wurde von Andersson [Andersson 1995] entwickelt; er beschreibt sie als Hybrid-Vorgehensweise, welche Elemente

sowohl der "Volume-based"- als auch der "Surface-based"-Methoden enthält: Für jedes einzelne Schnittbild wird zunächst der Gradient der Voxel-Intensitäten in X-, Y- und Z-Richtung berechnet, so daß im folgenden die räumliche Änderung der Intensitäten, die sog. "Image Edge Information", im Mittelpunkt des Anpassungsvorgangs steht. Nachfolgend werden durch eine Maskierung alle Voxel mit kleinem Gradienten (95%) "ausgeblendet" und nur solche mit großem Gradienten (5%) zur Registrierung herangezogen; diese beinhaltet die Optimierung eines Ähnlichkeitsmaßes bzgl. der räumlichen Verteilung der Voxel-Intensitäten unter Zuhilfenahme der Methode von Powell [Powell 1964]. Maximale Gradienten finden sich in den Grenzgebieten zwischen hohem und niedrigem Glukosestoffwechsel, z.B. nahe der Gehirnoberfläche sowie in der Nachbarschaft der Ventrikel, aber auch an der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz.

Nach Andersson [Andersson 1995] eliminiert diese Methode diejenigen Voxel, welche keine oder wenig Information bzgl. der räumlichen Orientierung, Größe und Form des anzupassenden Gehirndatensatzes beitragen. Dies führt zu einer erheblichen Beschleunigung der Prozessierung bei gleichbleibend hoher Anpassungsgenauigkeit. Sehr ähnlich ging Rizzo [Rizzo et al. 1997] bei der Anpassung individueller Gehirndaten an einen Gehirnatlas vor. Auch er bestimmte die Stellen der individuellen Schnittbilder mit maximaler Änderung der Voxel-Intensitäten ("Edge Detection Method"); allerdings wurden anschließend die Voxel mit maximalem Gradienten, abweichend zum CBA Programm, zu Kontour-Linien verknüpft und diese in bestmögliche Übereinstimmung mit denen des Referenzgehirns gebracht. Somit nähert sich die Vorgehensweise von Rizzo [Rizzo et al. 1997] sehr stark den "Surface-based"-Methoden an.

In Studien von West [West et al. 1999, West et al. 1997] wurden an der Vanderbilt Universität (Nashville, TN, USA) 14 retrospektive Registrierungs-Techniken auf ihre Genauigkeit in bezug auf die Anpassung von PET- bzw. CCT-Schnittbildern an MRT-Schnittbilder überprüft. Als Referenz ("gold standard") fungierten Transformationsparameter (für Rotation und Translation), welche durch eine Registrierung gewonnen worden waren, die sich auf an der Schädelaußenseite befestigte Marker stützte. Zu den getesteten Techniken zählte u.a. die unter Punkt 1 aufgeführte von Woods [Woods et al. 1992], welcher Thurfjell und Andersson [Thurfjell et al. 1998] eine vergleichsweise große Ähnlichkeit zum CBA Programm zusprechen; die Methode von Woods schnitt im Vanderbilt-Vergleich überdurchschnittlich gut ab. Insgesamt zeigte sich eine leichte Überlegenheit der "Volume-based"- gegenüber den "Surface-based"-Methoden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden PET-Gehirndaten direkt an den CBA Atlas angepaßt. Ideale Voraussetzung für gute Transformations-Ergebnisse wäre jedoch das Vorliegen von sowohl CT/MRT- als auch PET-Gehirndaten desselben Patienten: Die räumliche Angleichung geschähe mit den morphologisch hochauflösenden CT/MRT-Daten (einschließlich linearer Ska-

lierung und Formveränderung), die nachfolgende Anpassung der funktionellen PET-Daten würde lediglich die Berechnung der Translations- und Rotationsparameter umfassen, welche die unterschiedliche Lage des Kopfes des Patienten bei der Datenakquisition beschreiben. Jedoch können auch FDG-PET-Bilder ohne morphologisches Korrelat mit guter Genauigkeit angepaßt werden [Andersson und Thurfjell 1997, Thurfjell et al. 1995]. Evans [Evans et al. 1991] diskutierte Vorzüge seiner Registrierungs-Technik gegenüber der im CBA Atlas verwendeten in bezug auf das "Matching" morphologisch stark pathologisch veränderter Gehirne (z.B. durch Tumor, Abszeß, Schlaganfall oder Blutung). Ebenso können Areale mit großräumig vermindertem Glukosestoffwechsel im FDG-PET (z.B. bei ausgeprägtem M. Alzheimer) zu einer verminderten Genauigkeit der automatischen Registrierung führen. Thurfjell [Thurfjell et al. 1998] erzielte bei einer SPECT-Untersuchung von cerebralen Durchblutungsstörungen insbesondere bei sehr stark von einer Minderdurchblutung betroffenen Gehirnen bessere Ergebnisse beim "Matching", wenn er im CBA Programm statt der möglichen 18 Parameter für Formveränderung nur 6 benutzte.

Die im verwendeten CBA Atlas vordefinierten VOIs entstammen einer manuellen Segmentierung eines einzelnen Gehirns. Diese wurde für beide Hemisphären getrennt durchgeführt, so daß die VOIs für eine Struktur in der linken und rechten Hälfte des Gehirns nicht symmetrisch sind; insbesondere können links- und rechtsseitige VOIs unterschiedlich groß sein. Auffällig ist dies vor allem in den Gyri temporales (superior: links 27,28ml, rechts 18,48ml; medius: links 32,22ml, rechts 45,62ml; inferior: links 17,23ml, rechts 22,57ml). Zum Teil können diese Unterschiede auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß dem CBA Atlas ein einziges als repräsentativ ausgewähltes Gehirn zugrunde liegt, welches individuelle Seitendifferenzen aufweisen könnte; bei der Höhe der Unterschiede muß jedoch davon ausgegangen werden, daß es bei der visuell-subjektiven Segmentierung des Gehirns im Rahmen der Definition der VOIs vereinzelt zu einer nicht vollkommen exakten Untergliederung der anatomischen Strukturen kam. Betrachtet man das Gesamtvolumen von linkem und rechten Gyrus temporalis, so ist das Seitenverhältnis jedoch annähernd ausgeglichen (links 76,73ml, rechts 86,67ml). Eine Erweiterung der Datenbasis des CBA Atlas durch Berücksichtigung zusätzlicher Referenzgehirne zur Minimierung individueller Besonderheiten wird diskutiert [Greitz et al. 1991].

4.3 Optimierung der Auswertung im CBA Atlas

Optimiert werden sollten die Auswahl der Transformationsparameter, die Anzahl der zu berücksichtigenden Bildpixel ("Subsampling") sowie die Anzahl der transaxialen Schnittbilder ("Reslicing"). Für jeden dieser drei Teile der Optimierung gilt, daß die mittlere relative Standardabweichung $mSTD_{rel}$, unabhängig von den verschiedenen Durchläufen, auf vergleichbarem Niveau liegt (5,24% bis 5,46%). Ferner liefert der Student t-Test in keinem Fall einen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied bzgl. der relativen Standardabweichung STD_{rel} .

Die Abbildungen 2 bis 4 im Bildanhang zeigen die Differenzen der Mittelwerte (arithmetisches Mittel aus den 5 individuellen Maxima eines jeden VOI) der einzelnen Durchläufe: Nur im Falle des Reslicings, beim Übergang von 45 auf 25 transaxiale Schnittbilder, findet sich ein Trend, d.h. eine Abnahme der Mittelwerte für die weitaus größte Zahl der getesteten VOIs.

Dieser Umstand kann dahingehend interpretiert werden, daß der Schritt von 45 Schnitten – der zugehörige Schichtabstand von 3mm kommt dem durch den PET-Scanner erzielten Abstand in Höhe von 3,4mm sehr nahe – in Richtung 25 Schnitte einer Zusammenfassung einzelner Voxel gleichkommt (im Sinne einer Mittelwertbildung), verbunden mit einer Reduktion von Spitzenwerten, d.h. Maxima werden kleiner bzw. Minima größer. Hingegen kann dem Schritt von 45 auf 65 Schnitte kein Trend zugeordnet werden; dies entspricht der Erwartung, da in diesem Falle durch Interpolation "neue" Voxel-Werte hinzugefügt werden, die ursprünglichen Spitzenwerte von dieser Prozedur jedoch unbeeinflusst bleiben. Zusammenfassend erscheint die Wahl der Default-Einstellungen des CBA Programms (7 Parameter für Formveränderung, Subsampling mit 32-16-8) sowie die Entscheidung für ein Reslicing mit 45 Schnitten gut geeignet, um eine verlässliche Anpassung der PET-Gehirndaten an den CBA Atlas zu gewährleisten; keine der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Variationen der Parameter konnte im Vergleich dazu eine signifikante Verbesserung der Registrierung erreichen.

4.4 Referenzwerte

4.4.1 Maximaler Stoffwechsel (normiert) und alternative Meßparameter

Prinzipiell wäre auch der Mittelwert des Glukosestoffwechsels der im CBA Programm definierten VOIs eine geeignete Größe, um Erkenntnisse über Funktion bzw. pathologische Veränderungen des Gehirns zu gewinnen. Jedoch weist die Wahl des Mittelwerts im Vergleich zum Maximum folgende Nachteile auf:

Zum einen differenzieren die VOIs des CBA Atlas nicht zwischen grauer und weißer Substanz des Gehirns. Deshalb würde eine Mittelwertbildung, speziell im Kortex, häufig auch einen nicht unerheblichen Anteil von Voxeln aus der weißen Substanz mit einbeziehen. Insbesondere bei Patienten mit M. Alzheimer, aber auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen des Gehirns, sollten jedoch Aussagen über den Zustand der grauen Substanz (d.h. der Neurone) im Vordergrund stehen. Gulyas [Gulyas et al. 1996] berichtete von einem mittleren Verhältnis bzgl. des Glukosestoffwechsels von grauer Substanz und weißer Substanz in Höhe von 2,77:1. Heiss [Heiss et al. 1984] und Kuhl [Kuhl et al. 1982] fanden Verhältnisse von 2,5:1 bzw. 2,23:1. Deshalb kann bei der Wahl des Maximums eines VOI als Parameter für die Auswertung ("Hottest Voxel Analysis") – auch im Falle pathologischer Minderbelegungen,

wie sie im Rahmen dieser Arbeit besprochen werden – mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, daß sich das zugehörige Voxel in der grauen und nicht in der weißen Substanz befindet.

Zum anderen fallen bei der Mittelwertbildung Randungenauigkeiten der VOIs, wie sie durch Registrierungsfehler und nicht vollkommen exakte Definition der VOIs bei der manuellen Segmentierung des Gehirns entstehen können (vgl. Abschnitt 4.2), vergleichsweise stark ins Gewicht. Davon wären insbesondere Strukturen nahe der Gehirnoberfläche, in Nachbarschaft zum Ventrikelsystem sowie an der Grenze zur weißen Substanz betroffen. Das Maximum des Glukosestoffwechsels verhält sich in bezug auf evtl. Randungenauigkeiten robuster (ein entsprechendes Voxel liegt meist eher zentral im VOI). Die ausgeprägten Seitendifferenzen des maximalen Stoffwechsels im Gyrus occipito-temporalis lateralis, in der Fornix sowie im Gyrus opercularis, Pars parietalis (vgl. Abschnitt 4.4.2) können prinzipiell durch statistisches Rauschen ("vielfaches Testen" der VOIs) erklärt werden; allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Qualität der "Hottest Voxel Analysis" in Einzelfällen auch unter Registrierungsfehlern bzw. einer unpräzisen Definition der VOIs leiden kann.

4.4.2 Vergleich mit der Literatur

Um einen aussagekräftigen Vergleich zweier Untersuchungen in bezug auf die ermittelten Werte des Glukosestoffwechsels durchführen zu können, sollten die nachstehenden Vorgaben bestmöglich erfüllt sein:

- Beide Arbeiten verwenden eine absolute metabolische Quantifizierung (Einheit: μmol bzw. $\text{mg}/100\text{g Hirngewebe}/\text{min}$); alternativ: Es wird auf die gleiche Art normiert.
- Die "Volumes of Interest" (VOI) sind gleich definiert.
- Die physikalische Charakteristik der verwendeten PET-Scanner ist vergleichbar (speziell deren räumliche Auflösung).

Von den zum Vergleich herangezogenen Untersuchungen erfüllt keine alle o.g. Vorgaben im Hinblick auf die für diese Arbeit gewählte Vorgehensweise; insbesondere wurde in den meisten anderen Arbeiten quantitativ ausgewertet. In den Fällen, in denen eine Normierung durchgeführt wurde, bezog man die Werte auf den mittleren Globalstoffwechsel (gCMR_{glu} ; "Global Cerebral Metabolic Rate of Glucose") und nicht, wie im CBA Programm, auf die 15% Voxel des Gehirns mit der höchsten FDG-Konzentration. Während die Auswahl der VOIs bei den verschiedenen Autoren meist eine verhältnismäßig gute Vergleichbarkeit gewährleistet, ist die räumliche Auflösung der verwendeten PET-Scanner häufig schlechter als die des ECAT EXACT47 (921) Scanners. Diese älteren Systeme lassen vor allem ein deutlich erhöhtes Niveau der "Partial Volume Effects" erwarten (d.h. eine Signalüberlagerung benachbarter Areale

des Gehirns mit unterschiedlich hohem Stoffwechsel, entsprechend einer Kontrastminderung). Wegen der aufgeführten Unterschiede ist lediglich ein qualitativ-orientierender Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen sinnvoll.

Dieser Vergleich wird vornehmlich durchgeführt mit den Arbeiten von Heiss [Heiss et al. 1984] und Gulyas [Gulyas et al. 1996], deren absolute Werte für $rCMR_{glu}$ ("Regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose") eine gute Übereinstimmung untereinander zeigten. Weitere Vergleichsmöglichkeiten liefern verschiedene andere Autoren [Duara et al. 1983, Kuhl et al. 1982, Maquet et al. 1990, Reivich et al. 1979]. Heiss [Heiss et al. 1984] benutzte 43 VOIs für seine Auswertung; Gulyas [Gulyas et al. 1996] verwendete den "Human Brain Atlas" (HBA), einen in Konkurrenz zum CBA Atlas ebenfalls im Karolinska-Institut in Stockholm entwickelten Gehirnatlas [Roland et al. 1994], und ermittelte $rCMR_{glu}$ für 68 VOIs. Beide Autoren fanden keine signifikanten Seitenunterschiede bzgl. des Glukosestoffwechsels in rechter und linker Hemisphäre des Gehirns. Dies trifft auch auf die meisten in dieser Arbeit ausgewerteten VOIs zu; allerdings treten vereinzelt deutliche Seitendifferenzen auf (im Gyrus occipito-temporalis lateralis, in der Fornix sowie im Gyrus opercularis, Pars parietalis), die durch die Statistik bzw. fehlerhafte manuelle Segmentierung des Gehirns im Rahmen der Definition der VOIs (vgl. Abschnitt 4.2) erklärt werden können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen besonders hohen Glukosestoffwechsel im Gebiet der primären und sekundären Sehrinde. Dazu zählen im wesentlichen der Gyrus occipito-temporalis medialis (der occipitale Anteil enthält die Area 17, auch Area striata genannt), der Cuneus und die Gyri occipitales superiores. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in den Daten der beiden Vergleichsuntersuchungen wider, welche hohe Werte für die primäre Sehrinde (Heiss) sowie speziell für Cuneus und Gyrus occipito-temporalis medialis (Gulyas) fanden.

Ebenfalls eine hohe Belegung weist der Precuneus auf. Zu seinen Aufgabengebieten werden komplexe sensorische Auswerteprozesse, Sprachverarbeitung und Orientierung in Zeit und Raum gezählt. In guter Übereinstimmung fand dort auch Gulyas hohe Werte für den Glukosestoffwechsel. Weiterhin zählen zu den stark belegten VOIs der Gyrus cinguli (Teil des limbischen Systems; u.a. verantwortlich für die Steuerung von Antrieb und Motivation), für den auch die beiden Vergleichsuntersuchungen – bei Gulyas allerdings beschränkt auf den posterioren Anteil – hohe Werte aufwiesen, sowie das Putamen (als Bestandteil des Striatums wichtiger hemmender Bestandteil motorischer Bewegungsprogramme), für das sowohl Heiss (als Teil des Nucleus lentiformis) und Gulyas (als Teil des Striatums) eine hohe Belegung ermittelten.

Zu den Gebieten mit besonders gering ausgeprägtem Stoffwechsel gehören in guter Übereinstimmung mit den Vergleichsautoren zwei weitere Anteile des limbischen Systems: Die Amygdala (Initiierung und Integration von affektivem Verhalten) und der Hippocampus (Gedächtnisbildung), sowie der benachbarte Uncus gyri parahippocampalis des Lobus temporalis.

Sehr niedrige Werte finden sich zudem für die Pons, die auch bei Heiss – neben verschiedenen Anteilen der weißen Substanz – den niedrigsten Glukosestoffwechsel aufweist. Da darüber hinaus die Werte der übrigen VOIs aus Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus temporalis und Lobus occipitalis ein ähnliches Niveau wie in den Vergleichsuntersuchungen aufweisen (z.B. Lobus frontalis durchschnittlich höher als Lobus temporalis), steht das in dieser Arbeit ermittelte Verteilungsmuster des Stoffwechsels, im Rahmen eines qualitativ-orientierenden Vergleichs, im Einklang mit den Ergebnissen von Heiss [Heiss et al. 1984] und Gulyas [Gulyas et al. 1996].

Für das Referenzkollektiv dieser Untersuchung (jüngster Patient 23 Jahre, ältester 70 Jahre; Durchschnitt 49,3 Jahre) wurde keine Unterteilung in verschiedene Altersgruppen durchgeführt. Verschiedene Autoren fanden jedoch, bei absoluter metabolischer Quantifizierung, eine deutliche Abnahme von $rCMR_{glu}$ mit zunehmendem Alter [Azari et al. 1992, De Santi et al. 1995, Kuhl et al. 1982]. De Santi ermittelte für den Frontallappen eine mittlere Reduktion des Glukosestoffwechsels von $2,1 \mu\text{mol}/100\text{g Hirngewebe}/\text{min}$ pro Dekade; für den Temporalappen betrug der Wert $1,6 \mu\text{mol}/100\text{g Hirngewebe}/\text{min}$ bzw. für den Hippocampus $1,4 \mu\text{mol}/100\text{g Hirngewebe}/\text{min}$ pro Dekade. Andererseits zeigten sowohl er als auch Azari [Azari et al. 1992], daß nach erfolgter Normierung der Daten (auf $gCMR_{glu}$) die Altersabhängigkeit fast vollständig eliminiert wurde. Letzterer fand dann lediglich für wenige VOIs geringfügige Zu- bzw. Abnahmen des Stoffwechsels als Funktion des Alters; bei den normierten Daten dieser Arbeit scheint deshalb der Verzicht auf eine Unterteilung in verschiedene Altersgruppen gerechtfertigt.

Die verwendete Normierung auf die 15% Voxel mit der höchsten FDG-Konzentration würde im Falle pathologischer Veränderungen des Gehirns zu einer Verfälschung der Ergebnisse (Bias) führen, wenn die Erkrankung auch diejenigen Voxel beträfe, auf die normiert wird [Thurfjell et al. 1998]. Dies muß, solange das CBA Programm keine alternativen Methoden der Normierung (z.B. auf das Cerebellum) zur Verfügung stellt, bei der Auswahl der zu untersuchenden Erkrankungen berücksichtigt werden. Im Falle der Patienten mit M. Alzheimer, bei denen sich die Erkrankung vornehmlich in den Assoziationsgebieten des Parietal- und Temporalappens ausbildet, wohingegen andere Anteile des Kortex (z.B. primär/sekundär visueller und primär senso-motorischer Kortex), der Gyrus cinguli, die Basalganglien, der Thalamus, der Hirnstamm und das Cerebellum nicht in Mitleidenschaft gezogen werden [Fukuyama et al. 1994, Heiss et al. 1991], sind die Gehirnnareale, aus denen sich die 15% Voxel mit dem höchsten FDG-Uptake rekrutieren, nicht bzw. nur in geringem Umfang betroffen (vgl. auch Abb. 9). Eine Ausnahme bildet evtl. der Precuneus, der immerhin 6 von 16 möglichen Unterschreitungen bei einer Grenze für Auffälligkeit von $\pm 2 \times \text{STD}$ aufweist. Somit kann die im CBA Atlas vorgesehene Methode der Normierung gut für die Verarbeitung der Gehirndaten der Patienten mit M. Alzheimer verwendet werden. Als Alternative könnte für zukünftige Untersuchungen mit dem CBA Atlas die Einführung von SUVs ("Standardized Uptake Values")

erwogen werden, bei denen auf die pro Kilogramm Körpergewicht injizierte Dosis des Radiopharmakons normiert wird.

4.5 Klinische Anwendung

4.5.1 Patienten ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns

Es sollte überprüft werden, ob die Wahl der Grenze für Auffälligkeit des Gehirns in Höhe der zweifachen Standardabweichung (Referenzwert des einzelnen VOI $\pm 2 \times \text{STD}$) geeignet ist, eine verlässliche Unterscheidung zwischen "gesund" und "krank" zu gewährleisten. Dazu wurde die Zahl der Über- bzw. Unterschreitungen in den VOIs in Abhängigkeit von der Definition der Grenzen für Auffälligkeit in Einheiten der Standardabweichung STD bestimmt. In Übereinstimmung mit der statistischen Erwartung sind bei $\pm 2 \times \text{STD}$ im Mittel 3,7 der 88 VOIs auffällig; dieser Wert setzt sich zusammen aus 2,0 Über- und 1,7 Unterschreitungen (vgl. auch Tabelle 8). Die Grenze in Höhe von $\pm 2 \times \text{STD}$ wird für die weitere Argumentation beibehalten, weil der Übergang zu höheren bzw. niedrigeren Grenzwerten zu keiner Verbesserung der Auswertung führt: Bei $\pm 2,5 \times \text{STD}$ ist die Trennschärfe zwischen den beiden Testkollektiven - definiert als die Differenz der durchschnittlichen Anzahl auffälliger VOIs - erniedrigt (siehe Abbildung 8); bei $\pm 1,5 \times \text{STD}$ ist die Trennschärfe zwar geringfügig erhöht, aber gleichzeitig die Zahl der Auffälligkeiten bei den "hirngesunden" Patienten auf ein unerwünscht hohes Niveau angestiegen. Im folgenden Abschnitt (4.5.2) werden vornehmlich Anzahl, Ausmaß und Lokalisation der Unterschreitungen – weil für die Beschreibung der Demenz bei M. Alzheimer von entscheidender Bedeutung – diskutiert.

4.5.2 Patienten mit Demenz vom Typ M. Alzheimer

Insgesamt liegt das Niveau der Auffälligkeiten bei den Patienten mit M. Alzheimer höher als bei den "hirngesunden" Patienten, mit deutlicher Betonung der Unterschreitungen (siehe auch Abbildung 8). Bei $\pm 2 \times \text{STD}$ sind im Mittel 17,1 der 88 VOIs auffällig; der Anteil der Unterschreitungen beträgt dabei 12,6. Bei $\pm 2 \times \text{STD}$ sind somit im Falle der Patienten mit M. Alzheimer durchschnittlich 10,9 VOIs mehr mit Defiziten zu beobachten als in der Gruppe ohne pathologischen PET-Befund des Gehirns. Betroffen sind vor allem die Assoziationsgebiete des Parietal- und Temporallappens, in Einzelfällen auch des Frontal- bzw. Occipitallappens. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit denen verschiedener anderer Autoren [Fukuyama et al. 1994, Heiss et al. 1991, Ibanez et al. 1998]. Nach Nordberg [Nordberg 1996] findet sich häufig eine symmetrische Verteilung der Defizite in bezug auf die Hemisphären; allerdings können auch durchaus asymmetrische Schädigungsmuster vorkommen. Der in dieser Arbeit ermittelte Seitenanteil der Unterschreitungen (links/rechts) be-

trägt im Parietallappen 43% zu 57%, im Temporallappen beiderseits 50% sowie im Occipitallappen 55% zu 45%, ist also im Rahmen der statistischen Fehler ausgeglichen.

Die größte Zahl von Unterschreitungen weist der Gyrus angularis des Lobus parietalis auf (vgl. Abbildung 9). Dieser kommt winkelförmig um das hintere Ende des Sulcus temporalis zu liegen. Funktionell stellt er eine wichtige Schaltstelle zwischen sekundärer Sehrinde (von dort erhält er den größten Teil seiner Afferenzen) und sekundärer Hörrinde ("Wernicke-Sprachzentrum"; dorthin ziehen die meisten Efferenzen) dar [Hirsch et al. 1998, Trepel 1995]. Er spielt somit die zentrale Rolle bei der Verknüpfung visueller Impulse und deren Zuordnung zu sprachlichen Begriffen. Ist seine Funktion gestört (insbesondere in der "dominanten" Hemisphäre, bei Rechtshändern i.d.R. links), so kommt es bei den betroffenen Personen zu Schwierigkeiten beim Lesen und Schreiben. Zusätzlich können gesehene Gegenstände nicht mehr benannt werden; deshalb werden komplizierte Umschreibungen benutzt (z.B. "etwas, worauf man sitzt" statt "Stuhl"). Vergleicht man für den rechten und linken Gyrus angularis die Individualwerte des Glukosestoffwechsels beider Testkollektive, so liegen die Werte der "hirngesunden" Patienten alle sicher im "Vertrauensbereich" von $\pm 2 \times \text{STD}$ um die jeweiligen Referenzwerte (Ausnahme: eine Überschreitung rechts; vgl. Abbildung 10), während die Werte der Patienten mit M. Alzheimer meist deutlich unterhalb der unteren Grenze zu liegen kommen (in 13 von 16 möglichen VOIs). Somit trägt der Gyrus angularis, als besonders stark von Defiziten des Stoffwechsels betroffene Gehirnregion, erheblich zu einer sicheren Abgrenzung der beiden Testkollektive bei.

Weiterhin sind im Parietallappen bei M. Alzheimer stark in Mitleidenschaft gezogen der Lobulus parietalis superior und der Gyrus supramarginalis. Der zuerst genannte schließt an den Gyrus postcentralis in Richtung Polus occipitalis an. Er gehört funktionell zur sekundären somatosensorischen Rinde und ist für die Analyse, Erkennung und Beurteilung taktiler Informationen zuständig [Hirsch et al. 1998, Trepel 1995]. Kommt es zu Störungen seiner Funktion, wird die korrekte Interpretation dieser Reize verhindert ("taktile Agnosie"). Auch der Gyrus supramarginalis, beiderseits des Ramus posterior des Sulcus lateralis gelegen, läßt sich zum sekundär somatosensorischen Kortex zählen. Seine Funktionen sind vergleichbar denen des Lobus parietalis superior. Im Temporallappen weisen der Gyrus temporalis medius und der Gyrus temporalis superior die meisten Unterschreitungen auf. Letzterer umfaßt die sekundäre Hörrinde ("Wernicke-Sprachzentrum"). Hier werden Töne assoziativ verarbeitet, in Beziehung gesetzt und mit Gedächtnisinhalten verknüpft [Trepel 1995]. Eine Störung des Zentrums führt zur "sensorischen Aphasie": Sinninhalte von Tönen und Geräuschen können nicht mehr erfaßt werden; deshalb leiden vor allem das Sprach- und Musikverständnis.

Es wurde der Versuch unternommen, Lokalisation und Ausmaß der individuellen Defizite des Glukosestoffwechsels unter Zuhilfenahme von Netzdiagrammen aufzuzeigen. Das Ausmaß wurde definiert als die Summe der Einzelunterschreitungen (bei $\pm 2 \times \text{STD}$) aller in einem Lo-

bus/Gyrus enthaltenen VOIs, gewichtet mit dem prozentualen Volumen des betroffenen VOI am Lobus/Gyrus. Jede Achse veranschaulicht eine Gruppe von VOIs; je weiter außen der jeweilige Marker auf den verschiedenen Achsen zu liegen kommt, desto größer sind die Defizite in dem zugehörigen Bereich. Den Diagrammen der beiden exemplarisch dargestellten Patienten mit M. Alzheimer kann entnommen werden, daß vorwiegend die linken und rechten Parietal- und Temporallappen des Gehirns betroffen sind (vgl. Abbildung 11). Bei Patient 2 erkennt man zusätzlich eine schwächere Beeinträchtigung des linken Occipitallappens. Die Darstellung in Form von Netzdiagrammen ist somit geeignet, schnell und unkompliziert einen orientierenden Überblick über Lokalisation und Ausmaß der Erkrankung zu vermitteln.

4.6 Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die automatische, semiquantitative und VOI-basierte Auswertung mittels Computer-Gehirnatlas und Referenzkollektiv bei der Befundung von FDG-PET-Untersuchungen des Gehirns sinnvoll eingesetzt werden kann. Durch die Evaluierung der Methode unter Zuhilfenahme der beiden Testkollektive konnte gezeigt werden, daß eine hohe Trennschärfe bzgl. der Unterscheidung zwischen "gesund" und "krank" erzielt wird: Während bei der Gruppe "hirngesunder" Patienten, in Übereinstimmung mit der statistischen Erwartung, nur wenige VOIs auffällig sind, liegt das Niveau der Auffälligkeiten bei den Patienten mit M. Alzheimer deutlich höher; die VOIs mit Defiziten des Glukosestoffwechsels können zum weit überwiegenden Teil – in Einklang mit der Literatur – den Assoziationsgebieten des Parietal- und Temporallappens zugeordnet werden.

Für die routinemäßige klinische Patientenversorgung bedeutet dies insbesondere, daß die Aufmerksamkeit des untersuchenden Arztes gezielt auf pathologische Veränderungen in den vordefinierten VOIs gelenkt wird. Somit stellt die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode, bei akzeptablem Rechenaufwand, eine sinnvolle Ergänzung zur im klinischen Alltag durchgeführten visuellen Befundung von PET-Gehirndaten dar. Weiterführende Untersuchungen könnten klären, ob der CBA Atlas zusammen mit dem in dieser Untersuchung definierten Referenzkollektiv auch bei anderen klinischen Fragestellungen, wie beispielsweise bei Depressionen ("Hypofrontalität"), bei Epilepsie (speziell: "Temporallappen-Epilepsie"; Fokussuche) oder in der Tumordiagnostik (Festlegung des Malignitätsgrades eines Hirntumors; Unterscheidung zwischen Tumor-Rezidiv und Strahlennekrose; Metastasensuche), mit Erfolg eingesetzt werden kann.

5 Zusammenfassung

Im klinischen Alltag erfolgt die Befundung der FDG-PET-Untersuchungen des Gehirns überwiegend visuell. Dazu wird das regionale Verteilungsmuster des Glukosestoffwechsels anhand transversaler, koronarer und sagittaler Schnittbilder beurteilt. Eine semiquantitative Analyse der Daten auf der Basis von Volumes of Interest (VOIs) wird wegen des mit der manuellen Definition der VOIs einher gehenden Aufwands nicht oder nur für eine kleine Zahl von Regionen routinemäßig durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war daher, eine vollständig automatisierte, semiquantitative und VOI-basierte Auswertung von cerebralen FDG-PET-Untersuchungen unter Einsatz eines dreidimensionalen Gehirnatlasses für die klinische Routine verfügbar zu machen.

Für die PET-Bildgebung wurde ein konventioneller Vollring-PET-Scanner (ECAT EXACT47 (921)) eingesetzt. Die Auswertung der rekonstruierten Volumendatensätze erfolgte mit dem als kommerzielle Software erhältlichen "Computerized Brain Atlas" (CBA; Version 4.04). Die individuellen PET-Gehirndaten der Patienten wurden durch Translation, Rotation, lineare Skalierung und geeignete Deformation vollautomatisch in den Atlasraum überführt. Nach erfolgter Transformation wurde zur Normierung der Daten der Mittelwert in den 15% Voxeln mit der höchsten FDG-Konzentration gleich 100 gesetzt. Die semiquantitative Analyse umfaßte insgesamt 88 im Atlas vordefinierte VOIs, in denen jeweils der maximale Voxelwert ermittelt wurde ("Hottest Voxel Analysis"). Als Referenzkollektiv dienten 29 Patienten, bei denen im Rahmen einer Ganzkörper-PET-Untersuchung bei onkologischer Fragestellung eine Aufnahme des Gehirns ohne pathologischen Befund angefertigt worden war. Zur Evaluierung der Methode wurde eine Gruppe von 10 "hirngesunden" Patienten sowie eine Gruppe von 8 Patienten mit Morbus Alzheimer ausgewertet. Der normierte FDG-Uptake in einem VOI wurde dann als auffällig bewertet, wenn er um mindestens 2 Standardabweichungen vom Mittelwert des Referenzkollektivs abwich.

Die Anpassung des Patientengehirns an den CBA Atlasraum (elastische Koregistrierung) lieferte in allen Fällen gute Resultate. In Übereinstimmung mit der statistischen Erwartung waren in der Gruppe "hirngesunder" Patienten im Mittel 3,7 der 88 ausgewerteten VOIs auffällig; davon waren durchschnittlich 1,7 VOIs von Unterschreitungen betroffen. In der Gruppe der Alzheimer-Patienten waren 17,1 VOIs auffällig (12,6 Unterschreitungen), wobei die Defizite des Glukosestoffwechsels überwiegend in den Assoziationsgebieten des Parietal- und Temporallappen des Kortex lokalisiert wurden. Die automatische Auswertung mittels VOI-basierter Analyse und Vergleich mit einem Referenzkollektiv kann also bei der Beurteilung von FDG-PET-Untersuchungen des Gehirns sinnvoll eingesetzt werden und eine Ergänzung zur im klinischen Alltag durchgeführten visuellen Befundung darstellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Andersson JL (1995) A rapid and accurate method to realign PET scans utilizing image edge information. *J Nucl Med* 36: 657-69
2. Andersson JL, Thurfjell L (1997) Implementation and validation of a fully automatic system for intra- and interindividual registration of PET brain scans. *J Comput Assist Tomogr* 21: 136-44
3. Azari NP, Rapoport SI, Salerno JA, Grady CL, Gonzalez-Aviles A, Schapiro MB, Horwitz B (1992) Interregional correlations of resting cerebral glucose metabolism in old and young women. *Brain Res* 589: 279-90
4. Bleckmann C, Buchert R, Schulte U, Lorenzen J, Bohuslavizki KH, Mester J, Clausen M (1999) [Onco-PET: lesion detection by monitor versus standardized film documentation]. *Nuklearmedizin* 38: 56-60
5. Bohm C, Greitz T, Seitz R, Eriksson L (1991) Specification and selection of regions of interest (ROIs) in a computerized brain atlas. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: A64-8
6. De Santi S, de Leon MJ, Convit A, Tarshish C, Rusinek H, Tsui WH, Sinaiko E, Wang GJ, Bartlett E, Volkow N (1995) Age-related changes in brain: II. Positron emission tomography of frontal and temporal lobe glucose metabolism in normal subjects. *Psychiatr Q* 66: 357-70
7. Duara R, Margolin RA, Robertson-Tchabo EA, London ED, Schwartz M, Renfrew JW, Koziarz BJ, Sundaram M, Grady C, Moore AM, et al. (1983) Cerebral glucose utilization, as measured with positron emission tomography in 21 resting healthy men between the ages of 21 and 83 years. *Brain* 106: 761-75
8. Evans AC, Marrett S, Torrescorzo J, Ku S, Collins L (1991) MRI-PET correlation in three dimensions using a volume-of-interest (VOI) atlas. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: A69-78
9. Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H, Yamaguchi S, Kimura J, Yonekura Y, Konishi J (1994) Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: a PET study [see comments]. *J Nucl Med* 35: 1-6
10. Gee JC, Reivich M, Bajcsy R (1993) Elastically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. *J Comput Assist Tomogr* 17: 225-36
11. Greitz T, Bohm C, Holte S, Eriksson L (1991) A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications. *J Comput Assist Tomogr* 15: 26-38
12. Gulyas B, Tron L, Balkay L, Emri M, Molnar T, Toth G, Marian T (1996) Regional glucose metabolic rates in the human brain: a PET study. *Acta Biol Hung* 47: 157-72

13. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM (1997) Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 76: 256-9
14. Heiss WD, Pawlik G, Herholz K, Wagner R, Goldner H, Wienhard K (1984) Regional kinetic constants and cerebral metabolic rate for glucose in normal human volunteers determined by dynamic positron emission tomography of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 212-23
15. Heiss WD, Szekely B, Kessler J, Herholz K (1991) Abnormalities of energy metabolism in Alzheimer's disease studied with PET. *Ann N Y Acad Sci* 640: 65-71
16. Hirsch MC, Hagemann T, Kramer T. *InterBrain*. In: Heidelberg Berlin New York: Springer; 1998.
17. Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, Rapoport SI, Schapiro MB, Horwitz B (1998) Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 50: 1585-93
18. Jiang H, Robb RA, Holton KS (1992) A new approach to 3-D registration of multimodality medical images by surface matching. *Visualization in Biomedical Computing* 1808: 196-213
19. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME (1982) Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *J Cereb Blood Flow Metab* 2: 163-71
20. Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O, Biersack HJ, Moser E, Muller-Gartner HW, Schober O, Schwaiger M, Bull U, Heiss WD (1998) [Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on results of an interdisciplinary consensus conference]. *Nervenarzt* 69: 1045-60
21. Maquet P, Dive D, Salmon E, von Frenckel R, Franck G (1990) Reproducibility of cerebral glucose utilization measured by PET and the [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose method in resting, healthy human subjects. *Eur J Nucl Med* 16: 267-73
22. Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE (1994) Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35: 1528-37
23. Nordberg A (1996) Application of PET in dementia disorders. *Acta Neurol Scand Suppl* 168: 71-6
24. Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT (1989) Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 13: 20-6
25. Powell MJD (1964) An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives. *J Comput Assist Tomogr* 7: 155-63

26. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L (1979) The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 44: 127-37
27. Rizzo G, Scifo P, Gilardi MC, Bettinardi V, Grassi F, Cerutti S, Fazio F (1997) Matching a computerized brain atlas to multimodal medical images. *Neuroimage* 6: 59-69
28. Roland PE, Graufelds CJ, Wählin J, Ingelman L, Andersson M, Ledberg A, Pedersen J, Akerman S, Oabringhaus A, Zilles K (1994) Human Brain Atlas: For high resolution functional and anatomical mapping. *Human Brain Mapping* 1: 173-84
29. Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF (1998) Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 88: 11-20
30. Stevens G, Firth I, Coates A (1992) Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 23: 185-91
31. Thurfjell L, Andersson J, Pagani M, Jonsson C, Hult R, Lundqvist R, Wägner A, Jacobsson H, Larsson S (1998) Automatic detection of hypoperfused areas in SPECT brain scans. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 45: 2149-54
32. Thurfjell L, Bohm C, Bengtsson E (1995) CBA--an atlas-based software tool used to facilitate the interpretation of neuroimaging data. *Comput Methods Programs Biomed* 47: 51-71
33. Trepel M (1995) *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore
34. van den Elsen PA, Pol E-JD, Sumanaweera TS, Hemler PF, Napel S, Adler JR (1994) Grey value correlation techniques used for automatic matching of CT and MR brain and spine images. *Visualization in Biomedical Computing* 2359: 227-37
35. West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, Dawant BM, Maurer CR, Jr., Kessler RM, Maciunas RJ (1999) Retrospective intermodality registration techniques for images of the head: surface-based versus volume-based. *IEEE Trans Med Imaging* 18: 144-50
36. West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, et al. (1997) Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomogr* 21: 554-66
37. Wienhard K, Eriksson L, Grootenboer S, Casey M, Pietrzyk U, Heiss WD (1992) Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT. *J Comput Assist Tomogr* 16: 804-13
38. Willner J, Bohndorf W (1995) [CNS metastases in malignant melanomas]. *Strahlenther Onkol* 171: 165-73

39. Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC (1992) Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr* 16: 620-33
40. Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC (1998) Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr* 22: 139-52

7 Bildanhang

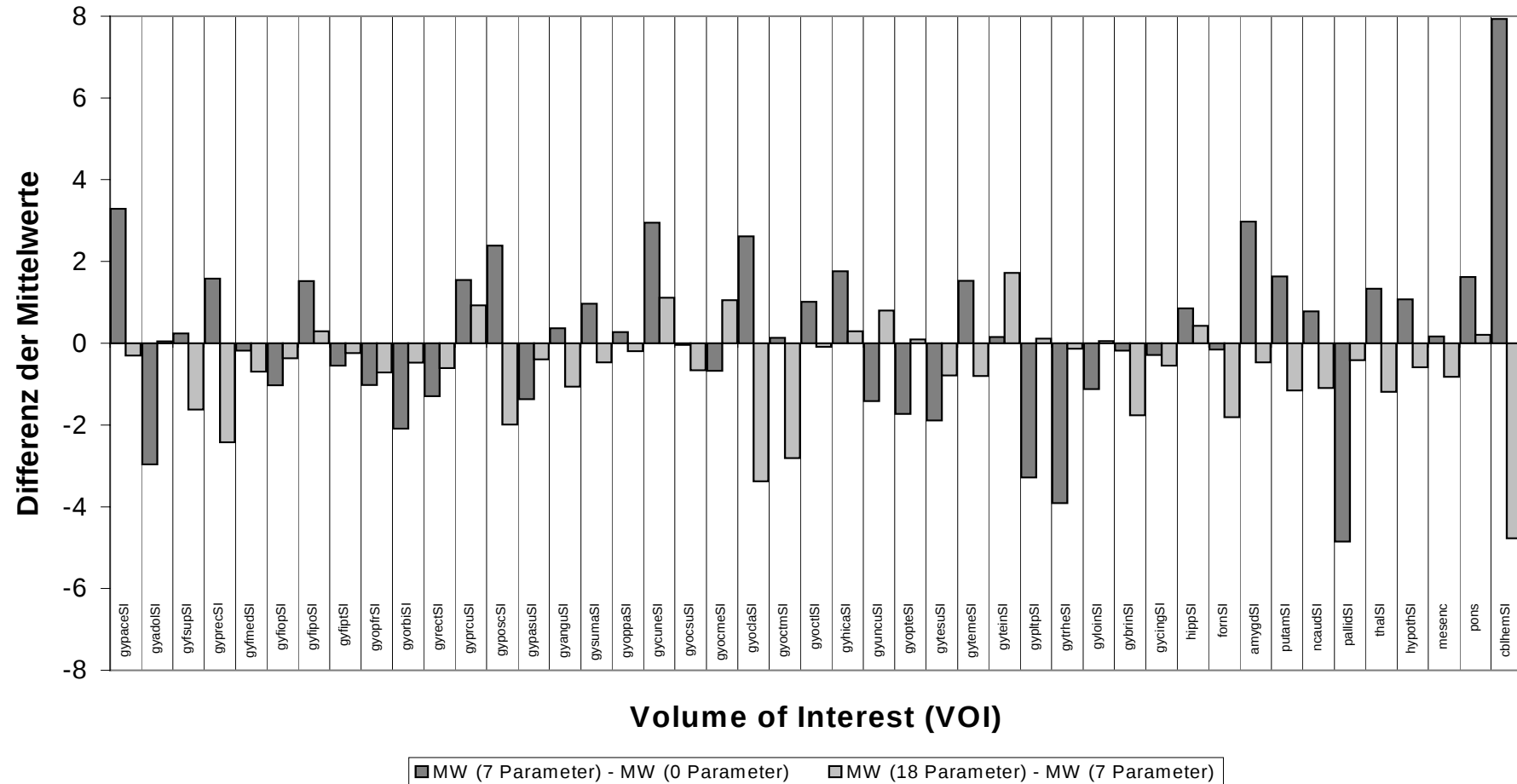


Abb. 2: Optimierung der Parameter für Formveränderung - Differenz der Mittelwerte (arithmetisches Mittel aus den 5 individuellen Maxima eines jeden VOI); Ordinate = Einheiten des Glukosestoffwechsels nach Normierung.

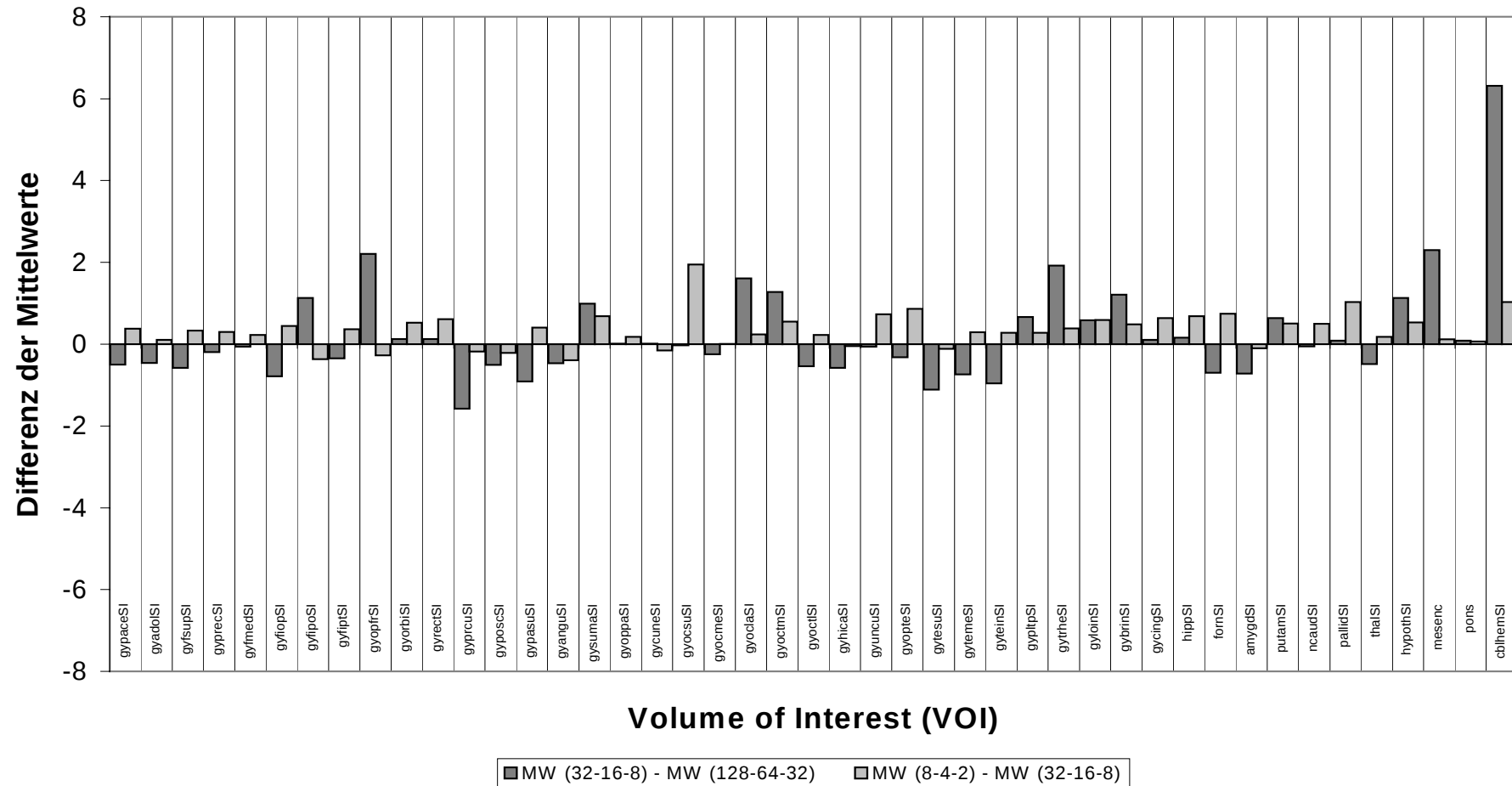


Abb. 3: Optimierung des Subsampling - Differenz der Mittelwerte (arithmetisches Mittel aus den 5 individuellen Maxima eines jeden VOI); Ordinate = Einheiten des Glukosestoffwechsels nach Normierung.

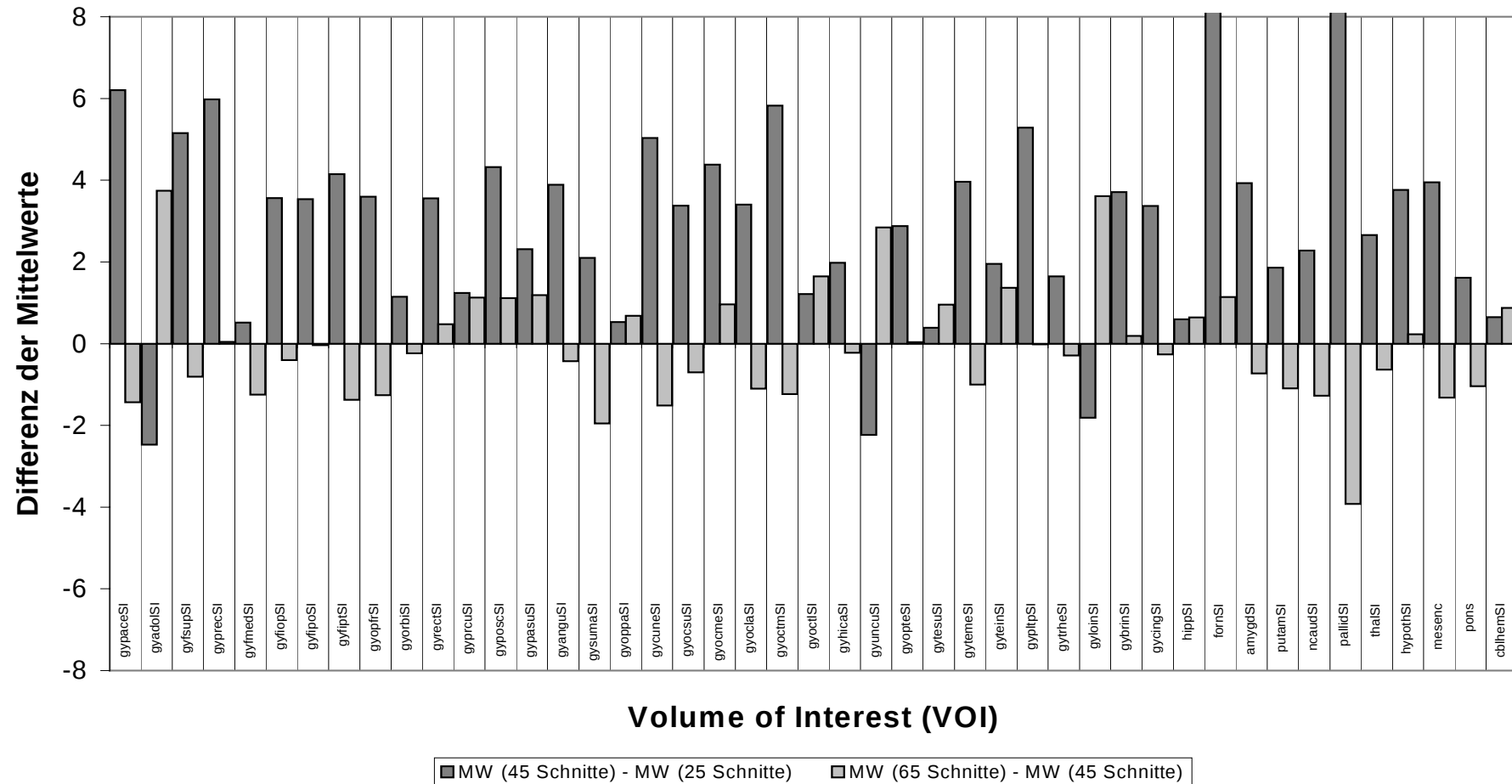


Abb. 4: Optimierung des Reslicing - Differenz der Mittelwerte (arithmetisches Mittel aus den 5 individuellen Maxima eines jeden VOI); Ordinate = Einheiten des Glukosestoffwechsels nach Normierung (fornSI=15,27 und pallidSI=9,29).

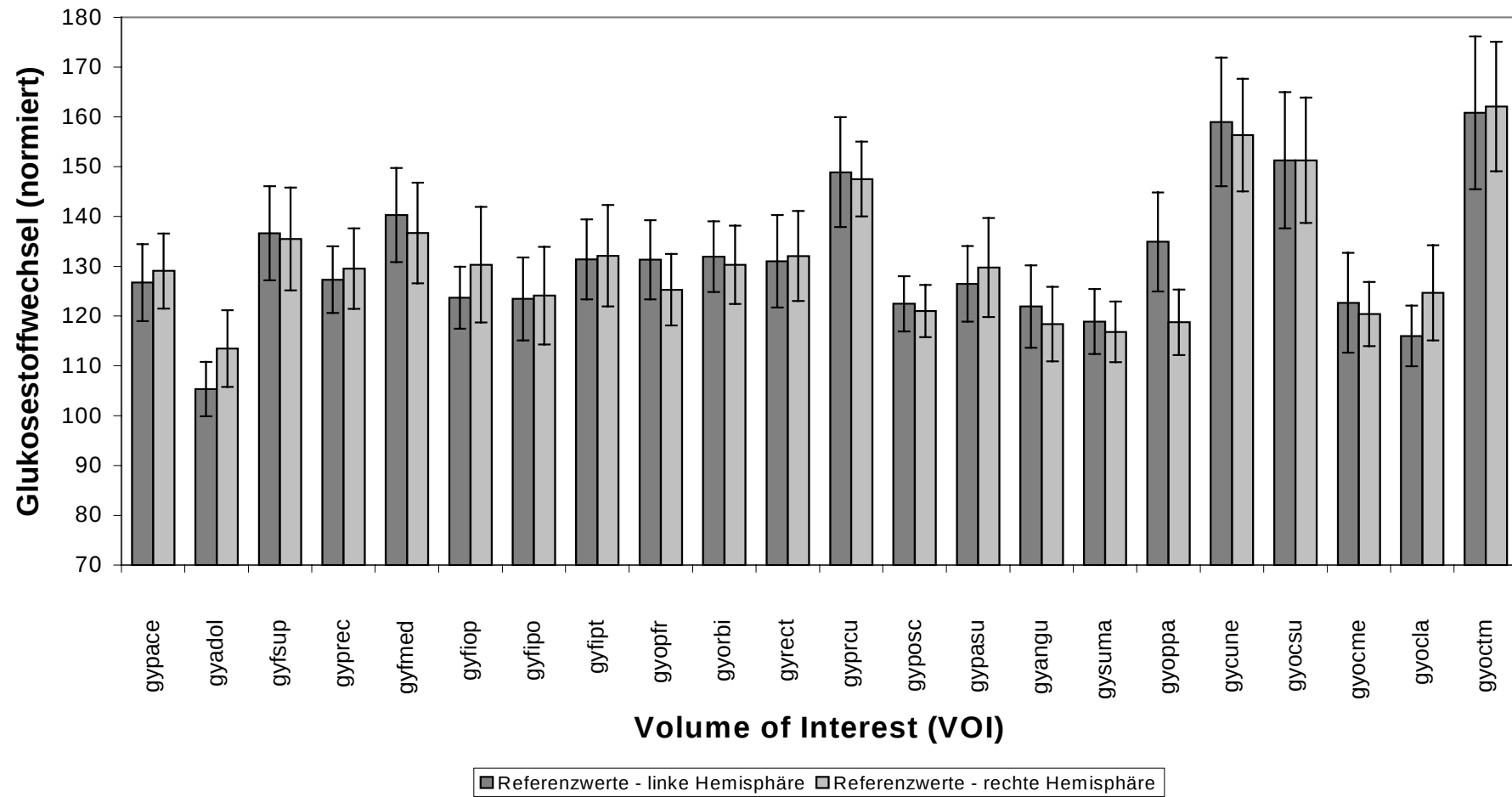


Abb. 7a: Referenzwerte Teil 1 - Für jedes VOI errechnet als arithmetisches Mittel aus 29 maximalen Voxel-Werten; Ordinate = Einheiten des Glukosestoffwechsels nach Normierung

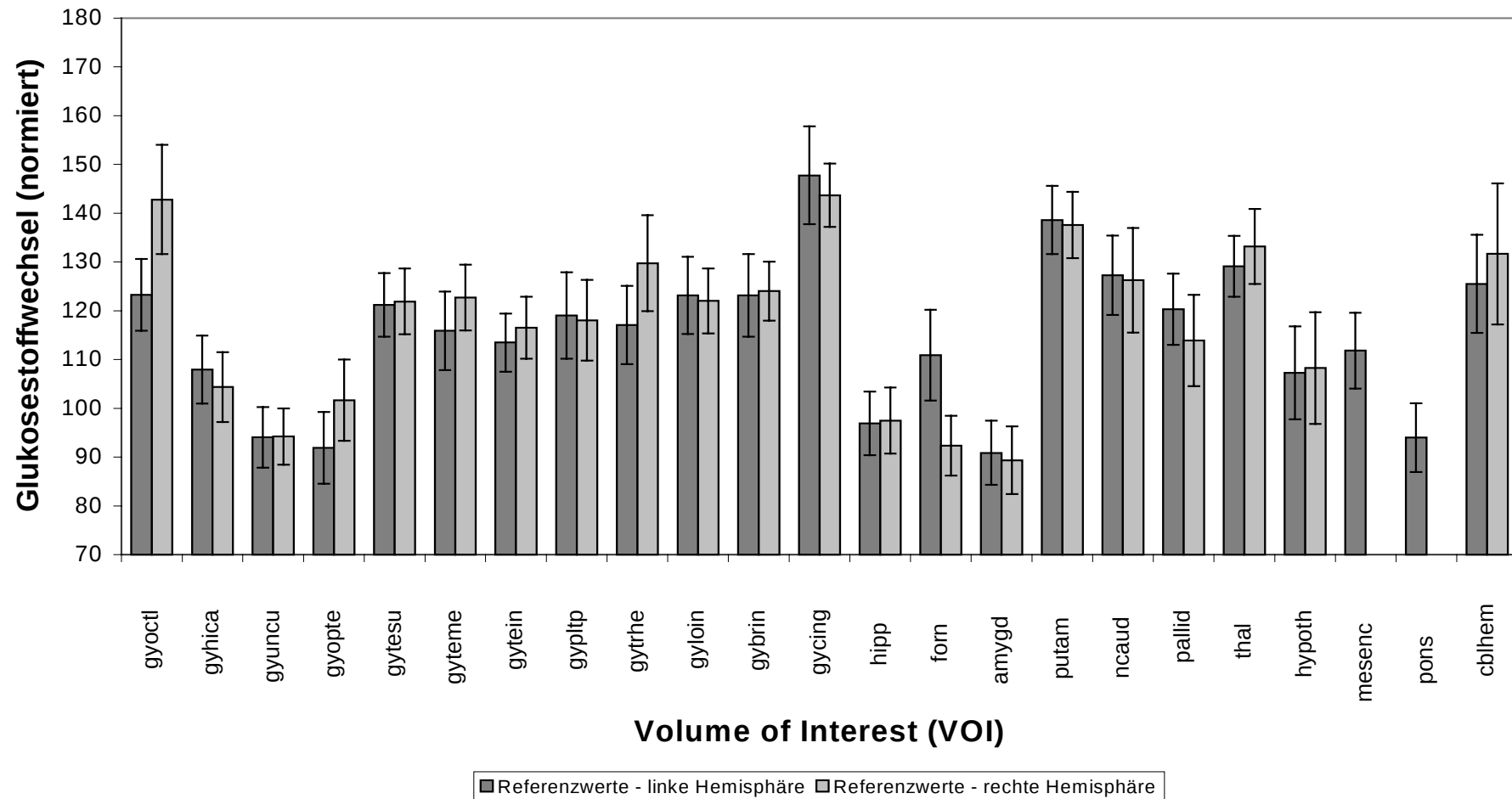


Abb. 7b: Referenzwerte Teil 2 - Für jedes VOI errechnet als arithmetisches Mittel aus 29 maximalen Voxel-Werten; Ordinate = Einheiten des Glukosestoffwechsels nach Normierung

Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. M. Clausen.

Ferner danke ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. K. H. Bohuslavizki für die ständige freundliche und fördernde Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Dipl.-Phys. Dr. R. Buchert bin ich in hohem Maße verpflichtet, weil er durch stetige Bereitschaft zu konstruktiver Diskussion viel zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ausdrücklicher Dank gilt zudem Frau U. Schulze, die mir während des letzten Jahres mit fachlicher Kompetenz und persönlichem Zuspruch zur Seite stand.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin danke ich dafür, daß sie mir Zugang zu Computern und anderem technischen Gerät gewährten und nie um Hilfestellungen bei organisatorischen Problemen verlegen waren.

Lebenslauf

Am 19. Mai 1968 wurde ich als Sohn von Christiane Geisler, geborene Timm, und Rolf Geisler in München geboren. Von 1974 bis 1978 besuchte ich die Grundschule in Unterhaching, einem südlichen Vorort von München. Anschließend, von 1978 bis 1987, war ich Schüler des Gymnasiums Bad Tölz in Oberbayern, an dem ich im Juni 1987 mein Abitur bestand.

Zum Wintersemester 1987 immatrikulierte ich mich an der Universität Hamburg für den Studiengang Ozeanographie. Die Vordiplomprüfung erfolgte im September 1989, das Diplom bestand ich im Juli 1993 mit sehr gutem Ergebnis. Im Januar 1994 folgte die Einberufung zur Bundeswehr ins Sanitätsbataillon Breitenburg in Schleswig-Holstein. Nach meiner Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer im März 1994 schloß sich ein Zivildienst im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Hamburg an (im allg.-chirurgischer OP; bis März 1995). Von April bis September 1995 war ich als Doktorand im Bundesamt für Seeschifffahrt und Hydrographie in Hamburg angestellt.

Im Herbst 1995 schrieb ich mich für den Studiengang Medizin als 2. Hochschulstudium an der Universität Hamburg ein. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im September 1997. Das erste Staatsexamen bestand ich im September 1998, das zweite Staatsexamen im April 2001 sowie das dritte Staatsexamen im Frühjahr 2002.

Hamburg, den 1. Februar 2002

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig 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.

Benjamin Geisler