

Aus dem Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln
Direktoren: Universitätsprofessor Dr. med. W.-D. Heiß
Universitätsprofessor Dr. med. K.-A. Hossmann
- Abteilung für allgemeine Neurologie -
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W.-D. Heiß

Computergestützte Auswertung
der Positronen-Emissions-Tomographie
des menschlichen Gehirns
durch automatische Identifizierung
von anatomischen Hirnstrukturen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marco Halber
aus Köln

Promoviert am 16.11.1995

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druck: Firma Hundt-Druck, Köln

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. C. A. Baldamus

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. K. Herholz

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. H. Schröder

Erklärung:

Ich versichere hiermit, daß ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und daß die Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Köln, den 14. August 1995

Die in dieser Arbeit verwendeten Bilddaten entstammen Untersuchungen, die am PET-Labor der Klinik für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln - Neurologie - von Herrn Dr. D. Duncan, Herrn Dr. M. Ghaemi, Herrn Dr. A. Jacobs, Frau Dr. I. Slansky und mir selbst unter Mitarbeit der technischen Assistentinnen Frau U. Juchellek, Frau R. Rusniak und Frau C. Selbach sowie der wissenschaftlichen Mitarbeiter Herrn Dr. B. Bauer, Herrn Dr. U. Pietrzyk und Herrn Dr. R. Wagner unter der technischen Leitung von Herrn Universitätsprofessor Dr. K. Wienhard durchgeführt wurden.

Die klinischen und neuropsychologischen Befunde der Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ wurden von Herrn Dr. R. Mielke und Herrn Dr. J. Kessler erhoben.

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. Wolf-Dieter Heiß für meine Aufnahme in das Team des PET-Labors und dafür, daß er mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. Karl Herholz für die Überlassung des Themas, für die motivierenden Diskussionen, für die freundliche Unterstützung und für die unermüdliche engagierte Betreuung.

Außerdem danke ich Herrn Dipl.-Phys. Jan Löttgen für seine hilfreichen Diskussionen und auch meinen anderen Kollegen, den Ärzten, Chemikern und Physikern sowie dem Pflegepersonal und den technischen Assistentinnen des Max-Planck-Instituts und der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Ziel der Arbeit	1
1.2 Medizinische Grundlagen	1
1.2.1 Morphogenese des Großhirns	2
1.2.2 PET-Befunde bei neurologischen Erkrankungen	4
1.2.3 PET-Befunde bei Demenz vom Alzheimer-Typ	6
1.3 Physikalische Grundlagen	7
1.3.1 Positronenzerfall	7
1.3.2 Verwendetes Isotop	9
1.3.3 Verwendete Markierungssubstanz	10
1.3.4 Quantitative Auswertung von PET-Messungen	10
1.4 Tomographische Bilddarstellung	11
1.5 Hirn-Koordinatensysteme und Auswerteverfahren	12
1.5.1 Der „MPI-Atlas“ und seine Implementierung durch REGION	13
1.5.2 Der „TALAIRACH-Atlas“	14
1.5.3 Der „Karolinska-Atlas“	14
1.5.4 Der „Montreal-Atlas“	15
1.5.5 Schätzung der AC-PC-Linie nach FRISTON	15
1.5.6 Schätzung der AC-PC-Linie nach ALPERT	16
1.5.7 Schätzung der AC-PC-Linie nach MINOSHIMA	17
1.6 Koregistrierung von Bilddaten	17
2 Material und Methodik	19
2.1 Patienten und Probanden	19
2.2 Technik der PET-Untersuchung	19
2.3 Das Deoxyglukose-Modell von SOKOLOFF	20

2.4 Koordinatentransformation	22
2.5 Grundlagen und Anwendung des TALAIRACH-Atlas	25
2.6 Digitalisierte Version des TALAIRACH-Atlas	26
2.7 Das Programm RegWindow	28
2.7.1 Darstellung der Bilddaten	29
2.7.2 Bildmarkierung (volumes of interest)	29
2.7.3 Die Technik der Atlas-Anpassung durch RegWindow	29
2.7.4 Relativer Einfluß der Parameter für die Atlas-Anpassung	33
2.7.5 Unterstützte Bilddatenformate	34
2.7.6 Hardware-Voraussetzungen	34
2.8 Verfahren zur Validierung von RegWindow	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Genauigkeit der Atlas-Anpassung durch RegWindow	37
3.2 Normalwerte für den regionalen zerebralen Glukosestoffwechsel	40
3.3 Anwendung bei Demenz vom Alzheimer-Typ	44
4 Diskussion	45
4.1 Methodologische Einordnung der Arbeit	45
4.2 Beurteilung der Genauigkeit der Atlas-Anpassung	47
4.3 Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung	49
5 Zusammenfassung	53
6 Literaturverzeichnis	55

1 Einleitung

1.1 Ziel der Arbeit

Für diese Arbeit sollte eine Methode entwickelt werden, Bilddatensätze aus der Positronen-Emissions-Tomographie des menschlichen Gehirns unter Berücksichtigung *anatomisch definierter Hirnregionen* quantitativ auszuwerten. Wichtigste Randbedingung dabei war, die Auswertung *unabhängig vom Benutzer* zu gestalten, so daß subjektive Bewertungen der Bilddaten die Auswertung nicht beeinflussen können.

1.2 Medizinische Grundlagen

Klinische Diagnostik und Therapie profitieren zunehmend von verschiedenen bildgebenden Verfahren. In der Neurologie sind dies vorwiegend computergestützte Verfahren, zum einen zur Darstellung der anatomischen *Struktur*, wie

- *Computer-Tomographie (CT)* und
- *Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI)*,

die durch ihre hohe Auflösung auch kleine pathologische Strukturen darzustellen vermögen, und zum anderen Verfahren zur Darstellung der *Funktion* des Gewebes, wie

- *Positronen-Emissions-Tomographie (PET)*,
- *Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)* und
- *Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)*,

die durch ihre geringe Auflösung oft auf die Ergänzung durch CT und MRI angewiesen sind. Diese Ergänzung besteht idealerweise in der computergestützten genauen Überlagerung und der gemeinsamen Auswertung mehrerer Verfahren. Dies wird einerseits dadurch erschwert, daß sich der Patient bei den verschiedenen Untersuchungen nicht in der gleichen *Position* befindet und die erzeugten Bilder somit nicht direkt vergleichbar sind, oder daß andererseits Bilddatensätze *verschiedener Patienten* überlagert werden sollen. In beiden Fällen muß der Bilddatensatz eines Verfahrens dem Bilddatensatz eines anderen Verfahrens mathematisch angepaßt werden. Diese Anpassung wird gemeinhin als *Koregistrierung* bezeichnet, was

anschaulich als räumliche Bewegung eines Bilddatensatz-Volumens zur optimalen räumlichen Anpassung an einen anderen Bilddatensatz verstanden werden kann. Eine derartige Methode kann auch verwendet werden, um einen anatomischen Atlas an einen PET-Bilddatensatz anzupassen, wodurch die Auswertung des mit PET gemessenen Hirnstoffwechsels in den Atlasregionen möglich wird - dies wird in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

1.2.1 Morphogenese des Großhirns

Die Gestalt der Großhirnhemisphären ergibt sich aus ihrer Entwicklung, die vor allem die unterschiedliche Variabilität der einzelnen Hirnteile erklärt (4,32,47). Ihren Anfang nimmt die Hirnentwicklung in der Mitte der vierten Embryonalwoche, nachdem sich drei primäre *Hirnbläschen* gebildet haben: die Vorläufer von Vorderhirn (Prosencephalon), Mittelhirn (Mesencephalon) und Rautenhirn (Rhombencephalon). Das Innere der Bläschen wird später zu den Ventrikeln. Bei Embryonen ab etwa 5 mm Scheitel-Steiß-Länge (SSL) beginnt dann in dieser Zeit das rasche Wachstum der Großhirnhemisphären aus zwei Ausbuchtungen der Vorderhirn-Anlage. Nach und nach überdecken sie die übrigen Hirnteile, wobei die unpaare Lamina terminalis als Verbindung zwischen den beiden Hemisphären im Wachstum zurückbleibt. Aus Teilen der Lamina terminalis entstehen später die Commissura anterior (AC) und der Balken (Corpus callosum). Auch die basalen Hirnteile und die Basalganglien-Anlagen verändern ihre Lage kaum, weil das darunter liegende Mesenchym - die Anlage der Schädelbasis - ihre Ausdehnung nach basal oder ventral verhindert. Folglich verdickt sich ab der fünften Woche der basale Teil der Vorderhirn-Anlage zur Anlage des *Ganglienhügels*, aus dem später die Endhirnkerne (Corpus striatum, Corpus amygdaloideum und Claustrum) entstehen. Die Hemisphärenanlagen jedoch, auch Pallium genannt, bilden etwa ab dem zweiten Embryonalmonat durch Ausdehnung nach vorne und oben den Lobus frontalis und durch Ausdehnung nach hinten und unten den Lobus occipitalis und den Lobus temporalis. Dabei werden Zwischen- und Mittelhirn

mehr und mehr überlagert. Demgegenüber wächst der mittlere Teil der Hemisphärenanlage, der später den Lobus parietalis bildet, langsamer als die Randpartien. Durch diesen *Ausdehnungsunterschied* entsteht die Fossa lateralis cerebri, die zunehmend von den einander entgegenwachsenden lippenartigen Wülsten des Frontal- und Temporallappens bedeckt wird, die schließlich das Operculum bilden. Die in der Tiefe überdeckte Hirnrinde wird zum Lobus insularis. In den frühen Phasen der Hirndifferenzierung gilt: Neurone, die starke direkte Afferenzen aus dem Thalamus erhalten und zu subkortikalen Strukturen projizieren, reifen früher als andere, und primäre sensomotorische Projektionsareae sind generell die ersten, die sich entwickeln. So reift auch die primäre Sehrinde sehr früh, im Unterschied zu den Assoziations-systemen. Hier zeigt sich das allgemein anerkannte Prinzip der menschlichen Entwicklungsphysiologie, wonach die Entwicklung des einzelnen Individuums (Ontogenese) in etwa dem Ablauf der stammesgeschichtlichen Entwicklung (Phylogenese) entspricht. Entsprechend dem bogenförmigen Auswachsen der Hemisphären bildet sich die Gestalt der Seitenventrikel und anderer Strukturen, wie Nucleus caudatus, Hippokampusformation und Fornix, wobei die in entwicklungs-geschichtlicher Einteilung als Archikortex bezeichnete Hippokampusformation eine eigene Entwicklung durchläuft. Diese beginnt an der medialen Hemisphärenwand durch Einrollen, wodurch die Fissura hippocampalis entsteht. Danach wird der Hippokampus nach hinten über das entstehende Corpus callosum verschoben, wonach er der Hemisphärenausdehnung folgend sich C-förmig nach posterobasal ausdehnt. Aus den hinter dem Corpus callosum gelegenen Hippokampusanteilen entstehen Cornu ammonis, Gyrus dentatus, Subiculum und zugehörige Faserbahnen. In der weiteren Entwicklung flachen sich die Hemisphären schließlich durch ihre Ausdehnung medial gegenseitig ab. Erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bilden sich Windungen (Gyri) an Stellen stärkeren Wachstums und Furchen (Sulci) an Stellen geringeren Wachstums, was zur Ausbildung des Oberflächenreliefs zwischen fünftem und achtem Monat führt. Dabei gilt: je früher eine Furche in der Entwicklung erscheint, umso tiefer

ist sie am ausdifferenzierten Gehirn. In diesem Zusammenhang werden die früh entstehenden primären Sulci, deren Lage *interindividuell vergleichsweise konstant* ist, von den später gebildeten und *variablen sekundären und tertiären Sulci* unterschieden. Die am frühesten erscheinenden Sulci auf der medialen Hemisphärenwand sind Sulcus hippocampi, Sulcus parieto-occipitalis und Sulcus calcarinus. Auf der lateralen Hemisphärenwand erscheint früh der Sulcus lateralis als logische Folge seiner von der restlichen Gyrierung unabhängigen Entstehung aus den aufeinander zuwachsenden Operculum-Teilen, von denen der frontale Anteil als letztes seine endgültige Größe erreicht. Zwischen einer Entwicklungsstufe von 19 und 24 cm SSL erscheint der Sulcus centralis. Später erscheinen die Sulci prae- und postcentrales, der Sulcus interparietalis und der Sulcus temporalis superior. Insgesamt ist die rechte Hirnhälfte der linken in der Entwicklung des Furchungsmusters voraus. Schließlich bleiben nur der Bulbus und Tractus olfactorius beiderseits als phylogenetisch älteste Hirnanteile von der Furchenbildung ausgespart. Zusammenfassend erklärt sich durch die hier grob beschriebene Morphogenese des menschlichen Großhirns der bemerkenswerte Unterschied zwischen *hochvariablen Großhirnrinde* einerseits und *vergleichsweise konstant gestalteten tieferen Hirnteilen* andererseits, der für die Analyse der bildgebenden Verfahren des Großhirns von erheblicher Bedeutung ist.

1.2.2 PET-Befunde bei neurologischen Erkrankungen

Die PET hat seit jeher besondere Bedeutung für die Erforschung der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie (18,19), da am gleichen Patienten durch verschiedene Tracer-Substanzen verschiedene regionale physiologische Größen gemessen werden können, wie etwa

- *Durchblutung* (rCBF) mit ^{15}O -Wasser,
- *Sauerstoffverbrauch* (rCMRO₂) mit ^{15}O -Sauerstoff,
- *Blutvolumen* (rCBV) mit ^{15}O -Kohlenmonoxid, und
- *Glukoseumsatz* (rCMRGlu) mit ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose.

Diese Messungen sind sowohl für individuell-diagnostische Fragen als auch für die klinische Grundlagenforschung nützlich. Durch einen ischämischen Insult reduziert sich der rCBF auf einen minimalen Wert, der durch die Kollateralversorgung des Gehirns bestimmt wird (30). Die Kollateralversorgung durch die nicht verschlossenen Arterien ist es nämlich, die dem Hirngewebe im günstigsten Falle eine Ersatzblutversorgung sicherstellen kann. Anzahl, Verlauf und Funktion dieser nicht verschlossenen Blutgefäße kann interindividuell erfahrungsgemäß sehr unterschiedlich sein, was pauschale Aussagen zur Prognose erschwert und die Notwendigkeit individueller Diagnostik unterstreicht. So entwickelt sich bei etwa einem Drittel der Patienten im Bereich des Infarktkerngebietes durch spontane Thrombolyse und extreme Gefäßweitstellung eine *Hyperperfusion*, die für das irreversibel geschädigte Gewebe jedoch funktionell wertlos ist. Bei den anderen Patienten zeigt sich eine kritische Untergrenze für den rCBF von 12 bis 18 ml/100 g/min, unterhalb derer ein kompletter Gewebsuntergang zu erwarten ist, wobei es in den Infarkttrandbereichen zur Hyperperfusion kommen kann, weswegen der rCMRO₂ dort zur Bestimmung einer irreversiblen Gewebsschädigung nützlich ist (51). Für den rCMRO₂ ergibt sich eine kritische Untergrenze von etwa 1,3 ml/100 g/min für überlebensfähiges Gewebe. Die umgekehrte Situation mit Verminderung der Durchblutung und Erhöhung des Sauerstoffverbrauches zeigt eine *aktuelle hämodynamisch verursachte Ischämie* an. Hierbei ist der Anteil des vom Gewebe verbrauchten Sauerstoffs an der Durchblutung, *Sauerstoff-Extraktionsfraktion* (OEF) genannt, zum Teil auf über 80 % erhöht. Die erhöhte OEF bedeutet für das betroffene Gewebe eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit, die Schädigung zu überleben, da die Fähigkeit zum Sauerstoffverbrauch an die zytoplasmatische Integrität gekoppelt ist. Die Extraktionsfraktion der Glukose (GEF) schließlich ist mit etwa 10 % wesentlich niedriger als die des Sauerstoffs, was sich in der PET-Messung regelmäßig in deutlich geringerer Verminderung des Umsatzes von Glukose als des Umsatzes von Sauerstoff niederschlägt. Bei etwa 10 % der Patienten findet man darüber hinaus eine Steigerung der rCMRGlu über das Niveau des normalen

Gehirngewebes. Der Effekt einer zerebralen Autoregulation der Perfusion kann durch regionale Berechnung des Quotienten aus Blutvolumen (rCBV) und Durchblutung (rCBF) gezeigt werden. Dieser Quotient entspricht formell der *mittleren vaskulären Transitzeit* (MVT) der radioaktiven Tracer-Substanz und ist bei peripherer Gefäßdilatation erhöht. Mit diesen Größen konnten zwei Stadien der gestörten zerebralen Durchblutung identifiziert werden: Stadium I mit reduziertem Perfusionsdruck, noch normalen Werten für rCBF und OEF, aber erhöhter MVT, und Stadium II mit erniedrigtem rCBF und erhöhter OEF. Eine interessante Beobachtung ist, daß solcherart selektierte Patienten nicht von einer extra-intrakraniellen Bypass-Operation profitierten (19), was anschaulichen pathophysiologischen Vorstellungen widerspricht und die Notwendigkeit von in-vivo-Untersuchungen in diesem Bereich zur Verbesserung der Therapie unterstreicht. Diese Untersuchungen profitieren verständlicherweise von einer genauen Bestimmung der *anatomischen Lagebeziehungen der ischämischen Läsionen* durch einen Hirnatlas. Probleme für eine automatische anatomische Zuordnung sind hier von seiten der Veränderungen der Hirnanatomie durch das auftretende, zum Teil raumfordernde Hirnödem und später durch die gliösen Umbauvorgänge im Infarkt-Läsionsareal zu erwarten.

Neben der zerebralen Ischämie wird die PET auch bei Hirntumoren (22,23), Epilepsien (35,36), Demenzen (17,21) und vielen anderen degenerativen und ätiologisch ungeklärten Hirnerkrankungen (16) eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch nur auf die Anwendung bei Demenz vom Alzheimer-Typ näher eingegangen (Kapitel 3.3 auf Seite 44).

1.2.3 PET-Befunde bei Demenz vom Alzheimer-Typ

Der Ruhe-Glukosestoffwechsel von Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ korrespondiert mit der Schwere der Demenz und ist je nach Lokalisation unterschiedlich verändert (33). Interessanterweise zeigt sich als Korrelat der wohlbekannteren cholinergen kortikalen Minderfunktion bei der Demenz vom Alzheimer-Typ eine deutliche

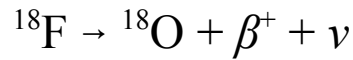
Verminderung der nikotinischen Azetylcholin-Rezeptoren (39), wahrscheinlich als Folge einer verminderten Rezeptorprotein-Expression und nicht als Folge eines Neuronenverlustes (40), während die muskarinischen Azetylcholin-Rezeptoren in Verteilung und Anzahl keinen Unterschied zu Normalpersonen zeigten (38). Der Zusammenhang zwischen diesen anatomisch-pathologischen Befunden und den Stoffwechselveränderungen in der PET ist nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Typischerweise vermindert ist der regionale Glukosestoffwechsel im Gyrus supramarginalis, angularis, temporalis medius und frontalis medius, dagegen typischerweise nicht betroffen im Kleinhirn, Hirnstamm, Nucleus lentiformis, Gyrus occipitalis, Cuneus, Gyrus praecentralis und Gyrus postcentralis (17). Daher wurde von HERHOLZ et al. die Berechnung eines „Metabolic ratio“ als *Quotient* aus den regionalen Glukosestoffwechsel-Werten von *typischerweise betroffenen* und *typischerweise nicht betroffenen* Hirnregionen vorgeschlagen. Dieser Quotient lag bei 19 Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ zwischen 0,59 und 0,97 und bei 19 altersentsprechenden Normalpersonen zwischen 1,00 und 1,12. Die regionale Berechnung der Stoffwechselwerte erfolgte hierbei durch einen Algorithmus, der die interessierenden Regionen auf jeder PET-Schicht einzeln identifiziert (20) (siehe auch unter 1.5.1, Seite 13). Die Ergebnisse von HERHOLZ et al. (17) wurden im Rahmen dieser Arbeit bestätigt (siehe unter 3.3, Seite 44). Die hohe differentialdiagnostische Trennschärfe der PET bei dieser Erkrankung ist umso wertvoller, als die *klinische Zuordnung* von Demenzen schwierig und international uneinheitlich ist.

1.3 Physikalische Grundlagen

1.3.1 Positronenzerfall

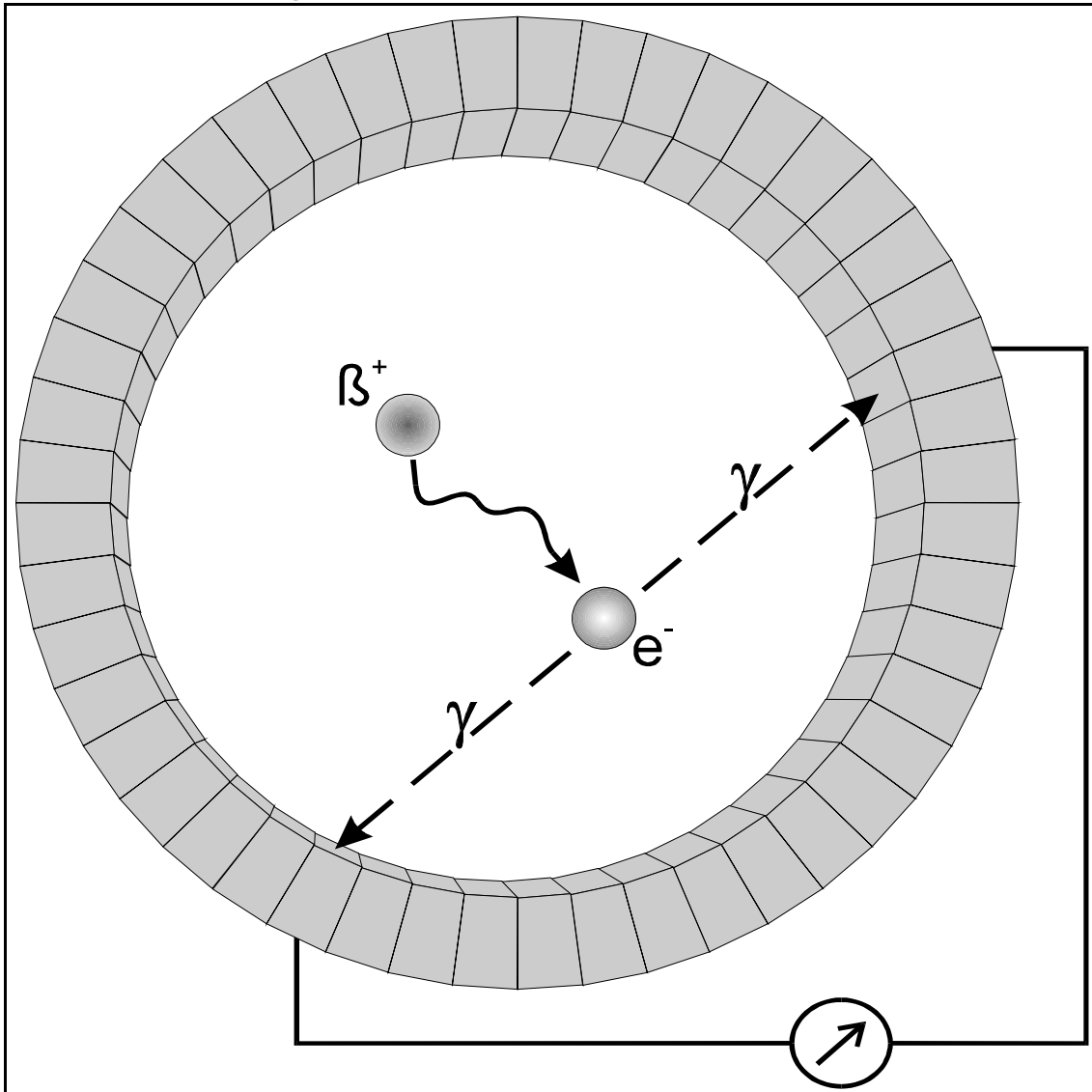
Die Elemente, die als Positronenstrahler für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet werden, gehen durch radioaktiven Beta-Zerfall in Elemente gleicher Nukleonenzahl über. Dabei wandelt sich ein Proton in ein Neutron um. Gleichzeitig werden ein Positron (β^+) und ein Neutrino (ν) emittiert. So entsteht beim Zerfall des

instabilen Fluor-18 (^{18}F) das stabile Sauerstoff-18 (^{18}O):



Die Energie aus diesem Prozeß verteilt sich zufällig auf das Positron und das Neutrino, so daß bei verschiedenen Zerfällen Positronen unterschiedlicher Energie emittiert und in der umgebenden Materie abgebremst werden. Ein solches Positron vereinigt sich schließlich mit seinem Antiteilchen, einem Elektron, unter Entstehung von zwei Photonen mit einer Energie von je 511 keV, die im Winkel von 180° zueinander emittiert werden. Diese Vernichtungsstrahlung kann mit zwei Strahlungsdetektoren in zeitlicher Koinzidenz nachgewiesen werden (Abb. 1). Dabei wird die räumliche Auflösung physikalisch durch die Entfernung zwischen dem Ort des zerfallenden Nuklids, hier ^{18}F , und dem Vernichtungsort des emittierten Positrons begrenzt (51). Somit entstehen für die einzelnen Isotope verschiedene maximale Reichweiten zwischen zwei und acht Millimetern.

Abbildung 1: Schema der Zerstrahlungsreaktion zwischen einem Positron und einem Elektron unter Aussendung zweier Gammaquanten im Winkel von 180° in einem Detektorring



1.3.2 Verwendetes Isotop

Radioaktive Isotope für PET-Messungen, wie ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oder ^{18}F , können mit einem Teilchenbeschleuniger aus stabilen Targets Substanzen durch Beschuss mit hochenergetischen Protonen oder Deuteronen erzeugt werden. Für diese Arbeit wurden Daten aus Messungen mit ^{18}F verwendet, dessen physikalische Eigenschaften in Tab. 1 zusammengefasst sind.

Tabelle 1. Eigenschaften von ^{18}F

Halbwertszeit	109,7 min
Maximale β^+-Energie	0,64 MeV
Maximale Reichweite in H_2O	2,4 mm
Maximale spezifische Aktivität	$6,3 \cdot 10^{10}$ GBq/mol
Kernreaktion zur Herstellung	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$

1.3.3 Verwendete Markierungssubstanz

Das im Beschleuniger erzeugte ^{18}F wird über die Zwischenstufe ^{18}F -Acetylhypofluorit in ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) umgewandelt, das nach isotonischer Einstellung, Sterilfiltration und Qualitätskontrolle für die Injektion in den Patienten zur Verfügung steht. Über die Bestimmung der Konzentration von FDG im Gewebe mit einem Positronen-Emissions-Tomograph kann über ein mathematisches Modell (siehe unter 1.3.4) der Glukoseverbrauch des Gewebes errechnet werden.

1.3.4 Quantitative Auswertung von PET-Messungen

Die Modelle, die zur Quantifizierung von PET-Messungen benutzt werden, basieren meist auf Kompartimenten. Diese entsprechen entweder

- anatomisch unterscheidbaren Räumen, wie etwa dem Intravaskular-, Extrazellular- oder Intrazellularraum, oder
- verschiedenen Metaboliten der Markierungssubstanz, wie etwa unphosphorylierter FDG oder FDG-6-Phosphat, obwohl diese im gleichen anatomischen Raum vorkommen.

Dabei wird angenommen, daß unmarkierte und markierte Substanz gleichmäßig im betrachteten Kompartiment verteilt sind. Da die markierten Substanzen für die PET in sehr geringer Konzentration verabreicht werden, bleibt die Enzymsättigung praktisch

unbeeinflusst. Daher können Transport und Stoffwechsel durch eine Kinetik erster Ordnung beschrieben werden: die transportierte bzw. verstoffwechselte Substanzmenge pro Zeiteinheit hängt nur von der Konzentration der unmarkierten Substanz im entsprechenden Kompartiment und von Transport- bzw. Stoffwechsel-Umsatz-Raten der beteiligten Enzyme ab. Darüber hinaus können einfache Diffusionsvorgänge an der Zellmembran ebenso beschrieben werden. Diese Vorgänge werden durch lineare Differentialgleichungssysteme modelliert. Die Markierungssubstanz ist normalerweise verschiedenen Abbau- und Transportvorgängen unterworfen. Da aber nur die Konzentration des markierenden Isotops mit der PET gemessen werden kann, ist die Kenntnis des Stoffwechselverhaltens der Markierungssubstanz für die quantitative Auswertung von PET-Messungen erforderlich. Eine ausführliche Beschreibung des verwendeten Modells folgt unter 2.3 auf Seite 20.

1.4 Tomographische Bilddarstellung

Jedes einzelne Schnittbild einer tomographischen Aufnahme besteht aus Bildpunkten gleicher Größe und Form, die in einer Ebene als orthogonale Punktmatrix dargestellt werden. Einen solchen Bildpunkt bezeichnet man auch als Pixel (engl. für „picture element“). Gewöhnlich sind die Ebenen der Schnittbilder parallel und in konstantem Abstand angeordnet, so daß eine tomographische Bildserie als Serie von Pixel-Matrizen in einem orthogonalen, dreidimensionalen Koordinatensystem aufgefaßt werden kann. In diesem Falle spricht man von einem Bildpunkt als *Voxel* (engl. für „volume element“, analog zu Pixel für „picture element“). Tomographische Aufnahmen des gleichen Hirns mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (CT, MRI, PET etc.) können so im Prinzip durch geeignete Drehung, Stauchung und Streckung der jeweiligen Koordinatensysteme aufeinander abgebildet werden. Begrenzend für die Genauigkeit der Ortsbestimmung einer funktionell-anatomischen Hirnstruktur bei verschiedenen Hirnen sind dabei hauptsächlich drei Probleme (42):

- Interindividuelle Unterschiede in *Hirngröße und Hirnform*,

- interindividuelle Unterschiede in der *Lage des Gehirns relativ zum Schädel* als Referenz für die Einstellung der Schichtebene z.B. beim CT und
- häufiges *Fehlen eindeutiger Identifikationspunkte*, besonders auf axialen Schnittbildern.

1.5 Hirn-Koordinatensysteme und Auswerteverfahren

Trotz dieser Schwierigkeiten gibt es inzwischen zahlreiche Verfahren zur Lokalisation anatomischer Hirnstrukturen auf Tomographien. Diese Verfahren werden anschaulich auch als *Hirnatlant* bezeichnet. Das Ergebnis ihrer Anwendung ist meist ein Satz von geeignet definierten Regionen, auch als „Regions of interest“ (ROIs) bezeichnet, die anatomischen Strukturen entsprechen. Eine Zusammenfassung von einigen hundert Voxeln zu ROIs reduziert die Datenmenge, mit der umzugehen ist, erheblich und gestattet eine direkte anatomisch-physiologische Interpretation der erhaltenen Meßwerte. Die Vorteile in Gestalt der möglichen Anwendung in der Routine-Bildverarbeitung bei der Anwendung solcher Hirnatlant für die PET sind vielfältig (5). Zunächst einmal spart die automatische Festlegung von ROIs im Unterschied zum manuellen Einzeichnen von Voxelgruppen in die tomographischen Bilder in erheblichem Umfang Zeit. Anatomisch definierte ROIs gestatten außerdem einen direkten Vergleich der Messungen an verschiedenen Individuen und an verschiedenen Gruppen von Individuen mit interindividuellen regionsorientierten Verfahren. Demgegenüber ergibt sich auch ein vereinfachter Vergleich der Messungen am selben Individuum, womit sich die in der Stereotaxie verwendeten individuellen Kopf-Fixierungs-Systeme erübrigen - valide Platzierung der ROIs vorausgesetzt. Gegenstand aktueller Entwicklung in der PET-Technik, jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter behandelt, ist die Nutzung anatomischer Vorabinformationen für die Bildrekonstruktion und die Orientierung des Patienten während einer PET-Studie und die Möglichkeit der Analyse von atlas-entsprechend rücktransformierten PET-Bildern zur Feststellung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen Patientengruppen durch

voxelorientierte Verfahren. Spezialatlanten für die (stereotaktische) Neurochirurgie, wie etwa der Stereotaxie-Atlas von SCHALTENBRAND et al. (37) für den Thalamus und die angrenzenden Strukturen, finden breite Anwendung in der neurochirurgischen Operationstechnik und können durch Beschränkung auf wenige Strukturen innerhalb dieser eine beachtliche Genauigkeit erzielen (27), sind aber verständlicherweise für die Anwendung auf das gesamte Hirn ungeeignet. In der neuroanatomischen Forschung finden computergestützte Hirnatlanten unter anderem Verwendung zum Ausgleich von Schrumpfungs- und Verformungsartefakten und zum Studium der Variationsbreite auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene (34). Einige der gebräuchlichsten, mit der PET anwendbaren Verfahren sollen im folgenden beschrieben werden.

1.5.1 Der „MPI-Atlas“ und seine Implementierung durch REGION

Der INTEREG-Algorithmus (20) zur quantitativen Analyse und zum Vergleich computertomographischer Bilder des Gehirns wurde mit einigen Verbesserungen als menügesteuertes, interaktives Pascal-Programm namens REGION implementiert. Verschiedene bildgebende Verfahren und verschiedene Bilddatensätze desselben Patienten können damit in einer einzigen Sitzung ausgewertet werden. Das Programm wurde mit dem Entwicklungssystem BORLAND PASCAL 7.0 geschrieben und läuft auf Industrie-Standard-PCs mit 80386 CPU, 2 MB RAM, 40 MB HD, VGA display (640 x 480 Pixel, 256 Farben), möglichst Hercules[®] display (text mode) und Microsoft[®] mouse. Unterstützte Bilddatenformate sind IMA (Scanditronix PET), ARR (MR-Daten (29)) und IMG (Siemens/CTI MATRIX-Format). Das IMG-Format, wie es die im Hause verwendeten PET-Scanner CTI ECAT 921 und 961 produzieren (50), enthält gewöhnlich 47 Schichten. Deren sequentielle Auswertung erwies sich als zu zeitaufwendig für den Routinegebrauch. Daher werden diese Bilddaten zum Vergleich mit IMM-Bilddaten, die 7 oder 14 Schichten enthalten, mit einem separaten Programm (29) umgewandelt. Dies geschieht unter Verwendung einer SUN[®] workstation, SunOS[®], OpenWindows[®] und PV-Wave[®] als Bildverarbeitungs-Software. Zur Überlagerung mit

Regionen, die auf einem Standard-CT-Atlas (24) definiert wurden, wird die Kopfneigung mit dem erwähnten Koregistrierungs-Programm (29) parallel zur AC-PC-Linie eingestellt. Die transaxiale Ausrichtung erfolgt dabei anhand einer Ebene durch die Stammganglien. Auf diese Weise können routinemäßig die größeren kortikalen Gyri, die subkortikalen Kerngebiete und die Kleinhirnlappen ausgewertet werden.

1.5.2 Der „TALAIRACH-Atlas“

Das stereotaktische Koordinatensystem von TALAIRACH et al. (45,46) wurde ursprünglich für die stereotaktische Neurochirurgie entwickelt. In gleicher Weise können jedoch auch pathologische und physiologische Prozesse in ihrer Lokalisation standardisiert beschrieben werden. Schließlich können die an den Prozeß (Tumor, Infarkt usw.) angrenzenden anatomischen Strukturen identifiziert werden, die normalerweise im Bereich der entsprechenden Koordinaten liegen. Die anatomischen Strukturen aus diesem Atlas bilden die Grundlage für die Regionen, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Daher wird dieser Atlas im Methodenteil in Kapitel 2.5 auf Seite 25 näher beschrieben.

1.5.3 Der „Karolinska-Atlas“

Der Hirnatlas von BOHM und GREITZ et al. (5) wurde an der Universität Stockholm und dem Karolinska-Institut in Stockholm speziell für die PET entwickelt. Er basiert auf Informationen von Gefrierschnitten eines einzigen Standardhirns im Abstand von 0,5 Millimetern, die photographiert und digitalisiert wurden. Darauf wurden anatomische Hirnstrukturen erkannt und festgelegt, deren Grenzlinien schließlich eine dreidimensionale Repräsentation der Hirnstrukturen ergaben. Die entsprechenden Koordinaten wurden in einer Datenbank gespeichert. Auf diese Weise wurden die Hirnoberfläche, das Ventrikelsystem, die wichtigsten Basalganglien, die Brodmann-Aree und die kortikalen Gyri und Sulci digitalisiert. Für die Anwendung dieses Atlas an anderen Hirnen ist wie bei allen festen Atlanten eine Transformation der

gespeicherten Koordinaten nötig. Durch teils automatisierte, teils interaktive Schritte werden dabei die nötigen Verschiebungen, Drehungen und nichtlinearen Transformationen durchgeführt. Zur Software gehören außerdem Module zur graphischen Darstellung des individuellen Hirns mit den Strukturen des Atlas. Dieser Atlas versagt bei großen Änderungen der Hirnanatomie durch pathologische Prozesse wie etwa Tumoren, kann allerdings durch Modifikation der Transformations-Parameter leichter an diese Situationen angepaßt werden als Atlanten, die auf einer geringeren Zahl von Fixpunkten oder Transformationsparametern beruhen. Gerade durch die hohe Zahl der Parameter, nämlich 27, erfordert die korrekte Atlas-Anpassung hier besondere Erfahrung des Benutzers. Eine automatische Anpassung aller Parameter ist nicht möglich und wegen des unabschätzbar hohen Rechenaufwandes auch nicht geplant (persönliche Mitteilung des Autors).

1.5.4 Der „Montreal-Atlas“

Der Hirnatlas von EVANS et al. (12) benutzte ursprünglich Regions-Definitionen, die auf MRI-Schichten des gleichen Patienten definiert sind (11). Die zur Regions-Definition benutzten MRI-Bilddaten stammten dabei aus Schichten, die auf der gleichen Höhe wie die zu analysierenden PET-Schichten aufgenommen wurden. Die dafür nötige exakte Positionierung des Patientenkopfes wurde über eine spezielle Kopf-Fixierungs-Manschette aus schnellhärtendem Kunststoff erreicht, die eine exakte Reproduktion der Kopfeinstellung zwischen PET- und MRI-Aufnahmen ermöglichen sollte. Inzwischen wurde von dieser Arbeitsgruppe außerdem ein öffentlich zugänglicher MRI-Standard-Datensatz entwickelt, der auf vielen gemittelten MRI-Datensätzen beruht, jedoch keine Regionen enthält.

1.5.5 Schätzung der AC-PC-Linie nach FRISTON

Mit der zunehmenden Verbreitung der AC-PC-Linie als Grundlage für anatomische Standard-Lokalisationen haben sich unter anderem FRISTON et al. (15) mit der

Bestimmung der AC-PC-Koordinaten beschäftigt. In aller Regel sind AC und PC auf PET-Bildern nicht direkt sichtbar, so daß jede Methode nur eine mehr oder weniger gute Schätzung abgeben kann. FRISTONs Schätzung beruht dabei auf einer linearen Regression der midsagittalen Koordinaten von vier Referenzpunkten, nämlich

- der ventralen Unterkante des *vorderen Corpus callosum* (CC_{ant}),
- der ventralen Unterkante des *hinteren Corpus callosum* (CC_{post}),
- der ventralen Unterkante des *Thalamus* (TN),
- und des *Okzipitalpoles* (OP).

Die Abweichung der so geschätzten AC-PC-Linie von der „wahren“ AC-PC-Linie, die auf MR-Bildern der zehn Versuchspersonen bestimmt wurde, betrug 0,67 % ($\pm 2,32$ %) der Höhe des Gehirns über der AC-PC-Linie und liegt somit deutlich unter einem Millimeter. Da zudem der Winkel zwischen geschätzter und „wahrer“ Linie nur 0,13 ° betrug, kann diese Methode *für alle praktischen Belange der PET als hinreichend genau* angesehen werden. Die Fehler einer Abschätzung von kortikalen Loci mit dieser Methode reduzieren sich somit auf die Abweichung der individuellen kortikalen Anatomie von einem AC-PC-basierten Hirnatlas. In der gleichen Arbeit wurde das Verfahren zur Validation der Ortsbestimmung einer Aktivierung des sensomotorischen Kortex mit PET eingesetzt. Dafür wurde, genau wie in der vorliegenden Arbeit, die von FOX (14) eingeführte Vereinfachung des Proportional-Gitter-Systems von TALAIRACH (45) angewandt. Nachteilig wirkt sich die benutzerabhängige Festlegung der Referenzpunkte aus, da hierdurch auswertabhängige Lokalisationsschwankungen entstehen können. Dennoch kann diese Schätzung in Fällen verwendet werden, in denen die automatische Atlas-Anpassung versagt (siehe Diskussion).

1.5.6 Schätzung der AC-PC-Linie nach ALPERT

Zum Zwecke der robusteren Anpassung, speziell für interindividuelle Fragestellungen, entwickelten ALPERT et al. (2) einen Ansatz, der die Anpassung der äußeren Hirnkontur durch nichtlineare Transformationen auf parasagittalen Schnitten verwendet.

Durch die Notwendigkeit der manuellen Festlegung von Stützpunkten sowie die visuelle Beurteilung der Güte der Konturanpassung ist dieses Verfahren allerdings benutzerabhängigen Einflüssen unterworfen. Angaben über die Variabilität zwischen den Auswertern und der Genauigkeit der Lokalisation von Atlasregionen fehlen allerdings in der Arbeit ebenso wie die Angabe der verwendeten Verfahren zur Deformation des auch hier benutzten TALAIRACH-Atlas.

1.5.7 Schätzung der AC-PC-Linie nach MINOSHIMA

Vier Jahre nach FRISTON et al. (15) haben sich MINOSHIMA et al. (26) der fortentwickelten Rechner-Technologie bedient, um ein benutzerunabhängiges Verfahren zur Schätzung der AC-PC-Linie zu entwickeln. Hierbei werden mit einem außerordentlich komplexen Verfahren Bildinformationen im Sinne einer Mustererkennung aggregiert, um über die Demarkierung von Hirnstrukturen, wie etwa äußerer Hirnkontur und Thalamus, Position und Winkel der AC-PC-Linie zu ermitteln. Die Nutzung der Methode zur Anpassung eines Hirnatlas ist jedoch von dieser Arbeitsgruppe nicht beabsichtigt (persönliche Mitteilung des Autors).

1.6 Koregistrierung von Bilddaten

Im Hause werden ständig für einige ausgewählte PET-Untersuchungen MR-Bilder des gleichen Individuums verwendet, um auch kleine anatomische Strukturen, die einer hohen interindividuellen Varianz unterliegen, auf PET-Bildern zweifelsfrei identifizieren zu können. Dazu müssen MR- und PET-Bilder zunächst koregistriert werden. Unter *Koregistrierung* (Synonym: Matching) versteht man in diesem Zusammenhang die eindeutige Zuordnung von Bildpunkten der verschiedenen bildgebenden Verfahren, wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde. Meist ist das Ergebnis der Koregistrierung ein Satz von Parametern, der - analog zu den Hirnatlas-Verfahren - die Drehung und Position des einen Bilddatensatzes relativ zum anderen beschreibt. Somit können Strukturen, die sich auf dem MR-Bild abgrenzen lassen, auf

dem PET-Bild ausgewertet werden. Außerdem können die Bilder überlagert und anderen Auswertungsverfahren zugänglich gemacht werden. Zahlreiche Verfahren sind für die praktische Durchführung und Vereinfachung der Koregistrierung vorgeschlagen worden, so etwa das Tragen einer Brille mit Bügeln, die Kupfersulfatlösung enthalten, um die Orientierung der MR- und PET-Scanner der individuellen Kopfanatomie entsprechend auszurichten (7). Die nachträgliche intra- und interindividuelle Anpassung verschiedener Bilddatensätze durch mathematische Methoden hat bisher zahlreiche Autoren beschäftigt, wobei eine Vereinheitlichung nicht absehbar scheint. Im Hause wird das von PIETRZYK et al. (29) entwickelte Verfahren eingesetzt, das die Parameterwahl während des laufenden Koregistrierungsprozesses fortlaufend durch eine geschickte Wahl der graphischen Darstellung an den Benutzer rückmeldet. Somit können die Parameter in einem interaktiven Prozess fortlaufend optimiert werden, wodurch sich bei entsprechend geschulten Benutzern Genauigkeiten von unter einem Millimeter erreichen lassen. In einer Übersichtsarbeit verglichen ANDERSON et al. (3) sechs Koregistrierungs-Algorithmen, unter anderem auch die erwähnte Proportional-Gitter-Methode nach TALAIRACH et al. (45), ohne jedoch wesentliche Unterschiede in der Genauigkeit zu finden. Alle Methoden ergaben mittlere Registrierungs-Fehler zwischen einem und zwei Millimetern. Diese Ergebnisse sind insoweit für die vorliegende Arbeit bedeutsam, als daß auch mit einem Atlas ein Koregistrierungs-Problem gegeben ist, bei dem allerdings keine vergleichbaren Bilddatensätze zur Deckung zu bringen sind. Dies erschwert unter anderem den von ANDERSON et al. (3) favorisierten Ansatz von internen Landmarks, da diese auf PET-Bildern bekanntermaßen schwer zu erkennen sind.

2 Material und Methodik

2.1 Patienten und Probanden

Zur Prüfung der Genauigkeit der Atlas-Anpassung in Kapitel 3.1 auf Seite 37 wurden die ^{18}F -FDG-PET-Messungen elf gesunder Probanden (Alter: $42,6 \pm 13,7$ Jahre) verwendet. Außer dem Ausschluß chronischer Allgemeinerkrankungen durch Anamnese und klinische Untersuchung wurde anhand einer Kernspintomographie-Untersuchung sichergestellt, daß keine strukturellen Hirnläsionen vorlagen. Darüber hinaus wurden die ^{18}F -FDG-PET-Messungen von zehn aufeinanderfolgenden Patienten (Alter: $66,6 \pm 6,7$ Jahre) mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien von MCKHANN et al. (25) verwendet, die im Hause im Rahmen von Routineuntersuchungen zur Demenzdiagnostik und zur Verlaufsdokumentation untersucht wurden. Der MMSE-Score als gebräuchlichstes Maß für die Schwere einer Demenz (Bereich 0 bis 30, normal ab 27) betrug bei diesen Patienten im Mittel 15,8 und reichte von 10 bis 24. Alle Patienten hatten Gedächtnis-, Orientierungs-, Praxis-, Problemlösungs- und Aufmerksamkeitsstörungen. Bei zwei Patienten waren zusätzlich Sprachstörungen und bei sechs Patienten Störungen der visuellen Wahrnehmung nachweisbar. Depressionen und andere Begleiterkrankungen waren bei allen Patienten ebenso ausgeschlossen wie fokale-neurologische Frühsymptome, Krampfanfälle, Gangstörungen, plötzlicher Beginn der Symptomatik und Gefäßleiden als wahrscheinliche Ursache der Demenz.

2.2 Technik der PET-Untersuchung

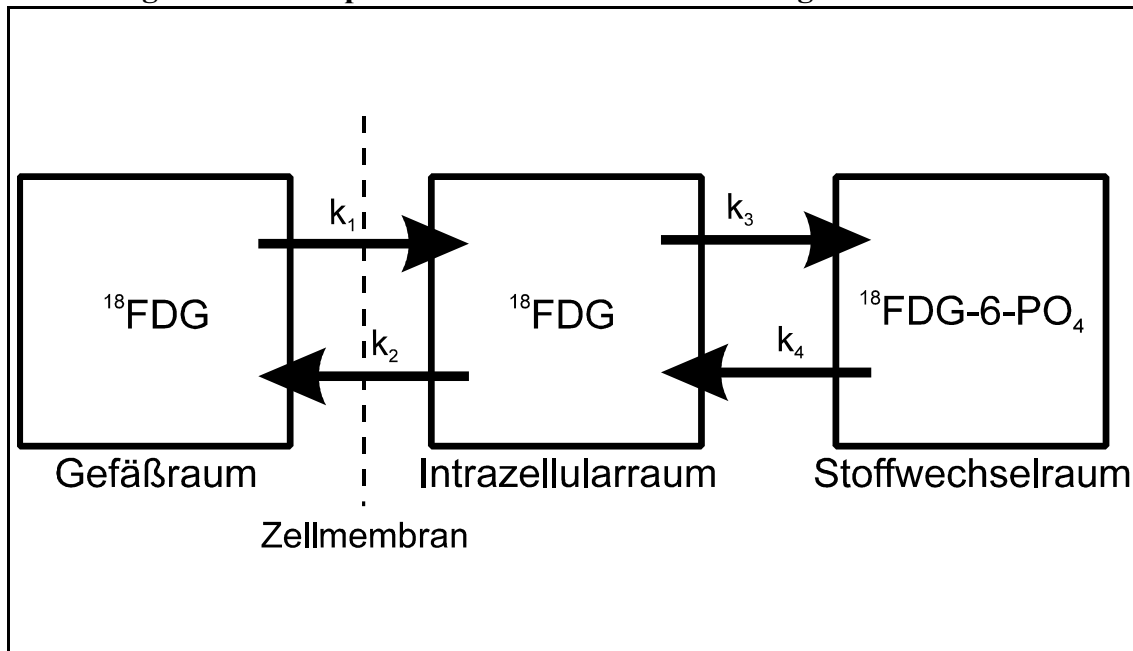
Alle Patienten und Probanden wurden auf einem 24-Ring „ECAT EXACT HR“-Tomographen (Fa. Siemens/CTI, Knoxville, USA) untersucht. Dieses Gerät verfügt über 18816 Detektorkristalle und produziert PET-Bilder mit 47 Schichten mit einer In-Schicht-Auflösung von ca. 3,6 mm und einer axialen Auflösung von ca. 4,0 mm (49). Jeder Patient oder Proband erhielt eine Injektion von ^{18}F -2-Fluor-Deoxy-D-Glukose mit einer Dosis von 10 mCi. Zur Absolutquantifizierung des zerebralen Glukose-

stoffwechsels wurden sofort nach der Injektion beginnend Blutproben von je ca. 3 ml aus dem mit ca. 40° C wasserbadgewärmten Handrücken entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten während der ersten beiden Minuten in jeweils ca. 10 s Abstand, darauf jeweils nach 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 25, 35, 50 und 60 Minuten. Für die Untersuchung wurden die Patienten aufgefordert, die Augen geschlossen und den Kopf ruhig zu halten. Letzteres wurde durch ein straff angezogenes Klettband über der Stirn gesichert. Zur Bildrekonstruktion wurden die Meßdaten zwischen der 30. und der 60. Minute herangezogen.

2.3 Das Deoxyglukose-Modell von SOKOLOFF

SOKOLOFF et al. (41) verwendeten ^{14}C -Deoxyglukose zur Messung des Glukoseverbrauches im Nervensystem von lebenden, unbetäubten Tieren. Für die PET wird jedoch ^{18}F als Positronenstrahler anstelle von ^{14}C verwendet. Fluorodeoxyglukose oder FDG (^{18}F -2-Fluor-Deoxy-D-Glukose) als Molekül wird benutzt, um die Glukoseverwertung auf eine wohldefinierte Reaktion zu reduzieren, nämlich die Hexosephosphorylierung, die durch Hexokinase katalysiert wird. Dadurch wird die Kinetik des untersuchten Prozesses wesentlich übersichtlicher und durch ein Drei-Kompartiment-Modell adäquat beschreibbar: mit dem arteriellen Blut wird der Tracer zum Gewebe transportiert und aus dem Kapillarbett zum Teil ins Hirngewebe extrahiert (Gleichgewichtskonstante k_1). Gleichzeitig gelangt auch in umgekehrter Richtung Tracer aus dem Gewebe in die Kapillare und wird zusammen mit dem nicht extrahierten Anteil mit dem venösen Blut ausgewaschen (Gleichgewichtskonstante k_2). Im Gewebe, das zur Vereinfachung der Kinetik mit dem Intrazellularraum gleichgesetzt werden kann, wird FDG durch die intrazytoplasmatische Hexokinase zu FDG-6-Phosphat umgewandelt (Gleichgewichtskonstante k_3), die im Unterschied zu Glukose-6-Phosphat nicht weiter metabolisiert werden kann (im Bereich von ca. einer Stunde Meßdauer) und nur durch sehr langsame Hydrolyse zu FDG umgewandelt wird (Gleichgewichtskonstante k_4) (siehe Abb. 2).

Abbildung 2: Drei-Kompartimentmodell zur Berechnung des Glukosestoffwechsels



Dieser letzte Vorgang kann wegen seiner Größenordnung, beschrieben durch die Gleichgewichtskonstante k_4 , für das Modell zunächst vernachlässigt werden, so daß die mit PET gemessene ^{18}F -Radioaktivität im Gewebe mit folgender Formel beschrieben werden kann:

$$c_i^*(t) = k_1 \left[\frac{k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t c_p^*(t') dt' + \frac{k_2}{k_2 + k_3} \exp[-(k_2 + k_3)t] \cdot \int_0^t c_p^*(t') \exp[(k_2 + k_3)t'] dt' \right] + V_B c_p^*(t)$$

Dabei steht C_p^* für die Aktivität im Blutplasma und $V_B C_p^*$ für die FDG-Aktivität im vaskulären Anteil des Gewebes, die zu späten Zeiten vernachlässigbar ist, jedoch bei dynamischen (in ausreichender Zeitauflösung gewonnenen) Messungen zur Bestimmung des regionalen Blutvolumens verwendet werden kann. Nach Anpassung der Modellkurve an die gemessene Aktivität in einer dynamischen Messung berechnet sich der regionale Glukosestoffwechsel (CMRGI) wie folgt:

$$\text{CMRG1} = \frac{C_p (K_1 \cdot k_3)}{LC (k_2 + k_3)}$$

Dabei steht C_p für die Plasmakonzentration von Glukose und LC für eine experimentell bestimmte Konstante („lumped constant“), die den Unterschied in den Transport- und Phosphorylierungsraten von Glukose und Fluorodeoxyglukose korrigiert. Da dieses dynamische Verfahren einen beträchtlichen Meß- und Rechenaufwand erfordert, wird für Routinezwecke eine von SOKOLOFF et al. vorgeschlagene Vereinfachung verwendet, die im einfachsten Falle nur eine einzige Messung der ^{18}F -Gewebeaktivität ca. 40 bis 60 Minuten nach Injektion erfordert. Dabei wird die CMRG1 über den Quotienten aus dem markierten Stoffwechselprodukt, entstanden in der Zeitperiode 0 bis T, und dem Integral der spezifischen Aktivität des Substrats im Gewebe bestimmt. Unter Berücksichtigung von C_p und LC ergibt sich folgende Formel zur Berechnung der metabolischen Rate für Glukose:

$$\text{CMRG1} = \frac{C_p \left[C_i^*(T) - k_1^* e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T C_p^*(t) e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt \right]}{LC \left[\int_0^T C_p^*(t) dt - e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T C_p^*(t) e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt \right]}$$

2.4 Koordinatentransformation

Im folgenden sind die mathematischen Formeln und Verfahren zur Umrechnung der Bildkoordinaten erläutert, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Für einen tomographischen Bildpunkt (siehe unter 1.4, Seite 11) mit dem Koordinatenvektor $P = [x, y, z]$ erhält man durch Transformationen wie Verschiebung, Streckung,

Stauchung und Drehung den neuen Koordinatenvektor $P' = [x', y', z']$ aus zwölf Parametern (r_{ij}, t_x, t_y, t_z) mit $i, j \in (1, 2, 3)$ entsprechend der folgenden Vorschrift (6):

$$\begin{aligned}x' &= r_{11}x + r_{12}y + r_{13}z + t_x \\y' &= r_{21}x + r_{22}y + r_{23}z + t_y \\z' &= r_{31}x + r_{32}y + r_{33}z + t_z\end{aligned}$$

Diese lineare Transformationsvorschrift läßt sich auch als Transformationsmatrix (13) schreiben:

$$M = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & t_x \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & t_y \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Beliebig viele aufeinanderfolgende Transformationen lassen sich durch Multiplikation der einzelnen Transformationsmatrizen ausdrücken. Durch Matrizenrechnung kann im Vergleich zur Anwendung trigonometrischer Formeln *erhebliche Rechenzeit eingespart* werden (13).

Eine *Verschiebung* um d_x Einheiten in x-Richtung, d_y Einheiten in y-Richtung und d_z Einheiten in z-Richtung erfolgt demzufolge durch Multiplikation mit der folgenden Matrix:

$$T(d_x, d_y, d_z) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & d_x \\ 0 & 1 & 0 & d_y \\ 0 & 0 & 1 & d_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Eine *Streckung oder Stauchung* entlang der x-, y- oder z-Achse um die Faktoren s_x , s_y und s_z erreicht man durch Multiplikation mit der folgenden Matrix, wobei s-Werte unter 1 einer Stauchung und s-Werte über 1 einer Streckung entsprechen:

$$S(s_x, s_y, s_z) = \begin{bmatrix} s_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Eine *Drehung* um den Winkel θ um eine willkürliche Drehachse, die durch den Richtungsvektor $U = (u_x, u_y, u_z)$ gegeben ist, ergibt sich durch Multiplikation mit folgender Matrix:

$$R(\theta, u_x, u_y, u_z) = \begin{bmatrix} u_x^2 + \cos\theta(1 - u_x^2) & u_x u_y (1 - \cos\theta) + u_z \sin\theta & u_z u_x (1 - \cos\theta) + u_y \sin\theta & 0 \\ u_x u_y (1 - \cos\theta) - u_z \sin\theta & u_y^2 + \cos\theta(1 - u_y^2) & u_y u_z (1 - \cos\theta) - u_x \sin\theta & 0 \\ u_z u_x (1 - \cos\theta) - u_y \sin\theta & u_y u_z (1 - \cos\theta) + u_x \sin\theta & u_z^2 + \cos\theta(1 - u_z^2) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

2.5 Grundlagen und Anwendung des TALAIRACH-Atlas

Der „TALAIRACH-Atlas“ benutzt zehn senkrecht oder parallel zueinander angeordnete Hilfs- oder *Referenzebenen* (Tab. 2).

Tabelle 2. Referenzebenen des TALAIRACH-Koordinatensystems

1. Die bikommissurale axiale Ebene (AC-PC) durch den Oberrand der vorderen Kommissur (AC) und den Unterrand der hinteren Kommissur (PC),
2. die midsagittale Ebene,
3. die koronare Ebene durch den Hinterrand der vorderen Kommissur (VAC),
4. die koronare Ebene durch den Hinterrand der hinteren Kommissur (VPC),
5. die koronare Ebene durch den äußersten rostralen Punkt,
6. die koronare Ebene durch den äußersten kaudalen Punkt,
7. die axiale Ebene durch den äußersten dorsalen Punkt,
8. die axiale Ebene durch den äußersten ventralen Punkt,
9. die sagittale Ebene durch den äußersten rechten lateralen Punkt und
10. die sagittale Ebene durch den äußersten linken lateralen Punkt.

Die Ebenen 1.-3. definieren ein orthogonales Koordinatensystem mit fixem Bezugspunkt, das für volumetrische Auswertungen verwendet werden kann. Die zehn Referenzebenen teilen das Gehirn in zwölf Quader, deren Ausdehnung die interindividuellen Unterschiede der Ausdehnung des Gehirns in drei Dimensionen berücksichtigt. Die Kanten dieser Quader werden in gleichlange Stücke geteilt:

- durch axiale Schnitte über der AC-PC-Linie in Achtel, darunter in Viertel mit den Koordinaten 1 (dorsal) bis 12 (ventral),
- durch koronare Schnitte vor und hinter der VCA-Linie ebenfalls in Viertel, dazwischen in Drittel mit den Koordinaten A (rostral) bis D, E₁, E₂, E₃ und F bis I (kaudal) und
- durch sagittale Schnitte links und rechts der Mittsagittalebene jeweils in Viertel mit den Koordinaten a (medial) bis d (lateral).

So entsteht ein dreidimensionales, in jedem Teilquader orthogonales, „proportionales“ Koordinatensystem, in dem sich jeder Punkt im Gehirn repräsentieren läßt. In dieser Arbeit wurde das besagte volumetrische Bezugssystem in der Weise verwendet, daß die Ausdehnung des von TALAIRACH vermessenen Standardhirns in mm für die Festlegung der Koordinaten dient. So benötigt man zur Abbildung einer beliebigen tomographischen Aufnahme des Gehirns lediglich die Position des Referenzpunktes und die Lage der Referenzebenen.

2.6 Digitalisierte Version des TALAIRACH-Atlas

Der in dieser Arbeit verwendete Hirnatlas basiert auf einer digitalen Version des TALAIRACH-Atlas (45), basierend auf einer überarbeiteten Neuauflage (46) aus dem Jahre 1988, mit 72 Regionen auf 26 transaxialen Schichten von DEKLERCK et al. (9). Dazu wurden zunächst 50 axiale Freihandzeichnungen angefertigt, die mit den Hirnatlanten von NIEUWENHUYS et al. (28) und DEARMOND et al. (8) abgeglichen wurden, wobei sich die Darstellung eng an den Hirnatlas von TALAIRACH et al. in der aktuellen Auflage (46) gehalten hat (persönliche Mitteilung des Autors). Die korrigierten und idealisierten Filzstift-Konturzeichnungen wurden dann mit Tinte auf Transparentpapier übertragen, wonach sich die Digitalisierung durch ein Microcomputersystem anschloß. Nach einigen weiteren Verarbeitungsschritten erhielt man schließlich die Regionen als Koordinatenstützpunkte von planaren Bezier-Kurven, jeweils bezeichnet in der Nomenklatur der Pariser Nomina Anatomica (1). Dieser öffentlich zugängliche Datensatz wurde für diese Arbeit mit einer *In-Schicht-Genauigkeit von einem Millimeter* in Volumenelemente umgewandelt. Tabelle 3 zeigt einen Ausschnitt aus diesem digitalisierten Atlas, der den Frontalpol mit Teilen von Stammganglien und Inselkortex einen Millimeter über der AC-PC-Ebene darstellt. Hier fällt bereits die detailreiche Darstellung der Gyrierung auf, für deren Repräsentation eine Auflösung in der Größenordnung von einem Millimeter nötig wurde. Auf den Widerspruch zwischen detailreicher Darstellung einerseits und Idealisierung und

Repräsentativität andererseits wird in der Diskussion in dieser Arbeit noch eingegangen. Dieser Datensatz wurde gewählt, da er zum Zeitpunkt der Datenerhebung die einzige digitalisierte Hirnatlas-Version war, die der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich war und über einen Computer der Universität Brüssel von jedem Interessierten abgerufen werden konnte. Im Rahmen des SAMMIE-Projektes (Software Applied to MultiModal Images and Education) des AIM-Programms der Kommission der Europäischen Union sollte dieser Atlas in eine Wissensdatenbank des menschlichen Gehirns integriert werden. Das Projekt ist jedoch im Augenblick noch nicht realisiert.

2.7.1 Darstellung der Bilddaten

RegWindow liefert *transaxiale*, *koronare* und *sagittale* Schnitte von PET-Bildern in senkrechten Schnittebenen in beliebigen Schnittwinkeln. Die Darstellung in diesen drei Hauptebenen hat sich in der Radiologie allgemein durchgesetzt und ermöglicht eine schnelle Übersicht über die räumliche Ausdehnung einer interessierenden Struktur oder eines pathologischen Prozesses. Die Schnittbilder können in *Graustufen*, in *Rotstufen* oder in einer *Falschfarbskala* bei einstellbarer Farbskalierung dargestellt werden. In jedes der drei Schnittbilder kann die *Schnittebene der anderen beiden Schnittbilder* und die *aktuelle Farbskala mit Absolutwerten* eingeblendet werden. In einem separaten Fenster werden unter anderem angezeigt: *Name, Vorname und Geburtsdatum des Patienten, Datum der Messung, Größe des Bilddatensatzes, Position des Schnittpunktes der drei Schnittebenen (Cursor), Rotationswinkel für alle drei Achsen, Absolutwert des Bildpunktes an der Cursor-Position und kleinster und größter Absolutwert der Bildpunkte.*

2.7.2 Bildmarkierung (volumes of interest)

Bildpunkte können mit der Maus als zu einem volume of interest gehörig *markiert* werden. Solche Definitionen räumlich zusammengehöriger Bildpunkte sind bei der Untersuchung von pathologischen Prozessen sehr nützlich und entsprechen einer Region of interest (ROI) in drei Dimensionen. Durch Festhalten der Maustaste können somit beliebige Bildpunkt-Areale auf jedem der drei Schnittbilder markiert oder – durch Drücken einer weiteren Taste – demarkiert werden. Diese Markierung kann *abgespeichert* und in einen anderen Bilddatensatz geladen werden. Dabei werden automatisch *Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung* der Absolutwerte aller markierten Bildpunkte berechnet.

2.7.3 Die Technik der Atlas-Anpassung durch RegWindow

Grundlage der Bilddaten-Auswertung ist ein *iteratives Verfahren* zur Anpassung des Standard-Hirnatlas von TALAIRACH und TOURNOUX (45) entsprechend der Vereinfachung auf kartesische Koordinaten nach FOX et al. (14), und zwar *ohne Benutzer-Eingriff*. Die in Kapitel 2.6 beschriebene Atlas-Version, bestehend aus 72 Regionen in 26 transaxialen Schichten, wird mit den in Kapitel 2.4 beschriebenen Verfahren durch *Bewegung, Stauchung, Streckung und Drehung* eines kartesischen Koordinatensystems an den Bilddatensatz angepaßt. Diese Operationen werden durch *neun Parameter* repräsentiert: je drei für jede Raumachse. Um dem Rechner zu ermöglichen, eine gute von einer schlechten Anpassung unterscheiden zu können, wird eine empirisch ermittelte *Funktion* der neun Parameter definiert, die umso kleinere Werte annimmt, je genauer die Übereinstimmung zwischen Atlas und Bilddatensatz ist. Der Ansatz einer Minimierung im Gegensatz zur Maximierung möglichst hoher Funktionswerte ist der Betriebswirtschaftslehre entlehnt, die sich oft mit Kostenminimierung zu beschäftigen hat. Daher wird eine solche Funktion traditionell auch als Kostenfunktion bezeichnet. Nach einigen Vorversuchen bot sich eine Funktion an, die einerseits die Homogenität der Voxelwerte in den Regionen minimiert, andererseits aber auch möglichst hohe Voxelwerte in den Atlasregionen im Gegensatz zu den übrigen Bildpunkten liefert:

$$f \doteq \frac{\sum P_{\text{undef}}}{\sum P_{\text{def}}} \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_r} \left(\frac{\sigma_i}{my_i} \right)^2}{n_r}}$$

P_{undef} \doteq Werte nicht-atlasdefinierter Voxel

P_{def} \doteq Werte der Voxel in Atlasregionen

n_r \doteq Anzahl der Atlasregionen

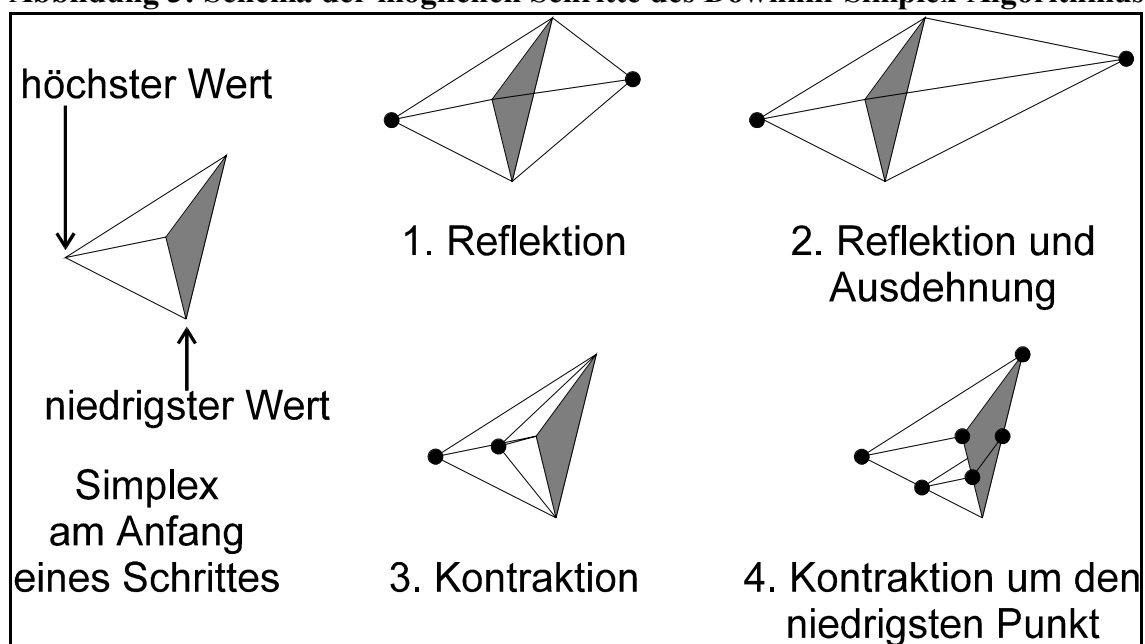
σ_i \doteq Voxel-Standardabweichung der Region

my_i \doteq Voxelmittelwert der Region

Der erste Faktor in der Kostenfunktion nutzt den Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz im Hirn (*Grau-Weiß-Kontrast*) in den FDG-PET-Bildern, da praktisch der gesamte Atlas aus grauer Substanz besteht und somit der erste Faktor umso kleiner wird, je mehr atlasdefinierte Voxel in der grauen Substanz mit entsprechend höheren Voxelwerten (51) (ca. 45 $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$) als in der weißen Substanz mit entsprechend niedrigeren (ca. 20 $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$) liegen. Der zweite Faktor entsteht aus der Hypothese, daß eine Atlasregion einen *homogenen (hohen) Voxelwert* hat und nutzt ebenfalls den Grau-Weiß-Kontrast, indem vermieden wird, daß eine Region in größerem Umfange in die weiße Substanz oder gar in den umgebenden Knochen hineinreicht, was die Inhomogenität in der Region wesentlich vergrößern würde. Als Minimierungsverfahren wird der Downhill-Simplex-Algorithmus in der Implementierung von PRESS et al. (31) verwendet, der sehr robust gegen mathematisch heterogene Parameterräume ist und sich außerdem mit wenigen Annahmen über den konkreten Parameterraum begnügt. Dieser Algorithmus verwendet für die Optimierung eines Satzes von n Parametern eine $(n+1)$ -eckige Figur im Parameterraum, wobei jede Ecke einem Vektor aus n Parametern entspricht. In jedem Schritt des Algorithmus wird die Lage des Punktes derjenigen Ecke verändert, deren zugehöriger

Kostenfunktionswert am höchsten ist. Dazu werden nacheinander vier mögliche Veränderungen durchprobiert (Abb. 3): zunächst die Reflektion des Punktes an den anderen Punkten, dann die Reflektion und die gleichzeitige Streckung um den Faktor zwei, dann das Zusammenziehen der Ecke auf den halben Abstand zu den anderen Punkten, und schließlich, als *ultima ratio* des Downhill-Simplex-Algorithmus, das Zusammenziehen aller Punkte um den Punkt mit der niedrigsten Kostenfunktion auf den halben Abstand zu diesem Punkt. Sobald der Wert der Kostenfunktion am neuen Punkt nicht mehr am höchsten von allen Werten der anderen Punkte ist oder die vierte Möglichkeit gewählt wurde, wird die Veränderung beibehalten und der nächste Schritt kann beginnen – die Veränderung desjenigen Punktes mit dem nunmehr höchsten Wert der Kostenfunktion.

Abbildung 3: Schema der möglichen Schritte des Downhill-Simplex-Algorithmus



Dabei wird die Ausdehnung der Figur im n-dimensionalen Raum stets kleiner, bis die Ecken nur noch minimal voneinander entfernt sind – im vorliegenden Fall weniger als 0,00001 Einheiten bei gleicher Gewichtung aller Parameterachsen. Zur Wahl der geeigneten Anfangsbedingungen wird vorher als Grobanpassung die Summe aller im

Koordinatensystem definierten Bildpunkte durch Verschiebung in X-, Y- und Z-Richtung maximiert. Dies entspricht anschaulich einer Verschiebung eines imaginären hirnumgebenden Kastens in alle möglichen Richtungen, bis der größte Anteil des Gehirns innerhalb des Kastens zu liegen kommt. Im vorliegenden Fall benötigt der Algorithmus ca. 300 Iterationen, was auf einem Industriestandard-Rechner (Prozessor: 486DX-50) ca. drei Stunden dauert. Auf eine systematische Analyse der Abhängigkeit der optimierten Parameter von den Startbedingungen wurde aus somit leicht einsehbaren Gründen verzichtet. Es zeigte sich jedoch bei verschiedenen Versuchen aus unterschiedlichen Ausgangslagen im Parameterraum eine minimale Veränderung in den resultierenden angepaßten Parametern. Als Ergebnis werden schließlich unter anderem für jede Region die *Medianwerte* der enthaltenen Voxel ausgegeben. Der Median als bekanntermaßen gegen Ausreißer unempfindliches Lagemaß bietet sich an, weil auch bei bestmöglicher Anpassung einige Atlas-Voxel im Ventrikel oder im Knochen zu liegen kommen und in der Regel durch die Inhomogenität in der betrachteten Region eine schiefe Verteilung der Pixelwerte zustande kommt. Außerdem werden *Mittelwert* und *Variationskoeffizient* als Standard-Lage- und Streuungsmaß berechnet.

2.7.4 Relativer Einfluß der Parameter für die Atlas-Anpassung

Um die *Gewichtung* der Parameter der Transformation für die Atlas-Anpassung durch den Downhill-Simplex-Algorithmus abschätzen zu können, betrachten wir einen willkürlich gewählten, als repräsentativ zu verstehenden Punkt P im TALAIRACHschen Standardhirn. Dieser liege in jeder Richtung in einem Abstand von zwei Dritteln der Strecke zwischen äußerer Hirnkontur und P_0 , dem Nullpunkt des TALAIRACHschen Koordinatensystems, von P_0 entfernt. Die Entfernung D zwischen P und P_0 beträgt in diesem Fall etwa 45, 58 und 35 mm in X-, Y- und Z-Richtung. Derjenige Wert λ , um den man einen Parameter ändern muß, um P einen Millimeter zu verschieben, ist ein Maß für den relativen Einfluß dieses Parameters und wird als Schrittweiten-Wichtungsfaktor für den Downhill-Simplex-Algorithmus verwendet (Tab. 4). Das

Konvergenzkriterium ist mit 10^{-6} Millimetern bzw. Prozent bzw. Grad um Größenordnungen unterhalb der interessierenden Anpassungsgenauigkeit gewählt.

Tabelle 4. Wichtungsfaktoren (λ) für die Atlas-Optimierung

	X	Y	Z
Abstand zum Nullpunkt	45 mm	58 mm	35 mm
Pixelgröße	2,10938 mm	2,10938 mm	3,375 mm
λ(Verschiebung)	0,47	0,47	0,30
λ(Dehnung)	2,22 %	1,72 %	2,86 %
λ(Drehung)	0,85°	1,00°	0,78°

2.7.5 Unterstützte Bilddatenformate

Folgende Bilddatenformate werden von RegWindow unterstützt:

- *IMx-Dateien* (Firma Scanditronix) mit fester Pixelgröße und 14 Schichten, die durch Interpolation auf annähernd kubische Volumenelemente angepaßt werden; im Programm ist eine Routine für die Verschachtelung zweier IMx-Dateien und die Mittelung beliebig vieler IMx-Dateien zur Festlegung von Standard-Regionen für eine Auswertungsserie eingebaut.
- *MATRIX-(IMG)-Dateien* (Firma Siemens) mit variabler Pixelgröße und bis zu 50 Schichten

2.7.6 Hardware-Voraussetzungen

RegWindow läuft auf Industriestandard-PCs mit Intel[®] 80386-, 80486- oder Pentium[®]-Prozessor, mindestens 8 MB RAM, MS-DOS[®] 5.0 oder höher, MS-Windows[®] 3.1 oder

höher, Graphikkarte mit 256 Farben und Maus. Zu empfehlen sind eine Windows®-optimierte Graphikkarte sowie eine Netzwerkkarte (z.B. Novell® NE-2000) mit Software zur Übertragung der Bilddaten.

2.8 Verfahren zur Validierung von RegWindow

Zur Prüfung der Genauigkeit der Atlas-Anpassung wurden für die unter 2.1 auf Seite 19 beschriebenen hirngesunden elf Probanden die Bildkoordinaten von AC und PC sowie die Ausdehnung des Hirns in alle drei Raumrichtungen bestimmt. Dazu wurden MR-Bilder der Patienten (FLASH-Sequenz, 64 Schichten, 2,5 mm Schichtdicke) mit dem Programm MPM von PIETRZYK et al. (29) in die gleiche Orientierung wie die PET-Bilder gebracht, was anhand der regelrechten Lage der folgenden Strukturen auf FDG-PET- und koregistrierten MR-Bildern visuell überprüft wurde: Falx cerebri, Sulcus centralis, Fissura sylvii, Tentorium, Cerebellum, Unterkante des Lobus temporalis, und Oberkante des Lobus frontalis. Dies entspricht dem von PIETRZYK et al. vorgeschlagenen Vorgehen. Anschließend wurden die nötigen Bildparameter im PET-Bild ebenfalls mit MPM nach folgendem Schema bestimmt:

1. MR in 1 mm-Voxel-Darstellung so rotieren, daß die X-Achse lotrecht zur Mediansagittalebene und die Y-Achse parallel zur AC-PC-Linie verläuft
2. Koronar: Ebene größter X-Ausdehnung durchschneiden
3. Transaxial: durchschneiden mit Y: größte X-Ausdehnung, X: paramedian durch den Okzipitalpol
4. Koronar: X-Ausdehnung in mm bestimmen ($*100/136 = \%$)
5. Sagittal: Y-Ausdehnung in mm bestimmen ($*100/173 = \%$)
6. Koronar: untersten Temporallappenanteil durchschneiden
7. Sagittal: tiefste Schicht des Temporallappens bestimmen
8. Koronar: obersten Parietallappenanteil durchschneiden

9. Sagittal: oberste Schicht des Parietallappens bestimmen und Differenz zum untersten Temporallappenanteil in mm bestimmen (*100/116 = %)
10. MR und PET koregistrieren, Genauigkeit: 1 mm in jede Raumrichtung
11. Koordinaten des obersten Anteils von AC bestimmen
12. Koordinaten des obersten Anteils von PC bestimmen
13. Da die MPM-Koordinaten in Voxelzahl (1 mm) bezogen auf die Bildmitte als (X,Y)=(128,128) angegeben werden: die MPM-Koordinaten von 11. und 12. in ECAT-Bildpunkte (Originalkoordinaten) nach folgenden Formeln umrechnen:

$$X_{\text{ECAT}} = \frac{X_{\text{MPM}} - 128}{2,16563} + 64$$

$$Y_{\text{ECAT}} = \frac{Y_{\text{MPM}} - 128}{2,16563} + 64$$

$$Z_{\text{ECAT}} = \frac{Z_{\text{MPM}}}{3,125}$$

3 Ergebnisse

3.1 Genauigkeit der Atlas-Anpassung durch RegWindow

Mit der unter 2.8 beschriebenen Methode wurde für die unter 2.1 genannten elf gesunden Normalpersonen die Genauigkeit der Ortsbestimmung der Spitze des Sulcus parieto-occipitalis (PAOS), der Commissura anterior (AC) und der Commissura posterior (PC) in mm (\pm Standardabweichung) bestimmt (Tab. 5).

Tabelle 5. Fehler der Ortsbestimmung entlang der Raumachsen

Fall Nr.	Commissura anterior			Commissura posterior			Sulcus parieto-occipitalis		
	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
1	-0,85	2,33	-2,38	-0,99	-1,72	-1,56	3,87	0,63	-4,31
2	-1,93	2,84	1,28	0,33	-1,94	-0,22	2,65	-2,44	-0,31
3	1,06	3,97	-0,13	1,80	-0,25	1,19	-1,16	-1,34	-4,06
4	-0,65	0,17	-3,94	-1,04	-3,09	-1,94	3,74	-3,66	-0,84
5	0,27	2,01	1,22	0,93	-5,73	0,34	0,82	-4,08	-0,22
6	1,09	2,42	-0,91	-0,13	-5,67	-4,53	2,82	3,08	-4,25
7	1,29	2,39	0,59	1,68	-3,00	0,16	2,45	1,56	-1,94
8	-1,48	1,14	-1,28	-0,05	-3,65	-0,53	3,15	-7,40	1,72
9	0,55	4,10	-3,84	1,20	-2,98	-0,59	3,21	-5,55	8,16
10	0,27	9,45	-3,31	0,39	0,10	-2,94	2,48	-6,60	-4,63
11	-0,04	3,26	-1,66	0,22	-0,88	-1,47	-3,24	-6,70	3,59
Mittelwert	-0,04	3,10	-1,30	0,40	-2,62	-1,10	1,89	-2,96	-0,64
Std.-Abw.	1,07	2,40	1,92	0,95	1,95	1,63	2,23	3,58	3,96
p < 0,01 ?	-	+	-	-	+	-	-	-	-

Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen der MR- und der Atlas-Lokalisierung gemäß Kapitel 2.8 wurde mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben auf einem Signifikanzniveau von 0,01 geprüft. Dieses strenge Niveau wurde gewählt, um die Nullhypothese einer gleichen Ortsbestimmung angesichts der Schwierigkeiten durch die interindividuellen anatomischen Unterschiede nicht ungerechtfertigt schnell zu

verwerfen. Dabei ergaben sich nur für den Fehler der Y-Koordinate von AC und PC je signifikante Differenzen: im Mittel wurden AC und PC ca. 6 mm zu nah beieinander geschätzt. Für den Sulcus parieto-occipitalis ergab sich keine signifikante Differenz der Koordinatenbestimmung.

Als richtungsunabhängige Fehlbestimmung ergibt sich als Mittelwert in mm (\pm Standardabweichung) 6,19 (\pm 2,30) für PAOS, 4,07 (\pm 2,19) für AC und 3,51 (\pm 1,68) für PC (Tab. 6).

Tabelle 6. Richtungsunabhängiger Fehler der Ortsbestimmung

Fall Nr.	Abstand zwischen MR-bestimmtem und Atlas-geschätztem Punkt in mm für:		
	AC	PC	PAOS
1	3,43	2,52	5,83
2	3,67	1,98	3,62
3	4,11	2,17	4,43
4	3,99	3,80	5,30
5	2,36	5,82	4,17
6	2,80	7,26	5,96
7	2,78	3,44	3,49
8	2,26	3,69	8,23
9	5,65	3,27	10,38
10	10,02	2,97	8,44
11	3,65	1,73	8,27
Mittelwert	4,07	3,51	6,19
Std.-Abw.	2,19	1,68	2,30

Der absolute Fehler der drei Skalierungsparameter in % (\pm Standardabweichung) beträgt -3,25 (\pm 1,39) im bitemporalen, -2,41 (\pm 2,77) im anterior-posterioren und -0,70 (\pm 2,36) im axialen Durchmesser (Tab. 7). Der Skalierungsfaktor für jede Raumachse wird in Prozent (%) angegeben, somit auch sein absoluter Fehler. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen der MR-bestimmten Skalierung und der durch die Atlas-Anpassung geschätzten Skalierung wurde mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben auf einem Signifikanzniveau von 0,01 geprüft.

Tabelle 7. Absoluter Fehler der Skalierungsparameter in %

Fall Nr.	X-Achse	Y-Achse	Z-Achse
1	-3,36	-2,10	3,64
2	-3,06	-4,26	-1,80
3	-2,81	-1,49	-4,15
4	-2,94	-3,18	-2,92
5	-3,44	1,17	2,51
6	-1,72	-3,75	1,40
7	-5,15	-2,91	-0,91
8	-3,75	2,28	-0,50
9	-5,95	-8,08	-2,16
10	-2,56	-0,96	-0,71
11	-1,02	-3,25	-2,08
Mittelwert	-3,25	-2,41	-0,70
Std.-Abw.	1,39	2,77	2,36
p < 0,01 ?	+	-	-

3.2 Normalwerte für den regionalen zerebralen Glukosestoffwechsel

Aus den Atlas-Anpassungen der Normalpersonen, wie sie für die Validierung verwendet wurden (siehe unter 2.8, Seite 35), sind Mittelwert und Standardabweichung des regionalen Glukosestoffwechsels für jede Atlasregion bestimmt worden (Tab. 8). Zur Beurteilung der Güte der Anpassung wurden darüber hinaus die Anzahl der Bildpunkte (Pixel) und der Mittelwert der Variationskoeffizienten (CoV) für jede Atlasregion angegeben. Die Bezeichnung der Regionen entspricht dabei den von TALAIRACH et al. (45,46) und DEKLERCK et al. (9) verwendeten Bezeichnungen der NOMINA ANATOMICA PARIS (1). Die übrigen Spalten bedeuten im einzelnen:

L/R

Hemisphäre (links/rechts)

Median Mittel

Medianwert des Stoffwechsels der Region, gemittelt über alle Personen
(siehe auch S. 33)

Median StdAbw

Standardabweichung der Medianwerte, berechnet über alle Personen

Voxel StdAbw

Standardabweichung der Stoffwechselwerte aller Bildpunkte einer Region

Voxel Anzahl

Anzahl der Bildpunkte einer Region

CoV Mittel

Variationskoeffizient (CoV, definiert als Standardabweichung geteilt durch Mittelwert) der Stoffwechselwerte aller Bildpunkte einer Region, gemittelt über alle Personen

Tabelle 8. Normalwerte des regionalen Glukosestoffwechsels (n=11)

Region	L/R	Median Mittel	Median StdAbw	Voxel StdAbw	Voxel Anzahl	CoV Mittel
Cerebellum	L	31,8	3,1	6,8	16676	,226
	R	32,2	2,8	7,1	16675	,232
Cornu anterius ventriculi lateralis	L	19,6	5,0	6,0	776	,294
	R	20,2	4,4	6,2	775	,294
Cornu inferior ventriculi lateralis	L	21,3	3,9	5,5	313	,260
	R	21,7	5,1	6,4	313	,291
Corpus callosum	L	18,6	3,3	5,6	1153	,290
	R	18,9	2,9	5,5	1155	,282
Cuneus	L	36,3	4,2	7,1	2880	,196
	R	37,3	3,7	7,8	2881	,213
Gyri occipitales	L	33,0	3,9	5,7	2900	,179
	R	32,3	3,4	6,6	2900	,211
Gyri orbitales	L	33,5	8,0	6,5	546	,198
	R	32,1	7,6	6,9	546	,218
Gyrus angularis	L	38,1	5,7	5,2	415	,136
	R	38,0	5,8	5,2	415	,141
Gyrus cinguli	L	36,6	4,8	9,1	4088	,255
	R	37,0	4,3	8,9	4089	,247
Gyrus frontalis inferior	L	37,5	5,9	7,9	3392	,222
	R	36,6	5,4	7,7	3392	,222
Gyrus frontalis medius	L	37,9	5,7	9,3	5087	,266
	R	37,3	5,5	8,6	5087	,250
Gyrus frontalis superior	L	38,3	4,9	7,9	6863	,215
	R	38,2	4,6	7,7	6863	,211
Gyrus occipitotemporalis lateralis	L	33,8	3,4	4,8	1445	,143
	R	33,6	3,5	5,2	1445	,159
Gyrus occipitotemporalis medialis	L	36,7	5,0	6,0	1719	,168
	R	36,7	3,8	6,3	1719	,178
Gyrus parahippocampalis	L	29,0	3,0	5,2	1151	,184
	R	29,2	2,9	5,2	1151	,180
Gyrus postcentralis	L	36,5	4,0	6,0	2086	,168
	R	35,9	4,7	6,0	2086	,172
Gyrus praecentralis	L	37,6	5,1	6,5	3001	,174
	R	37,0	4,7	6,1	3001	,166
Gyrus rectus	L	33,6	9,5	4,2	205	,131
	R	33,0	8,3	4,8	205	,149
Gyrus supramarginalis	L	37,3	4,9	4,5	330	,124
	R	38,5	4,5	4,8	330	,125
Gyrus temporalis inferior	L	34,4	3,7	5,5	1446	,162
	R	34,1	3,8	5,6	1446	,166
Gyrus temporalis medius	L	35,6	4,0	5,7	3371	,163
	R	35,1	3,6	6,1	3371	,175
Gyrus temporalis superior	L	34,4	4,1	6,4	4243	,186
	R	34,6	3,8	6,9	4243	,201
Hippocampus	L	30,8	3,5	2,6	57	,084
	R	30,5	4,5	3,5	57	,117
Insula	L	36,0	4,9	6,4	1351	,179
	R	35,9	3,9	6,9	1351	,197
Lobulus paracentralis	L	37,9	4,8	6,6	779	,178
	R	38,4	4,3	5,8	779	,153
Lobulus parietalis inferior	L	36,1	4,3	5,9	1807	,168
	R	36,8	4,5	5,8	1807	,161
Lobulus parietalis superior	L	37,5	4,3	4,3	825	,117
	R	36,8	3,9	4,1	825	,113
Mesencephalon	L	29,8	4,3	5,6	712	,192
	R	29,9	3,6	5,7	711	,192
Nucleus caudatus	L	31,7	9,0	8,6	1211	,281
	R	32,6	6,8	9,2	1211	,289
Pons	L	26,1	2,8	5,1	2180	,200
	R	25,7	2,8	5,2	2177	,206
Pontes corporis striatum	L	36,2	5,6	8,4	2221	,229
	R	35,1	4,0	8,3	2221	,231
Praecuneus	L	40,4	5,3	7,2	2936	,178
	R	40,5	5,0	7,3	2935	,181
Putamen	L	35,0	6,3	6,3	164	,180
	R	29,7	3,6	4,9	164	,165
Thalamus	L	37,8	4,0	8,0	2020	,214
	R	37,2	4,6	7,7	2020	,212
Uncus	L	28,2	3,7	6,1	1157	,228
	R	29,8	3,4	4,9	1157	,170
Ventriculus tertius	L	28,6	6,5	5,6	61	,193
	R	29,5	5,8	5,3	62	,177

In der folgenden Übersicht (Tab. 9) sind die durchschnittlichen Stoffwechselwerte aus den eigenen Ergebnissen (Median Mittel, n=11, siehe auch S. 33) den von HERHOLZ et al. angegebenen (HERHOLZ Mittel, n=7) gegenübergestellt. Als Maß für die interindividuelle Schwankung dient die Standardabweichung (Median StdAbw. bzw. HERHOLZ StdAbw.).

Tabelle 9. Vergleich der Glukosestoffwechsel-Normwerte mit der Literatur

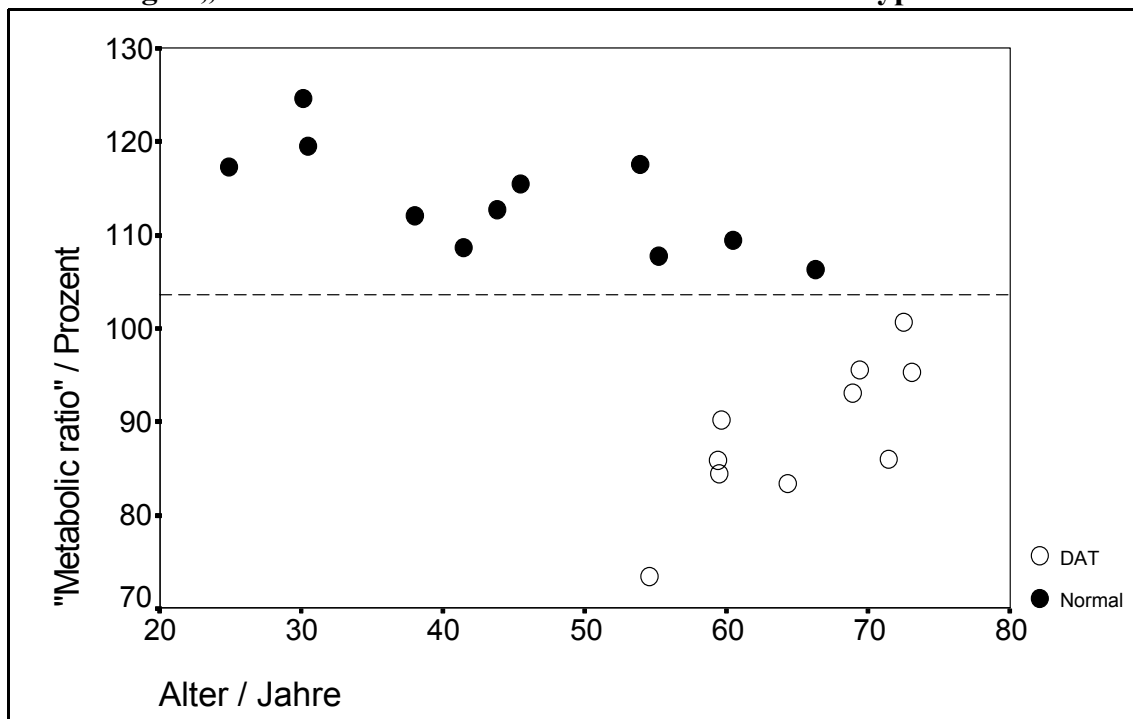
Region (HERHOLZ-Bezeichnungen)	L/R	Median Mittel	Median StdAbw.	HERHOLZ Mittel	HERHOLZ StdAbw.
Cerebellum	L	31,8	3,1	27,3	4,0
	R	32,2	2,8	28,3	3,1
Cuneus (Visual)	L	36,3	4,2	39,5	5,3
	R	37,3	3,7	41,6	5,6
Hippocampus	L	30,8	3,5	29,1	5,4
	R	30,5	4,5	30,4	4,2
Insula (Insula anterior)	L	36,0	4,9	42,2	7,5
	R	35,9	3,9	37,6	6,0
Insula (Insula posterior)	L	36,0	4,9	39,8	5,3
	R	35,9	3,9	40,7	6,5
Mesencephalon (Midbrain)	L	29,8	4,3	23,1	5,7
	R	29,9	3,6	23,7	4,1
Nucleus caudatus (Caudate)	L	31,7	9,0	37,7	6,5
	R	32,6	6,8	37,9	4,2
Pons	L	26,1	2,8	20,9	3,5
	R	25,7	2,8	21,9	5,7
Pontes corporis striatum (Lentiform)	L	36,2	5,6	39,2	5,1
	R	35,1	4,0	40,2	4,3
Thalamus	L	37,8	4,0	37,3	6,7
	R	37,2	4,6	37,5	7,1
--- (Cortex 1)	L			38,6	5,1
	R			39,4	4,7
--- (Cortex 2)	L			41,0	6,8
	R			41,1	5,3
--- (Cortex 3)	L			40,2	5,0
	R			41,5	5,5
--- (Cortex 4)	L			36,5	7,0
	R			36,7	5,5
--- (Cortex 5)	L			35,3	5,0
	R			37,1	4,4
--- (Cortex 6)	L			35,3	4,6
	R			38,4	4,8
--- (Cortex 7)	L			34,0	4,3
	R			37,2	5,1
--- (Cortex 8)	L			32,7	6,2
	R			34,4	5,0
--- (Cortex 9)	L			36,3	6,6
	R			37,2	4,2

Hierzu ist anzumerken, daß die Plazierung der Regionen in der vorliegenden Arbeit und in der Arbeit von HERHOLZ et al. (20) nicht direkt vergleichbar ist. Näheres dazu findet sich in der Diskussion in dieser Arbeit unter 4.3 auf Seite 50.

3.3 Anwendung bei Demenz vom Alzheimer-Typ

Zur Demonstration der Nützlichkeit der vorgestellten Methode in der klinischen Routine-Anwendung wurden zehn Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ untersucht (siehe unter 2.1 auf Seite 19 und Diskussion auf Seite 49). Der Quotient der Glukosestoffwechsel-Werte („Metabolic ratio“) von typischerweise betroffenen und typischerweise nicht betroffenen Regionen nach HERHOLZ et al. (17), wie unter 1.2.3 auf Seite 6 beschrieben, wurde mit den bereits vorgestellten Normalpersonen verglichen (Abb. 4). Diese Graphik zeigt die vollständige Trennung der Gruppe mit Demenz vom Alzheimer-Typ (offene Kreise) von der Gruppe der Normalpersonen (gefüllte Kreise) durch die Bestimmung des „Metabolic ratio“, hier auf der Y-Achse aufgetragen. Dieser zeigt keine eindeutige Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, das hier auf der X-Achse aufgetragen wurde.

Abbildung 4. „Metabolic ratio“ bei Demenz vom Alzheimer-Typ



4 Diskussion

4.1 Methodologische Einordnung der Arbeit

Das Programm RegWindow, das im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde, erleichtert die *Auswertung von PET-Bilddaten* und liefert Durchschnitts-Bildwerte für anatomische Hirnstrukturen, die in einem koaxialen Atlas definiert sind. Dazu wird der Bilddatensatz in der vom Atlas vorgesehenen Standard-Orientierung ausgewertet, die durch eine Abbildung mit neun Parametern erreicht wird. Eine einschlägige Übersichtsarbeit (48) zitiert einhundertsechzehn verschiedene Methoden, medizinische Bilddatensätze aufeinander abzubilden, und klassifiziert diese Methoden nach folgenden Kriterien:

- *Dimensionalität*: ein-, zwei-, dreidimensional, zeitabhängig
- *Herkunft der Bildeigenschaften*: intrinsisch (vom Patienten) oder extrinsisch (von Masken, Markierungen etc.)
- *Transformationsdomäne*: lokale oder globale Anpassung
- *Elastizität*: rigide (abstandserhaltend), affin (parallelitätserhaltend), projektiv (geradenerhaltend) oder kurvig
- *Eigenschaftstreue*: interpolierend (genau übertragend) oder annähernd (verteilend, z. B. Methode der kleinsten Quadrate)
- *Parameterbestimmung*: direkt (z. B. Methode der kleinsten Quadrate) oder suchorientiert (mit Optimierungsverfahren)
- *Ausmaß der Interaktion*: interaktiv, semi-automatisch oder automatisch

Nach dieser methodologischen Klassifizierung ist das in dieser Arbeit vorgestellte Verfahren *dreidimensional, intrinsisch, global, affin, interpolierend, suchorientiert und automatisch*.

Die Vielfalt der Methoden erklärt sich dadurch, daß sich einige wünschenswerte Eigenschaften regelhaft gegenseitig ausschließen. Je variabler die Methode etwa im Hinblick auf ihre Elastizität ist, desto rechenaufwendiger und komplizierter muß sie notwendigerweise werden. Im übrigen beeinflußt das Ausmaß der nötigen Benutzer-Interaktion stark die praktische Nutzbarkeit einer Methode, so daß die ideale Methode

einerseits ohne Benutzer-Interaktion auskommen würde, was andererseits Probleme zum Beispiel bei den komplizierteren nicht-affinen Transformationen hinsichtlich der Auswahl der Stützpunkte aufwirft. Die Beurteilung der Brauchbarkeit einer Methode zur Koregistrierung hängt also von ihrer konkreten Anwendung, ihrem Untersuchungsgegenstand, ab.

Eine Gliederung der einschlägigen Literatur nach dem Untersuchungsgegenstand soll auf die funktionelle, der PET zugängliche Neuroanatomie des Menschen beschränkt bleiben. Deren Untersuchung mit quantitativen bildgebenden Verfahren wird in der anglo-amerikanischen Literatur, etwa in (10), als „Human brain mapping“ bezeichnet. Unter diesen Begriff fallen nach dem Gegenstand der Untersuchung verschiedene Ansätze:

- A. Auswertung nach *anatomisch definierten Bildregionen*, z.B. zur Untersuchung von pathologischen Veränderungen des Gehirns, zum Vergleich mit makroskopisch-neuroanatomischen und histologischen Befunden, zur Beurteilung von Hirnstrukturen, deren Funktion hinreichend bekannt ist und zum Einsatz in der Routineanwendung der PET-Diagnostik...
 - a) ...gemäß einem *Standard-Atlas*...
 - aa) ...entsprechend *stereotaktischer* Normalisierung
 - bb) ...entsprechend einem *angepaßten Atlas-Datensatz*
 - b) ...gemäß der *individuell* (z. B. auf MRI) festgelegten Hirnanatomie
- B. Auswertung *ohne vorherige Kenntnis der interessierenden Bildregionen*, z. B. zur Untersuchung von Physiologie und Pathophysiologie, etwa durch funktionelle Aktivierungs-Studien, durch Untersuchung von funktionellen Defiziten ohne strukturelles Korrelat (z. B. Neglect-Phänomene, Sprachstörungen etc.)...
 - a) ...durch geeignete *Bildsegmentierung* und Mustererkennung
 - b) ...durch *statistische* Verfahren zum Bildvergleich

Nach dieser inhaltlichen Klassifizierung ist das in dieser Arbeit vorgestellte Verfahren *eine Auswertung nach anatomisch definierten Bildregionen gemäß einem Standard-Atlas entsprechend einem angepaßten Atlas-Datensatz.*

4.2 Beurteilung der Genauigkeit der Atlas-Anpassung

Bei den Vorarbeiten zur Beurteilung der Anpassungsgenauigkeit zeigte sich, daß zahlreiche Hirnstrukturen im Dreidimensionalen nicht auf einzelne Punkte zu reduzieren sind, die auf transaxialen, koronaren oder sagittalen Schnitten reproduzierbar zu identifizieren wären. Dies erklärt sich durch die kurvige räumliche Ausdehnung von Gyri und Sulci und durch das unregelmäßige und unscharf begrenzte Signalverhalten von extrazerebralen Strukturen, wie etwa Falx cerebri und Tentorium, in der Kernspintomographie. Als Genauigkeitsmaß der Atlas-Anpassung wurde daher die *Präzision der Ortsbestimmung der Spitze des Sulcus parieto-occipitalis (PAOS)* gewählt. Diese Struktur ist zum einen vergleichsweise eindeutig auf dreidimensionalen Kernspintomographie-Bildern erkennbar, zum anderen auch durch ihre mittlere Entfernung (ca. 9,5 cm) von der vorderen Kommissur und durch ihre Lage auf der Konvexität als repräsentativ für kortikale Strukturen anzusehen. Von basal nach apikal (Z-Richtung) schwankt die Lage von PAOS nach STEINMETZ et al. (42), gemessen als Standardabweichung der Z-Koordinate auf 30 MR-Bildern nach stereotaktischer Transformation, um 3,99 mm. Die ebenso ermittelte Schwankung von anterior nach posterior (Y-Richtung) beträgt 4,18 mm. Die ermittelte Schwankung der Ortsbestimmung von PAOS mit RegWindow (Tab. 5, S. 37) ist mit 3,96 mm in Z-Richtung praktisch gleich und mit 3,58 mm in Y-Richtung demgegenüber genauer. Die Variationsbreite von PAOS beträgt nach STEINMETZ in Z-Richtung ca. 14 mm und in Y-Richtung ca. 16 mm. Regwindow liefert mit maximal 13 mm in Z-Richtung und maximal 10 mm in Y-Richtung eine geringere Variationsbreite.

Auch für andere Sulci (Sulcus centralis, Sulcus praecentralis, Sulcus postcentralis, Fissura sylvii, Sulcus temporalis superior und Sulcus calcarinus) werden von

STEINMETZ et al. Variationsbreiten von 15 bis 20 mm angegeben (43). Dies ist insofern zu beachten, als daß *Verfahren zur Schätzung der AC-PC-Linie (2,14,15,26) niemals eine höhere Genauigkeit bei der Lagebestimmung kortikaler Strukturen erreichen können, als die anatomische Schwankung in der Lage dieser Strukturen, relativ zum AC-PC-basierten stereotaktischen Koordinatensystem, es zuläßt.*

Demgegenüber kann mit dem vorgestellten Verfahren – wie oben gezeigt – eine *höhere Genauigkeit* in der Lagebestimmung kortikaler Strukturen erzielt werden, die im Raum (Tab. 6, S. 38) noch wesentlich besser ist als in der Ebene (Tab. 5, S. 37). Im übrigen ist an den Mittelwerten der *richtungsabhängigen Positionierungsfehler* (Tab. 5, S. 37) zu erkennen, daß keine systematische Tendenz bei den Fehlern der Ortsbestimmung vorliegt — mit Ausnahme der Y-Koordinate von AC und PC, die dadurch nach Anpassung im Mittel 5,7 mm zu nahe beieinander liegen. In der Tat ist der in den MR-Bildern bestimmte Abstand von AC und PC, der bei den untersuchten Personen auf den MR-Bildern bestimmt wurde, mit 28,4 mm ($\pm 2,0$ mm, Bereich 26 bis 33 mm) größer als im TALAIRACH-Atlas (45) mit ca. 24,5 mm angegeben. Die Fähigkeit der vorgestellten Methode zur korrekten Anpassung des Atlas an *verschieden große* Hirne beruht auf der Schätzung der individuellen Skalierung, die im Mittel mit 3,3 bzw. 2,4 bzw. 0,7 Prozent in X- bzw. Y- bzw. Z-Richtung nur gering unterschätzt wurde (Tab. 7, S. 39). Zusammengefaßt zeigen diese Ergebnisse die Validität der Methode und erklären sich daraus, daß die kortikalen Hirnbereiche in die Atlas-Anpassung *mit eingehen* — anders als bei der ursprünglichen stereotaktischen Anpassungsvorschrift nach TALAIRACH et al. (45). Hinzu kommt, daß ein Fehler von $\pm 5^\circ$ bei der Bestimmung des Winkels zwischen AC-PC-Linie und Schnittebene eine antero-posteriore Fehlbestimmung des Sulcus centralis im Talairach-Koordinatensystem von bis zu 14 mm verursacht (42). Da sich AC und PC erwähnensmaßen auf FDG-PET-Bildern nicht darstellen (15), wird der Vorteil der Atlas-Anpassung durch Einbeziehung der kortikalen Hirnbereiche verständlich.

4.3 Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung

Die in Kapitel 3.3 auf Seite 44 vorgestellten Ergebnisse zeigen die Anwendbarkeit der vorgestellten Methode bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ, wobei sich die Bestimmung des diagnostisch bedeutsamen „Metabolic ratio“ erheblich vereinfacht, da ihn der Computer gleichsam als Nebenprodukt auswirft. Die ermittelten Ergebnisse (Normal von 1,06 bis 1,25; Demenz von 0,74 bis 1,01) stimmen mit den Literaturangaben nach HERHOLZ et al. (17) (Normal von 1,00 bis 1,12; Demenz von 0,59 bis 0,97) gut überein. Verständlicherweise gelten auch für diese Miniatur-Studie die gleichen Schwierigkeiten wie für die Diagnostik an größeren Kollektiven, etwa die mit zunehmendem Alter hinzutretenden Gefäßleiden und die dadurch entstehende Veränderung des pathologischen Schädigungsmusters. Jedoch konnte auch im hier untersuchten Kollektiv wie bei HERHOLZ et al. (17) eine *vollständige Trennung* der Demenz-Patienten von der Kontrollgruppe durch Bestimmung des „Metabolic ratio“ erreicht werden. Nach den Erfahrungen im Hause verringert sich der Zeitaufwand der Interaktion mit dem Rechner gegenüber der herkömmlichen Regionalisierungsmethode je nach Bediener um das fünf- bis zehnfache.

Allerdings stößt das vorgestellte Verfahren an seine Grenzen bei solchen Fällen, in denen eine *dysproportionale Atrophie* der einzelnen Hirnregionen vorliegt, wie etwa bei fortgeschrittenen Stadien der Demenz vom Alzheimer-Typ oder bei schwer pathologisch veränderter Hirnanatomie, da für die Atlas-Anpassung keine lokalen Anpassungen vorgesehen sind. So konnte die automatisierte Atlas-Anpassung in zwei Fällen aus den bisher untersuchten FDG-PET-Studien mit einer starken, atrophiebedingten kortikalen Strukturabweichung und kombinierter schlechter Bildqualität durch Bewegungsartefakte nicht verwendet werden. In solchen Fällen empfiehlt sich die AC-PC-Schätzung nach FRISTON (15), um die das Programm RegWindow erweitert wurde. Das Problem der relativen Asymmetrie zwischen kortikalen und zentralen Strukturen wird hierdurch verständlicherweise nicht befriedigend gelöst. Derartige diskontinuierliche Verformungen lassen sich verständlicherweise ebensowenig wie die Umgebung von

raumfordernden Prozessen durch lineare Transformationen abbilden, so daß die exakte Analyse solcher pathologischer Prozesse bisher den manuellen Verfahren vorbehalten bleiben. Andererseits können für Hirnstudien ohne grobe strukturelle Veränderungen direkt Abweichungen von regionalen Normwerten angegeben werden, wie sie in Tab. 7 auf Seite 41 verzeichnet sind. Der *Vergleich der Normalwerte* des zerebralen Glukosestoffwechsels mit den Ergebnissen von HERHOLZ et al. (20) (siehe Tab. 8 auf Seite 42) zeigt die Übereinstimmung der meisten Werte im Bereich von einer Standardabweichung. Hierzu ist anzumerken, daß die kortikalen Regionen zwischen den beiden Ansätzen *nicht direkt vergleichbar* sind, da es sich bei den Regionen nach HERHOLZ um numerierte Sektoren in den einzelnen Schichten handelt, die nicht direkt anatomischen Strukturen zuzuordnen sind. Die schlechte Übereinstimmung in der Pons-Region, bedingt durch ihre geringe Bildpunktzahl und daraus folgender schlechter Repräsentativität nach Mittelwertbildung („Statistik“) spiegelt sich im hohen Variationskoeffizienten, ebenso wie die bereits erwähnten interindividuellen Anpassungsschwierigkeiten im Nucleus caudatus. Je höher die Standardabweichung und der mittlere Variationskoeffizient dieser Normwerte, desto höher sind die Schwankungen der Voxelwerte in der jeweiligen Region. Die Verlässlichkeit der Medianwerte einzelner Regionen nimmt erfahrungsgemäß ab, je weniger Atlas-Bildpunkte beteiligt sind und je kurviger der anatomische Verlauf der Region ist (wie zum Beispiel beim Nucleus caudatus). Dieses Problem zeigt sich auch beim Corpus callosum, das durch Einbeziehung der angrenzenden Seitenventrikel in Einzelfällen niedrigere Mittelwerte ergibt als die Ventrikel selbst, die wiederum durch schlechte Abgrenzung etwa zum Thalamus artefiziell erhöhte Mittelwerte erzielen können. In der Reihenfolge vom höchsten zu niedrigeren Variationskoeffizienten ergibt sich die schlechteste Anpassung von den Regionen grauer Substanz für den Nucleus caudatus, gefolgt von Gyrus frontalis medius, Gyrus cinguli, Pontes corporis striatum, Cerebellum, Gyrus frontalis inferior und Gyrus frontalis superior. Diesem Befund entsprechen auch die Erfahrungen mit der visuellen Inspektion der Regionen auf den

untersuchten Normalhirnen nach Atlas-Anpassung, wobei die Übereinstimmung der Regionen grauer Substanz mit den entsprechenden relativ hypermetabolen Arealen im FDG-PET interindividuell unterschiedlich war. Zum einen ergeben sich diese Schwierigkeiten aus der geringen Auflösung des Atlas in *transaxialer* Richtung (26 Schichten zu je zwei bis fünf Millimetern, je nach Lage im TALAIRACH-Atlas). Zum anderen stößt hier die stereotaktische Koordinaten-Transformation an ihre Grenzen, die durch die *interindividuelle Variabilität* vorgegeben sind, da Formunterschiede in der variablen Großhirnrinde durch die beschriebene lineare Koordinatentransformation – wie in jedem stereotaktischen Bezugssystem – verständlicherweise nicht berücksichtigt werden. Schließlich ist mit einem dreidimensionalen kartesischen Koordinatensystem mit drei Skalierungsfaktoren – einem für jede Achse – keine Anpassung an kortikale rechts-links-Asymmetrien möglich. Die erforderlichen zusätzlichen Parameter und ihr Einbau in die Transformationsmatrix würden den Rechenaufwand für die Anpassung des Atlas erheblich erhöhen, wobei das zumindest ebenso bedeutsame Problem der interindividuellen Variabilität noch nicht gelöst wäre. Daher beschränkt sich der hier vorgestellte Ansatz auf die beschriebenen neun Parameter. Die Benutzerunabhängigkeit liefert dabei eine *Objektivität und Reproduzierbarkeit*, die mit interaktiven Verfahren wegen ihrer benutzerabhängigen Variabilität nicht zu erreichen ist. Die Annahme der *Homogenität* der anatomischen Strukturen, wie sie für die Atlas-Anpassung genutzt wird, ist eine im Verlauf der Programmentwicklung empirisch entstandene Hypothese. Besagte Homogenität wird einsichtigerweise extrem von der interindividuellen Variabilität beeinflusst (siehe oben) und erhält ihre Berechtigung aus der Einbeziehung von extrazerebralen Bildpunkten im Falle der Fehljustierung. Je höher der Anteil extrazerebraler Bildpunkte an einer kortikalen (grauen) Hirnstruktur ist, desto größer wird die Schwankungsbreite der Werte der Bildpunkte. Dieser Effekt wurde für die Anpassung ausgenutzt. Die Einbeziehung der Ventrikel als Regionen erfolgte lediglich zu Kontrollzwecken und fällt für die Anpassung wegen der geringen Bildpunktzahl

nicht ins Gewicht. Hier nicht weiter dokumentierte Kontrollversuche mit Trennung von grauer und weißer Substanz und der Ventrikel für die Atlas-Anpassung zeigten keinen Vorteil. Ferner wird von Seiten der Neuroanatomie als Kritik an allen Hirnatlas-Systemen eingewandt, daß selbst ein perfektes Gyrus-Sulcus-Referenzsystem nicht als definitiver Standard für anatomische Lokalisationen gelten kann, weil sich etwa zytoarchitektonische Grenzen nicht an Gyri oder Sulci halten (44), wobei diese Zusammenhänge und ihre Bedeutung für die Lokalisation höherer Hirnfunktionen Gegenstand aktueller Forschung sind.

Zusammenfassend muß also als größtes Problem der vorliegenden Arbeit und als begrenzend für die Gültigkeit der berechneten Regionsmittelwerte die Definition der Regionsgrenzen im verwendeten anatomischen Atlas angesehen werden. Sie entspricht streng dem erwähnten Hirnatlas von TALAIRACH (45) in der Bearbeitung von DEKLERCK et al. (9) (siehe S. 26) und erfaßt dadurch *viele Details* der Windungen und der Gyrierung im verwendeten Sektionspräparat, die mit der einfachen stereotaktischen Anpassung nicht in allen Einzelheiten auf andere Hirne passen *können*. Daher erscheint die Überarbeitung des verwendeten Hirnatlas im Sinne einer Vergrößerung der Details – idealerweise an zahlreichen Normalhirnen, zumindest jedoch an einem Hirn, das mit verschiedenen bildgebenden Verfahren untersucht wurde – als eine sinnvolle Ergänzung der vorliegenden Arbeit in der weiteren Zukunft.

5 Zusammenfassung

Zur benutzerunabhängigen, regionalen Auswertung von Positronen-Emissions-Tomographie- (PET-) Studien des menschlichen Gehirns wurde ein automatisches, iteratives Verfahren zur Anpassung des Standard-Hirnatlas von TALAIRACH et al. (1988) an PET-Datensätze entwickelt und validiert. Das Verfahren benutzt eine Hirnatlas-Version mit 72 anatomischen Regionen auf 26 transaxialen Schichten. Die Atlas-Anpassung wird durch Verschiebung, Skalierung und Drehung erreicht. Diese drei Operationen werden durch neun Parameter beschrieben: drei Parameter für jede Raumrichtung. Eine empirisch ermittelte Funktion dieser neun Parameter, die ein Maß für die Inhomogenität der Regionen und für den Mittelwert der Bildpunkte in nicht-atlasdefinierten Regionen im Vergleich zu atlasdefinierten Regionen ist, wird durch die Downhill-Simplex-Optimierungsmethode minimiert. Typischerweise werden dabei pro Fall ca. 300 Iterationen benötigt. Im Unterschied zu anderen Methoden verzichtet die hier vorgestellte automatische Anpassung auf die Identifizierung der AC-PC-Linie, die auf PET-Bildern nicht direkt zu erkennen ist.

Das Programm wurde für PET-Studien des menschlichen Gehirns mit ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose an elf Patienten ohne strukturelle oder größere funktionelle Läsionen getestet und validiert. Dazu wurden die folgenden anatomischen Strukturen auf Magnetresonanztomographien identifiziert und zur Überlagerung mit den entsprechenden PET-Studien verwendet: Falx cerebri, Sulcus centralis, Fissura sylvii, Tentorium, Cerebellum, Unterkante des Lobus temporalis, Oberkante des Lobus frontalis, Commissura anterior (AC) und Commissura posterior (PC) sowie die Spitze des Sulcus parieto-occipitalis (PAOS) als ausgewähltes Beispiel einer Hirnstruktur mit guter Auffindbarkeit in der dreidimensionalen Magnetresonanztomographie.

Der mittlere Fehler der Ortsbestimmung in mm (\pm Standardabweichung) betrug 6,19 (\pm 2,30) für PAOS, 4,07 (\pm 2,19) für AC und 3,51 (\pm 1,68) für PC. Der Fehler des Parameters für die Skalierung in % (\pm Standardabweichung) betrug -3,24 (\pm 1,30) für den bitemporalen, -2,44 (\pm 2,89) für den anterior-posterioren und -0,71 (\pm 2,50) für den

axialen Durchmesser. Mit dem beschriebenen Programm ergab die PAOS-Ortsbestimmung geringere Schwankungen als nach Anwendung einer stereotaktischen Transformation.

Die vorgestellte Methode liefert also regionale PET-Stoffwechseldaten aus einem Standardatlas ohne Benutzereingriff, wobei die Lage der kortikalen Strukturen zuverlässiger geschätzt wird als mit herkömmlichen Methoden, die sich nur auf die AC-PC-Linie stützen.

6 Literaturverzeichnis

1. (...) Nomina Anatomica. 4. Aufl. Excerpta Medica Foundation Amsterdam 1977.
2. Alpert, N.M., Berdichevsky, D., Weise, S., Tang, J., Rauch, S.L.: Stereotactic transformation of PET scans by nonlinear least squares. In: Uemura, K., Lassen, N.A., Jones, T., Kanno, I. (Hrsg.): Quantification of Brain Function: Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET: Proceedings of Brain PET '93 AKITA: Quantification of Brain Function, Akita, Japan, 29-31 May, 1993. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993.
3. Anderson, J.R., Strother, S.C., Xu, X., Bonar, D.C., Rottenberg, D.A.: Error bounds for five registration techniques based on high resolution MRI. In: Uemura, K., Lassen, N.A., Jones, T., Kanno, I. (Hrsg.): Quantification of Brain Function: Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET: Proceedings of Brain PET '93 AKITA: Quantification of Brain Function, Akita, Japan, 29-31 May, 1993. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993.
4. Arnold, G., Beier, H.M., Herrmann, M., Kretschmann, H.J., Kühnel, W., Rollhäuser, H., Schiebler, T.H., Schmidt, W., Winckler, J., van der Zypen, E.: Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen. Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie. 4. Aufl. Springer-Verlag Berlin 1987.
5. Bohm, C., Greitz, T., Eriksson, L.: A computerized adjustable brain atlas. Eur. J. Nucl. Med. 15, 687-689 (1989).

6. Bronstein, I.N., Semendjajew, K.A.: Taschenbuch der Mathematik. 22. Aufl. Harri Deutsch Thun 1985.
7. Damasio, H., Grabowski, T.J., Frank, R.J., Knosp, B.M., Hichwa, R.D., Watkins, G.L., Ponto, L.L.B.: PET-Brainvox, a technique for neuroanatomical analysis of positron emission tomography images. In: Uemura, K., Lassen, N.A., Jones, T., Kanno, I. (Hrsg.): Quantification of Brain Function: Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET: Proceedings of Brain PET '93 AKITA: Quantification of Brain Function, Akita, Japan, 29-31 May, 1993. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993.
8. DeArmond, S., Fusco, M.M., Dewey, M.M.: Structure of the Human Brain. A Photographic Atlas. Oxford University Press New York 1976.
9. Deklerck, R., Schuier, F., De Cuyper, B., Van Liefferinge, S.: Idealized 3D Anatomical Digital Brain Atlas, In: Programme AIM, Project A2032, SAMMIE: Software Applied to MultiModal Images and Education, Deliverable Number 05, Workpackage 4 (Tools for the Numeric Brain Model). Commission of the European Communities 1992.
10. Evans, A.C.: 3-D multi-modality human brain mapping: past, present and future. In: Uemura, K., Lassen, N.A., Jones, T., Kanno, I. (Hrsg.): Quantification of Brain Function: Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET: Proceedings of Brain PET '93 AKITA: Quantification of Brain Function, Akita, Japan, 29-31 May, 1993. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993.
11. Evans, A.C., Beil, C., Marrett, S., Thompson, C.J., Hakim, A.: Anatomical-functional correlation using an adjustable MRI-based region of interest

- atlas with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8, 513-530 (1988).
12. Evans, A.C., Marrett, S., Torrescorzo, J., Ku, S., Collins, L.: MRI-PET Correlation in Three Dimensions Using a Volume-of-Interest (VOI) Atlas. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11, A69-A78 (1991).
 13. Foley, J.D., van Dam, A., Feiner, S.K., Hughes, J.F.: *Computer graphics: principles and practice*. 2. Aufl. Addison-Wesley New York 1990.
 14. Fox, P.T., Perlmutter, J.S., Raichle, M.E.: A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 9, 141-153 (1985).
 15. Friston, K.J., Passingham, R.E., Nutt, J.G., Heather, J.D., Sawle, G.V., Frackowiak, R.S.J.: Localisation in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9, 690-695 (1989).
 16. Herholz, K.: Möglichkeiten und Grenzen der Positronen-Emissionstomographie (PET) bei neurotoxischer Schädigung. *Der Betriebsarzt*, 27, 321-324 (1992).
 17. Herholz, K., Adams, R., Kessler, J., Szelies, B., Grond, M., Heiss, W.D.: Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography. *Dementia*, 1, 156-164 (1990).
 18. Herholz, K., Heiss, W.D.: Cerebrovascular disease: use of fluorodeoxyglucose. *Semin. Neurol.* 9, 293-300 (1989).

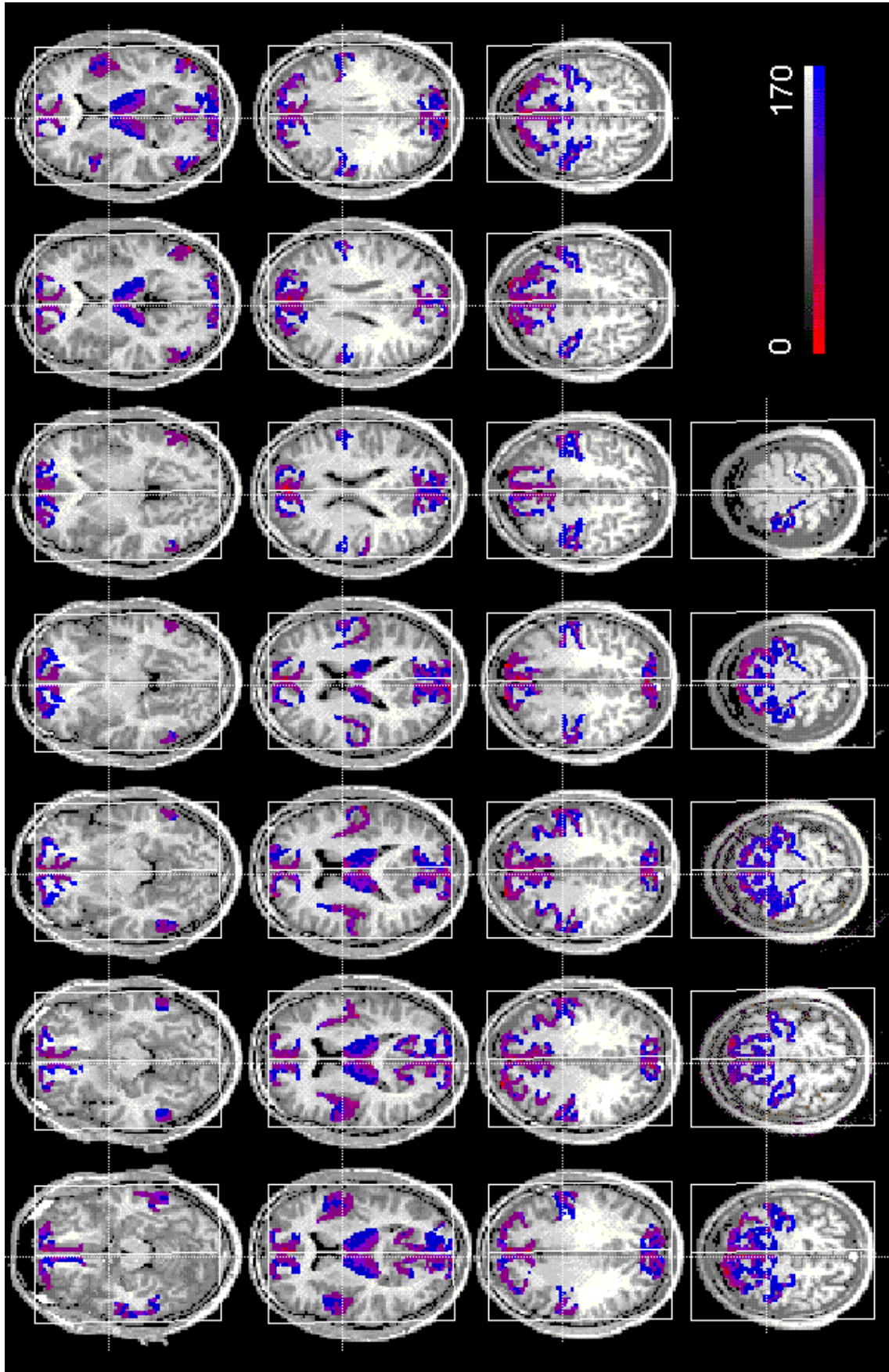
19. Herholz, K., Heiss, W.D.: Positronenemissions-Tomographie zur Darstellung der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie [Positron emission tomography for the determination of pathophysiology of cerebral ischemia]. *Arzneimittelforschung*. 41, 298-303 (1991).
20. Herholz, K., Pawlik, G., Wienhard, K., Heiss, W.D.: Computer assisted mapping in quantitative analysis of cerebral positron emission tomograms. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 9, 154-161 (1985).
21. Herholz, K., Perani, D., Salmon, E., Franck, G., Fazio, F., Heiss, W.D., Comar, D.: Comparability of FDG PET Studies in Probable Alzheimer's Disease. *J. Nucl. Med.* 34, 1460-1466 (1993).
22. Herholz, K., Pietrzyk, U., Voges, J., Schröder, R., Halber, M., Treuer, H., Sturm, V., Heiss, W.D.: Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J. Neurosurg.* 79, 853-858 (1993).
23. Herholz, K., Wienhard, K., Heiss, W.D.: Validity of PET studies in brain tumors. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 2, 240-265 (1990).
24. Matsui, T., Hirano, A.: An atlas of the human brain for computerized tomography. Fischer Stuttgart 1978.
25. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M.F., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944 (1984).

26. Minoshima, S., Berger, K.L., Lee, K.S., Taylor, S.F., Mintun, M.A.: Automated detection of the intercommisural (AC-PC) line for stereotactic registration of PET images. *J. Nucl. Med.* 32, 966(1991).
27. Niemann, K., Naujokat, C., Pohl, G., Wollner, C., von Keyserlingk, D.G.: Verification of the Schaltenbrand and Wahren Stereotactic Atlas. *Acta Neurochir. (Wien)*, 129, 72-81 (1994).
28. Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, C., van Lange, W.: *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer-Verlag Berlin 1991.
29. Pietrzyk, U., Herholz, K., Heiss, W.D.: Three-dimensional alignment of functional and morphological tomograms. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 14, 51-59 (1990).
30. Poeck, K.: *Neurologie*. 8. Aufl. Springer-Verlag Berlin 1992.
31. Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., Flannery, B.P.: *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. 2. Aufl. The Press Syndicate of the University of Cambridge Cambridge 1992.
32. Rager, G.: Die Entwicklung des menschlichen Nervensystems. In: Zenker, W. (Hrsg.): *Benninghoff. Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 3. Band. Nervensystem, Haut und Sinnesorgane. 14. Aufl. Urban & Schwarzenberg München 1985.
33. Rapoport, S.I.: Positron emission tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis: a critical review. [Review]. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 3, 297-335 (1991).

34. Roland, P.E., Zilles, K.: Brain atlases - a new research tool. *Trends Neurosci.* 17, 458-467 (1994).
35. Savic, I., Ingvar, M., Stone Elander, S.: Comparison of [¹¹C]flumazenil and [¹⁸F]FDG as PET markers of epileptic foci. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56, 615-621 (1993).
36. Savic, I., Pauli, S., Thorell, J.O., Blomqvist, G.: In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 57, 797-804 (1994).
37. Schaltenbrand, G., Wahren, W.: Atlas for stereotaxy of the human brain. Georg Thieme Publishers Stuttgart 1977.
38. Schröder, H., Giacobini, E., Struble, R.G., Luiten, P.G., van der Zee, E.A., Zilles, K., Strosberg, A.D.: Muscarinic cholinergic neurons in the frontal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 27, 631-636 (1991).
39. Schröder, H., Giacobini, E., Struble, R.G., Zilles, K., Maelicke, A.: Nicotinic cholinergic neurons of the frontal cortex are reduced in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 12, 259-262 (1991).
40. Schröder, H., Giacobini, E., Struble, R.G., Zilles, K., Maelicke, A., Luiten, P.G., Strosberg, A.D.: Cellular distribution and expression of cortical acetylcholine receptors in aging and Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 640, 189-192 (1991).

41. Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M.H., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, M.: The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* 28, 897-916 (1977).
42. Steinmetz, H., Furst, G., Freund, H.J.: Cerebral cortical localization: application and validation of the proportional grid system in MR imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 13, 10-19 (1989).
43. Steinmetz, H., Fürst, G., Freund, H.J.: Variation of Perisylvian and Calcarine Anatomic Landmarks Within Stereotaxic Proportional Coordinates. *Amer. J. Neuroradiol.* 11, 1123-1130 (1990).
44. Steinmetz, H., Seitz, R.J.: Functional anatomy of language processing: neuroimaging and the problem of individual variability. *Neuropsychologia*, 29, 1149-1161 (1991).
45. Talairach, J., Szikla, G., Tournoux, P., Prossalenti, A., Bordas-Ferrer, M., Covello, L., Jacob, M., Mempel, E.: Atlas of stereotaxic anatomy of the telencephalon. *Anatomo-radiological studies.* Masson & Cie Paris 1967.
46. Talairach, J., Tournoux, P.: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1988.
47. Töndury, G., Kubik, S.: Gestalt und Gliederung des Gehirns. In: Leonhardt, H., Töndury, G., Zilles, K. (Hrsg.): Rauber/Kopsch. *Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas. Band III. Nervensystem. Sinnesorgane.* Georg Thieme Verlag Stuttgart 1987.

48. van den Elsen, P.A., Pol, E.J.D., Viergever, M.A.: Medical Image Matching - A Review with Classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 12, 26-39 (1993).
49. Wienhard, K., Dahlbohm, M., Eriksson, L., Michel, C., Pietrzyk, U., Heiss, W.D.: Comparative performance evaluation of the ECAT EXACT and ECAT EXACT HR positron cameras. In: Uemura, K., Lassen, N.A., Jones, T., Kanno, I. (Hrsg.): *Quantification of Brain Function: Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET: Proceedings of Brain PET '93 AKITA: Quantification of Brain Function*, Akita, Japan, 29-31 May, 1993. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993.
50. Wienhard, K., Eriksson, L., Grootenok, S., Casey, M., Pietrzyk, U., Heiss, W.D.: Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 16, 804-813 (1992).
51. Wienhard, K., Wagner, R., Heiss, W.D.: *PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*. Springer-Verlag Berlin 1989.



Erläuterung zur Farbtafel

Auf der Farbtafel ist in Grautönen die T1-gewichtete Kernspintomographie (MR) einer der untersuchten Normalpersonen wiedergegeben. Lage und Auflösung der Schichten entspricht dem PET-Datensatz der gleichen Person, der für die Atlas-Anpassung herangezogen wurde. Den Schichten der Kernspintomographie wurde eine Darstellung der folgenden Regionen überlagert: Gyrus frontalis superior, Gyrus temporalis inferior, Gyrus praecentralis, Thalamus und Cuneus. Diese Regionen wurden dem angepaßten Atlas entnommen und in einer Blau-Rot-Skala wiedergegeben.

Diese Darstellung zeigt an beispielhaft ausgewählten Regionen die Anpassung des TALAIRACH-Atlas in Lage und Ausdehnung an einen PET-Datensatz und die Kontrolle der automatischen Anpassung am MR-Datensatz der gleichen Person. Dabei wird deutlich, daß einige Details speziell der Gyri bei der untersuchten Person nicht exakt wiedergegeben wurden – ein Problem aller Hirnatlanten mit stereotaktischer Anpassung. Die Paßgenauigkeit der Atlas-Regionen erwies sich als interindividuell unterschiedlich. Da jedoch stets der überwiegende Teil der Regionen im Zielvolumen der entsprechenden anatomischen Struktur zu liegen kommt, ergeben sich durch geeignete Mittelung der solcherart markierten PET-Voxel gültige Maße für den Stoffwechsel in der interessierenden Region. Näheres dazu findet sich in der Diskussion dieser Arbeit.

Lebenslauf

Zur Person

Name Marco Halber
Geboren am 18. Oktober 1966
Geburtsort Köln
Familienstand verheiratet
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulausbildung

8/72 Städt. Katholische Grundschule, Köln-Holweide
8/76 Städt. Humboldt-Gymnasium und Rheinische Musikschule
6/83 Städt. Dreikönigsgymnasium
5/85 Abitur, Durchschnittsnote 1,0

Zivildienst

8/85 20 Monate Zivildienst an der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln (Direktor: Professor Dr. med. V. Diehl)

Studium

4/87 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
3/89 Ärztliche Vorprüfung
3/90 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
7/91 „Basic Science“-Teil des „Foreign Medical Graduate Examination in the Medical Sciences (FMGEMS)“
3/92 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
4/92 Praktisches Jahr an den Medizinischen Einrichtungen der Universität zu Köln
7/92 „Clinical Science“-Teil des „FMGEMS“
6/93 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote „gut“
7/93 Arzt im Praktikum am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, Abteilung für allgemeine Neurologie, Köln (Direktor: Professor Dr. med. W.-D. Heiss)
1/95 Approbation als Arzt, seither am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, Köln und an der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln - Neurologie - (Direktor: Professor Dr. med. W.-D. Heiss)