

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Evaluation Voxel-basierter Methoden der statistischen Analyse des regionalen
cerebralen Glucosestoffwechsels bei Morbus Huntington Patienten: eine Positronen-
Emissions-Tomographie (PET)-Studie mit ^{18}F -Fluoro-Deoxy-Glucose (^{18}FDG)

Christoph Schmaderer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. Weindl, Ph. D.
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 27.11.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und Alexandra,
die mich immer unterstützten.

1	Einleitung und Problemstellung.....	3
1.1	Die Huntington Krankheit	3
1.1.1	Klinik	4
1.1.2	Molekulargenetik.....	5
1.1.3	Neuropathologie.....	6
1.1.4	Diagnostik.....	6
1.1.5	Therapie	7
1.2	¹⁸ F-DG-PET-Studien bei Morbus Huntington	8
1.3	Problemstellung (Motivation, Zielsetzung)	9
2	Material und Methoden.....	10
2.1	Patienten und Probanden	10
2.1.1	Patientenkollektiv	11
2.1.2	Probandenkollektiv (Normkollektiv).....	13
2.2	Methoden	13
2.2.1	Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie.....	13
2.2.2	Messung des regionalen Glucosemetabolismus mit ¹⁸ F-FDG.....	19
2.2.3	Datenanalyse	20
2.3	Versuchsablauf.....	23
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Gruppenvergleich HD-Patienten und Normkollektiv	28
3.1.1	Auswertung mit SPM 99.....	28
3.1.2	Auswertung mit Neurostat	50
3.1.3	3D-SSP-Vergleich HD-Patienten und Normkollektiv, statistische Auswertung auf ROI-Basis.....	52
3.2	Einzelanalyse	54
3.2.1	HD-Patient	55
3.2.2	Präsymptomatische Risikoperson	56
4	Diskussion.....	58
4.1	Vergleich der Ergebnisse voxel-basierter Methoden (SPM/Neurostat) mit früheren PET/SPECT, MRT-Studien	58
4.2	Globale oder cerebelläre Normalisierung.....	62

4.3	Quantitativ und nichtquantitative Messung des regionalen cerebralen Glucosestoffwechsels.....	63
4.4	Vergleich der Normalisierungsroutinen von SPM und Neurostat	64
4.5	Einsatz von SPM und Neurostat in der Einzelauswertung von Patienten	65
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis	67
7	Danksagung	78
8	Anhang.....	79
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	79
8.2	Legende zur Orientierung der funktionellen Bilder.....	80

1 Einleitung und Problemstellung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein funktionelles Bildgebungsverfahren, mit dem sich nicht-invasiv regionale Stoffwechselfvorgänge in vivo darstellen und quantifizieren lassen. Eine wichtige Tracer-Substanz zur Messung des regionalen cerebralen Glucosestoffwechsels bei Chorea Huntington-Patienten (Huntington Disease=HD) ist die ^{18}F -Fluoro-Deoxy-Glucose (^{18}FDG). Bei der HD findet man bei allen symptomatischen Patienten und etwa 30% der asymptomatischen Risikopersonen Veränderungen des Glucosemetabolismus, die im Striatum besonders ausgeprägt sind und strukturellen Veränderungen vorausgehen^{67,38,56}. Die ^{18}FDG -PET stellt somit ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Effektivität einer neuroprotektiven Therapie der HD dar. Besonders bedeutsam ist dies im Hinblick auf das wachsende Verständnis der Pathomechanismen der HD aus transgenen Tiermodellen und der daraus resultierenden experimentellen Therapieformen.

Trotz der anerkannten Bedeutung der ^{18}FDG -PET bei der Diagnostik der HD, existiert bislang noch keine einheitliche und objektive Methode der Auswertung dieser ^{18}FDG -PET Datensätze. Die weit verbreitete Methode der Region-of-Interest-Analyse (ROI) erfüllt die Kriterien der Objektivität nur bedingt, da die untersuchten Hirnareale subjektiv gewählt werden und große Teile des cerebralen Stoffwechsels von der Analyse ausgeschlossen werden. Betrachtet man die multifokale Verteilung der pathologischen Veränderungen ist dieses Vorgehen wissenschaftlich nicht akzeptabel. Ziel dieser Arbeit ist es, zwei voxel-basierte, nicht-interaktive und deshalb objektive Methoden der Bildanalyse für eine Gruppe von symptomatischen HD-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden zu etablieren. Nach stereotaktischer Normalisierung sollen die Gruppen Voxel für Voxel verglichen und signifikante Veränderungen im Glucosemetabolismus für das gesamte Gehirn ermittelt werden. Der Untersuchung liegt die Hypothese zu Grunde, dass die Veränderungen des Glucosestoffwechsels bei HD-Patienten wesentlich umfangreicher sind als in ROI-basierenden ^{18}FDG -PET-Studien bislang gezeigt werden konnte.

1.1 Die Huntington Krankheit

Morbus Huntington (Huntington disease=HD) ist eine seltene, rasch fortschreitende und bis heute unheilbare neurodegenerative Erkrankung, die autosomal dominant vererbt wird. Sie beginnt zumeist im mittleren Lebensalter und zeichnet sich klinisch durch Bewegungsstörungen, neuropsychologische Veränderungen und eine progrediente Demenz aus. Erstmals wurde diese Krankheit 1872 vom Amerikaner George Huntington umfassend beschrieben, der ganze Familien in East Hampton, Long Island, USA, untersuchte⁶⁴. Die Prävalenz liegt für die USA und Europa bei ca. 4-8/100000. Die höchste Inzidenz ist in den Regionen zu finden, in denen die betroffenen Familien in mehreren

Generationen am selben Wohnort blieben¹⁰⁷. Die Krankheit ist geschlechtsunspezifisch, das mittlere Manifestationsalter liegt bei 40 Jahren, mit einer breiten Spanne von 2 bis über 80 Jahren. Ein paternaler Erbgang und eine hohe Anzahl von CAG-Wiederholungen begünstigen einen früheren Krankheitsbeginn²⁴. Die Krankheit folgt einem nicht-mendelschen Erbgang: Die Anzahl der CAG-Repeats zwischen den Generationen ist nicht stabil, sondern nimmt eher zu, besonders bei Vererbung durch den Vater⁶⁸. So lässt sich erklären, dass das Manifestationsalter von Generation zu Generation sinkt. Beginnt die Krankheit bereits vor dem 20. Lebensjahr, wie es bei etwa 10% der Genträger der Fall ist, sind die führenden klinischen Symptome meist Bradykinesie, Rigor und Tremor. Diese Form wird als Westphal-Variante bezeichnet und in mehr als $\frac{3}{4}$ der juvenilen Erkrankungsfälle wird das Gen vom Vater übertragen¹⁰⁷. Ein späterer Krankheitsbeginn, nach dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt, geht mit einer deutlich milderen Verlaufsform einher².

1.1.1 Klinik

Obwohl das Auftreten von Chorea in der Regel als Indikator für den Krankheitsbeginn gewertet wird, zeigen sich Verhaltensauffälligkeiten oft schon ein Jahrzehnt früher. So sind Depressionen das früheste und häufigste Anzeichen für neuropsychologische Veränderungen²⁷. Daneben sind auch andere Persönlichkeitsveränderungen, wie Neigung zu Gefühlsausbrüchen, Unkonzentriertheit, Unordentlichkeit, Zappeligkeit, Pflichtvernachlässigung, Suizidalität, Alkoholismus und seltener auch Schizophrenie typische Merkmale für ein präklinisches Stadium der HD. In diesem frühen Krankheitsstadium können die Anforderungen im Beruf häufig nicht mehr ausreichend erbracht werden und auch das selbstständige Führen eines Haushaltes ist zum Teil nicht mehr möglich. Verstärkt treten psychosoziale Aspekte in den Vordergrund, wie Probleme im Familienleben, Suchtverhalten und zunehmende Verwahrlosung. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine progressive Demenz, die sich durch den Abbau aller intellektuellen Fähigkeiten zeigt. Dabei besteht häufig eine Störung von Merkfähigkeit, Gedächtnis, Auffassung, Orientierung, Denken, Affektivität und Antrieb¹⁰⁷.

Die typische Chorea ist durch unwillkürliche Bewegungen gekennzeichnet, die zufällig über verschiedene Körperregionen verteilt sind. Ist die Chorea am Anfang nur gering ausgeprägt und am deutlichsten an den Händen und im Gesicht, fällt es dem Patienten im Krankheitsverlauf zunehmend schwerer für nur wenige Sekunden ruhig zu bleiben. Der Muskeltonus ist in der Regel reduziert. Im Spätstadium können auch Anteile von Rigidität, Tremor und Bradykinesie bestehen, wie sie auch bei der Westphal-Variante beobachtet werden². Vom Ausbruch der Krankheit bis zum Tod dauert es etwa 10 bis 15 Jahre: Die Patienten gehen dann in einen vegetativen Zustand über und sterben in der Regel an der Schluckstörung, die zu Aspirationspneumonien und körperlicher Auszehrung führt¹⁰⁷.

1.1.2 Molekulargenetik

Die HD wird durch einen genetischen Defekt im ersten Exon des IT 15 Gens auf dem Chromosom 4 (4p16.3) verursacht, das für das Protein Huntingtin codiert^{1,86}. Es handelt sich dabei um die Verlängerung einer Sequenz von CAG- (CAG = Cytosin, Adenin, Guanin) Wiederholungen, die in eine n-terminale Kette von Glutamin-Aminosäuren übersetzt werden. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen in diesem Abschnitt beträgt bei Gesunden zwischen 6 und 34. Mehr als 40 Wiederholungen lösen die Krankheit aus¹⁷. Im Bereich von 35-39 CAG-Triplets liegt ein Grenzbereich, in dem ein Krankheitsausbruch nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann. Bei Vererbung durch die Mutter bleibt die Anzahl der Triplets im Mittel unverändert, bei Vererbung durch den Vater nimmt sie durchschnittlich um 4 Wiederholungen zu⁸⁴. Homozygote Genträger sind äußerst selten, aber im klinischen Verlauf stärker betroffen als Heterozygote⁹⁶.

Die Funktion des Huntingtin-Gens ist bis heute weitgehend unbekannt. Es ist ein rein zytoplasmatisches Protein mit einem relativen Molekulargewicht von 320 kDa und scheint die Funktion eines Transportproteins zu haben, das intrazelluläre Vesikel an das Zytoskelett bindet²¹. Es weist kaum Ähnlichkeiten mit anderen bekannten Proteinen des Menschen auf und wird relativ unselektiv in weiten Teilen des ZNS und in anderen Organen wie Pankreas, Leber und Muskel exprimiert. Die erhöhte Anzahl von CAG-Triplets führt zu einem verlängerten Huntingtin-Protein mit 40-150 Polyglutaminwiederholungen am n-terminalen Ende. Obwohl kein direkter Zusammenhang zwischen der Menge des verlängerten Huntingtins und neuronaler Schädigung festgestellt werden konnte, zeigten sich bei HD-Patienten und transgenen Mäusen intranukleäre Einschlusskörperchen aus Huntingtin und Ubiquitin in Striatum und Neokortex, nicht aber in Hirnstamm, Cerebellum, Thalamus und Rückenmark⁶³. Man erklärt sich die Entstehung von intranukleären Einschlusskörperchen folgendermaßen: Das verlängerte, Polyglutamin-enthaltende Huntingtin wird proteolytisch zu n-terminalen Huntingtin-Fragmenten abgebaut. Diese verbinden sich mit Ubiquitin und einem Proteosomen-Komplex und bilden unlösliche Aggregate in Zytoplasma und Zellkern¹⁷. Bislang ist unklar, ob die Bildung dieser intranukleären Einschlusskörperchen ursächlich für die zelluläre Schädigung ist. Bekannt ist, dass der Zelltod durch den Einsatz von Chaperonen, wie z. B. dem Hitze-Schock-Protein 70, das die Aggregatbildung hemmt, vermindert wird^{49,16}. Auch der Einsatz von Caspase-1 Inhibitoren zur Verhinderung der Apoptose konnte die Bildung intranukleärer Einschlusskörperchen und das Auftreten klinischer Symptome im Mausmodell signifikant vermindern. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass Apoptose-Signalwege eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der HD spielen⁷⁷. Eine Arbeit von Saudou et al. sah allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Komplex-Bildung im Kern und dem Zelltod⁸⁹. Vermutlich führt die Anwesenheit der Polyglutamine im Zellkern zur Störung von Transkription und Expression wichtiger Proteine des neuronalen Stoffwechsels. So scheint die Übererregbarkeit von N-methyl-D-aspartate (NMDA)- und Kainat-Glutamat-Rezeptoren in Anwesenheit von verändertem Huntingtin ein bedeutender Faktor in der Apoptose von Nervenzellen bei HD zu sein^{97,91}.

1.1.3 Neuropathologie

Typische neuropathologische Veränderungen bei der HD sind progrediente Neurodegeneration im Nucleus caudatus und Putamen. Hauptsächlich betroffen sind mittelgroße bedornete Neurone (medium size spiny neurons), die in ihren Dornen exzitatorische N-methyl-D-aspartate NMDA-Rezeptoren enthalten⁶⁸. Durch efferente glutamaterge Projektionen von nahezu allen Hirnarealen kommt es in Zusammenspiel mit dem veränderten Protein Huntingtin zum exzitotoxischen Tod der Nervenzellen im Striatum, wie es im transgenen Tiermodell und der Zellkultur bereits gezeigt wurde^{116,115}. So scheint die Wechselwirkung von Glutamat an NMDA- und alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionat (AMPA)-Rezeptoren den Zelltod zu beeinflussen⁵³.

Die strukturellen Veränderungen beginnen typischerweise am Schwanz des Nucleus caudatus, um dann nach anterior und gleichzeitig von mediodorsal nach lateroventral fortzuschreiten⁵². Weniger stark betroffen sind andere subkortikale Strukturen wie das Pallidum, die Substantia nigra, der Nucleus subthalamicus, der Thalamus, der Hippocampus und die Amygdala⁸⁷.

Daneben finden sich bei der HD Veränderungen des Kortex: So entdeckte man in post-mortem Studien Veränderungen am occipitalen, parietalen, temporalen und primär motorischen Kortex, dem Cingulum und dem prefrontalen Assoziationskortex^{34,61,18}. Da diese neuropathologischen Studien fast ausschließlich an Patienten mit stark fortgeschrittenem Krankheitsprozess durchgeführt wurden, lassen sich diese Ergebnisse nicht auf frühere Krankheitsstadien verallgemeinern⁷.

In vivo Analysen von hochauflösenden MR-Bildern mit Oberflächenrekonstruktionen^{88,87} oder voxel-basierter Morphometrie (VBM)⁹⁹ brachten daher wichtige neue Erkenntnisse. Rosas et al.⁸⁸ zeigten für frühe Krankheitsstadien eine Atrophie des Kortex im mittleren occipitalen und mittleren temporalen Bereich sowie des Gyrus angularis und supramarginalis. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien war zusätzlich der Lobus frontalis atrophiert. In allen Fällen war die linke Hemisphäre stärker betroffen. Thieben et al.⁹⁹ fanden mit der VBM an präsymptomatischen Risikopersonen signifikante Veränderungen im linken Striatum, der Inselregion beidseits, dem dorsalen Mittelhirn und dem intra-parietalen Sulcus beidseits. Außerdem war die periventrikuläre weiße Substanz in den gen-positiven Risikopersonen signifikant vermindert. Betrachtet man nur den Lobus frontalis in MR-Aufnahmen, sieht man keine signifikanten Veränderungen bei leicht betroffenen HD-Patienten. In mittleren Stadien der HD allerdings, nimmt das Gesamtvolumen des Lobus frontalis durch eine deutliche Verminderung der weißen Substanz ab⁷.

1.1.4 Diagnostik

Seit Entdeckung des IT 15 Gens, das für das Protein Huntingtin codiert, ist es möglich einen direkten genetischen Test zur Diagnostik der HD zu verwenden. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen in Exon 1 des Huntingtin-Gens kann mit einer einfachen PCR-Analyse aus venösem Blut hochsensitiv und hochspezifisch bestimmt werden^{103,43,62}.

Zur Verlaufsdagnostik wird eine Kombination aus struktureller und funktioneller Bildgebung sowie neurologischer und neuropsychologischer Untersuchungen verwendet. Durch diese Verlaufuntersuchungen kann ein Ansprechen der Therapie beurteilt oder die Indikation für den Therapiebeginn gestellt werden. In der strukturellen Bildgebung hat sich für die Auswertung von cranialen Computertomogrammen (cCT) die Berechnung des Bi-Caudatum-Indexes (BCI) bewährt, der als maximaler Abstand der Vorderhörner der Seitenventrikel im Verhältnis zum Abstand beider Caudatumtaillen definiert ist. Pathologisch ist dieser Wert ab einer Ratio von kleiner 1,8 und zeigt dabei die Atrophie der Nuclei caudati und anderer subkortikaler Strukturen an^{76,10}. Auch die Magnetresonanztomographie liefert mit ihrer höheren Auflösung wertvolle Informationen über Volumen und Struktur kortikaler und subkortikaler Regionen^{9,7,8}.

Mit der ¹⁸FDG-PET lässt sich in mehr als 50% der asymptomatischen Risikopersonen ein veränderter Metabolismus im Striatum zeigen⁴. In dieser Gruppe sind sowohl der Glucosemetabolismus (¹⁸FDG-PET, Vgl. 1.2) als auch das Bindungsverhalten der D1 und D2 Dopamin-Rezeptoren ([¹¹C]raclopride-PET und [(¹¹C]SCH 23390-PET)) erniedrigt^{5,4,81}. Auch in den verschiedenen klinischen Stadien der HD ist die PET und auch die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) ein wertvolles Bildgebungsverfahren, um den Krankheitsverlauf beurteilen zu können^{14,36}.

Betrachtet man die neurophysiologischen Untersuchungen, so sind somatosensibel-evozierte Potenziale bereits in frühen Krankheitsstadien in ihrer Latenz verzögert¹¹⁰. Im Elektrookulogramm kann eine Beeinträchtigung der Augenmotilität gemessen werden¹⁰⁷.

Neuropsychologische Tests zeigen sowohl bei asymptomatischen Risikopersonen als auch in bereits manifest Erkrankten deutliche Auffälligkeiten. So sind das planerische Denken und Problemlösungsverhalten, die Konzentrationsfähigkeit, das visuelle und verbale Gedächtnis und das verbale Lernen schon früh im Krankheitsprozess beeinträchtigt, meist noch vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome^{80,90,113}. Ebenso besteht häufig eine Störung der visuellen Objekt- und Raumwahrnehmung^{73,58}.

1.1.5 Therapie

Zur symptomatischen Therapie der HD kommen häufig Neuroleptika zum Einsatz^{20,83}. Obwohl diese Medikamentengruppe die Bewegungsstörungen signifikant verbessert, sollte sie erst eingesetzt werden, wenn die Chorea funktionelle Einschränkungen zur Folge hat, da bei der längerfristigen Gabe von Neuroleptika immer die Gefahr einer tardiven Dyskinesie besteht². Der Einsatz von Sulpirid empfiehlt sich bei Depressionen. Bei der Westphal-Variante mit Akinesie und Rigor wird L-Dopa und Benserazid oder L-Dopa in Kombination mit Carbidopa verwendet¹⁰⁷.

Neue Erkenntnisse aus der Molekulargenetik haben wesentlich zum Verständnis der HD und anderer Polyglutamin-Erkrankungen beigetragen und es besteht Hoffnung, diese auch in effektive Therapien umsetzen zu können: In vitro gelingt es bereits mit Antikörpern die Bildung von intranukleären Aggregaten zu hemmen⁴¹, die Mitochondrienfunk-

tion mit Radikalfängern wie Creatin und Coenzym-Q zu verbessern^{26,3,19} und - im Sinne der Glutamat-Exzitotoxizität-Hypothese - NMDA-Rezeptoren zu blockieren oder die Glutamat-Ausschüttung zu vermindern⁵³. Ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt ist die Regulation der Apoptose und hier insbesondere die Blockierung von Caspasen, den Effektorenzymen dieses Stoffwechselweges^{77,28}.

Neben der medikamentösen Therapie stellt die intrastriatale Transplantation von striatalen Neuroblasten aus menschlichen Föten einen neuen Ansatz dar, der bereits in Pilotstudien untersucht wird^{105,37}.

1.2 ¹⁸FDG-PET-Studien bei Morbus Huntington

Die erste ¹⁸FDG-PET Studie bei HD-Patienten und asymptomatischen Risikopersonen wurde 1982 veröffentlicht⁵⁵. Hier zeigte sich, dass Patienten mit HD einen ausgeprägten Hypometabolismus im Nucleus caudatus und Putamen aufwiesen. Außerdem sah man in einigen der Risikopersonen einen deutlichen Minderstoffwechsel im Nucleus caudatus, ohne strukturelle anatomische Veränderungen, gemessen als CT-Indizes⁵⁵. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Studien mit absoluter Quantifizierung des Glucosestoffwechsels bestätigt. Untersucht wurden Patienten im Frühstadium mit geringer oder fehlender Atrophie des Nucleus caudatus³⁹, Patienten ohne Medikation im Früh- und Zwischenstadium^{112,13} und Patienten mit mittlerer bis schwerer Erkrankung⁵⁷: Der Stoffwechsel des Nucleus caudatus korrelierte negativ sowohl mit der funktionellen Kapazität im Alltag nach der Skala von Shoulson und Fahn als auch mit Bradykinesie und Rigidity¹¹². Der Metabolismus des Putamen zeigte einen negativen Zusammenhang mit motorischen Funktionen, gemessen an Chorea und Störungen der Okulo- und Feinmotorik¹¹². Dystonie korrelierte positiv mit dem Hypermetabolismus des Thalamus¹¹². Ebenso bestand eine enge, negative Korrelation von psychometrischen Tests für Intelligenz, Gedächtnis und verbales Lernen mit dem Stoffwechsel des Nucleus caudatus¹³. Die jährliche Abnahme des Glucosestoffwechsels im Caudatum betrug 3,1%, die jährliche Zunahme des Bi-Caudatum-Indexes (BCI), ein Maß für die strukturelle Atrophie des Nucleus caudatus, 3,9%³³. Da zwischen diesen beiden Parametern kein statistischer Zusammenhang bestand, folgerten Grafton et al.³³, dass struktureller und funktioneller Abbau unabhängig voneinander fortschreiten.

Neben den Basalganglien sind im Krankheitsverlauf auch große Teile des Kortex betroffen. Kuhl et al.⁵⁵ fanden zwischen HD-Patienten (n = 13) und gesunden Probanden keinen signifikanten Unterschied im kortikalen Glucosestoffwechsel. Eine Untergruppe von 6 Patienten mit Krankheitsdauer von mehr als 6 Jahren unterschied sich jedoch im Verhältnis von anteriorem zu posteriorem Stoffwechsel signifikant vom Normkollektiv⁵⁵. Auch Young et al.¹¹² und Berent et al.¹³ sahen keinen kortikalen Hypometabolismus. Kuwert et al. konnten dagegen einen signifikanten Abfall des mittleren kortikalen Glucosestoffwechsels zeigen, der deutlich mit dem Grad an Demenz korrelierte⁵⁷. Die zuvor beschriebene Korrelation von caudatalem Stoffwechsel und Demenz, gemessen in psychometrischen Testverfahren, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden¹³. Vor-

wiegend betroffen war das Frontalhirn (inferiorer frontaler Kortex, intermediärer frontaler Kortex) und weniger deutlich der temporo-occipitale und fronto-parietale Kortex, wohingegen das Kleinhirn keine signifikanten Unterschiede zu den Normalpersonen zeigte und so eine Referenzregion darstellte, die zur Normalisierung der stark schwankenden absoluten Glucosewerte dienen konnte. Grad und Dauer der Chorea sowie Demenz korrelierten signifikant mit dem kortikalen und subkortikalen Glucosestoffwechsel, was als Indiz dafür gewertet wurde, dass die Demenz bei Huntington nicht allein subkortikalen Ursprungs ist⁵⁷. Martin et al.⁶⁵ fanden bei einer Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren einen signifikanten Hypometabolismus im frontalen und inferior-parietalen Kortex. Nach einer Krankheitsdauer von mehr als 5 Jahren war der Glucosestoffwechsel in allen kortikalen Regionen mit Ausnahme des Cerebellums und des temporalen Kortex vermindert. Im Gegensatz zu vorhergehenden Studien war in dieser Gruppe auch der Stoffwechsel des rechten Thalamus signifikant erniedrigt. Mayberg et al.⁶⁶ zeigten einen signifikant verminderten Stoffwechsel im Gyrus cinguli anterior, Caudatum und Putamen bei depressiven und nicht-depressiven HD-Patienten. Bei depressiven HD-Patienten war in dieser Studie zusätzlich der frontal-inferiore prefrontale Kortex betroffen.

Auch asymptomatische Risikopersonen zeigten typische Muster eines veränderten cerebralen Glucosemetabolismus: Mazziotta et al.⁶⁷, Hayden et al.³⁸ Grafton et al.^{32,33} und Kuwert et al.⁵⁶ wiesen nach, dass ein Teil der von ihnen untersuchten asymptomatischen Risikopersonen einen signifikant verminderten Stoffwechsel des Striatums und insbesondere des Nucleus caudatus aufwiesen. Young et al.¹¹¹ konnten dagegen keinen signifikanten Unterschied des caudalen Stoffwechsels in ihrer Untersuchungsgruppe von 29 Risikopersonen nachweisen, waren aber auch strikter im Ausschluss von Risikopersonen mit geringen Anzeichen motorischer Auffälligkeiten. Eine neuere Studie von Feigin et al.²⁵ fanden zusätzlich zu einem Hypometabolismus im Nucleus caudatus und Putamen, auch ein Stoffwechseldefizit im mediotemporalen Kortex und Hypermetabolismus im occipitalen Kortex.

1.3 Problemstellung (Motivation, Zielsetzung)

Die zahlreichen neuen experimentellen Therapieformen der HD fordern objektive Kriterien, an denen ihr Erfolg gemessen werden kann. Die Methode der hochauflösenden ¹⁸FDG-PET ermöglicht es, den Stoffwechsel der Basalganglien und des Kortex quantitativ darzustellen. Damit kann sie sowohl den Erfolg einer medikamentösen, neuroprotektiven Therapie als auch das Überleben von fötalen striatalen Stammzellen sensitiv messen. Die relative Objektivität der PET-Untersuchung ist dabei ein wesentlicher Vorteil gegenüber klinischen Parametern, die stark vom Untersucher abhängig sind. Ein Teil der Objektivität von PET-Untersuchungen geht durch die Verwendung von Region-of-Interest-Methoden - wie sie in zahlreichen PET-Studien genutzt werden - verloren: Denn selbst dem erfahrenen Untersucher, ist es nahezu unmöglich, jede kortikale und subkortikale Struktur in ihrer dreidimensionalen

Ausdehnung in allen Schnitten anatomisch korrekt einzuzeichnen. Unsere Anforderungen an die Analyse-Methoden für ^{18}F FDG-PET-Bilder waren:

- 1) Weitgehend automatisierte Routinen für objektive und reproduzierbare Ergebnisse innerhalb der eigenen Abteilung und zwischen den PET-Zentren.
- 2) Nicht-interaktive voxel-basierte Analyse des gesamten Cerebrums einer Einzelperson oder Gruppe im Vergleich mit einem Normkollektiv von gesunden Probanden.
- 3) Bildbearbeitung und statistische Auswertung im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux⁹⁸, um eine einfache Zuordnung der Aktivitätsverteilung zu anatomischen Strukturen zu gewährleisten.
- 4) Realistischer Zeitaufwand für die Analyse, um auch einen Einsatz in der klinischen Routine zu ermöglichen.
- 5) Unabhängigkeit von quantitativem Bildmaterial, um die Notwendigkeit von arteriellen Blutabnahmen zu vermeiden, die in der klinischen Routine kaum zu realisieren sind und eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellen.

Diese Forderungen erfüllten das für Hirn-Aktivierungsstudien weit verbreitete Programm SPM 99 (Statistical Parametric Mapping, The Wellcome Department of Neurology, London, UK) und Neurostat (Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI), ein für die Alzheimer-Demenz-Diagnostik entwickeltes Tool, das stereotaktische Hirnoberflächenprojektionen (3D-SSP, 3D-Statistical Surface Projections) erzeugt. Weder Neurostat noch SPM 99 wurden unseres Wissens bereits zur Auswertung von FDG-PET-Bildern eines HD-Kollektivs oder einzelner HD-Patienten verwendet. Wir untersuchten zunächst, ob die Ergebnisse unserer voxel-basierten Analysen mit denen aus früheren, meist ROI-basierenden PET-Studien vergleichbar waren. Zusätzlich verglichen wir die Programme SPM 99 und Neurostat - sowohl im Hinblick auf die Güte der stereotaktischen Normalisierung als auch auf Größe und Signifikanz der Areale mit pathologisch verändertem Glucosestoffwechsel.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

Wir untersuchten 33 Huntington-Gen Träger mit bereits manifester Erkrankung in unterschiedlichen Krankheitsstadien, eine asymptotische Risikoperson und 33 Normalpersonen zur Bildung eines Normkollektivs. Alle Studienteilnehmer stimmten nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung über die Strahlenbelastung und die weiteren Risiken der Untersuchung einer ^{18}F FDG-PET-Untersuchung des Hirnstoffwechsels zu.

2.1.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten (n=33, Alter 51,63 Jahre, SD \pm 13,99; davon weiblich n=18, Alter 51,39 Jahre, SD \pm 15,10; männlich n=15, Alter 51,87 Jahre, SD \pm 13,11) wiesen eine positive Familienanamnese auf und zeigten in der direkten molekulargenetischen Testung¹ eine CAG-Repeat-Länge zwischen 38 und 50 Triplets (Mittelwert 43,88, SD \pm 2,79). Die Risikoperson war 43 Jahre alt (männlich, gen-positiv, 43 CAG-Wiederholungen) und zum Zeitpunkt der ¹⁸FDG-PET klinisch unauffällig. Eine HD-Patientin konnte aufgrund eines Meningeoms nicht in die Patienten-Gruppe eingeschlossen werden.

Im Rahmen der Verlaufsuntersuchung zur Neuroprotektion des Glutamatrezeptorantagonisten Akatinol/Memantine wurde in engem zeitlichem Abstand zum ¹⁸FDG-PET bei allen HD-Patienten eine laborchemische, neurologische und neuropsychologische Untersuchung durchgeführt.

Die Ausprägung der Chorea wurde mit Hilfe der Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen gemessen (SKAUB), die von 0 „keine Bewegungsstörungen“, bis 28 „sehr schwere Bewegungsstörungen“ reicht. Dabei waren Dyskinesien in der Untersuchungsgruppe nicht vorhanden bis sehr schwer ausgeprägt (MW 9,52, SD \pm 6,05).

Bewegungsstörungen beurteilten wir nach der Motorskala der „Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS)“, die neben motorischer Unbeständigkeit, auch Parkinsonismus und Bradykinesie miterfasst (Ausprägungen von 0 „keine Bewegungsstörungen“ bis 49 „sehr schwere Bewegungsstörungen, MW 21,95, SD \pm 16,48).

Den Gesamteindruck des Patienten erhob der Untersucher mit der Skala „Clinical Global Impression (CGI)“, die Ausprägungen von Wert 1 „Der Patient ist überhaupt nicht krank“ bis 7 „Der Patient gehört zu den extrem schwer Kranken“ annimmt (MW 3,64, SD \pm 1,03).

Die Alltagstauglichkeit des Kranken wurde mit dem Test „Globale Beeinträchtigung der Autonomie in praktischen Lebensbereichen“ (ADL=Activity Disease Living) gemessen, der von 0 „keine Einschränkung“ bis 51 „maximale Versorgung notwendig“ reicht (MW 10,56, SD \pm 7,35).

Die Ausprägung der Demenz stufte ein erfahrener Neurologe unter Zuhilfenahme mehrerer neuropsychologischer Testverfahren (MWT-B, SKT, KAI, Trail making test) zwischen 1 „keine Demenz“ und 5 „sehr schwere Demenz“ ein (MW 2,12, SD \pm 0,83).

Zum Ausschluss struktureller Veränderungen erfolgte zusätzlich eine craniale Computer-Tomographie (cCT) und in den meisten Fällen zusätzlich eine craniale Magnetresonanztomographie (cMRT).

Tab. 1 Zusammenfassung der demographischen und psychometrischen Daten der HD-Patienten
(n. u.=nicht untersucht)

Pat. Nr.	Cerebellum		ALTER	CAG	HDRS	SKAUB	ADL	CGI	BCI	Demenz
	komplett	Sex								
01	+	m	53	42	48	27,0	16,0	5,00	1,85	2,0
02	+	w	44	43	7	4,5	0	2,00	1,60	0,5
03	+	w	46	45	9	12,0	5,0	2,50	2,00	1,0
04	+	w	36	48	17	8,0	1,5	3,00	1,50	2,0
05	+	w	36	38	28	13,5	8,0	4,00	2,00	1,0
06	+	w	41	43	16	5,0	1,0	3,00	2,30	0,5
07	+	m	51	43	32	20,0	12,0	4,00	1,68	2,0
08	+	w	48	43	25	9,5	11,0	4,00	1,30	3,0
09	+	w	41	47	23,	13,0	15,0	3,00	1,50	3,0
10	+	w	76	n. u.	35	12,5	19,0	4,00	1,70	3,0
11	+	m	59	44	42	17,0	30,0	5,00	1,40	3,0
12	+	w	62	42	n. u.	n. u.	n. u.	5,50	1,40	3,5
13	+	w	37	46	5	1,5	3,0	4,00	1,80	1,5
14	+	m	34	41	3	1,0	7,0	2,00	2,50	1,5
15	+	w	35	43	2	1,0	4,0	2,00	2,10	1,0
16	+	m	56	46	1	12,0	3,0	3,00	1,70	1,5
17	+	w	41	47	7	6,0	14,0	4,00	1,60	2,0
18	-	m	45	47	0	10,0	4,0	3,00	1,40	2,5
19	-	m	39	46	3	1,0	11,5	2,00	1,70	3,0
20	-	m	68	42	25	14,0	18,0	4,00	1,90	2,5
21	-	m	64	42	18	4,0	8,0	3,00	1,80	2,0
22	-	w	50	42	58	15,0	20,0	5,00	1,60	1,5
23	-	m	51	43	17	8,0	18,0	3,00	1,70	2,0
24	-	w	53	46	27	15,0	17,0	5,00	1,60	2,5
25	-	w	59	42	28	10,0	19,0	3,00	1,70	2,0
26	-	w	82	40	16	4,0	15,0	3,00	1,60	3,0
27	-	w	77	46	16	5,0	5,0	3,00	1,80	2,0
28	-	m	35	50	16	5,0	2,0	3,00	1,60	2,0
29	-	m	83	40	51	13,0	14,0	5,00	1,50	3,0
30	-	w	62	43	13	2,0	17,0	4,00	1,80	1,0
31	-	m	43	47	48	12,0	2,0	5,00	1,90	3,0
32	-	m	53	47	15	10,0	4,0	4,00	1,60	3,0
33	-	m	44	40	51	13,0	14,0	5,00	1,50	3,0
		MW	51,64	43,88	21,95	9,52	10,56	3,64	1,72	2,12
		SD (±)	13,99	2,79	16,48	6,05	7,35	1,03	0,26	0,83

2.1.2 Probandenkollektiv (Normkollektiv)

Um den cerebralen Glucosestoffwechsel der HD-Patienten mit dem einer gesunden Population zu vergleichen, führten wir bei 14 Frauen (Alter 56,5 Jahre, SD \pm 9,6) und 19 Männern (Alter 50,5 Jahre, SD \pm 19,7) eine ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung unter denselben Bedingungen wie in der Patientengruppe durch. Lediglich Probanden, die in Anamnese und neurologischer Untersuchung keinen Anhalt für Demenz, arterielle Hypertonie, cerebrovaskuläre Veränderungen oder eine andere schwerwiegende Erkrankung gaben, wurden in das Normkollektiv eingeschlossen. Aufgrund einer Subarachnoidalzyste, die erst in der Computertomographie festgestellt worden war, musste eine Probandin aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden. Eine akute oder chronische Medikation nahm keine der Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der Untersuchung ein.

2.2 Methoden

2.2.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

Die PET ist ein Verfahren zur Darstellung von physiologischen Stoffwechselfvorgängen in vivo. Dabei werden natürliche Stoffwechselfsubstrate mit Positronenstrahlern markiert und der Positronenzerfall im Tomographen registriert. Zur Bildrekonstruktion werden anschließend etablierte Verfahren aus der Computertomographie verwendet. Mit Hilfe verschiedener mathematischer Modelle ist es in einem weiteren Schritt möglich, der regionalen Radioaktivitätsverteilung des Tracers quantitative Werte zuzuteilen. Die Grundlagen der Methode werden nachfolgend dargestellt.

2.2.1.1 Physikalische Grundlagen

Das Zyklotron und die Produktion von 2- ^{18}F -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (^{18}F -FDG)

Die am häufigsten verwendeten Radionuklide sind ^{11}C (Halbwertszeit (HWZ) 20,38 min), ^{13}N (HWZ 9,97 min), ^{15}O (HWZ 2,04 min), ^{18}F (109,71 min). Wegen der längeren HWZ von ^{18}F und der einfacheren Produktion von ^{18}F -FDG im Gegensatz zu Radiocarbon-Glucose wird dieses Radiopharmakon bevorzugt zur Darstellung des Glucosemetabolismus in vivo genutzt. Ein Einsatz von ^{18}F -FDG ist somit auch in Einrichtungen möglich, die kein eigenes Zyklotron besitzen, da ein klinischer Gebrauch bis zu einer Halbwertszeit sinnvoll ist⁷⁵.

Zur Herstellung des in dieser Studie applizierten Tracers ^{18}F -FDG wurde ein Zyklotron mit 11 MeV Beschleunigungsenergie verwendet, das in der Lage ist, geladene Teilchen (Protonen, Deuteronen, Alpha-Partikel) auf hohe Energien zu beschleunigen. In der Mitte des Zyklotrons befindet sich eine Ionenquelle, in der geladene Teilchen erzeugt werden. Dieser Teilchenstrahl wird durch ein Hochfrequenzspannungsfeld im Hochvakuum auf einer Spiralbahn beschleunigt und nach Erreichen der maximalen Energie und des maximalen Radius auf der Spiralbahn auf ein Target gelenkt, um dort eine Kernreaktion zu erzeugen. Das Ziel ist mit dem für die jeweilige Kernreaktion benötigten Targetgas gefüllt. Über eine Rohrleitung werden die radioaktiven Atomkerne dann in au-

tomatische Syntheseeinheiten ins Labor transportiert¹⁰⁸. Das in dieser Arbeit verwendete Zyklotron (RDS 112, CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) erzeugt bei einer Stromstärke von 20 μA nach einer Stunde Protonenbestrahlung 18-20 GBq (500 mCi) ^{18}F .

Die Herstellung von ^{18}F in der nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München erfolgt durch eine Modifikation der Prozedur nach Hamacher³⁵. Die Kernreaktion lautet $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ unter Verwendung eines mit Oxygen-18 angereicherten Wasser-Targets. Als Vorläufer wird eine tetra-acetylierte D-Mannose, die durch nukleophile Substitution mit ^{18}F markiert wird, und als Katalysator ein Aminopolyether-Kalium Komplex verwendet. Dieser Fluoridierungsprozess funktioniert ohne Trägermolekül. Durch Abspaltung einer Acetyl-Schutzgruppe, Entfernung des Lösungsmittels und Hydrolyse des Rückstandes mit Salzsäure kann eine hohe Ausbeute an ^{18}F -FDG erzielt werden⁷⁵. Nach 1,5-stündiger Synthese mit Qualitätskontrolle können so bei einer durchschnittlichen Ausbeute von 40% etwa 7,5 Gbq (ca. 200 mCi) ^{18}F FDG gewonnen werden.

Positronenzerfall

Positronen sind die Antiteilchen der Elektronen: Sie weisen die gleichen physikalischen Eigenschaften auf, sind jedoch positiv geladen und entstehen beim Zerfall von Nukliden, die im Vergleich zu Neutronen eine hohe Anzahl von Positronen im Kern besitzen. Die instabilen Radionuklide werden im Zyklotron erzeugt und wandeln sich unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos in ein stabiles Nuklid um (radioaktiver Beta-Zerfall), wobei die Zahl der Nukleonen im Kern gleich bleibt, sich die Ordnungszahl aber um eine Einheit verringert. So entsteht beim Zerfall von ^{18}F das stabile Sauerstoffisotop ^{18}O :



In der Nuklearmedizin werden außerdem häufig ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F verwendet (Tab. 2). In Abhängigkeit vom verwendeten Radionuklid werden Positronen und Neutrinos mit geringer Energie emittiert. Diese Energie verlieren die Positronen durch Wechselwirkungen mit den umgebenden Atomen im Gewebe des Patienten sehr rasch und kollidieren schließlich mit einem freien Elektron, während Neutrinos ohne Wechselwirkung mit der umgebenden Materie entweichen. Kommt das Positron zur Ruhe, fängt es sich ein Elektron ein und es entsteht für einen geringen Bruchteil einer Sekunde ein Positronium. Die Lebensdauer dieses Materie-Antimaterie-Atoms ist sehr kurz und e^+ und e^- annihilieren unter Emission zweier γ -Quanten.

Tab. 2 Charakteristika häufig verwendeter Radionuklide

Instabiles Radionuklid	Halbwertszeit (min)	Produkt	Maximale Energie (MeV)	Mittlere lineare Reichweite (mm)
^{11}C	20,4	^{11}B	0,96	0,3
^{13}N	9,9	^{13}C	1,19	1,4
^{15}O	2,1	^{15}N	1,72	1,5
^{18}F	110	^{18}O	0,64	0,2

Durch diese Massenumwandlung, die sich durch die Einsteinsche Beziehung $E=mc^2$ beschreiben lässt, entstehen zwei Quanten mit je 511 keV. Zwei Eigenschaften des Positronenzerfalls begrenzen das physikalische Auflösungsvermögen⁷⁸: Der Ort des Positronenzerfalls stimmt nicht mit dem Ort der Annihilation überein (mittlere Reichweite siehe Tab. 2). Dieser Ortungsfehler beträgt ca. 1-2 mm im wasseräquivalenten Weichteilgewebe. Außerdem ist die kinetische Energie des Elektron/Positron-Systems so hoch, dass sich bei der Emission die Gammaquanten nicht in exakt entgegengesetzter Richtung bewegen: es treten Winkelschwankungen von $0,5^\circ$ um den Mittelwert von 180° auf. Dies bedingt einen weiteren Ortungsfehler von 1-2 mm.

Die physikalische Grenze der Ortsauflösung kann daher je nach Nuklid etwa 3 mm betragen.

Messtechnik

Um die bei der Auslöschung des Positroniums entstandenen Photonen nachzuweisen, werden Zweifach-Koinzidenzdetektoren oder Paardetektoren verwendet. Diese in Koinzidenz geschalteten Gamma-Detektoren registrieren Zerfallsereignisse, die auf einer Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren passieren (Koinzidenzlinie). Zwei gegenüberliegende Detektoren sind dabei über einen elektronischen Schaltkreis verbunden und Ereignisse werden nur dann wahrgenommen, wenn sie nahezu gleichzeitig auf beiden Detektoren registriert werden (Zeitunterschied < 12 ns) (Abb.). Man spricht deshalb von elektronischer Kollimierung, im Gegensatz zur mechanischen Kollimierung mit Bleiblenen wie sie z.B. bei der SPE(C)T verwendet wird, was die PET deutlich empfindlicher macht⁷⁵.

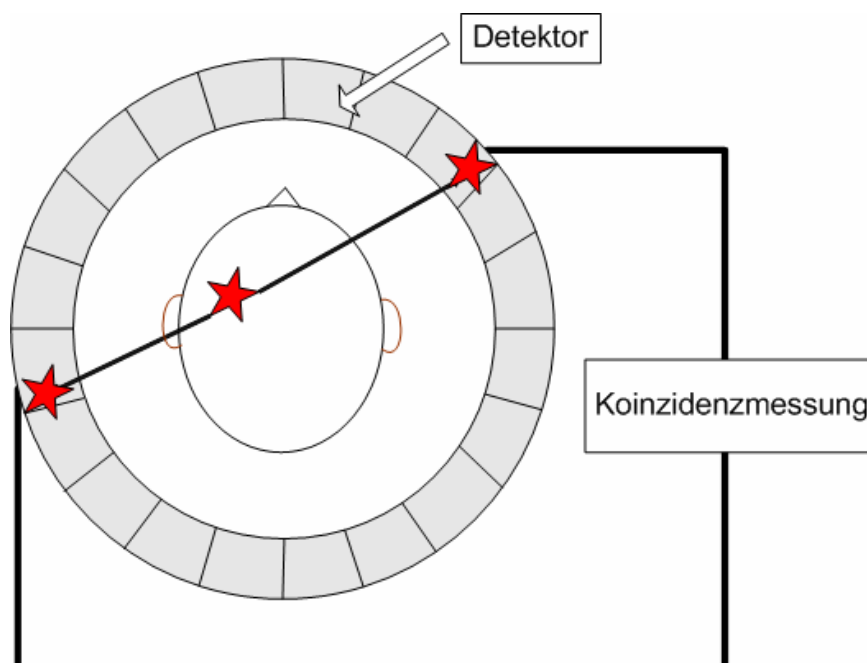


Abb. 1 Zwei Gamma-Detektoren, die über einen elektronischen Schaltkreis verbunden sind, registrieren ein koinzidentes Signal wenn es weniger als 12 ns verzögert auftritt.

In den heutigen Ring-Positronen-Emissions-Tomographen werden die als Detektoren verwendeten Szintillisationskristalle, in den meisten Fällen Wismutgermanat Kristalle, in einer Ebene ringförmig angeordnet. Mehrere Ringe von Detektoren werden zusammengefasst, um auch größere Objekte erfassen zu können (axiales Sichtfeld aktueller kommerzieller Scanner 15-16 cm). Die einzelnen Kristalle werden in Blöcken gebündelt, wodurch das durch Energiedeposition der Gammaquanten entstandene Szintillisationslicht auf 4 Photomultiplier verteilt wird. Dies ermöglicht neben einer hohen Auflösung und Empfindlichkeit, auch ein kostengünstiges Design⁷⁵. Die Photonen übertragen durch Photoeffekt oder Comptoneffekt ihre Energie auf Elektronen. Bei der Abbremsung werden Lichtblitze im Kristall ausgelöst, die von einem Photomultiplier zu einem elektrischen Impuls verstärkt werden¹⁰⁸.

Korrekturen

Die gesamte Koinzidenzzählrate eines Detektorsystems setzt sich zusammen aus echten Koinzidenzereignissen, zufälligen Koinzidenzen und Streukoinzidenzen. Eine Minderung der Ausbeute entsteht durch Abschwächung der Photonen durch Compton-Streuung und Totzeit-Verluste¹⁰⁸.

Zufällige Koinzidenzen: Treffen zwei Photonen von unabhängigen Positronenzerfallseignissen innerhalb der Koinzidenzauflösezeit auf zwei gegenüberliegende Detektoren, handelt es sich um zufällige Koinzidenz. Die Häufigkeit dieser Zufallsereignisse kann experimentell ermittelt werden und wird von der Gesamtzahl der Koinzidenzereignisse abgezogen. Man misst dabei die Anzahl der zufälligen Koinzidenzen für jede Koinzidenzlinie in einem zweiten, zeitlich versetzten Koinzidenzfenster und korrigiert sie sofort⁷⁵.

Streukoinzidenzen: Werden Photonen auf ihrem Weg im Gewebe durch den Comptoneffekt gestreut und als koinzidentes Ereignis von den Detektoren wahrgenommen, handelt es sich um Streukoinzidenzen. Eine Miterfassung nur dieser Ereignisse, wie es bei den zufälligen Koinzidenzen geschieht, ist nicht möglich.

Totzeitverlust: Es handelt sich hierbei um die Abweichung der tatsächlich gemessenen Zählrate von der Aktivität im Phantom. Zu den Totzeitverlusten tragen sowohl die Totzeit des Detektors und des Systems als auch die Mehrfachkoinzidenzrate bei. Deshalb enthalten die meisten Rekonstruktionsprogramme eine Routine zur Totzeit-Korrektur¹⁰⁸, die darauf basiert, dass das Zählratenmaximum bei den zufälligen Koinzidenzen erst später als bei den echten Koinzidenzen erreicht wird⁷⁵.

Schwächungskorrektur: Für die quantitative Bestimmung der lokalen Radioaktivitätskonzentration ist es entscheidend, die Reduktion des Gammaflusses im Patienten zu kennen. Bei der PET ist es im Gegensatz zur SPE(C)T einfach diese Abschwächung zu korrigieren, da der Korrekturfaktor wegen der 180° Richtungskorrelation der Photonen genau bestimmt werden kann. Die Abschwächung ist unabhängig vom Ort des Positronenzerfalls, sie hängt nur von der Gesamtlänge des schwächenden Mediums zwischen den Detektoren ab. Deshalb kann mit Hilfe einer externen Quelle die Gesamtabsorption

entlang dieser Strecke bestimmt werden. Mit einer der Untersuchung vorgeschalteten Transmissionsmessung lässt sich ein Korrekturfaktor bestimmen, der bei der Rekonstruktion des Bildes die Schwächung berücksichtigt. In dieser Studie wurden hierzu drei rotierende, axial ausgerichtete Stabquellen aus $^{68}\text{-Germanium}$ verwendet, die zwischen Patient und Detektoren angebracht wurden. Abhängig vom Alter der Stabquellen dauerte die Transmissionsmessung etwa 10 Minuten.

Durch die Summe der beschriebenen Korrekturen wird eine quantitative Messung regionaler Stoffwechselaktivität *in vivo* möglich.

2.2.1.2 Kompartimentmodelle zur Bestimmung des regionalen Glucosestoffwechsels

Mit der PET ist es möglich, die Verteilung radioaktiv-markierter Moleküle, in dieser Studie ^{18}FDG , von außen zu messen und als Bild mit den klassischen Methoden der Computertomographie zu rekonstruieren. Um die biochemischen Stoffwechselfvorgänge aber quantitativ als Glucosestoffwechselrate in der Einheit $\mu\text{mol}/100\text{g Hirngewebe}/\text{min}$, messen zu können, benötigt man ein mathematisches Modell der Tracerverteilung in Gewebe und Gefäßsystem. Louis Sokoloff entwickelte deshalb 1977 das Deoxy-Glucose-Modell, das in der Lage war mit quantitativer Autoradiographie und ^{14}C -Deoxy-Glucose den Glucose-Verbrauch im ZNS unbetäubter Ratten zu messen⁹⁵. Dieses Modell lässt sich auch auf ^{18}FDG und andere Tracer übertragen und wurde wenig später auch für die Anwendung am Menschen etabliert⁸⁵.

Im Hirngewebe werden sowohl Glucose als auch ^{18}FDG vom Enzym Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat und Deoxyglucose-6-Phosphat phosphoryliert, wobei beide Substrate sowohl an der Bluthirnschranke als auch am Enzym kompetitiv wirken. Im Gegensatz zu Glucose wird ^{18}FDG in der Glykolyse nicht mehr weiter zu Fruktose abgebaut und ist in der Zelle gefangen. Verluste in der Zelle entstehen nur durch die langsame Hydrolyse von FDG-Phosphat zurück zu freier ^{18}FDG . Dadurch wird die Kinetik des untersuchten Prozesses wesentlich vereinfacht und lässt sich durch ein Drei-Kompartiment-Modell beschreiben: ^{18}FDG im Blutplasma bildet das erste, ^{18}FDG in der Zelle und im Interstitium das zweite und gefangenes $^{18}\text{FDG-6-P}$ in der Zelle das dritte Kompartiment⁹⁵.

Nach intravenöser Injektion wird ^{18}FDG mit dem arteriellen Blut zum Hirn transportiert und über die Kapillarmembran zum Teil ins Gewebe extrahiert. Dieser Schritt stellt den zeitlich limitierenden Faktor dar, da er wesentlich langsamer als die Aufnahme in die Zelle erfolgt und nahezu unabhängig von der Durchblutung ist¹⁰⁸. Umgekehrt gelangt Tracer aus dem Gewebe zurück in die Kapillare und wird zusammen mit dem nicht aufgenommenen Anteil im venösen Blut abtransportiert (Gleichgewichtskonstante k_2). Zur weiteren Vereinfachung des Modells wird weiter angenommen, dass interstitiäres Kompartiment und zelluläres Kompartiment im Gleichgewicht stehen und ein gemeinsames Kompartiment bilden. Die Umwandlung von ^{18}FDG durch die zytoplasmatische Hexokinase zu $^{18}\text{FDG-6-Phosphat}$ wird durch die Gleichgewichtskonstante k_3 beschrieben. Die langsame Hydrolyse von $^{18}\text{FDG-6-Phosphat}$ zurück zu FDG, die erst ab ca. 120

Minuten Messdauer⁵⁹ einen entscheidenden Einfluss auf das Modell hat, wird in der Gleichgewichtskonstante k_4 berücksichtigt. Das entstandene ^{18}FDG -Phosphat stellt das dritte Kompartiment dar (Stoffwechsel-Kompartiment) und dient weder für die Glykogensynthese, noch für den Pentosephosphatzyklus als Substrat. Auf Grund der negativen Ladung kann das ^{18}FDG -6-Phosphat die Zelle aber auch nicht mehr verlassen und reichert sich im Zytoplasma der Zelle an.

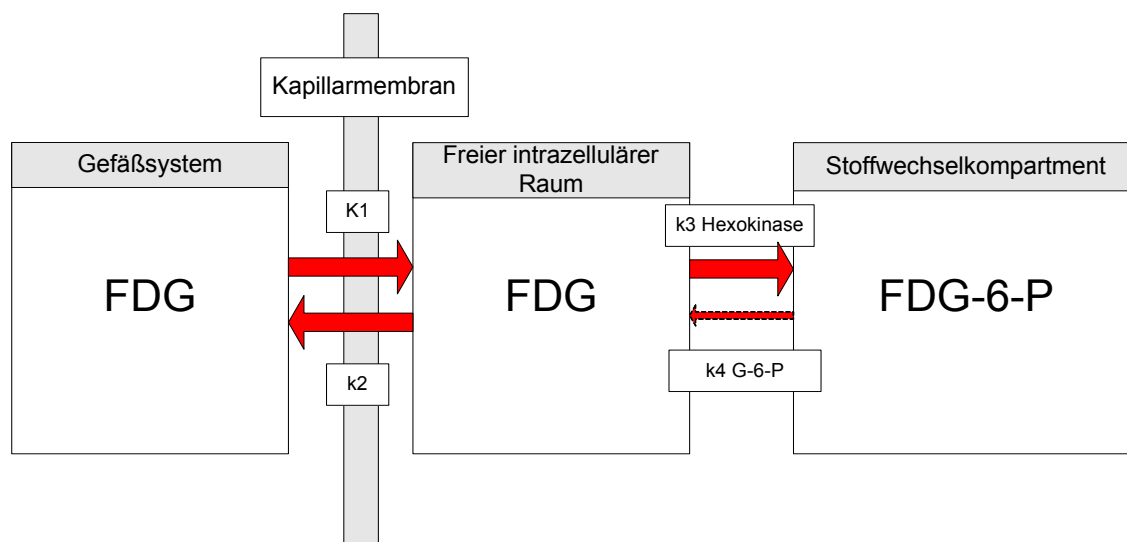


Abb. 2 Drei-Kompartiment-Modell zur Berechnung des Glucose-Stoffwechsels mit der ^{18}FDG -Methode (nach Sokoloff et al. 1977, Wienhard 1989)

Aus diesen kinetischen Konstanten (K_1 - k_3), der Plasmakonzentration von ^{18}FDG -Glucose (C_p) und einer weiteren Konstanten LC (Lumped Constant), die experimentell ermittelt wurde und den Unterschied im Metabolismus von Glucose und Deoxyglucose korrigiert, lassen sich absolute Werte für die regionalen Stoffwechselraten von Glucose ($r\text{CMRglc}$) zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung (T) berechnen⁴⁴:

$$r\text{CMRglc}(T) = \frac{C_p * (K_1 * k_3)}{LC * (k_2 + k_3)}$$

Um das erforderliche Integral des Zeit-Aktivitätsverlaufs von ^{18}FDG im Plasma zu erhalten sind etwa 30 arterielle Blutabnahmen notwendig. In den ersten 15 Minuten müssen Entnahmen in sehr kurzen Abständen vorgenommen werden, um die starke Schwankung der Plasma-Aktivität in diesem Zeitraum zu erfassen. Im Intervall von 15 bis 110 Minuten nach Tracerinjektion werden die Abstände zwischen den Abnahmen zunehmend größer. Vor Untersuchungsbeginn wird außerdem der Nüchternblutzucker gemessen. Neben der arteriellen Abnahme aus der Arteria radialis können auch arterialiserte venöse Blutproben durch die Erwärmung einer Hand verwendet werden, wie es für einen Teil der ^{18}FDG -PET-Bilder in dieser Arbeit der Fall war¹⁰⁸. Im Zeitraum zwischen 30 und 120 Minuten ist es nicht notwendig die Konstante k_4 , die die Rückreaktion von ^{18}FDG -Phosphat zu ^{18}FDG berücksichtigt, in das Modell aufzunehmen, da die Glucosewerte in dieser Zeitspanne relativ stabil sind⁵⁹. Für die Konstanten K_1 - k_3 und

die LC können ab 30 Minuten nach Injektion des Tracers Standardwerte verwendet werden, die experimentell in einem Durchschnittskollektiv ermittelt wurden.

2.2.2 Messung des regionalen Glucosemetabolismus mit ^{18}F -FDG

Für die vorliegende Arbeit wurde der regionale cerebrale Glucosestoffwechsel (regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose consumption= rCMRGlc) bei allen Patienten und Probanden mit der ^{18}F -FDG-PET gemessen. Der ruhige Untersuchungsraum war nicht verdunkelt und Augen und Ohren der Versuchspersonen nicht bedeckt. Auf eine Abdunkelung musste verzichtet werden, da die Abnahme der Blutproben zur Bestimmung der Eingangsfunktion sonst nur erschwert möglich gewesen wäre. Um die Vergleichbarkeit der Aufnahmen zu gewährleisten, wurde die Beleuchtung auch nach Aufgabe der absoluten Quantifizierung beibehalten.

2.2.2.1 Erhebung der Bilddaten

Die PET-Untersuchungen wurden an drei verschiedenen Scannern durchgeführt. Die Gruppe der HD-Patienten wurde mit den Scannern ECAT 951R/31 (n=16) und ECAT Exact (n=17) aufgenommen, das Normkollektiv mit dem Gerät Ecat HR+ (n=33). Die technischen Daten der jeweiligen Scanner sind der Tab. 3 zu entnehmen.

Tab. 3 Technische Daten der in der Arbeit verwendeten PET-Scanner

PET-Scanner	951 ECAT / 31 (seit ca. 1993)	ECAT Exact (seit ca. 1995)	ECAT HR+ (seit ca. 2000)
Axiales Sichtfeld	10,8 cm	16,2 cm	15,5 cm
Transversales Sichtfeld	ca. 50,0 cm	ca. 50,0 cm	ca. 50,0 cm
Axiale Auflösung	5,0 mm	5,0 mm	4,1 mm
Transversale Auflösung	6,0 mm	6,0 mm	4,4 mm
Anzahl Ringe/Detektorebenen	16	24	32
Aufnahme Modus 2D/3D	2D	2D	2D
Schichtabstand, Totraum zwischen den Schichten	3,375 mm	3,375 mm	2,200 mm
Transmissionsmessung	Ja	Ja	Ja
Bildformat	ECAT 6.4/6.5	ECAT 6.4/6.5	ECAT 7
Bilddaten nach Rekonstruktion			
Schichten	31	47	63
Schichtabstand	3,375 mm	3,375 mm	2,200 mm
Matrixgröße	128 x 128 Pixel	128 x 128 Pixel	128 x 128 Pixel
Pixelgröße	2 x 2 x 2 mm	2 x 2 x 2 mm	2 x 2 x 2 mm

Der eigentlichen Untersuchung ging die für die Schwächungskorrektur notwendige Transmissionsmessung mit drei rotierenden ^{68}Ge -Germanium Stabquellen voraus, die etwa 10 Minuten dauerte. Anschließend wurde den nüchternen Patienten und Probanden eine Aktivität von 370 MBq injiziert, was etwa 10 mCi entspricht. Die PET-Datensätze wurden dynamisch über 60 Minuten aufgenommen, wobei die letzten 30 Minuten zu einem Summenbild addiert wurden, das der weiteren Analyse diente.

2.2.2.2 Bildrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Rohdaten erfolgte mittels einer kommerziellen Bildverarbeitungssoftware auf einem SPARC II Computersystem der Firma Sun Microsystems (Mountain View, CA). Nach Korrekturen für Abschwächung, Totzeit, zufällige und Streukoinzidenzen (vgl. 2.2.2.1), wurde das Bild mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion erstellt. Die Rohdaten, die ein Ring von Detektoren lieferte, wurden als Sinogram - eine 2D-Matrix der Bilddaten - dargestellt. Die vertikale Achse stellte den Winkel der Projektionslinie dar, die horizontale Achse die Abweichung der Projektionslinie vom Zentrum. Diese Sinogram-Daten wurden anschließend gleichmäßig über die Bildebene zurückprojiziert, also entlang der Verbindungslinie eines Detektorenpaares, wobei der Wert entlang einer Rückprojektionslinie zur gemessenen Zählrate der Aktivitätsanreicherung proportional war⁹³. Überlagerten sich die Rückprojektionslinien aus verschiedenen Detektorenpaaren erschien ein Punkt im Schnittbild. Es entstand so am Ort der aufgenommenen Aktivitätsanreicherung zunächst eine hohe Informationsdichte, jedoch keine scharfen Ränder, da die Verteilung um den Punkt herum nicht abrupt abfiel, sondern zur Peripherie hin verschmierte. Aus diesem Grund bearbeiteten wir bereits vor der Rückprojektion die Aktivitätsanreicherung mit einem Filter, damit sie negative Anteile enthielt, die die Verschmierungen im Randbereich auslöschten⁵¹. Für diese Arbeit verwendeten wir einen Hamming Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen/Projektionselement.

2.2.3 Datenanalyse

Die Auswertung der Bilddatensätze erfolgte mit zwei Softwarepaketen, die in der statistischen Auswertung von funktionellen Hirnaufnahmen weit verbreitet sind und bereits seit einigen Jahren zur Erforschung des cerebralen Stoffwechsels bei Demenzerkrankungen eingesetzt werden^{70,15,46}.

2.2.3.1 SPM 99

SPM 99 (Wellcome Dept. of Cognitive Neuology, London, UK) ist ein interaktives, in Matlab (Version 6.5, Release 13, kommerzielles Mathematikprogramm von MathWorks Inc., Natick, USA) implementiertes Programm, das zur Auswertung von funktionellen neuroanatomischen Bilddatensätzen weltweit verbreitet ist. Das Programm wurde entwickelt um statistische Aussagen über funktionelle Hirnaufnahmen (PET, SPECT, funktionelles MR) zu machen. Ursprünglich zur Auswertung von Hirnaktivierungsstudien entwickelt, wird es heute auch in einer Fülle andere Anwendungsgebiete, wie der Auswertung klinischer ¹⁸FDG-PET-Bilder eingesetzt. SPM ist für den wissenschaftlichen Einsatz frei verfügbar, Verbreitung und Funktionsumfang nehmen von Version zu Version zu. Für die Datenanalyse wurde ein Pentium III-Personal-Computer mit Windows XP Betriebssystem (Microsoft Corporation) verwendet. Alle Bilder wurden zur Bildbearbeitung und -auswertung aus dem CTI Format in das Analyze-7 Format (Mayo Clinic, Rochester, USA) konvertiert, wobei in dieser Arbeit die rechte Hemisphäre rechts dargestellt wurde (neurologische Konvention).

Statistical Parametric Maps (SPM) sind dreidimensionale statistische Auswertungen im stereotaktischen Raum, die spezifische regionale Unterschiede zwischen Gruppen von Bilddatensätzen darstellen. Analysiert werden die Bilder dabei Voxel für Voxel und das Ergebnis wird in Form von Koordinaten im stereotaktischen Raum, räumlicher Ausdehnung der gefundenen Signifikanzen (Clustergröße) und zugehörigem Signifikanzniveau des Clusters (Z-Scores, umgewandelt in t-Werte) aufgelistet. Graphisch werden diese statistischen Kennzahlen von SPM in einem Glashirn als Projektionen der maximalen Intensität (MIP = Maximum Intensity Projection) dargestellt, was die statistische Auswertung erleichtert. Dank der stereotaktischen Normalisierung lassen sich die gefundenen Signifikanzen dann einfach funktionellen Arealen des Cerebrums zuordnen.

Um statistische Aussagen über sich entsprechende Pixel in den ^{18}F FDG-PET-Aufnahmen machen zu können, ging der statistischen Auswertung die anatomische Standardisierung voraus: Es wurden die Ausgangsbilder in einer 12-Parameter umfassenden affinen Transformation (nicht-linear) und einer 8-Parameter umfassenden quadratischen Transformation (nicht-linear) möglichst optimal an ein Referenzbild (Template) angepasst. Die genauere anatomische Angleichung geschah durch mehrere nicht-lineare Glättungsfunktionen^{29,92}. Als Template verwendeten wir das SPM-Standard-Template für PET-Bilder, das den stereotaktischen Raum ausfüllt, der im ICBM (International Consortium of Brain Mapping) NIH P-20 Projekt definiert wurde und in etwa dem Koordinatensystem nach Talairach entspricht. Die bounding box, die Größe des vom normalisierten Bild ausgefüllten stereotaktischen Raum, reichte nach der Normalisierung von -78 bis 78, -112 bis 76 und -50 bis 85, die Voxelgröße betrug 2 x 2 x 2 mm. Die hier verwendeten Parameter entsprachen den SPM-Standardereinstellungen.

Es folgte die Glättung durch einen isotropischen Gauß-Filter mit einer FWHM (Full Width at Half Maximum) von 12 mm, die das Verhältnis von Signal zu Rauschen verbessert. Da ein Filter an das Ausgangssignal möglichst genau angepasst sein soll, verwendeten wir zur Glättung einen Gauß-Filter, denn in ^{18}F FDG-Bilddatensätzen erwartet man eine Gaußsche Verteilung. Mit dieser Methode werden hohe Frequenzen herausgefiltert, was dazu führt, dass noch bestehende anatomische Variationen weiter minimiert werden und die Bilddatensätze besser zufällig verteilten Gaußschen Feldern entsprechen, was für die in SPM implementierte Statistik notwendige Voraussetzung ist³⁰.

Um die Bilder interindividuell vergleichbar zu machen, wurden die individuellen Mittelwerte des globalen Hirnstoffwechsels durch proportionale Skalierung auf einen Mittelwert von 50 mg pro 100 ml/min gebracht (globale Normalisierung). In einem Teil der SPM-Analyse verwendeten wir eine proportionale Skalierung auf den cerebellären Glucosestoffwechsel: Mit Hilfe von ROIs wurde der mittlere Stoffwechsel im Cerebellum bestimmt und über eine Matlab-Routine, die speziell für diese Anwendung programmiert worden war, der individuelle Hirnstoffwechsel auf diesen Wert skaliert (cerebelläre Normalisierung). Eine absolute Quantifizierung der Bilddaten über eine Eingangsfunktion aus arteriellen Blutproben war somit nicht notwendig.

Um regionale Unterschiede im cerebralen Stoffwechsel der Patientengruppe und des Normkollektives zu untersuchen, wurden die Gruppen Voxel für Voxel miteinander verglichen. Als statistisches Model wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben gewählt. Signifikante Areale werden von SPM als Koordinaten im stereotaktischen Raum beschrieben und graphisch im 3D-Hirn als MIP dargestellt. Dabei wurde eine Signifikanzschwelle $p < 0,001$ ohne Korrektur für multiple Vergleiche verwendet. Die Signifikanzschwelle für die Clustergröße wurde auf einen niedrigen Wert von 25 zusammenhängenden Voxel festgelegt, um keine kleinen, aber signifikanten Areale zu verlieren.

2.2.3.2 Neurostat

Entwickelt an der Universität von Michigan in den USA, wird Neurostat heute weltweit von zahlreichen Wissenschaftlern eingesetzt. Für diese Studie verwendeten wir Routinen zur stereotaktischen Normalisierung, Erstellung von dreidimensionalen stereotaktischen Oberflächenprojektionen (3D-SSP) und statistischen Gruppen- und Einzelpersonenanalyse.

Alle Konvertierungs- und Auswertungsschritte wurden auf einem Pentium III-Personal-Computer mit Windows XP Betriebssystem (Microsoft Corporation) durchgeführt. Alle Bilddaten wurden in das CTI-Format (ECAT 6.4) konvertiert. Die stereotaktische Normalisierung erfolgte durch eine transversale und koronare Rotationskorrektur und die Zentrierung der Bilddaten durch Maximierung der Symmetrie zwischen den Hemisphären⁶⁹.

Anschließend wurde in der mittleren Sagittal-Ebene die Linie durch die anteriore und posteriore Kommissur (AC-PC-Linie) identifiziert. Dabei dienten vier, von dem Programm automatisch erkannte Orientierungspunkte, nämlich der Frontal- und Occipitalpol, das anteriore Corpus callosum und der subthalamische Punkt, als Eckpfeiler⁷². Das Zentrum der identifizierten AC-PC-Linie wurde anschließend an das Zentrum des Standardhirns angepasst.

Größenunterschiede zwischen Standardhirn und Bilddatensätzen wurden durch lineare Skalierung ausgeglichen, so dass jedes normalisierte Bild der Standardgröße des Atlas-Hirns entsprach. Regionale anatomische Unterschiede der Hirnmorphologie korrigierte die Routine durch nicht-lineare Methoden („Warping“). Dazu wurden Orientierungspunkte für kortikale Projektionen im individuellen Bild gesucht und diese, entlang der großen Faserbündel, an die entsprechenden Punkte im Standardatlas versetzt⁷¹. Durch die Summe der Normalisierungsschritte entstanden stereotaktisch-orientierte Bilder im Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux⁹⁸, mit einer einheitlichen Voxelgröße von 2,25 mm, einer Interpolation auf 60 Schnitte und einer Matrizen-Größe von 128 x 128 Pixel. Die regionale Aktivitätsverteilung blieb dabei unverändert.

Als nächstes wurde der kortikale Stoffwechsel der normalisierten Transversalschnitte zur Visualisierung auf eine 3D-Hirnoberfläche projiziert (3D-SSP), die beide Großhirnhemisphären mit den medialen Anteilen umfasste. Ausgehend von etwa 16000 vorgegebenen Pixel auf der standardisierten Oberfläche, wurde die maximale kortikale Aktivität

durch senkrecht zu diesen Pixeln ausgerichtete Vektoren bestimmt. Entlang dieser Vektoren suchte die Routine dann bis zu einer Tiefe von 13,5 mm (6 Pixel) nach den maximalen Aktivitätswerten und übertrug diese auf die entsprechenden Pixel der Oberflächenprojektion. Kleinere anatomische Abweichungen, die trotz vorheriger stereotaktischer Normalisierung noch bestanden, wurden dadurch ebenfalls korrigiert⁷⁰. Da für diese Studie teilweise nicht-quantitative Datensätze vorlagen, war es für einen Gruppenvergleich notwendig die individuelle Stoffwechsel-Aktivität auf den globalen Metabolismus zu normalisieren, der auch in der SPM-Analyse zur Normierung verwendet wurde. Zusätzlich wählten wir das Kleinhirn als Referenzregion, da es im Krankheitsprozess nur gering betroffen ist und deshalb in der Vergangenheit häufig als Standard benutzt wurde⁵⁷.

Aus den 33 gesunden Versuchspersonen erstellten wir eine Durchschnittsdatenbank ihrer 3D-Oberflächenprojektionen. Zum Vergleich individueller Bilddaten mit dem Normkollektiv wurden Z-Scores für jedes Pixel der Oberfläche nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Z-Score} = \frac{([\text{Mittelwert des Normkollektivs}] - [\text{Individueller Wert}])}{(\text{Standardabweichung im Normkollektiv})}$$

Eine höhere Signalintensität in den Z-Score-Maps zeigt Hypometabolismus im Vergleich mit dem Normkollektiv an¹⁵.

Unabhängig von der Erstellung von Z-Score-Maps wurde eine weitere Methode der statistischen Auswertung verwendet. Auf jede Hemisphäre wurden die folgenden 20 Regions-of-interest (ROIs) gezeichnet, die sich an den bekannten funktionellen Arealen des Gehirns orientierten²³: orbitofrontal, prefrontal, premotor, central, parietal superior, parietal inferior, occipital, temporal-lateral anterior, temporal-lateral posterior, temporal-mesial. Durch die stereotaktische Normalisierung der Oberflächenprojektionen war eine objektive Auswertung der Daten mit Hilfe eines t-Test für unverbundene Stichproben möglich. An subkortikalen Strukturen wurden Thalamus und Striatum analysiert. Im Gegensatz zur rein visuellen Auswertung der Z-Score-Bilder war mit der ROI-Analyse eine Quantifizierung der Veränderungen des kortikalen und subkortikalen Stoffwechsels möglich.

2.3 Versuchsablauf

Zunächst verglichen wir in einer SPM-Analyse die HD-Patientengruppe mit den gesunden Probanden. Um sicherzustellen, dass alle Teile des Gehirns, inklusive des Cerebellums, in die Analyse eingeschlossen wurden, beschränkten wir diesen Auswertungsschritt auf Bilddatensätze, die auch nach der stereotaktischen Normalisierung vollständige Transversalschnitte des Kleinhirns aufwiesen. Durch die verschiedenen Transformationen während der anatomischen Standardisierung kommt es häufig zu Artefakten

in den stereotaktisch normalisierten Bildern (Abb. 3). Besonders anfällig für diese Normalisierungsartefakte sind PET-Aufnahmen, in denen Teile des Kleinhirns außerhalb des Gesichtsfeldes des PET-Scanners liegen, was bei dem Ältesten der hier verwendeten Scanner, dem ECAT 951, häufig der Fall war. Da SPM und Neurostat nur diejenigen Voxel auswerten, die auch nach der stereotaktischen Normalisierung in allen Bild Datensätzen vorhanden sind, reduzierten wir für einen Teil der Auswertung das Patientenkollektiv auf 17 HD-Patienten mit vollständigen FDG-PET-Aufnahmen. Das Normkollektiv konnte dagegen komplett in die Analyse eingeschlossen werden.

Dieselbe Analyse wiederholten wir nach Normalisierung des Glucosemetabolismus auf das Cerebellum, das häufig als Referenzregion herangezogen wird, da hier die geringsten Veränderungen gemessen wurden^{57,65}: Ein Großteil der in der Literatur beschriebenen SPM-Analysen verwendete für die Normalisierung des Glucosestoffwechsels eine Skalierung der Voxelwerte auf den globalen Blutfluss/Glucosestoffwechsel. Je umfangreicher die Veränderungen des gesamten Hirnstoffwechsels jedoch sind, desto weniger erscheint die Methode der globalen Normalisierung valide. Um diese potenzielle Fehlerquelle zu evaluieren, verwendeten wir eine Matlab-Routine, die - unabhängig von SPM - die Skalierung des Stoffwechsels auf eine bestimmte Hirnregion, in diesem Fall das Cerebellum, ermöglichte.

In einem nächsten Schritt bezogen wir alle HD-Patienten (n=33) in die Analyse ein, um die statistische Signifikanz in den von SPM analysierten Bereichen zu erhöhen. Eine Analyse des Cerebellums und dorsaler Anteile des Kortex erfolgte aufgrund fehlender Voxel in einigen der Datensätze nicht (Abb. 4).

Wir untersuchten außerdem, ob der stereotaktische Normalisierungsprozess von Neurostat bei atrophierten Gehirnen, wie sie bei fortgeschrittener Huntington Krankheit zu erwarten sind, zuverlässiger arbeitet als die Normalisierungs-Routine von SPM 99, wie bereits für Alzheimer Patienten beschrieben⁴⁶. Hierzu verglichen wir die stereotaktisch normalisierten Bilder von Neurostat und SPM direkt in einem Voxel für Voxel durchgeführten t-Test für verbundene Stichproben in SPM. Als Vorlage zur anatomischen Standardisierung benutzten wir in beiden Routinen das Neurostat-FDG-Template.

Mit den von Neurostat normalisierten Bildern wiederholten wir den Gruppenvergleich von HD-Patienten mit dem Normkollektiv in SPM 99. Um die Übereinstimmung der anatomischen Standardisierung beurteilen zu können, projizierten wir nach unterschiedlicher Normalisierung und identischer SPM-Auswertung, denselben Cluster signifikanter Voxel auf die entsprechenden Schnitte des Talairach-Atlas (Talairach Space Utility, Version 1.1, Institute of the Human Brain, Sankt Petersburg, Russland) und eines stereotaktisch normalisierten MRT-Bildes. Als Referenzregion wählten wir das Striatum, da hier der größte Voxel-Cluster zu erwarten war und uns besonders die Normalisierung der atrophischen Basalganglien interessierte.

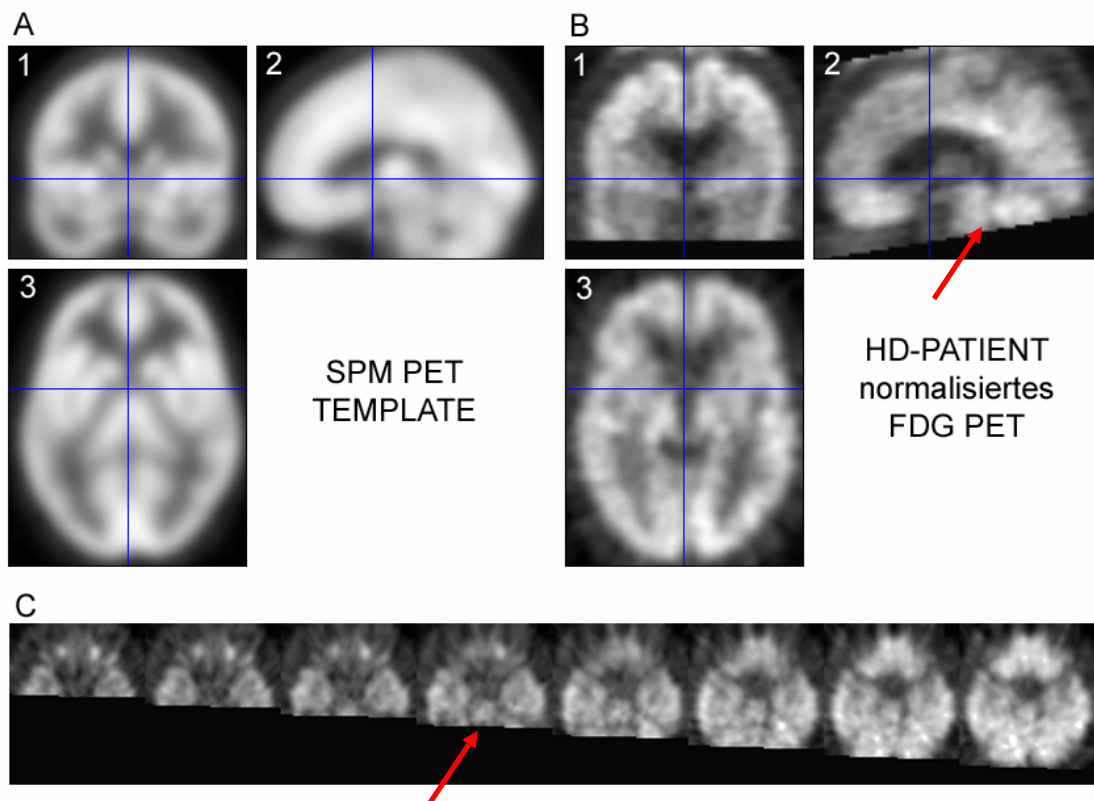


Abb. 3 (A) SPM-PET Template, (B, C) FDG-PET nach stereotaktischer Normalisierung in SPM: Normalisierungsartefakte (siehe rote Pfeile), die zu Verlust von Kleinhirnsignal führen. 1) coronar; 2) sagittal; 3) transversal

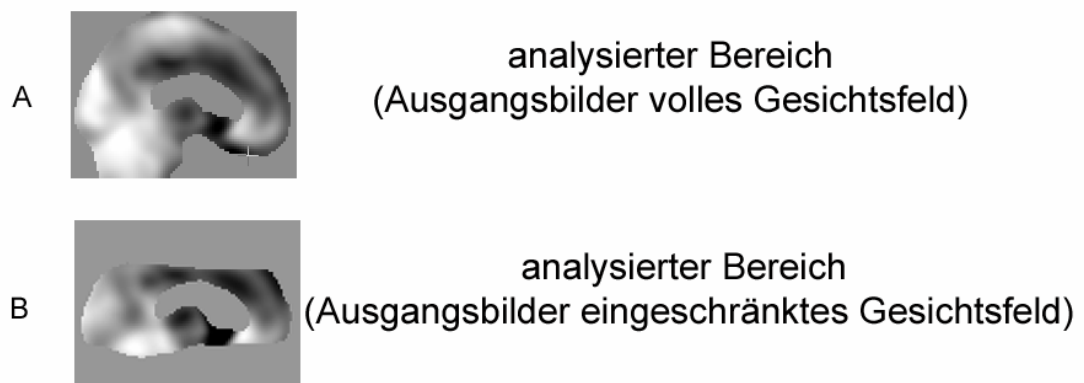


Abb. 4 Sagittalschnitte, die den von SPM analysierten Bildbereich anzeigen. In (B) ist der untersuchte stereotaktische Raum gegenüber (A) deutlich eingeschränkt.

SPM 99				
Gruppenvergleich	Gesichtsfeld	Stereotaktische Normalisierung	Stoffwechsel-normalisierung	Statistische Auswertung
Analyse 1A Hypometabolismus Huntington (n=17) < Normkollektiv (n=33)	voll	SPM	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 1B Hypermetabolismus Huntington (n=17) > Normkollektiv (n=33)	voll	SPM	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 2A Hypometabolismus Huntington (n=17) < Normkollektiv (n=33)	voll	SPM	Cerebelläre Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 2B Hypermetabolismus Huntington (n=17) > Normkollektiv (n=33)	voll	SPM	Cerebelläre Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 3A Hypermetabolismus Huntington (n=17) < Normkollektiv (n=33)	voll	Neurostat	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 3B Hypermetabolismus Huntington (n=17) > Normkollektiv (n=33)	voll	Neurostat	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 4A Hypometabolismus Huntington (n=33) < Normkollektiv (n=33)	eingeschränkt	SPM	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 4B Hypermetabolismus Huntington (n=33) > Normkollektiv (n=33)	eingeschränkt	SPM	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP + ROI Analyse) t-Test p < 0,001
Analyse 5A Hypometabolismus Huntington (n=33) < Huntington (n=33)	voll	SPM und Neurostat (Neurostat Template)	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP) t-Test p < 0,001
Analyse 5B Hypermetabolismus Huntington (n=33) > Huntington (n=33)	voll	SPM und Neurostat (Neurostat Template)	Globale Normalisierung	SPM 99 (MIP) t-Test p < 0,001

Abb. 5 Übersicht Analysen SPM 99

In Neurostat erstellten wir zunächst dreidimensionale, stereotaktische Oberflächenprojektionen (3D-SSP) von HD-Patienten und dem Normkollektiv und verglichen diese mit Hilfe einer Neurostat-Routine die Voxel-basierend einen t-Test für unverbundene Stichproben durchführt. Wie in der SPM-Auswertung beschränkten wir die Analyse auf Bilder, die den vollen stereotaktischen Raum ausfüllten, inklusive des Cerebellums. Die signifikanten Voxel wurden als Z-Score-Maps dargestellt und visuell analysiert. Um signifikante Veränderungen in den Oberflächenprojektionen objektiv beurteilen zu können, extrahierten wir aus 20 ROIs für funktionelle Hirnareale quantitative Voxel-Werte und verglichen HD-Patienten und gesunde Probanden mit Hilfe eines t-Test für unverbundene Stichproben in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 11.5, USA).

Abschließend erstellten wir individuelle SPM- und Neurostat-Z-Score-Bilder für jeden Huntington-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden. Am Beispiel von einem mittelschwer erkrankten HD-Patienten und einer asymptomatischen Risikoperson wird die Möglichkeit des klinischen Einsatzes von Neurostat und SPM dargestellt.

NEUROSTAT				
Gruppenvergleich	Gesichtsfeld	Stereotaktische Normalisierung	Stoffwechsel-normalisierung	Statistische Auswertung
Analyse 1A Hypometabolismus Huntington (n=17) < Normkollektiv (n=33)	voll	Neurostat	cerebelläre Normalisierung	Neurostat (Z-Score + Surface- ROI Analyse) t-Test $p < 0,01$
Analyse 1B Hypermetabolismus Huntington (n=17) > Normkollektiv (n=33)	voll	Neurostat	cerebelläre Normalisierung	Neurostat (Z-Score + Surface- ROI Analyse) t-Test $p < 0,01$
Analyse 2A Hypometabolismus Huntington (n=17) < Normkollektiv (n=33)	voll	Neurostat	globale Normalisierung	Neurostat (Z-Score + Surface- ROI Analyse) t-Test $p < 0,01$
Analyse 2B Hypermetabolismus Huntington (n=17) > Normkollektiv (n=33)	voll	Neurostat	globale Normalisierung	Neurostat (Z-Score + Surface- ROI Analyse) t-Test $p < 0,01$

Abb. 6 Übersicht Analysen Neurostat

Für die Analysen verwendeten wir in SPM 99 und Neurostat Voxel für Voxel durchgeführte t-Tests für unverbundene Stichproben mit einer unkorrigierten Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ für SPM und $p < 0,01$ für Neurostat. Wir wählten diese p-Werte, um den ganzen Umfang der Veränderungen, einschließlich kleiner z-Voxel, zu erfassen.

Die SPM-Ergebnisse wurden zunächst anhand signifikant veränderter Voxelverbände (Clusteranalyse) aufgeführt. Für die detaillierte Analyse dieser Cluster nutzten wir eine Matlab-Routine die mit Hilfe von ROIs Voxel innerhalb der Cluster funktionellen Hirnarealen zuordnete (WFU Pick Atlas, Version 1.02, Wake Forest University, USA). Dabei führte die Routine automatisch eine Korrektur für kleine Volumen durch (S.V.C. = Small Volume Correction). Die Analyse der Neurostat-Z-Score-Maps erfolgte visuell und anhand einer ROI-Analyse der von Neurostat generierten Oberflächenrekonstruktionen.

Eine Korrektur für multiple Vergleiche wurde weder in SPM noch in Neurostat benötigt, da bereits eine a priori Hypothese über mögliche Defizite des cerebralen Glucosemetabolismus bei HD-Patienten bestand.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppenvergleich HD-Patienten und Normkollektiv

3.1.1 Auswertung mit SPM 99

3.1.1.1 Gruppenvergleich: volles Gesichtsfeld

Signifikanter Hypometabolismus HD-Gruppe < Normkollektiv: Clustermaxima

Der untersuchte stereotaktische Raum umfasste das gesamte Gehirn, inklusive des Cerebellums (Abb. 4 A). Im Vergleich der HD-Patienten (n=17) mit dem Normkollektiv (n=33) zeigten folgende Areale signifikanten Hypometabolismus ($p > 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche) (Tab. 4): Der Cluster mit dem maximalen t-Wert ($t=18,61$ rechts, $t=17,60$ links) lag im Striatum und beinhaltete mit einer Größe von 17384 Voxel auch weite Teile des Frontalhirns. Deutlichen Hypometabolismus fanden wir in dieser Analyse auch im Gyrus cinguli ($t=7,51$ anterior beidseits, $t=7,29$ posterior beidseits), Uncus ($t=5,46$ rechts, $t=3,96$ links) und der Pons ($t=3,30$).

Tab. 4 Gruppenvergleich HD-Gruppe < Normkollektiv (Hypometabolismus bei $p < 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche), es erscheinen nur Z-Score Maxima der Cluster; große Cluster umfassen aber zusätzliche anatomische Strukturen

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm) (Cluster- maximum)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Cluster- größe	Hemi- sphäre
34, -6, -4	Striatum	18,61	-	17384	R
-28, -6, -2	Striatum	17,60	-		L
8, 24, -30	Gyrus frontalis inferior	7,48	BA 11		R
-8, 16, 40	Gyrus cinguli anterior	7,51	BA 24	5503	L/R
-6, -30, 40	Gyrus cinguli posterior	7,29	BA 31		L/R
2, -32, 36	Gyrus cinguli posterior	6,83	BA 31		L/R
26, 64, 16	Gyrus frontalis superior	6,76	BA 10	5665	R
50, -6, 58	Gyrus praecentralis	6,20	BA 6		R
56, -6, 52	Gyrus praecentralis	6,20	BA 6		R
-44, 6, 32	Gyrus frontalis inferior	5,90	BA 9	2992	L
-14, 60, 30	Gyrus frontalis superior	5,46	BA 9		L
-22, 46, 40	Gyrus frontalis superior	5,34	BA 8		L
26, -12, 36	Uncus	5,46	BA 20, 36	161	R
-42, -30, 70	Gyrus praecentralis	4,66	BA 4	93	L
-34, -24, 74	Gyrus praecentralis	4,07	BA 4		L
-6, 50, 8	Gyrus fontalis medius	4,01	BA 10	98	L
-24, -10, -38	Uncus	3,96	BA 20, 36	42	L

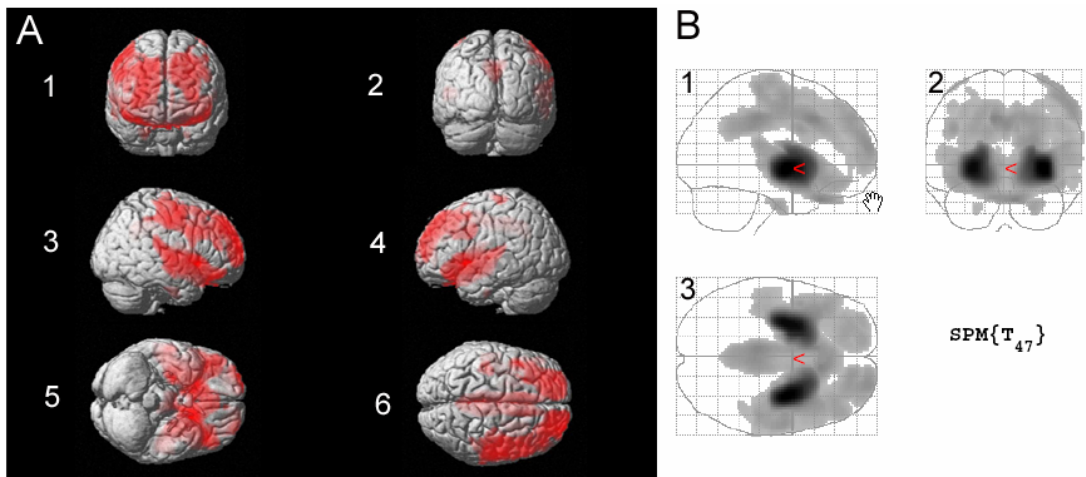


Abb. 7 Vergleich HD-Patienten mit dem Normkollektiv ($p < 0,001$, unkorrigiert) (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) Voxel mit signifikant vermindertem Glucosestoffwechsel auf ein Glashirn projiziert (MIP) 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Der Glucosestoffwechsel ist in Striatum, Frontalhirn, Gyrus cinguli, Uncus und Pons deutlich vermindert

Signifikanter Hypometabolismus HD-Gruppe < Normkollektiv: ROI-Analyse der SPM-Z-Score-Bilder ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Die konventionelle SPM-Analyse ergab die in Tab. 4 aufgeführten Clustermaxima mit reduziertem Glucosestoffwechsel. Zur detaillierten Analyse der anatomischen Strukturen innerhalb dieser großen Voxelverbände verwendeten wir ROI-Masken für kortikale und subkortikale Strukturen innerhalb der Cluster. Mit dieser Methode war eine Quantifizierung der Veränderungen des Glucosestoffwechsels für im Talairach-Raum definierte Hirnstrukturen möglich (Tab. 5):

Tab. 5 ROI-Analyse der SPM Z-Score-Bilder. Aufgeführt werden ROIs mit signifikantem Hypometabolismus der HD-Gruppe ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Subkortikale Strukturen				
30, -2, 0	Striatum	17,42	1013	R
-28, -6, -2	Striatum	17,60	1216	L
34, -6, -4	Clastrum	18,61	155	R
-34, -10, -4	Clastrum	13,71	158	L
-6, -18, 2	Thalamus	5,80	310	L
10, -14, 2	Thalamus	4,71	175	R
Limbisches System				
-8, 16, 40	Gyrus cinguli anterior	7,51	4009	L
-6, -30, 40	Gyrus cinguli posterior	7,29		L
2, -32, 36	Gyrus cinguli posterior	6,83		R
10, 20, 36	Gyrus cinguli anterior	5,66		R
-24, 2, -14	Hippocampus	12,21	252	L
30, -2, -14	Hippocampus	11,03	198	R
26, -12, -36	Uncus	5,46	62	R
-22, 8, -22	Uncus	5,20	50	L
Kortex				
12, 24, -30	Gyrus orbitalis	7,25	83	R
-12, 20, -28	Gyrus orbitalis	5,84	53	L
30, 12, -12	Gyrus frontalis inferior	9,67	1264	R
-28, 12, -12	Gyrus frontalis inferior	9,80	1385	L
28, 62, 16	Gyrus frontalis medius	6,31	1700	R
-44, 8, 34	Gyrus frontalis medius	5,47	1299	L
26, 64, 16	Gyrus frontalis superior	6,76	1515	R
-8, 26, 36	Gyrus frontalis superior	5,46	1326	L
56, -30, 22	Lobus parietalis inferior	4,36	180	R
52, -16, -4	Gyrus temporalis medius	4,25	192	R
46, -18, 6	Gyrus temporalis superior	5,38	1076	R
-44, 12, -4	Gyrus temporalis superior	4,79	430	L
58, -6, 50	Gyrus praecentralis	6,19	685	R
58, -12, 50	Gyrus postcentralis	5,91	575	R

Mit dieser Analysevariante erkannte man nun, dass die Schädigung der Basalganglien bis ins Claustrum reichte, die direkt benachbarte Inselregion dagegen nicht betroffen war. Neben dem Striatum war auch der Stoffwechsel im Thalamus reduziert. Im Be-

reich des limbischen Systems fanden wir Hypometabolismus in Hippocampus, Gyrus cinguli und Uncus. Das Frontalhirn war nahezu vollständig in den Krankheitsprozess eingeschlossen, mit Betonung des Gyrus frontalis inferior. Bei den Temporallappen dagegen fanden wir eine deutliche Schädigung nur im Bereich des Gyrus temporalis superior, mit Betonung der rechten Seite. Der Glucosestoffwechsel im sensorimotorischen Kortex und dem Lobus parietalis inferior war in der rechten Hemisphäre signifikant vermindert.

Signifikanter Hypermetabolismus HD-Gruppe > Normkollektiv ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Neben ausgedehntem Minderstoffwechsel fanden wir auch hypermetabolische Areale. Ausgeprägt war dieser Befund in den Okzipitallappen beidseits, einschließlich des primären visuellen Kortex. Das Clustermaximum lag in der linken Hemisphäre. In diesen großen Cluster von 20515 Voxel waren auch Anteile des Cerebellums eingeschlossen (Abb. 6). Weitere Areale gesteigerten Stoffwechsels zeigten sich in der weißen Substanz rostral des Corpus callosum beidseits (Abb. 7), periventrikulär, und im Bereich des Lobus parietalis inferior, außerdem in der grauen Substanz von kleinen Teilen des Parietal- und Temporallappens beidseits und der Zentralregion links.

Tab. 6 Gruppenvergleich HD-Gruppe > Normkollektiv. Aufgeführt sind die von SPM bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ ermittelten Areale mit Hypermetabolismus, es erscheinen nur Z-Score-Maxima der Cluster; große Cluster umfassen aber zusätzliche anatomische Strukturen

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Cluster- größe	Hemi- sphäre
40, -78, -4	Gyrus occipitalis inferior	7,03	BA 19	20515	R
42, -90, 14	Gyrus occipitalis medius	6,47	BA 18		R
-36, -14, 28	Weißer Substanz, peri- ventrikulär	6,20	-		L
26, 38, 2	Weißer Substanz, rostral des corpus callosum	5,84	-	799	R
-22, 34, 8	Weißer Substanz, rostral des corpus callosum	5,62	-	525	L
-18, 36, -4	Weißer Substanz, rostral des corpus callosum	5,40	-		L
38, 2, -40	Gyrus temporalis inferior	5,50	BA 20	401	R
38, -26, 32	Weißer Substanz, peri- ventrikulär	5,27	-	593	R
22, -54, 52	Lobus parietalis, subgyral	4,90	-	325	R
-36, 2, -42	Gyrus temporalis inferior	4,37	BA 20	106	L
-12, -26, 74	Zentralregion	4,05	BA 5/7	323	L

Signifikanter Hypermetabolismus HD-Gruppe > Normkollektiv: ROI-Analyse der SPM-Z-Score-Bilder ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Auch für diese SPM-Analyse führten wir eine Auswertung mit Hilfe von ROI-Masken durch. Dabei fanden wir Hypermetabolismus im Occipitallappen mit Betonung des Gyri occipitalis medius, in der weißen Substanz des Lobus parietalis inferior beidseits und den inferioren Anteilen des Temporallappens. Die ausgeprägteste Steigerung des Glucosemetabolismus fanden wir jedoch im Cerebellum.

Tab. 7 ROI-Analyse der SPM Z-Score-Bilder. Aufgeführt sind ROIs mit signifikantem Hypermetabolismus ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Kortex				
42, -82, -6	Gyrus occipitalis inferior	6,43	294	R
-36, -78, -8	Gyrus occipitalis inferior	5,18	120	L
40, -78, -4	Gyrus occipitalis medius	7,03	1690	R
-34, -78, -2	Gyrus occipitalis medius	6,05	531	L
44, -86, 20	Gyrus occipitalis superior	5,84	164	R
-36, -32, 30	Lobus parietalis inferior, subgyral	5,69	145	L
38, -26, 30	Lobus parietalis inferior, subgyral	5,22	116	R
38, 2, -40	Gyrus temporalis inferior	5,50	294	R
-36, 2, -42	Gyrus temporalis inferior	4,37	106	L
Cerebellum				
6, -76, -24	Lobus centralis	6,11	10677	R/L
28, -42, -50	Cerebellum	5,33		R
-36, -84, -38	Cerebellum	5,30		L

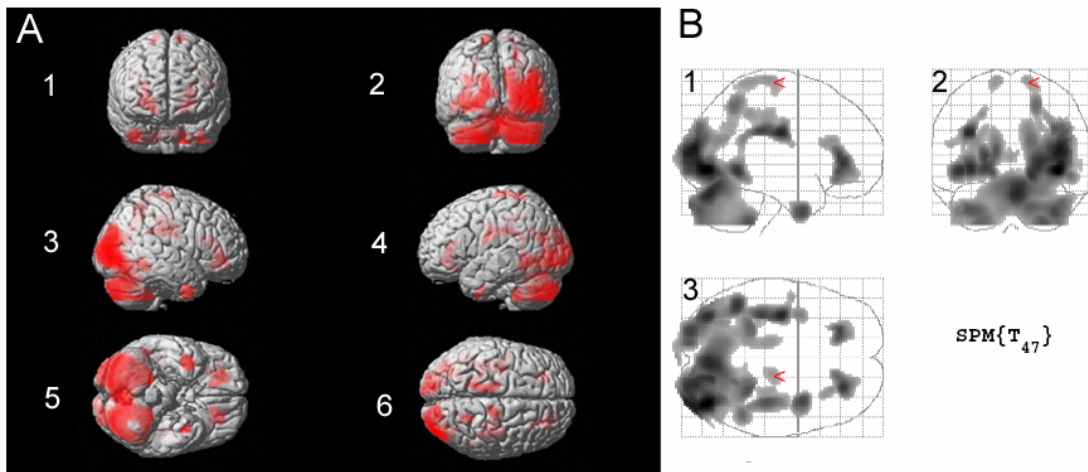


Abb. 8 SPM-Analyse HD-Gruppe > Normkollektiv (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypermetabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Patienten mit dem Normkollektiv. 1) lateral; 2) occipital 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$)

Hypometabolismus nach Normalisierung des Glucosemetabolismus auf das Cerebellum ($p > 0,001$, unkorrigiert)

Nach der Normalisierung des Glucosestoffwechsels auf das Cerebellum, wurde die SPM-Analyse mit den Standardparametern (Tab. 8) und ROI-Masken (Tab. 9) durchgeführt.

Tab. 8 Gruppenvergleich HD-Gruppe < Normkollektiv nach Normalisierung auf den Glucosemetabolismus des Cerebellums. Aufgeführt sind die von SPM 99 bei $p < 0,001$ ermittelten Areale mit Hypometabolismus, es erscheinen nur Z-Score-Maxima der Cluster; große Cluster umfassen aber zusätzliche anatomische Strukturen

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm) (Clustermaximum)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Clustergröße	Hemisphäre
34, -4, -6	Striatum	16,19	-	103830	R
-28, -2, -8	Striatum	15,83	-		L
26, -8, -36	Uncus	8,71	BA 20/36		R
32, -62, 62	Lobus temporalis superior	4,14	BA 7	249	

Tab. 9 ROI-Analyse der SPM Z-Score-Bilder nach Normalisierung des Glucosestoffwechsels auf das Cerebellum. Aufgeführt werden ROIs mit signifikantem Hypometabolismus ($p < 0,001$, unkorrigiert), die t-Werte für die Corpora mamillaria und Corpora amygdaloidea wurden durch eine S.V.C. bestimmt, nachdem die Strukturen auf MR-Overlays visuell identifiziert wurden.

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Subkortikale Strukturen				
30, -6, -6	Striatum	15,60	1204	R
-28, -4, -6	Striatum	15,55	1272	L
34, -4, -6	Clastrum	15,61	196	R
-32, 4, -6	Clastrum	12,61	191	L
-12, -4, 6	Thalamus	7,75	862	L
12, -12, 2	Thalamus	7,34	604	R
Limbisches System				
-8, 20, 38	Gyrus cinguli anterior	7,24	7418	L
12, 22, 38	Gyrus cinguli anterior	6,89		R
2, -34, 36	Gyrus cinguli posterior	7,04		R
-6, -30, 42	Gyrus cinguli posterior	7,27		L
-26, 0, -14	Hippocampus	14,06	1678	L
30, -4, -14	Hippocampus	12,86	1454	R
26, -8, -36	Uncus	8,71	487	R
-24, 2, -22	Uncus	7,42	470	L
-8, -12, -14	Corpus mamillare	5,90	S.V.C.	L
12, -12, -14	Corpus mamillare	5,36	S.V.C.	R
-24, -6, -36	Corpus amygdaloideum	6,56	S.V.C.	L
26, -6, -38	Corpus amygdaloideum	8,35	S.V.C.	R
Kortex				
-12, 24, -30	Gyrus orbitalis	8,07	304	R
-4, 34, -30	Gyrus orbitalis	7,63	282	L
28, 12, -12	Gyrus frontalis inferior	10,83	3456	L
-28, 14, -12	Gyrus frontalis inferior	10,17	3908	R
-44, 34, -14	Gyrus frontalis medius	7,10	5069	L
24, 68, 14	Gyrus frontalis medius	7,04	5429	R
22, 66, 16	Gyrus frontalis superior	7,27	8188	R
-10, 60, -20	Gyrus frontalis superior	6,46		L
56, -28, 22	Lobus parietalis inferior	5,12	1480	R
-38, -70, 46	Lobus parietalis inferior	4,49	1123	L
-32, -56, 64	Lobus parietalis superior	4,52	404	L
30, -60, 64	Lobus parietalis superior	3,96	87	R

Fortsetzung Tab. 9

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
60, -12, -18	Gyrus temporalis inferior	4,86	470	R
-56, -54, -18	Gyrus temporalis inferior	4,76	385	L
52, -16, -4	Gyrus temporalis medius	5,05	1323	R
-58, -22, -10	Gyrus temporalis medius	4,71	1673	L
-38, 10, -12	Gyrus temporalis superior	6,32	2463	L
46, -10, -4	Gyrus temporalis superior	6,14	2653	R
48, -8, 62	Gyrus praecentralis	6,84	2670	R
-42, 24, 40	Gyrus praecentralis	5,68	1599	L
54, -22, 60	Gyrus postcentralis	7,20	1720	R
-44, -24, 66	Gyrus postcentralis	5,28	1046	L
Hirnstamm				
-8, -14, -2	Pons, Tegmentum mesencephalicum	7,56	3340	L
12, -12, -2	Pons, Tegmentum mesencephalicum	7,06		R

Nach Normalisierung auf das Cerebellum war die Lokalisation der Areale mit vermindertem Glucosestoffwechsel im Bereich der Basalganglien, des Frontalhirns und des limbischen Systems vergleichbar mit der vorhergehenden Analyse. Der Stoffwechsel in den Corpora mamillaria und der Corpora amygdaloidea war erst in dieser Analyse pathologisch verändert. Auffällig war, dass die hypometabolen Areale deutlich ausgedehnter waren, was auch visuell imponierte (Abb. 9). In beiden Parietallappen erstreckte sich die Schädigung nun über superiore und inferiore Anteile. In den Temporallappen und dem sensorimotorischen Kortex fanden wir in allen Bereichen reduzierten Glucosestoffwechsel. Bei der Analyse des Hirnstamms zeigte sich Hypometabolismus in Tegmentum mesencephalicum und der Pons.

Betrachtete man die t-Werte, Clustergrößen und die zugehörigen Z-Score-Bilder fiel auf, dass die Asymmetrie der Schädigung mit dieser Normalisierungsmethode wesentlich geringer ausfiel. Signifikanten Hypermetabolismus fanden wir in dieser Auswertung nicht.

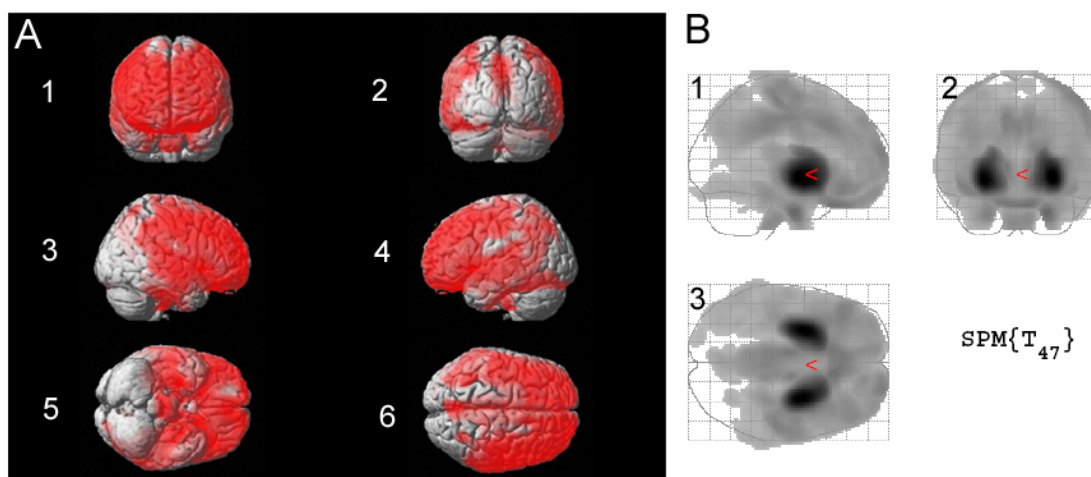


Abb. 9 SPM-Analyse HD-Gruppe < Normkollektiv (Normalisierung des Glucosestoffwechsels auf das Cerebellum) (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal; auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Patienten < Normkollektiv: 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant erniedrigtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Signifikanter Hypometabolismus nach stereotaktischer Normalisierung in Neurostat ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Nach vorhergehender stereotaktischer Normalisierung mit der Neurostat-Routine, fanden wir selbst auf dem hohen Signifikanzniveau von $p < 0,001$ lediglich einen großen Cluster mit 58917 Voxel. Die Maxima dieses Clusters lagen in den Striata beidseits (Abb. 10). Betrachtete man die SPM-ROI-Analyse (Tab. 10) so war die Verteilung zwar nahezu identisch mit der vorhergehenden SPM-Analyse nach SPM-Normalisierung, die hypometabolen Areale waren jedoch größer (Abb. 10). Zusätzlich fanden wir Hypometabolismus in Gyrus temporalis inferior beidseits, Gyrus temporalis medius links, dem Lobus parietalis inferior links und der Zentralregion links. Neu war auch der Hypometabolismus in großen Teilen des Kleinhirns. Im Bereich des limbischen Systems sah man, noch deutlicher als in der Analyse mit cerebellärer Stoffwechsellnormalisierung, signifikanten Minderstoffwechsel in den Corpora amygdaloidea (Abb. 11). Die Symmetrie des Minderstoffwechsels stand dabei im deutlichen Gegensatz zur vorhergehenden SPM-Analyse mit SPM Normalisierung (Abb. 7, 10).

Tab. 10 Gruppenvergleich HD-Gruppe < Normkollektiv nach stereotaktischer Normalisierung mit Neurostat. Aufgeführt sind die von SPM bei $p < 0,001$ ermittelten Areale mit Hypometabolismus, in der Tabelle erscheinen nur Z-Score-Maxima der Cluster; große Cluster umfassen aber zusätzliche anatomische Strukturen.

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodman Areal	Clustergröße	Hemisphäre
23, 7, 5	Striatum	17,95	-	58917	R
-25, 0, 2	Striatum	16,30	-		L
-18, 14, 9	Striatum	15,80	-		L

Tab. 11 ROI-Analyse der SPM-Z-Score-Bilder nach stereotaktischer Normalisierung mit Neurostat. Aufgeführt werden ROIs mit signifikantem Hypometabolismus ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Subkortikale Strukturen				
23, 7, 5	Striatum	17,95	802	R
-25, 0, 2	Striatum	16,30	820	L
32, 7, 5	Clastrum	12,18	156	R
-32, 0, 7	Clastrum	12,09	105	L
7, -18, 9	Thalamus	6,20	461	R
-16, -9, 9	Thalamus	5,99	276	L
Limbisches System				
-9, 20, -2	Gyrus cinguli anterior	9,06	4608	L
7, 18, -2	Gyrus cinguli anterior	8,08		R
7, -20, 38	Gyrus cinguli posterior	6,00		R
-2, -25, 38	Gyrus cinguli posterior	5,15		L
27, -5, -27	Hippocampus	11,53	891	R
-23, -7, -23	Hippocampus	9,60	977	L
27, -5, -25	Uncus	11,40	281	R
-23, -5, -25	Uncus	9,50	336	L
27, -5, -27	Corpus amygdaloideum	11,53	S.V.C.	R
-23, -7, -25	Corpus amygdaloideum	9,83	S.V.C.	L
Kortex				
11, 29, -27	Gyrus orbitalis	6,51	93	R
-5, 34, -29	Gyrus orbitalis	6,23	99	L
32, 20, -2	Gyrus frontalis inferior	7,88	1921	R
-34, 25, 5	Gyrus frontalis inferior	6,55	1513	L
-29, 36, -7	Gyrus frontalis medius	6,34	2089	L
25, 27, -11	Gyrus frontalis medius	6,31	2188	R
-5, 20, 61	Gyrus frontalis superior	6,26	6388	L
7, 5, 47	Gyrus frontalis superior	6,09		R
-36, -38, 41	Lobus parietalis inferior	5,25	181	L
36, -41, 50	Lobus parietalis inferior	4,43	166	R
47, -9, -25	Gyrus temporalis inferior	7,70	330	R
-50, -7, -25	Gyrus temporalis inferior	7,44	238	L
-50, -2, -18	Gyrus temporalis medius	8,04	937	L
38, -7, -32	Gyrus temporalis medius	7,78	1115	R

Fortsetzung Tab. 11

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
-52, -5, -11	Gyrus temporalis superior	7,62	1597	L
34, 0, -32	Gyrus temporalis superior	7,24	1744	R
-47, -16, 11	Gyrus praecentralis	7,37	1446	L
47, -18, 9	Gyrus praecentralis	7,30	985	R
-47, -18, 16	Gyrus postcentralis	7,90	705	L
25, -29, 54	Gyrus postcentralis	6,55	551	R
Hirnstamm				
2, -29, -27	Pons, Tegmentum mesencephalicum	7,56	1655	L/R
Cerebellum				
-5, -63, -34	Lobus centralis, re. und li. Hemisphäre	6,66	4594	L/R

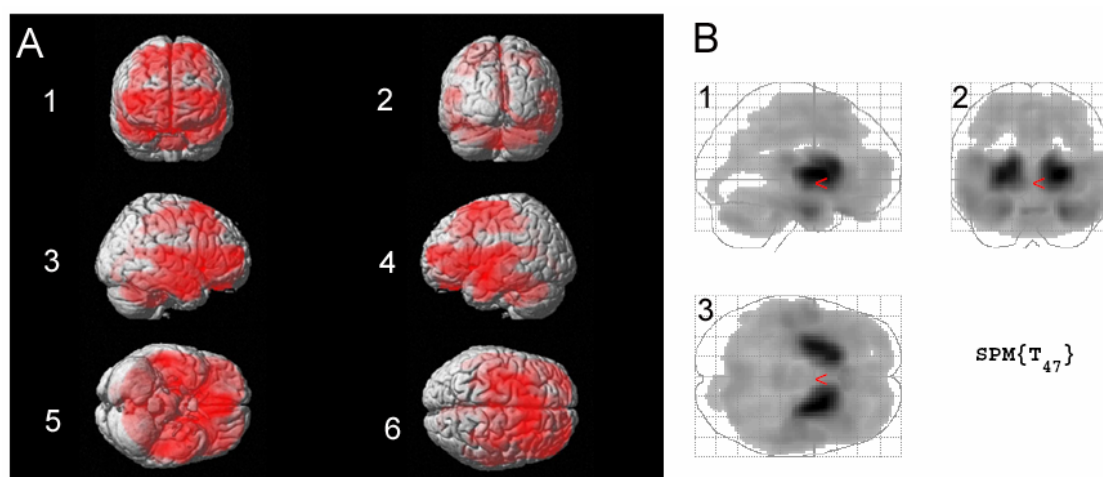


Abb. 10 SPM-Analyse HD-Gruppe < Normkollektiv nach stereotaktischer Normalisierung mit Neurostat. (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Patienten mit dem Normkollektiv. 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant vermindertem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$).

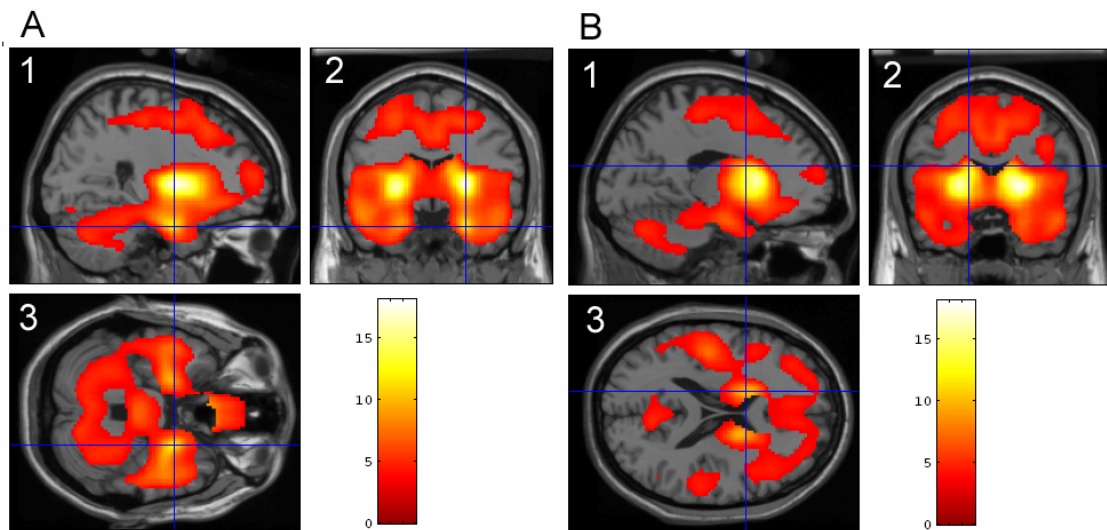


Abb. 11 Signifikante Voxel HD-Gruppe < Normkollektiv nach Neurostat Normalisierung ($p < 0,001$, volles Gesichtsfeld) projiziert auf ein sagittales (1), coronares (2) und transversales MR-Bild (3). (A) Dargestellt ist erniedrigter Stoffwechsel in Striatum, Gyrus cinguli, Amygdala, Hirnstamm, orbitofrontalem Kortex, Temporallappen und Cerebellum (B) Der Nucleus caudatus ist in die Analyse eingeschlossen und zeigt signifikanten Hypometabolismus

Signifikanter Hypermetabolismus (HD-Gruppe > Normkollektiv) nach stereotaktischer Normalisierung in Neurostat ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Waren die Areale mit Minderstoffwechsel nach Normalisierung in Neurostat deutlich ausgedehnter, ist das Gegenteil für hypermetabole Bereiche der Fall: Vergleicht man Kortex und subkortikale Strukturen von HD-Patienten mit den gesunden Probanden, findet man bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ lediglich bilateral den primären visuellen Kortex und einen kleinen Cluster (40 Voxel) im linken, mittleren Gyrus occipitalis als hypermetaboles Areal.

Tab. 12 Gruppenvergleich HD-Gruppe > Normkollektiv. Aufgeführt sind die von SPM bei $p < 0,001$ ermittelten Areale mit Hypermetabolismus nach vorhergehender Normalisierung mit Neurostat, in der Tabelle erscheinen nur Z-Score-Maxima der Cluster; große Cluster umfassen aber zusätzliche anatomische Strukturen

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Clustergröße	Hemisphäre
5, -99, 11	Lobus occipitalis, Cuneus	5,06	BA 18	234	R
-25, 0, 2	Lobus occipitalis, Cuneus	4,78	BA 17		L
-34, -90, 18	Lobus occipitalis, Mittlerer Gyrus occipitalis	3,96	BA 19	40	L

Tab. 13 ROI-Analyse der SPM-Z-Score-Bilder nach stereotaktischer Normalisierung mit Neurostat. Aufgeführt werden ROIs mit signifikantem Hypermetabolismus ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Kortex				
5, -99, 11	Cuneus	5,06	156	R/L
-34, -90, 18	Gyrus occipitalis medius	3,96	40	L

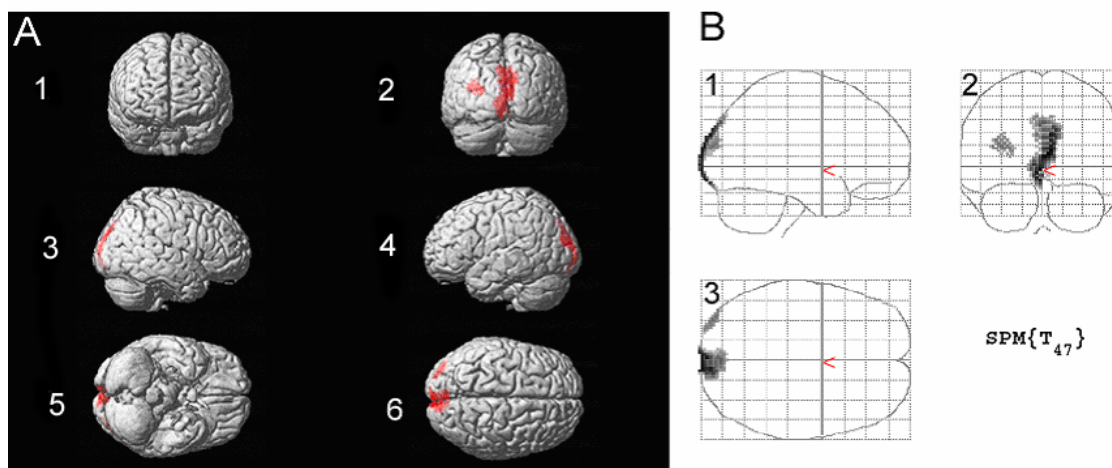


Abb. 12 SPM-Analyse HD-Gruppe > Normkollektiv nach stereotaktischer Normalisierung mit Neurostat. (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypermetabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Patienten mit dem Normkollektiv. 1) lateral; 2) occipital; 3) superior: Angezeigt werden Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$, unkorrigiert)

3.1.1.2 Gruppenvergleich HD-Patienten und Normkollektiv (eingeschränktes Gesichtsfeld)

Signifikanter Hypometabolismus HD-Gruppe < Normkollektiv: Clustermaxima und SPM-ROI-Analyse ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Untersucht wurde der in Abb. 4 B dargestellte, deutlich eingeschränkte, stereotaktische Raum. Ursache hierfür waren fehlende Voxel in den stereotaktisch normalisierten Bildern. Untersucht wurde wiederum verminderter und gesteigerter Stoffwechsel der HD-Patienten im Vergleich mit den gesunden Probanden. Die Areale mit dem deutlichstem Hypometabolismus waren auch hier die Striata beidseits, wobei der t-Wert und damit die Signifikanz gegenüber der Auswertung der kleineren HD-Gruppe anstieg (Striatum $t=21,37$ links, $t=20,12$ rechts, gegenüber $t=17,60$ links, $t=17,42$ rechts). Vergleicht man

die Ergebnisse der beiden SPM-ROI-Analysen (Tab. 5 und Tab. 15) so erhöhte sich die Signifikanz in allen Arealen, die vollständig im Gesichtsfeld des PET-Scanners lagen.

Tab. 14 Gruppenvergleich HD-Gruppe < Normkollektiv (eingeschränktes Gesichtsfeld). Angezeigt sind Voxel mit signifikant erniedrigtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$)

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Cluster- größe	Hemi- sphäre
34, -4, -4	Striatum	22,15	-	32837	R
-36, 0, -4	Striatum	21,37	-		L
-6, 22, 34	Gyrus cinguli	7,14	BA 32		L
-40, -48, 44	Lobus parietalis inferior	4,56	BA 40	586	L

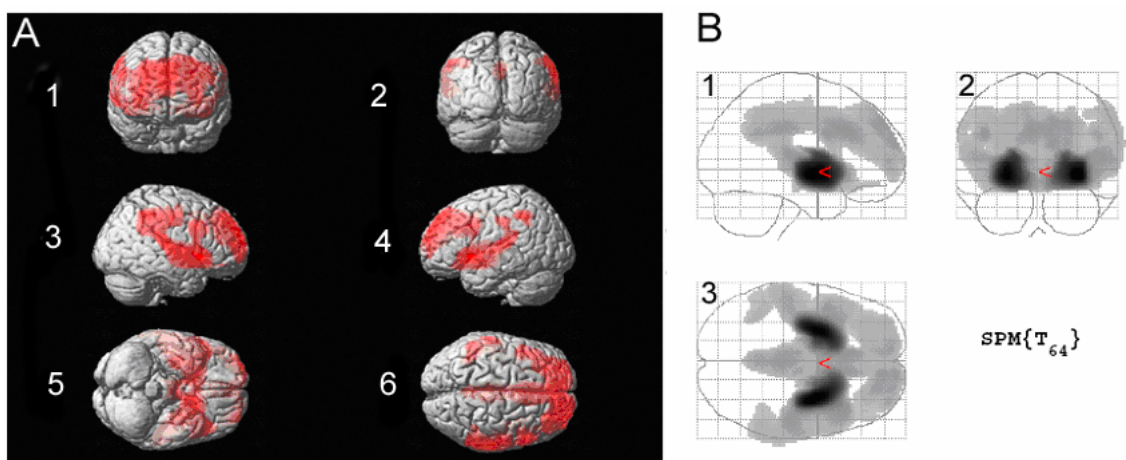


Abb. 13 SPM-Analyse HD-Gruppe < Normkollektiv (eingeschränktes Gesichtsfeld) (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs Huntington mit dem Normkollektiv. 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant vermindertem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$)

Tab. 15 ROI-Analyse der SPM-Z-Score-Bilder mit eingeschränktem Gesichtsfeld. Aufgeführt sind ROIs mit signifikantem Hypometabolismus ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Subkortikale Strukturen				
-26, 0, -4	Striatum	21,37	1119	L
28, 4, -2	Striatum	20,12	874	R
34, -4, -4	Clastrum	22,15	143	R
-34, -8, -6	Clastrum	15,92	170	L
-6, -8, 6	Thalamus	6,14	441	L
10, -16, 6	Thalamus	5,95	422	R
Limbisches System				
10, 26, 28	Gyrus cinguli anterior	6,26	4641	L/R
2, -28, 36	Gyrus cinguli posterior	6,55		L/R
-24, 2, -14	Hippocampus	15,05	134	L
28, 2, -14	Hippocampus	12,06	75	R
Kortex				
32, 10, -12	Gyrus frontalis inferior	10,33	1362	R
28, 12, -12	Gyrus frontalis inferior	10,31	1222	L
-44, 8, 34	Gyrus frontalis medius	6,42	1568	L
24, 60, 24	Gyrus frontalis medius	6,14	1282	R
12, 64, 22	Gyrus frontalis superior	6,63	1505	R
-10, 60, 30	Gyrus frontalis superior	6,16	1414	L
66, -28, 22	Lobus parietalis inferior	4,92	841	R
-40, -48, 44	Lobus parietalis inferior	4,56	763	L
34, 4, -14	Gyrus temporalis superior	9,64	1480	R
-32, 4, -14	Gyrus temporalis superior	9,13	885	L
48, -18, 10	Gyrus praecentralis	6,44	529	R
-44, 4, 38	Gyrus praecentralis	5,05	144	L
54, -24, 14	Gyrus postcentralis	6,44	597	R
-52, -26, 14	Gyrus postcentralis	5,64	266	L
Hirnstamm				
8, -16, -2	Tegmentum mesencephalicum	4,89	399	R/L

Signifikanter Hypermetabolismus HD-Gruppe < Normkollektiv: Clustermaxima und SPM-ROI-Analyse

Signifikanter Hypermetabolismus zeigte sich für die vollständige Huntington-Gruppe in folgenden Bereichen des Kortex: Gyrus occipitalis inferior mit primärem visuellem Kortex, caudale Anteile des Temporallappens, weiße Substanz periventriculär, weiße Substanz rostral der Vorderhörner (subgyral im Frontallappen), außerdem die in die Analyse eingeschlossenen Anteile des Cerebellums. Die Verteilung des Hypermetabolismus war weitgehend symmetrisch.

Tab. 16 Gruppenvergleich HD-Gruppe > Normkollektiv (eingeschränktes Gesichtsfeld). Angezeigt sind Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$)

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Clustergröße	Hemisphäre
36, -74, -6	Gyrus occipitalis inferior	8,24	BA 19	19717	R
-34, -76, -2	Gyrus occipitalis inferior	7,72	BA 19		L
-18, 36, -4	Weißer Substanz, rostral des corpus callosum	7,55	Subgyral	1003	R
26, 38, 0	Weißer Substanz, rostral des corpus callosum	7,44	Subgyral	1347	L

Tab. 17 ROI-Analyse der SPM-Z-Score-Bilder (eingeschränktes Gesichtsfeld). Aufgeführt werden ROIs mit signifikantem Hypermetabolismus ($p < 0,001$, unkorrigiert)

Talairach Koordinaten ROI Maximum (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (ROI)	t-Wert	Clustergröße	Hemisphäre
Kortex				
36, -72, -8	Gyrus occipitalis inferior	7,94	319	R
-36, -74, -8	Gyrus occipitalis inferior	6,59	251	L
36, -76, -4	Gyrus occipitalis medius	8,23	1528	R
-32, -76, 0	Gyrus occipitalis medius	7,58	841	L
-36, -28, 30	Lobus parietalis inferior, subgyral	5,27	106	L
42, -42, 28	Lobus parietalis inferior, subgyral	4,66	93	R
-48, -52, -4	Gyrus temporalis medius	6,34	379	L
54, -44, -12	Gyrus temporalis medius	5,97	355	R
Cerebellum				
16, -68, -14	Cerebellum	6,72	3506	R
-16, -62, -18	Cerebellum	6,12		L

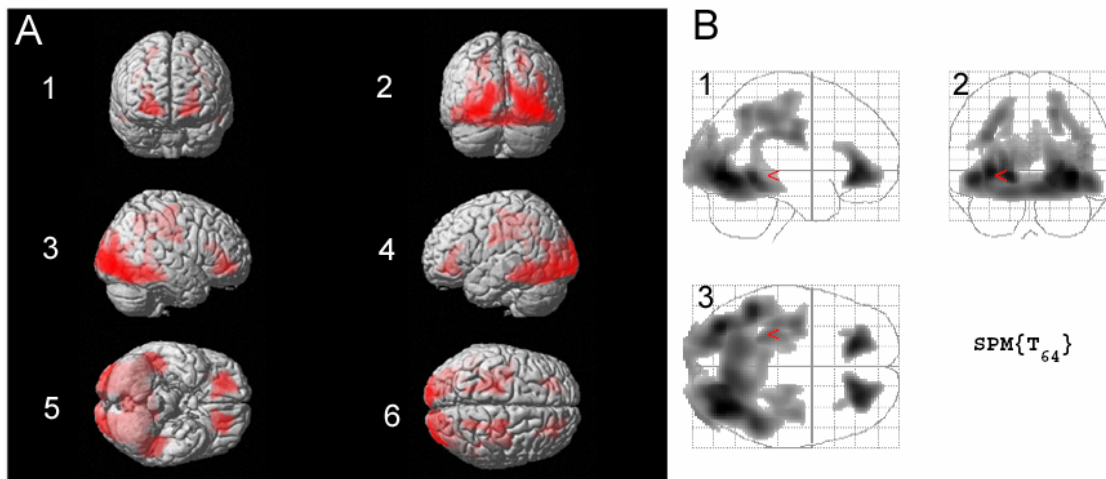


Abb. 14 SPM-Analyse HD-Gruppe > Normkollektiv (eingeschränktes Gesichtsfeld) (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal; auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypermetabolismus in der HD-Gruppe rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Gruppe < Normkollektiv: 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,001$, unkorrigiert)

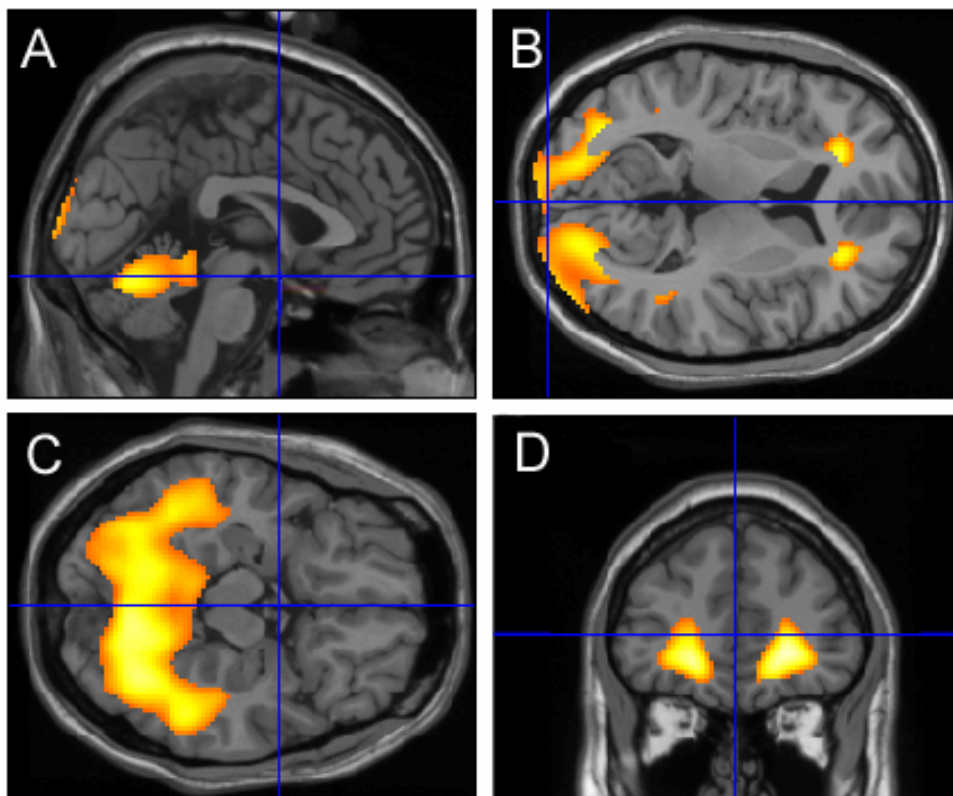


Abb. 15 Projektion signifikanter Voxel HD-Gruppe > Normkollektiv ($p < 0,001$, eingeschränktes Gesichtsfeld) projiziert auf ein sagittales (A), transversales (B, C) und coronares (D) MR-Bild. Dargestellt ist gesteigerter Stoffwechsel im Kleinhirn (A, C), dem inferioren Occipitallappen (B) und im Marklager des Frontalhirns

3.1.1.3 Validierung der anatomischen Standardisierung

Nach stereotaktischer Normalisierung mit SPM bildete sich das hypometabole Striatum anatomisch korrekt auf den MR- und Talairach-Schnittbildern ab, der Kopf des Nucleus caudatus jedoch erschien nicht als hypometaboles Areal (Abb. 16). Betrachtete man die von SPM erstellte Maske der analysierten Region des stereotaktischen Raums (Abb. 17 A), fiel auf, dass der Kopf des Nucleus caudatus nicht analysiert wurde, da diese Region in mindestens einem der ^{18}F FDG-PET-Bilder nicht vorhanden war. Wiederholte man die SPM-Auswertung mit den gleichen Parametern, aber stereotaktischer Normalisierung mit Neurostat, waren die von der Analyse ausgeschlossenen Bereiche deutlich kleiner, was besonders im Bereich der Ventrikel auffiel (Abb. 17 B). Nach Neurostat-Normalisierung war der Nucleus caudatus in seiner vollen Ausdehnung in das Cluster signifikanten Minderstoffwechsels eingeschlossen (Abb. 18) und die Verteilung der Areale mit signifikantem Minderstoffwechsel war weitgehend symmetrisch (Abb. 19).

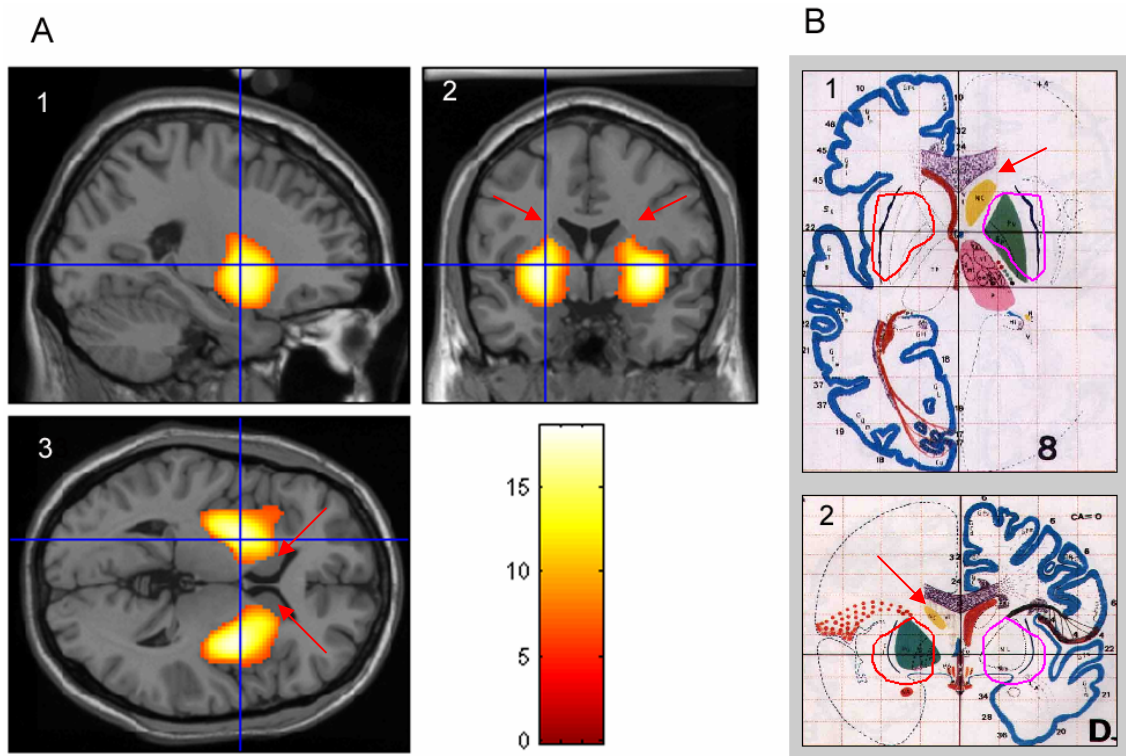


Abb. 16 (A) Projektion signifikanter Voxel HD-Gruppe $<$ Normkollektiv ($p < 0,0000001$, unkorrigiert) projiziert auf ein sagittales (1), coronares (2), und transversales MR-Bild (3). (B) Dieselben Voxel auf einen Transversalschnitt (1) und einen Coronarschnitt (2) aus dem Atlas nach Talairach und Tournoux projiziert. Der Nucleus caudatus ist nach stereotaktischer Normalisierung in SPM nicht in das Cluster signifikanter Voxel eingeschlossen (Pfeile in A, B).

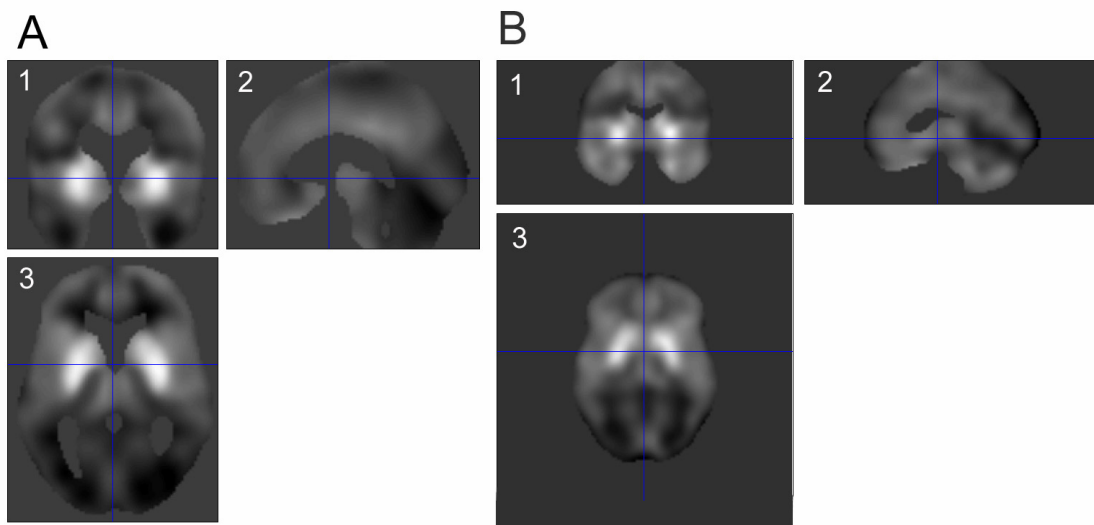


Abb. 17 Vergleich der von SPM erstellten Masken der analysierten Hirnareale: (A) Normalisierung mit SPM 1) coronar; 2) sagittal; 3) transversal; (B) Normalisierung mit Neurostat 1) coronar; 2) sagittal; 3) transversal: Der analysierte Bereich ist nach Neurostat-Normalisierung deutlich größer

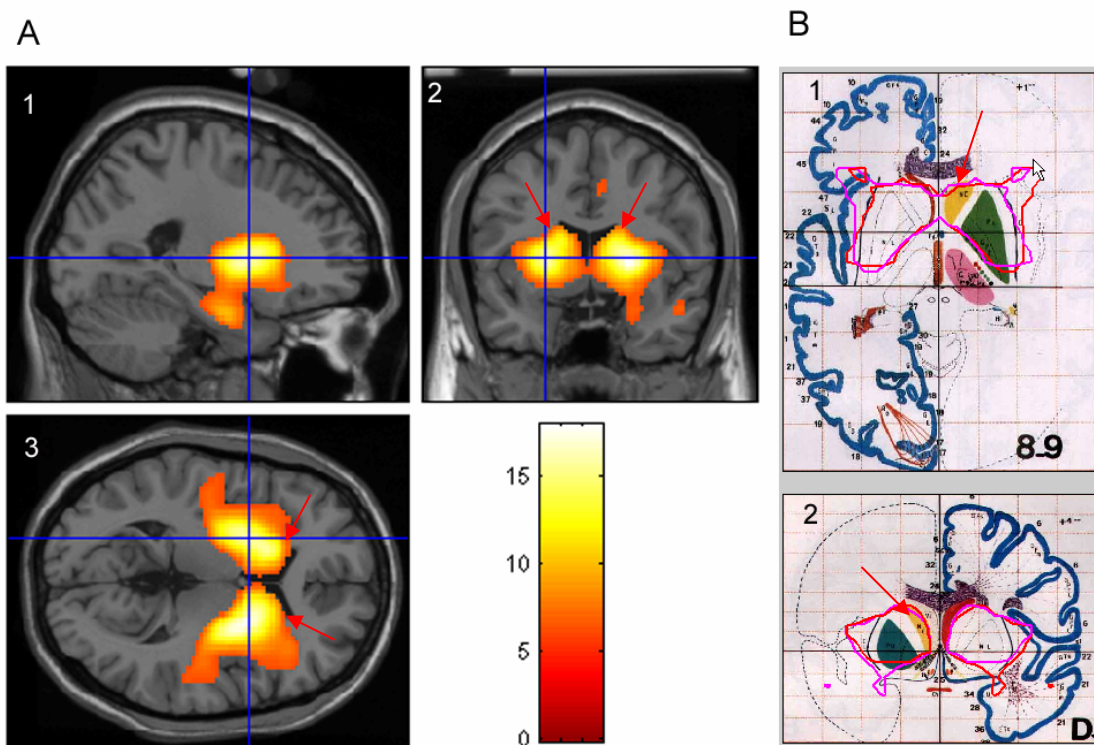


Abb. 18 (A) Projektion signifikanter Voxel HD-Gruppe < Normkollektiv ($p < 0,0000001$, unkorrigiert) projiziert auf ein sagittales (1), coronares (2), und transversales MR-Bild (3). (B) Dieselben Voxel auf den Atlas nach Talairach und Tournoux projiziert. Der Nucleus caudatus ist nach stereotaktischer Normalisierung in Neurostat in das Cluster signifikanter Voxel eingeschlossen (Pfeile in A, B).

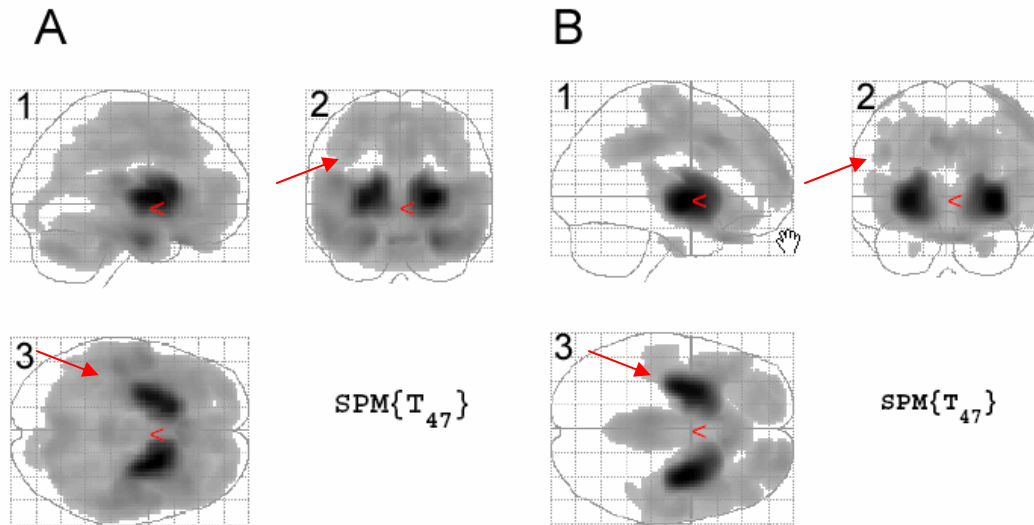


Abb. 19 Vergleich der statistischen Ergebnisse in SPM als MIP nach unterschiedlicher stereotaktischer Normalisierung (A) MIP Vergleich HD-Gruppe < Normkollektiv ($p < 0,001$) nach SPM Normalisierung 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal (B) MIP Vergleich HD-Gruppe < Normkollektiv ($p < 0,001$) nach Neurostat Normalisierung 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal. Pfeile zeigen die deutlichen Asymmetrien nach SPM-Normalisierung im Vergleich zur Neurostat-Normalisierung

Direkter Vergleich der Normalisierungsroutine von SPM und Neurostat

In den vorhergehenden Gruppenanalysen nach anatomischer Standardisierung in SPM oder Neurostat sahen wir deutliche Unterschiede in den resultierenden Z-Score-Maps (Abb. 19). Wir erstellten deshalb Z-Score-Bilder von signifikanten Unterschieden zwischen unterschiedlich normalisierten, aber ansonsten identischen Bildern für die HD-Gruppe. Dabei verwendeten wir für beide Normalisierungsmethoden das Neurostat- ^{18}F FDG-PET-Template als Vorlage. In weiten Bereichen des Kortex war nach Normalisierung in Neurostat signifikant weniger Stoffwechsel vorhanden als nach Normalisierung in SPM (Abb. 20, 21). Dieser Befund war asymmetrisch und in der rechten Hemisphäre besonders ausgeprägt. Auch in subkortikalen Strukturen war der Glucose-Stoffwechsel nach SPM-Normalisierung höher als nach Neurostat-Normalisierung.

Tab. 18 Gruppenvergleich HD-Gruppe SPM-Normalisierung > HD-Gruppe Neurostat-Normalisierung. Angezeigt sind Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel nach SPM-Normalisierung ($p < 0,001$, t -Test für verbundene Stichproben)

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Clustergröße	Hemisphäre
45, 23, 18	Gyrus frontalis medius	14,27	BA 46	30348	R
56, -29, 9	Gyrus temporalis superior	13,80	BA 22		R
63, -36, -16	Gyrus temporalis inferior	13,67	BA 20		R
11, 27, 63	Gyrus frontalis superior	12,44	BA 6	1550	R
-32, 11, 63	Gyrus frontalis medius	9,40	BA 9		L
16, 11, 68	Gyrus frontalis superior	7,98	BA 6		R
-34, -72, 34	Lobus parietalis, Precuneus	6,58	BA 7	199	L

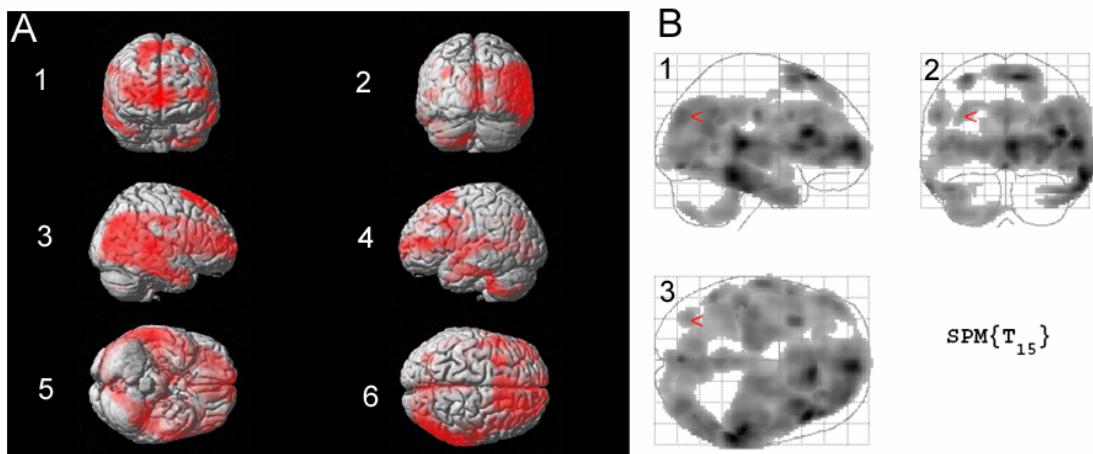


Abb. 20 Gruppenvergleich HD-Gruppe nach Neurostat- und SPM-Normalisierung. (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal; auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus in der HD-Gruppe mit Neurostat-Normalisierung rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Gruppe Neurostat-Normalisierung < HD-Gruppe SPM-Normalisierung: 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal ($p < 0,001$, t-Test für verbundene Stichproben)

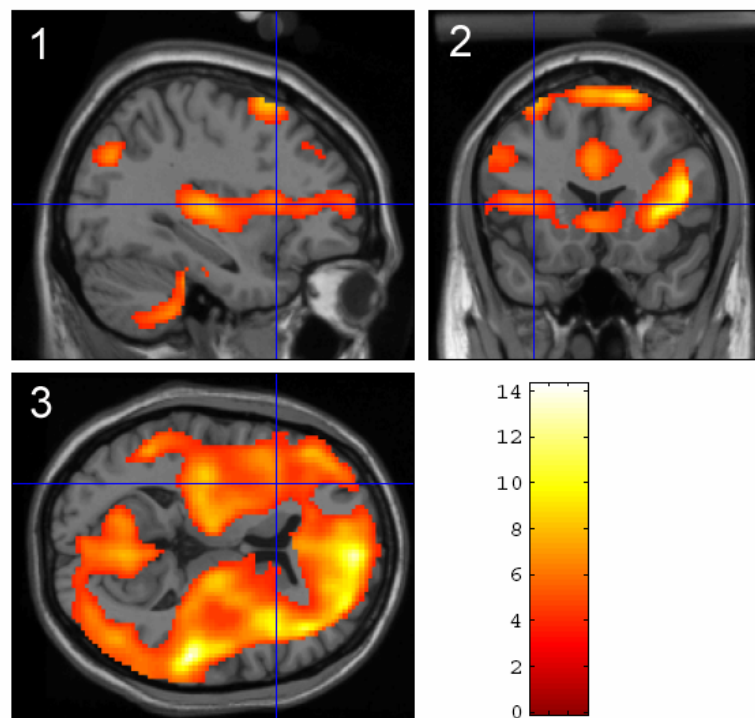


Abb. 21 Projektion signifikanter Voxel HD-Gruppe nach Neurostat-Normalisierung < HD-Gruppe nach SPM-Normalisierung ($p < 0,001$, t-Test für verbundene Stichproben) projiziert auf ein sagittales (1), coronares (2) und transversales (3) MR-Bild.

Gesteigerter Stoffwechsel nach Neurostat-Normalisierung im Vergleich zu SPM war auf kleine Areale in den superioren Anteilen des Kortex, superiorer Anteile der periventriculären, weißen Substanz und einem kleinen Areal des linken Frontallappens beschränkt (Abb. 22).

Tab. 19 Vergleich HD-Gruppe SPM-Normalisierung < HD-Gruppe Neurostat-Normalisierung. Angezeigt sind Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel nach SPM-Normalisierung ($p < 0,001$, t -Test für verbundene Stichproben)

Talairach Koordinaten (x, y, z) (mm)	Anatomische Struktur (Clustermaximum)	t-Wert	Brodmann Areal	Clustergröße	Hemisphäre
5, -29, 72	Lobus parietalis superior	20,98	BA 6	5313	R
-16, -29, 72	Gyrus praecentralis	16,61	BA 6		L
52, 45, 7	Gyrus frontalis medius	7,72	BA 46	164	R

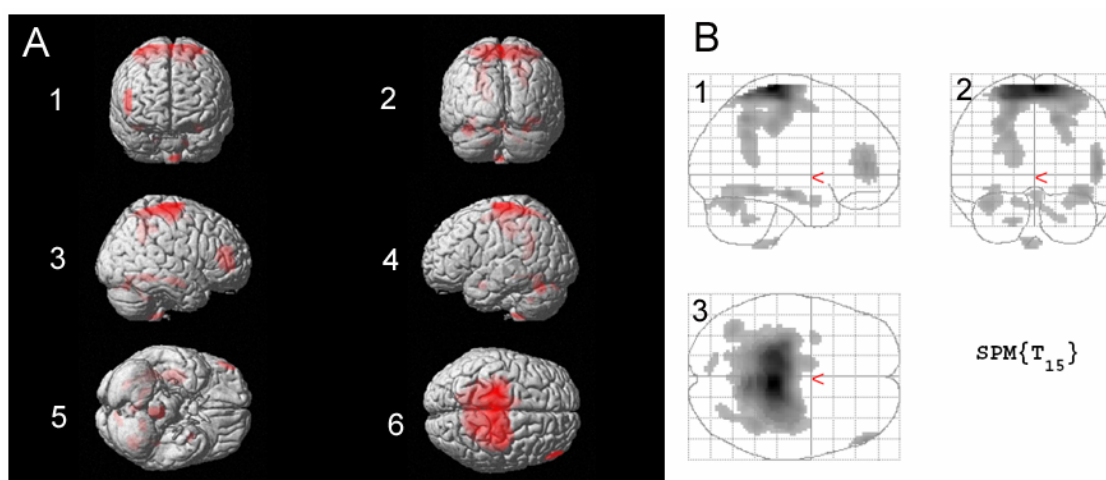


Abb. 22 Gruppenvergleich HD-Gruppe nach Neurostat-Normalisierung > SPM-Normalisierung. (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal; auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypermetabolismus in der HD-Gruppe mit Neurostat-Normalisierung rot gefärbt (B) MIP des Gruppenvergleichs HD-Gruppe Neurostat-Normalisierung > HD-Gruppe SPM-Normalisierung: 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal ($p < 0,001$, t -Test für verbundene Stichproben)

3.1.2 Auswertung mit Neurostat

3.1.2.1 Visuelle Analyse der Z-Score-Bilder Hypometabolismus HD-Gruppe < Normkollektiv

In den folgenden Hirnarealen ergaben sich bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,01$ (unkorrigiert) und Normalisierung auf das Cerebellum positive Z-Score-Werte, die Hypometabolismus anzeigten: superiore, mediale und inferiore Anteile des Frontalhirns, sensorimotorischer Kortex (rechts > links), Gyrus cinguli anterior und posterior, große Teile des Temporallappens und des Parietalhirns. Subkortikal fand sich ein ausgeprägter Hypometabolismus im Striatum und weniger deutlich auch im Thalamus (Abb. 23).

Wiederholte man die Analyse nach Normalisierung des Glucosemetabolismus auf den globalen Stoffwechsel, wurden die Areale positiver Z-Score-Werte bei gleichem Signifikanzniveau deutlich kleiner (Abb. 24).

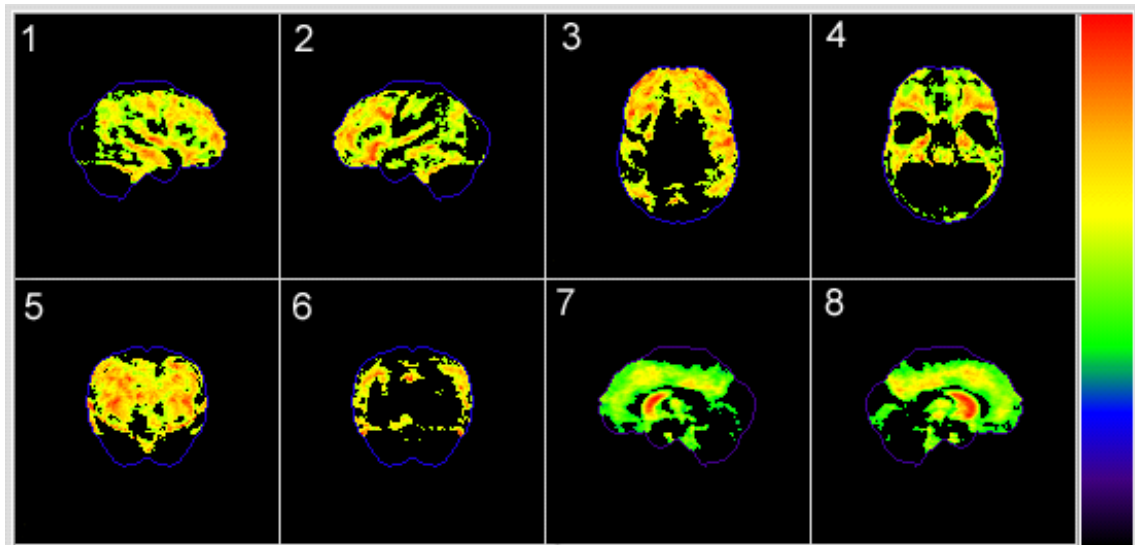


Abb. 23 Z-Score-Bilder ($p < 0,01$), dargestellt sind Areale mit vermindertem Stoffwechsel in der HD-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden, Stoffwechselwerte wurden zuvor auf das Cerebellum normalisiert. 1) rechts lateral, 2) links lateral, 3) dorsal, 4) ventral, 5) frontal, 6) occipital, 7) rechts medial, 8) links medial

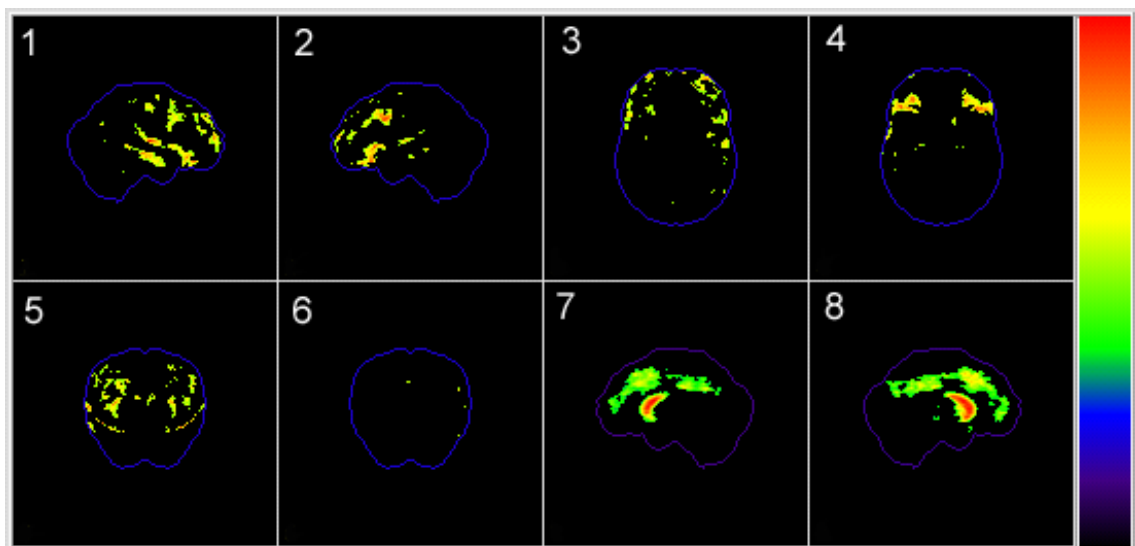


Abb. 24 Z-Score-Bilder ($p < 0,01$), dargestellt sind Areale mit vermindertem Stoffwechsel in der HD-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden, Stoffwechselwerte wurden zuvor auf den globalen Glucosestoffwechsel normalisiert. 1) rechts lateral, 2) links lateral, 3) dorsal, 4) ventral, 5) frontal, 6) occipital, 7) rechts medial, 8) links medial

Die Ausdehnung der subkortikalen Läsionen im stereotaktischen Raum konnte mit Neurostat nicht beurteilt werden, da Neurostat speziell für die Analyse von Hirnoberflächen bei Demenz-Erkrankungen entwickelt wurde.

3.1.2.2 Visuelle Analyse der Z-Score-Bilder Hypermetabolismus HD-Gruppe > Normkollektiv

Bei Normalisierung des Glucosemetabolismus auf das Cerebellum zeigten sich in den Z-Score-Bildern ($p > 0,01$, unkorrigiert) keine Areale mit signifikantem Hypermetabolismus. Normalisiert man dagegen auf den globalen Glucosestoffwechsel, zeigten sich hypermetabole Regionen im Occipitallappen und dem Cerebellum (Abb. 25).

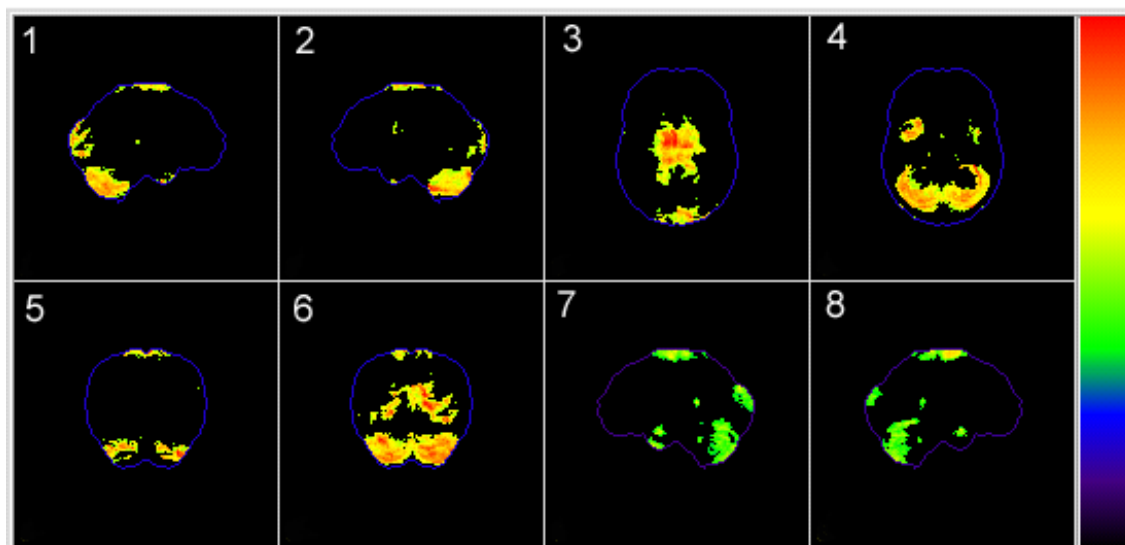


Abb. 25 Z-Score Bilder ($p < 0,01$), Dargestellt sind Areale mit erhöhtem Stoffwechsel in der HD-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden, Stoffwechselwerte wurden zuvor auf den globalen Glucosestoffwechsel normiert. 1) rechts lateral, 2) links lateral, 3) dorsal, 4) ventral, 5) frontal, 6) occipital, 7) rechts medial, 8) links medial

3.1.3 3D-SSP-Vergleich HD-Patienten und Normkollektiv, statistische Auswertung auf ROI-Basis

In einer ROI-Analyse extrahierten wir aus 14 funktionellen Hirnarealen quantitative Werte für den regionalen Glucosestoffwechsel. Im Vergleich der HD-Patienten mit dem Normkollektiv (zweiseitiger t-Test, ungepaart) zeigte sich signifikant verminderter Stoffwechsel in Striatum und Thalamus, Gyrus cinguli, Frontalhirn, einschließlich des praemotorischen und orbitofrontalen Kortex, sensorimotorischen Kortex und Parietalhirn. Mediale Anteile des Temporallappens waren beidseits geschädigt, die übrigen Anteile nur in der rechten Hemisphäre.

Tab. 20 ROI-Analyse Vergleich HD-Gruppe < Normkollektiv (t-Test, ungepaart), Stoffwechselwerte wurden zuvor auf das Cerebellum normalisiert (MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	MW HD-Gruppe	± SD	MW Normkollektiv	± SD	t-Wert	p-Wert
Frontalhirn re.	0,99	0,056	1,09	0,065	5,23	0,00000
Frontalhirn li.	1,00	0,054	1,09	0,060	4,89	0,00001
Orbitofrontaler Kortex li.	0,93	0,054	1,06	0,056	7,47	0,00000
Orbitofrontaler Kortex re.	0,85	0,237	1,02	0,191	2,63	0,01168
Gyrus cinguli anterior re.	0,94	0,058	1,07	0,078	6,04	0,00000
Gyrus cinguli anterior li.	0,95	0,064	1,08	0,078	5,73	0,00000
Gyrus cinguli posterior re.	0,97	0,049	1,09	0,066	6,04	0,00000
Gyrus cinguli posterior li.	0,970	0,053	1,079	0,065	5,74	0,00000
Praemotorischer Kortex li.	1,00	0,066	1,08	0,057	4,32	0,00008
Praemotorischer Kortex re.	1,02	0,056	1,07	0,054	2,96	0,00486
Zentralregion re.	0,96	0,073	1,04	0,053	4,24	0,00011
Zentralregion li.	0,98	0,086	1,03	0,050	2,57	0,01346
Parietalregion li.	0,98	0,070	1,06	0,072	3,75	0,00049
Parietalregion re.	1,01	0,062	1,07	0,062	3,03	0,00399
Temporallappen li.	0,91	0,042	0,90	0,050	-0,80	0,43014
Temporallappen re.	0,96	0,057	1,01	0,052	3,23	0,00230
Temporallappen medial li.	0,80	0,046	0,88	0,049	5,09	0,00001
Temporallappen medial re.	0,80	0,043	0,87	0,048	4,71	0,00002
Occipitalregion re.	1,00	0,062	1,02	0,057	1,39	0,17259
Occipitalregion li.	1,01	0,061	1,03	0,057	0,91	0,36928
Cuneus re.	1,03	0,051	1,06	0,063	1,83	0,07361
Cuneus li.	1,05	0,053	1,11	0,063	3,16	0,00277
Cerebellum re.	0,96	0,026	0,95	0,049	-1,10	0,27571
Cerebellum li.	0,99	0,038	0,97	0,045	-1,53	0,13323
Striatum re.	0,83	0,093	1,06	0,063	10,25	0,00000
Striatum li.	0,85	0,104	1,09	0,070	9,46	0,00000
Thalamus re.	1,02	0,042	1,12	0,067	5,17	0,00001
Thalamus li.	1,02	0,040	1,12	0,067	5,19	0,00001

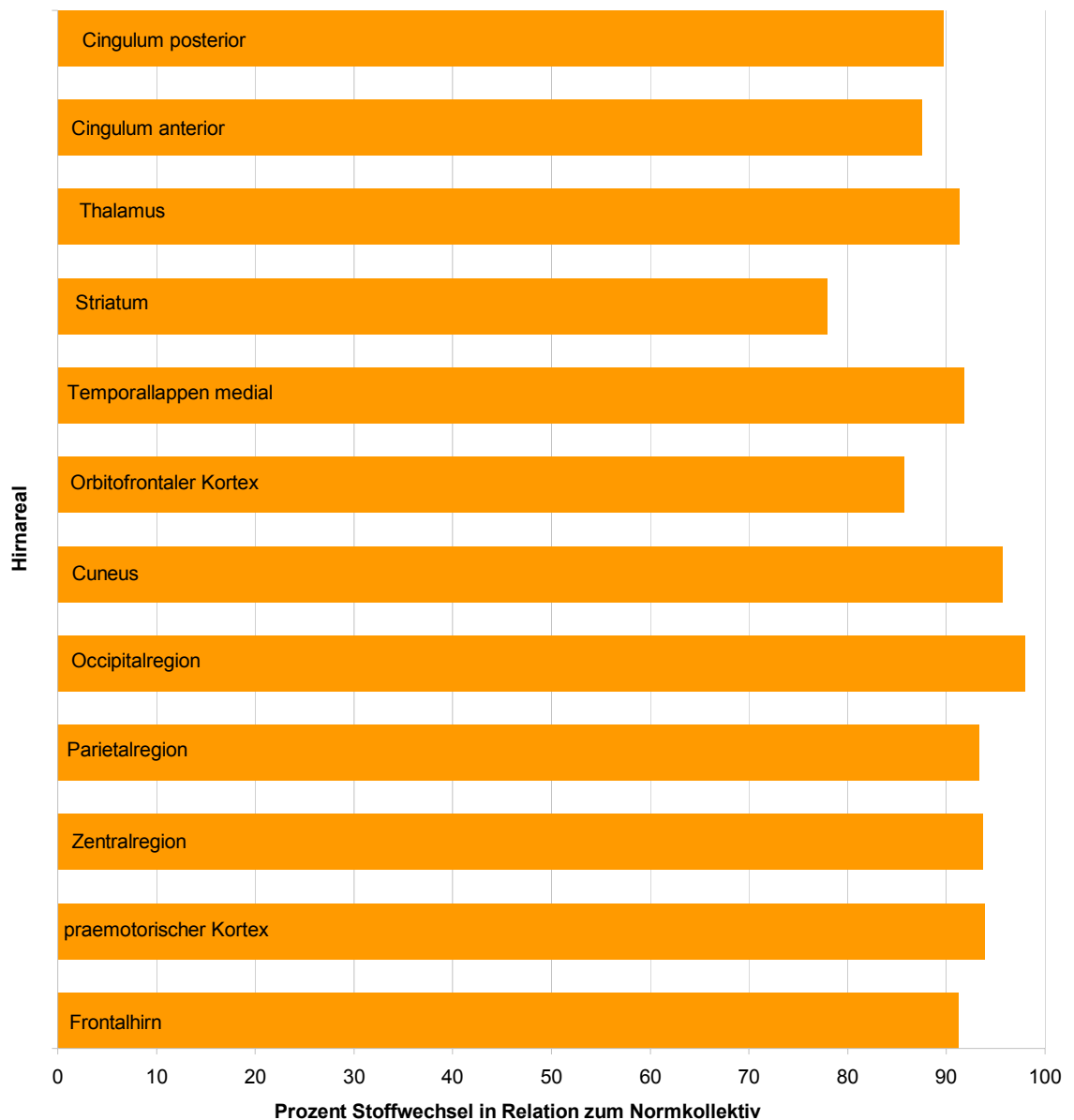


Abb. 26 Der Stoffwechsel in der HD-Gruppe in Relation zum Normkollektiv in Prozent. Der Stoffwechsel ist mit Ausnahme des Occipitalhirns in allen Regionen deutlich reduziert.

3.2 Einzelanalyse

SPM und Neurostat ermöglichen neben der Analyse von Gruppen auch Einzelauswertungen. Anhand eines manifest erkrankten HD-Patienten und einer präsymptomatischen Risikoperson soll der Einsatz dieser Methoden in der klinischen Diagnostik kurz demonstriert werden.

3.2.1 HD-Patient

Untersucht wurde ein 53-jähriger Patient mit Krankheitsbeginn 8 Jahre vor der Untersuchung (Tab. 1, Patient 1). Zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung zeigte sich bereits eine deutliche Demenz und Chorea. Auf der Motorskala der UHDRS erzielte der Patient 48, der ADL lag bei 16, der CGI bei 5.

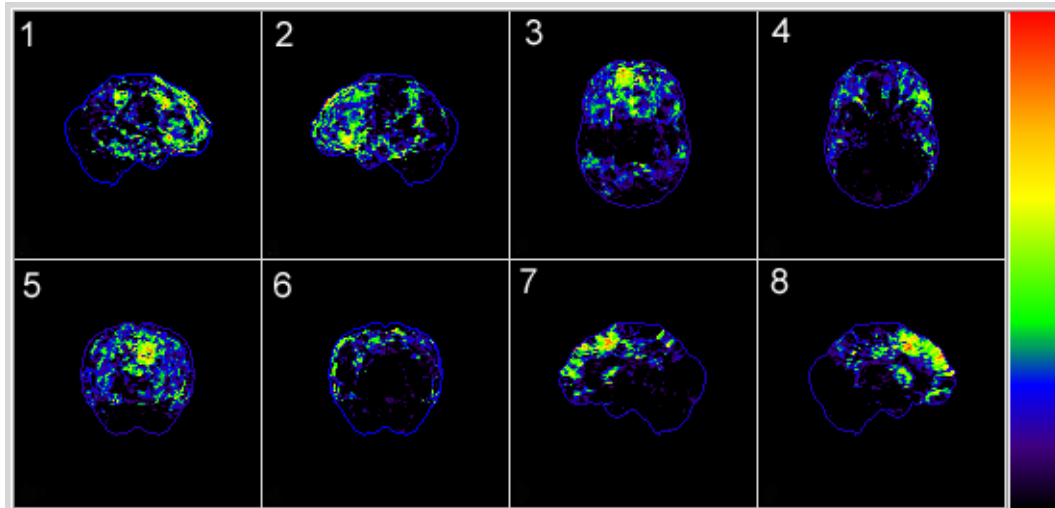


Abb. 27 Z-Score Bilder ohne Signifikanzschwelle, Dargestellt sind Areale mit vermindertem Stoffwechsel des HD-Patienten im Vergleich mit den gesunden Probanden, Stoffwechselwerte wurden auf den globalen Glucosestoffwechsel normalisiert. 1) rechts lateral, 2) links lateral, 3) dorsal, 4) ventral, 5) frontal, 6) occipital, 7) rechts medial, 8) links medial

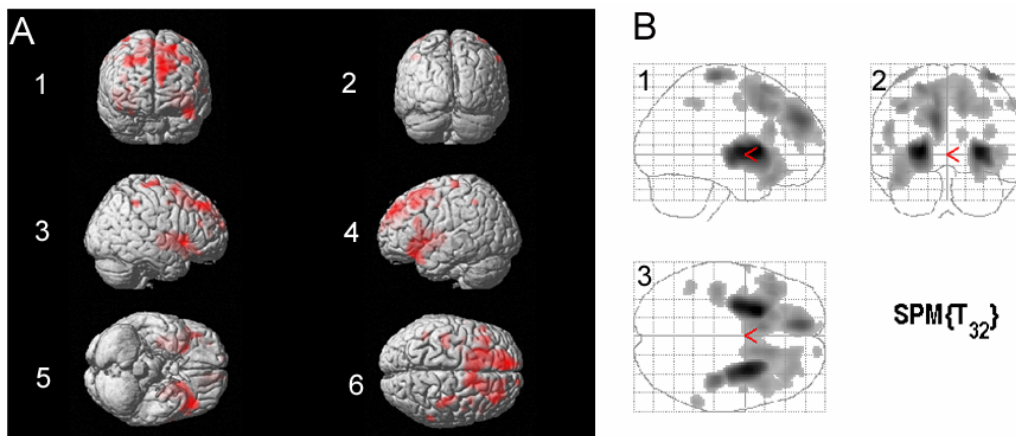


Abb. 28 Vergleich HD-Patient mit dem Normkollektiv. (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal; auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus des HD-Patienten rot gefärbt (B) MIP des Vergleichs HD-Patient < Normkollektiv: 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,05$, unkorrigiert)

Die Areale mit vermindertem Stoffwechsel waren in Neurostat und SPM vergleichbar: Deutlich beteiligt waren die Striata, das Frontalhirn und der Gyrus cinguli, beide mit Betonung der linken Hemisphäre. Occipitallappen, sensorimotorischer Kortex und Thalamus waren nicht betroffen.

3.2.2 Präsymptomatische Risikoperson

Bei der präsymptomatische Risikoperson (41 Jahre, 42 CAG-Repeats) fielen zum Zeitpunkt der neurologischen Beurteilung, die kurz vor der ^{18}F FDG-PET-Untersuchung stattfand, weder Chorea noch Demenz auf. Betrachtet man die Z-Score-Maps von Neurostat und SPM, sind die Ergebnisse sehr ähnlich: Neben deutlichem Hypometabolismus im Striatum und posterioren Anteilen des Gyrus cinguli, finden sich auch hypometabole Areale im Frontalhirn, Lobus parietalis superior und Cerebellum. Temporallappen und Occipitallappen waren dagegen nicht betroffen.

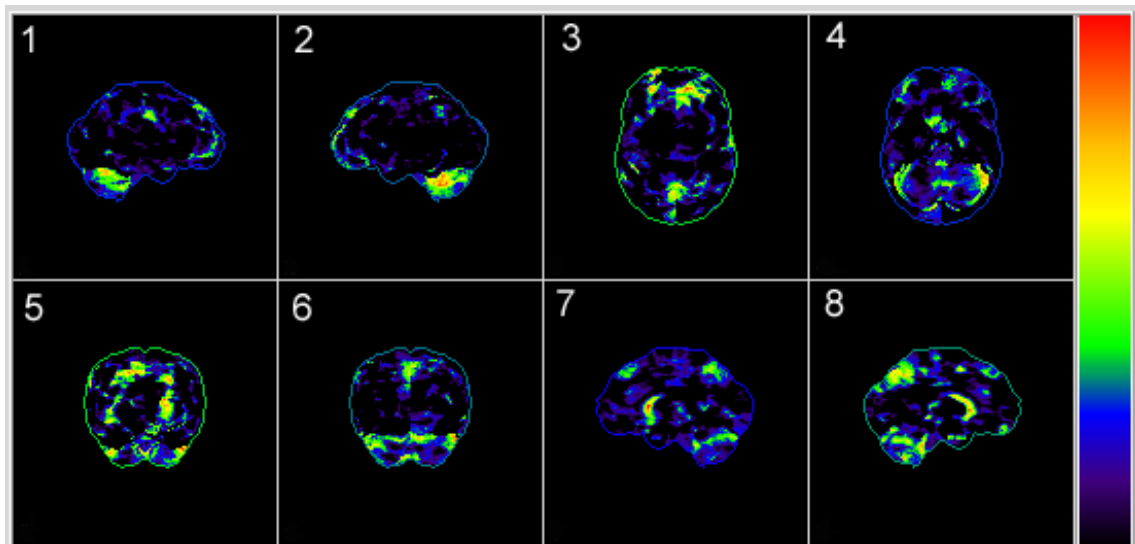


Abb. 29 Z-Score Bilder ohne Signifikanzschwelle, Dargestellt sind Areale mit vermindertem Stoffwechsel der Risikoperson im Vergleich mit den gesunden Probanden, Stoffwechselwerte wurden auf den globalen Glucosstoffwechsel normalisiert 1) rechts lateral, 2) links lateral, 3) dorsal, 4) ventral, 5) frontal, 6) occipital, 7) rechts medial, 8) links medial

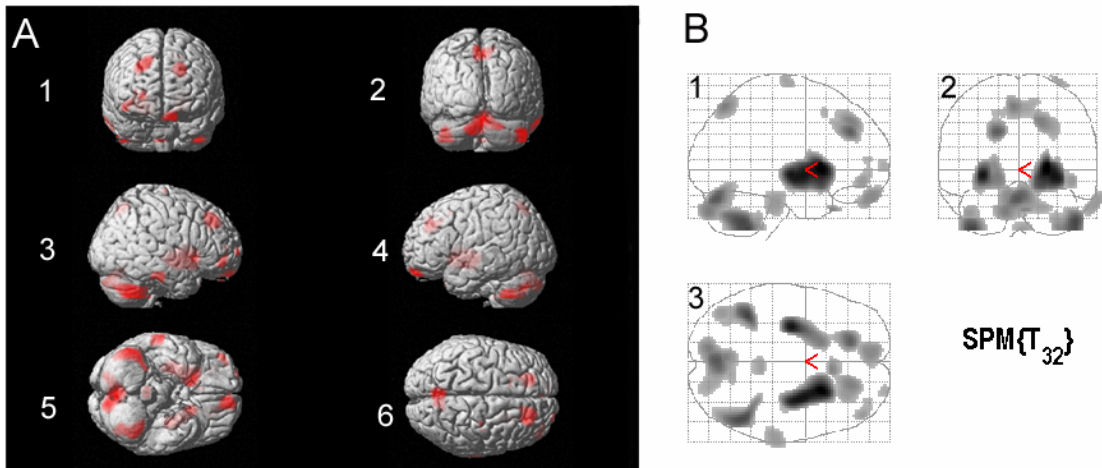


Abb. 30 Vergleich Risiko-Patient mit dem Normkollektiv. (A) Voxel mit signifikanten Z-Score-Werten auf ein oberflächengerendertes MRI projiziert: 1) frontal; 2) occipital; 3) rechts lateral; 4) links lateral; 5) ventral; 6) dorsal; auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus der Risikoperson rot gefärbt (B) MIP des Vergleichs Risikoperson < Normkollektiv: 1) lateral; 2) occipital; 3) dorsal: Angezeigt werden Voxel mit signifikant erhöhtem Glucosestoffwechsel in der HD-Gruppe ($p < 0,05$, unkorrigiert)

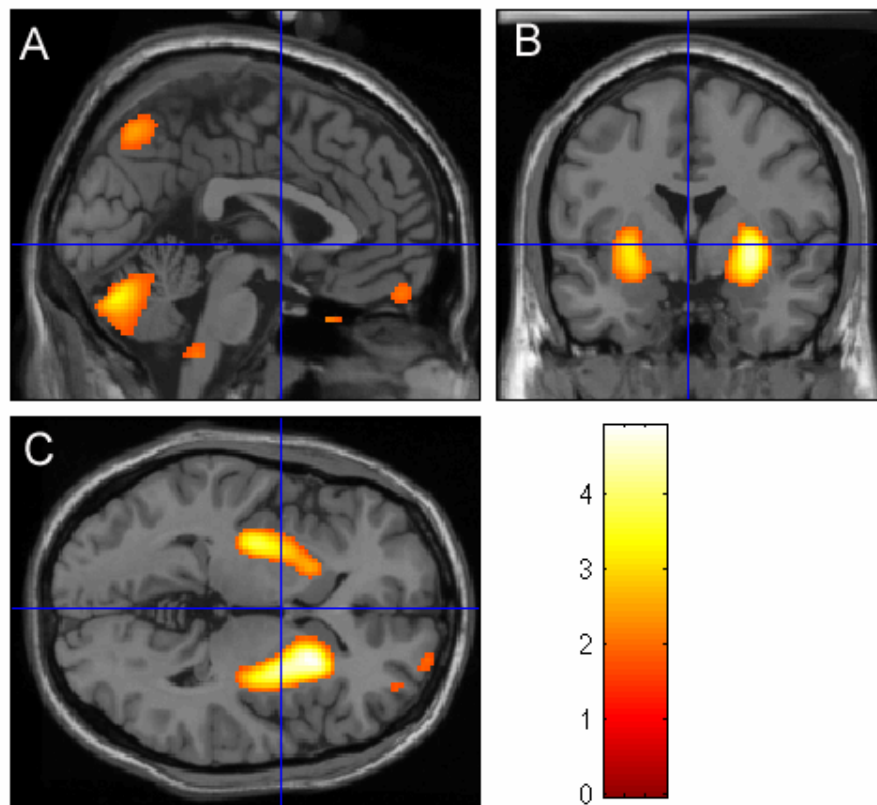


Abb. 31 Projektion signifikanter Voxel Risikoperson < Normkollektiv ($p < 0,05$) projiziert auf ein sagittales (A), coronares (B) und transversales (C) MR-Bild. Dargestellt ist reduzierter Stoffwechsel in Kleinhirn (A), Striatum (B, C) und kleinen Anteilen des orbitofrontalen und parietalen Kortex (A)

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war die Etablierung zweier voxel-basierter Analyse-Methoden des cerebralen Glucosestoffwechsels bei HD-Patienten, gemessen mit ^{18}F FDG-PET. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche werden zunächst den Daten aus ROI-basierenden Studien gegenüber gestellt. Dem folgt eine Diskussion der Probleme der stereotaktischen Normalisierung und der Quantifizierung von Bilddatensätzen. Abschließend werden Einsatzmöglichkeiten und Einschränkungen der Verwendung von voxel-basierten Methoden in der Gruppen- und Einzelauswertung von HD-Patienten besprochen.

4.1 Vergleich der Ergebnisse voxel-basierter Methoden (SPM/Neurostat) mit früheren PET/SPECT, MRT-Studien

In dieser Arbeit wurden erstmals ^{18}F FDG-PET-Bilder von HD-Patienten mit voxel-basierten Methoden ausgewertet. Bisher war nur das Bindungsverhalten von D2 Dopamin-Rezeptoren mit ^{11}C -Raclopride^{4,81} und Opioid-Rezeptoren mit ^{11}C -Diprenorphine¹⁰⁶ mit SPM untersucht worden. Als Vergleichswerte dienen Ergebnisse aus früheren Studien, die mit funktionellen (PET/SPECT) und strukturellen Bildgebungsverfahren (cCT/cMRT) gewonnen wurden. Ebenso werden neuropathologische post-mortem Untersuchungen berücksichtigt, die Hinweise auf Art und Ausdehnung der neuronalen Schädigung bei HD-Patienten im Endstadium der Krankheit geben. Weitere wichtige Erkenntnisse über die Verteilung der pathologischen Veränderungen stammen aus dem HD-Tiermodell.

Am ausgeprägtesten war der Hypometabolismus in allen SPM- und Neurostat-Analysen im Striatum. Dieser Befund entsprach den Ergebnissen zahlreicher ROI-basierender PET-Studien^{55,39,112,13,57,25}. Vorteil der voxel-basierten Analyse jedoch war es, dass subkortikale Läsionen erstmals dreidimensional dargestellt werden konnten, ohne dass Vorhersagen über die Lokalisation der Schädigung durch das manuelle Zeichnen von Regions-of-Interest notwendig waren. Dadurch ergeben sich einige wesentliche Vorteile: Der Zeitaufwand ist deutlich geringer, da er nur von der Rechenleistung des Systems abhängig ist, die Auswertung wird unabhängig vom Untersucher und es wird der komplette stereotaktische Raum auf signifikante Veränderungen geprüft, nicht nur ein subjektiv gewählter Ausschnitt. Werden die Aufnahmebedingungen konstant gehalten, kann der Krankheitsverlauf in einer Folgeuntersuchung objektiv beurteilt werden. Als Referenzregion empfiehlt sich das Striatum, da es bei allen symptomatischen Patienten geschädigt ist und der striatale Stoffwechsel eng mit dem klinischen Krankheitsverlauf korreliert^{112,33}.

Das in unmittelbarer Nähe zum Striatum gelegene Claustrum war in der ROI-Analyse ebenfalls hochsignifikant betroffen. Unklar bleibt dabei, ob diese kleine Struktur spezifisch betroffen ist, oder das eng anliegende Striatum sich durch fehlerhafte stereotaktische Normalisierung auf das Claustrum projiziert. Darüber hinaus ist fraglich, ob das Auflösungsvermögen der hier verwendeten PET-Scanner ausreichte, diese kleine Struk-

tur korrekt abzubilden: Betrachtete man die Projektionen der MIPs auf transversalen MR-Schnittbildern, ließen sich Striatum und Claustrum nicht differenzieren (Abb. 16). Aus einer neuropathologischen Studie ist jedoch bekannt, dass die Neuropeptide Y Konzentration bei HD-Patienten neben Nucleus caudatus und Putamen auch im Claustrum erhöht ist, was durchaus für eine Mitbeteiligung dieses Areals spricht¹².

Auch im Thalamus fanden wir einen signifikanten Hypometabolismus, unabhängig von der Art der stereotaktischen und metabolischen Normalisierung. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu früheren PET-Studien, die keine signifikanten Veränderungen^{55,54,39,57} oder sogar eine Steigerung^{112,33} im Stoffwechsel des Thalamus fanden. Nur eine PET-Studie zeigte pathologisch erniedrigte Stoffwechselwerte⁶⁵. In neuropathologischen Untersuchungen hingegen wurde eine Atrophie des Thalamus nachgewiesen^{22,61,18,40}. Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse ist die wesentlich höhere Auflösung der in dieser PET-Studie verwendeten Scanner, die zu einer höheren Sensitivität beiträgt. Die voxel-basierte Analyse war außerdem nicht auf wenige ROIs beschränkt, sondern umfasste den gesamten Thalamus, was die Sensitivität ebenfalls erhöhte.

Bei der Analyse des Glucosestoffwechsels im limbischen System zeigte sich ein reduzierter Stoffwechsel in allen einbezogenen Strukturen (Gyrus cinguli anterior und posterior, Corpora mamillaria, Corpora amygdaloidea, Hippocampus und Uncus).

Bislang untersuchten nur Mayberg et al. den regionalen Glucosestoffwechsel im limbischen System, beschränkt auf den Gyrus cinguli anterior, in dem sie signifikanten Hypometabolismus nachwiesen⁶⁶. Im HD-Tiermodell zeigte sich nach Transplantation des anterioren Gyrus cinguli eine Verbesserung spezifischer motorischer Funktionen der R6/1 transgenen Mäuse¹⁰⁰. Die funktionelle Anatomie des Gyrus cinguli anterior weist über den medialen, prefrontalen Schaltkreis eine Verbindung zu subkortikalen Strukturen auf⁷⁹.

Der Hippocampus war in unserer Auswertung massiv hypometabolisch, obwohl diese Struktur in neuropathologischen Untersuchungen häufig als unauffällig beschrieben wird^{18,61,34}. Einzig Rosas et al. fanden in einer Studie mit hochauflösendem MR ein reduziertes Volumen des Hippocampus⁸⁷. Und auch tierexperimentelle Befunde sprechen für eine Beteiligung des Hippocampus: Im HD-Mausmodell sieht man neben Veränderungen im Striatum auch deutliche Veränderungen im Hippocampus^{114,45,74}.

Die Corpora amygdaloidea werden sowohl in MR- als auch in neuropathologischen Untersuchungen als atrophisch beschrieben^{18,61,87}. Die Corpora amygdaloidea sind in komplexe, neuronale Netzwerke integriert: Sie senden und empfangen Signale von zahlreichen kortikalen und subkortikalen Hirnarealen. Dabei ist der Kernkomplex der Amygdala entscheidend an der Verarbeitung von emotionalen Stimuli, Lernprozessen und Gedächtnisfunktionen beteiligt. Es ist wahrscheinlich, dass die Atrophie dieser Struktur zu den neuropsychologischen/psychiatrischen Veränderungen beiträgt, für die man bislang alleine striatale und kortikale Veränderungen verantwortlich machte.

Die Ursache des ausgeprägten Hypometabolismus im limbischen System bleibt jedoch unklar: handelt es sich um eine direkte neuronale Schädigung oder erklärt die Störung von direkten und indirekten Signalwegen zwischen limbischem System und assoziativem Striatum den Hypometabolismus, im Sinne einer funktionellen Deaktivierung⁵⁰? Sehr wahrscheinlich ist, dass einige der neuropsychologischen Veränderungen, die bei HD-Patienten und präsymptomatischen Risikopersonen bestehen, auf Störungen im limbischen System zurückzuführen sind^{82,50}.

Zumeist werden die neuropathologischen Veränderungen der HD als massive Atrophie des Neostriatums und diffuser kortikaler Veränderungen beschrieben^{101,18}. Das einheitliche Muster der kortikalen Schädigung in der hier untersuchten Gruppe von symptomatischen HD-Patienten widerspricht dieser These. Das ausgeprägteste Stoffwechseldefizit fanden wir im Gyrus frontalis inferior und auch in den übrigen Anteilen des Frontalhirns war der Stoffwechsel deutlich reduziert. Dieser Befund entspricht dem Ergebnis ROI-basierender PET-Studien^{57,65}, SPECT-³⁶ und MRT-Untersuchungen⁷. Der orbitofrontale Kortex ist über den ventro-medialen Nucleus caudatus und den ventral anterioren und medial dorsalen Nucleus des Thalamus in einen komplexen Schaltkreis integriert, und spielt eine Rolle bei der Entstehung von Depressionen und Tic-Störungen⁷⁹. Striatale Projektionen bestehen auch für die übrigen Anteile des Frontalhirns und spielen eine wichtige Rolle in der Planung von Bewegungsabläufen, höherer Gedächtnisfunktionen, und der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit von einem Thema auf ein anderes zu verlagern^{42,79}. Diese Funktionen sind bereits im Frühstadium der HD eingeschränkt^{94,104}.

In Abhängigkeit von der stereotaktischen Normalisierung ergeben sich unterschiedliche Resultate in Parietal- und Temporalhirn und dem sensorimotorischen Kortex. Wählt man die globale Normalisierung, so zeigte sich signifikant reduzierter Stoffwechsel nur im rechten Lobus parietalis inferior, dem Gyrus temporalis medius rechts, dem Gyrus temporalis superior beidseits und der Zentralregion beidseits. Mit Normalisierung auf das Cerebellum sahen wir dagegen einen signifikanten Hypometabolismus in allen Anteilen des Temporal- und Parietalhirns und wiederum der Zentralregion beidseits. In Anbetracht der weitreichenden Veränderungen des kortikalen Stoffwechsels scheint die Normalisierung auf das Kleinhirn die zuverlässigste Methode zu sein und wurde deshalb auch von anderen Autoren gewählt^{57,23}. Hypometabolismus im Temporalhirn war bereits aus früheren ¹⁸FDG-PET-Untersuchungen bekannt^{57,25}. Martin et al. und Mayberg et al. konnten dagegen keinen temporalen Hypometabolismus zeigen^{65,66}. Im Bereich des Parietalhirns wurde von frontoparietaler Schädigung berichtet⁵⁷. Martin et al. wiesen bei einer Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren Minderstoffwechsel im inferioren Parietallappen, bei mehr als 5 Jahren im gesamten Parietalkortex nach⁶⁵. Neben den eben erwähnten ¹⁸FDG-PET-Untersuchungen zeigten sich in einer SPECT-Untersuchung ein reduzierter parietaler Blutfluss³⁶ und in einer neuropathologischen Studie Atrophie des Parietal- und Temporallappens⁶¹. Der sensorimotorische Kortex war in bisherigen PET-Studien nicht als einzelne Struktur untersucht worden^{57,65,66,25}, mit Ausnahme einer Studie an Risikopersonen, die einen signifikanten Hypermetabo-

lismus im primären motorischen Kortex fand³². Dass diese Region bislang wenig beachtet wurde, lässt sich mit der unpräzisen Identifikation des sensorimotorischen Kortex auf Transversalschnitten erklären, was die ROI-Analyse dieser Region erschwert.

Eine weitere in PET-Studien bisher unbeachtete Struktur ist der Hirnstamm. Wir fanden in Pons und Tegmentum mesencephalicum mit ihren zahlreichen Kerngebieten deutlichen Hypometabolismus. Eine mögliche Erklärung, weshalb der Hirnstamm bislang nicht mit der PET untersucht wurde, ist das begrenzte Gesichtsfeld der älteren Scannergeneration. In unserer Studie dagegen war ein großer Teil des Hirnstamms in den ¹⁸FDG-PET-Bildern enthalten und konnte somit in die Analyse eingeschlossen werden. Eine voxel-basierte MR-Studie zeigte strukturelle Schäden im Hirnstamm⁸⁷. Dass diese auch eine klinische Relevanz haben, bewiesen Untersuchungen der Augenmotilität bei HD-Patienten, die neben einer Schädigung der fronto-striatalen Schleife auch Hinweise auf eine Beteiligung des Cerebellums und des Hirnstamms gaben¹⁰⁹.

Pathologische Veränderungen im Cerebellum von HD-Patienten sind umstritten: Bisher wurde in nur zwei ¹⁸FDG-PET-Studien der cerebelläre Glucosestoffwechsel von Huntington-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden quantitativ gemessen^{57,65}: Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was ein Argument für den Einsatz des Cerebellums als Referenzregion zur Normalisierung der Glucosewerte ist^{57,56}. Alle übrigen ¹⁸FDG-PET-Studien an HD-Patienten wurden mit absolut quantitativen Werten^{39,66,65} oder globaler Normalisierung^{112,111,67,38,13,32,66,33,11,14,25} durchgeführt. Was ebenfalls für das Cerebellum als gesunde Referenzregion spricht, sind die hier fehlenden intranukleären Einschlusskörperchen^{60,47} und dystrophischen, mit Ubiquitin reagierenden Neurone⁴⁸, die beide ein Marker für den Krankheitsprozess sind. Auch mit hochauflösendem MRT und einer speziellen Rekonstruktion der Hirnoberfläche konnte bei HD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden kein Unterschied im Volumen des Cerebellums gezeigt werden⁸⁷. Diese Befunde zeigen, dass das Cerebellum die zuverlässigste Referenzregion ist.

Neben ausgedehntem Hypometabolismus entdeckten wir auch Hirnareale mit erhöhtem Glucosestoffwechsel. Die beiden Hauptorte gesteigerten Stoffwechsels waren der mediale Occipitallappen und das Kleinhirn. Wesentlich kleinere Areale fanden wir auch in Temporal- und Parietalhirn. Wiederholt man dieselbe Analyse mit cerebellärer Normalisierung, verschwinden alle hypermetabolen Areale mit Ausnahme eines kleinen Areals im Cuneus. Nach Skalierung auf den globalen Glucosestoffwechsel, der in HD-Patienten pathologisch erniedrigt ist, wird der Stoffwechsel in gesunden Hirnarealen artifiziell angehoben und erscheint in der statistischen Analyse als hypermetabol. Normalisiert man dagegen auf den cerebellären Glucosestoffwechsel, der Region mit der vermutlich geringsten Pathologie, erscheinen gesunde Areale in den Z-Score-Bildern/MIPs nicht, da in diesen Gebieten zwischen Patienten- und Normkollektiv kein signifikanter Unterschied besteht. Die Stoffwechseldifferenz in den betroffenen Strukturen ist nun jedoch erheblich größer, da keine pathologisch veränderten Hirnareale in den Normalisierungsprozess eingehen. Vergleicht man die Ergebnisse nach globaler und

cerebellärer Normalisierung für die MIPs des verminderten Stoffwechsels (Abb. 7 und 9), wächst die Clustergröße und die Signifikanz der Cluster in allen Arealen. So lässt sich auch die zunehmende Symmetrie erklären: Durch die Steigerung der Signifikanz erreichen mehr Voxel die Signifikanzschwelle und erscheinen in den Z-Score-Bildern. In unserem Fall waren dies Voxel im Lobus temporalis inferior beidseits, dem sensorimotorischen Kortex links und dem Lobus parietalis inferior links und superior beidseits (Vgl. Tab. 5 und 9).

Die Ergebnisse der statistischen Analysen mit SPM 99 und Neurostat zeigten eine große Übereinstimmung in den Arealen pathologisch veränderten Stoffwechsels. Beide Routinen fanden signifikante Veränderungen in Frontalhirn, Gyrus cinguli, Teilen des Parietal- und Temporalhirns und Striatum und Thalamus. Betrachtete man die quantitativen Auswertungen der ROI-Analysen der Z-Score-Oberflächenbilder in Neurostat bzw. der MIPs in SPM, bestanden dennoch Unterschiede, besonders in Temporal- und Parietalhirn und sensorimotorischem Kortex, also den Arealen die nahe an der Signifikanzschwelle lagen. Mit Neurostat analysiert, erreichen dieselben Areale die Signifikanzschwelle wesentlich später als mit SPM. Bei einem Vergleich der Z-Score-Bilder mit den MIPs entspricht eine Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ in Neurostat ungefähr $p < 0,001$ in SPM. Ein Grund hierfür ist die unterschiedliche Statistik, die beiden Programme zugrunde liegen: SPM verwendet das „General linear model“³⁰, Neurostat dagegen eine Z-Score-Analyse⁷⁰. Normalisiert man in Neurostat auf den globalen Glucosestoffwechsel, sinken die signifikanten Voxel in den Z-Score-Bildern drastisch ab (Abb. 23 und 24), ein Phänomen, dass wir auch in den SPM-Analysen sahen und bereits diskutierten. Ein schwerwiegender Nachteil von Neurostat bei der HD-Diagnostik ist die Beschränkung der Analyse auf die Hirnoberfläche. Grund hierfür ist, dass dieses Programm speziell für die Oberflächendiagnostik der ¹⁸FDG-PET-Bilder von Alzheimer-Patienten entwickelt wurde und deshalb subkortikale Strukturen, mit Ausnahme von Striatum und Thalamus auf den medialen Ansichten, nicht analysiert werden^{70,15}. Signifikante Veränderungen werden von Neurostat in Z-Score-Bildern abgebildet. Was dabei bedauerlicherweise fehlt, sind quantitative Werte für die Veränderungen in den einzelnen Hirnarealen, z.B. Clustergröße, Signifikanzniveau und Ort der maximalen Intensität des Clusters, wie sie in SPM verfügbar sind. Besonders für die Verlaufsbeobachtung von HD-Patienten in klinischen Studien zur Effektivität von neuroprotektiven Medikamenten oder fötaler striataler Implantate sind diese Größen unersetzlich.

4.2 Globale oder cerebelläre Normalisierung

Für die voxel-basierte Analyse von funktionellen Bildern des Hirnstoffwechsels ist die metabolische Normalisierung eine entscheidende Voraussetzung. Wegen der hohen Variabilität des cerebralen Glucosemetabolismus in der normalen Bevölkerung von 20-30%¹⁰² ist ein Vergleich von funktionellen Bildern nur nach vorheriger Skalierung auf eine Referenzregion möglich. Am häufigsten wird zu diesem Zweck der globale Blutfluss/Stoffwechsel verwendet, der die interindividuellen Unterschiede auf 2-4% senkt.

Dieses Vorgehen ist sinnvoll, solange es sich bei den Untersuchten um gesunde Probanden handelt oder die pathologischen Veränderungen fokal und im Vergleich zum Gesamtmetabolismus gering sind. Da SPM primär für die Auswertung von Hirnaktivierungsstudien an gesunden Probanden entwickelt wurde, ist in dieser Software lediglich die globale Normalisierung vorgesehen. Dieses Vorgehen ist jedoch bei HD-Patienten mit ausgedehnter kortikaler und subkortikaler Verminderung des Stoffwechsels nicht angemessen, da pathologisch veränderte Hirnareale zur Normalisierung des Hirnstoffwechsels herangezogen werden und somit Umfang und Höhe der Schädigung unterschätzt wird. Dieses Problem ist in Neurostat gelöst, indem die Normalisierung auf beliebige Hirnareale möglich ist, abhängig vom Schädigungsmuster der zu untersuchenden Erkrankung. Im Vergleich von HD-Patienten mit dem Normkollektiv in Neurostat sind die Veränderungen nach cerebellärer Normalisierung, deutlich ausgedehnter als nach globaler Normalisierung. Wie zuvor bereits diskutiert, spricht vieles dafür das Cerebellum als Referenzregion zu wählen. In unserer Studie zeigte sich mit globaler Normalisierung kein Minderstoffwechsel im Cerebellum. Die Schädigung ist also zumindest bedeutend geringer als in den übrigen, als hypometabolisch identifizierten, Hirnarealen. Angesichts der Sensitivität, mit der in SPM und Neurostat betroffene Kortex-Areale identifiziert werden, gehen wir davon aus, dass das Cerebellum weitgehend vom Krankheitsprozess ausgenommen ist und eine zuverlässige Referenzregion darstellt.

4.3 Quantitativ und nichtquantitative Messung des regionalen cerebralen Glucosestoffwechsels

In der Vergangenheit wurden in ^{18}F FDG-PET-Studien fast ausschließlich quantitative Bilddatensätze erstellt. Problematisch dabei sind die stark schwankenden, absoluten Glucosewerte in $\mu\text{mol}/100\text{g}$ Hirngewebe/min, die über eine Inputfunktion aus arteriellen Blutentnahmen berechnet werden⁵⁹: Die Variabilität der absoluten Glucosewerte betrug in der Normalbevölkerung 20-30%, nach globaler Normalisierung nur etwa 4%¹⁰². Dies erklärt sich zum einen durch die biologische Variabilität der untersuchten Individuen, aber auch durch die Störanfälligkeit der Methode: Zwischen den einzelnen PET-Zentren werden häufig verschiedene Konstanten bei der Berechnung absoluter Glucosewerte verwendet, die Glucosewerte steigen mit der Auflösung des PET-Scanners und die Aufnahmebedingungen sind zwischen den Zentren und den einzelnen Untersuchungen oft unterschiedlich (Augen und Ohren bedeckt oder offen, Lichtkonditionen, nüchterne Untersuchung, Koffeinverbot). Außerdem ist der Personalaufwand gegenüber der regulären ^{18}F FDG-PET-Untersuchung höher, da wiederholte arterielle/arterialisierte Blutentnahmen durchgeführt werden müssen. In früheren ^{18}F FDG-PET-Untersuchungen wurden fast ausnahmslos absolute Werte für den Glucosemetabolismus bestimmt, dann aber, wegen der großen Variabilität, auf den cerebellären oder globalen Stoffwechsel normiert. Dieses Vorgehen ist mit der alleinigen Messung der Radioaktivitätsverteilung möglich, was Patient und Personal entlastet. Goldstandard bleibt aber die Bestimmung von absoluten Glucosewerten, die, wenn notwendig auf das Cerebellum normalisiert werden können, um die Varianz zu vermindern. Dennoch halten wir es nach dem heuti-

gen Kenntnisstand für angemessen, ohne eine Eingangsfunktion aus arteriellen Blutentnahmen, eine Normalisierung des Stoffwechsels auf das Cerebellum durchzuführen (siehe 4.2).

4.4 Vergleich der Normalisierungsroutinen von SPM und Neurostat: Fehler bei der anatomischen Standardisierung und Auswirkungen auf das statistische Ergebnis

Eine essentielle Voraussetzung der voxel-basierten Analyse von funktionellen Aufnahmen des Hirnstoffwechsels ist die Transformation der Schnittbilder in das Standard-Koordinaten-System, das von Talairach und Tournoux definiert wurde⁹⁸. Nur so ist es möglich, individuelle Unterschiede in der Hirnmorphologie auszugleichen und korrespondierende Hirnareale auf Voxel-Basis zu vergleichen. Sowohl SPM als auch Neurostat bieten für diesen Schritt Routinen an, wobei deutliche Unterschiede in den Software-Algorithmen bestehen: Neurostat deformiert die Hirnmorphologie entlang der großen Faserbündel für kortikale Projektionen, SPM dagegen verwendet ausschließlich mathematische Funktionen, um das individuelle Hirn möglichst genau an das Atlas-Hirn anzupassen^{6,46}. Es zeigte sich in einer Untersuchung von Alzheimer-Patienten, dass die Normalisierungsroutine von Neurostat bei atrophierten Gehirnen zuverlässiger arbeitet als die SPM-Routine⁴⁶. Bedenkt man die ursprüngliche Entwicklung von SPM zur Analyse von Hirnaktivierungsstudien an gesunden Probanden und von Neurostat zur Oberflächenanalyse von Alzheimerpatienten, verwundern diese Ergebnisse nicht.

Der direkte Vergleich der mit Neurostat und SPM stereotaktisch-standardisierten Bilder zeigte deutliche Unterschiede in den normalisierten Bildern, obwohl ein gemeinsames FDG-Template als Vorlage diente (Abb. 20, 21). Betrachtet man die MIPs des Vergleichs HD-Gruppe mit dem Normkollektiv, so sieht man nach Neurostat-Normalisierung eine nahezu symmetrische Verteilung des Hypometabolismus, nach SPM-Normalisierung dagegen eine deutlich asymmetrische Verteilung (Abb. 19). Zieht man frühere FDG-PET-Studien als Referenz heran, so war eine Beurteilung von Symmetrie/Asymmetrie des Glucosestoffwechsels nicht möglich, da einzig über Mittelwerte der Strukturen, ohne Berücksichtigung der Hemisphäre berichtet wurde^{57,66,25}. Lediglich Martin et al.⁶⁵ maßen den kortikalen Stoffwechsel für linke und rechte Hirnhälfte getrennt. Eine Asymmetrie war dabei nicht zu erkennen⁶⁵. Im direkten Vergleich der stereotaktischen Normalisierung von SPM und Neurostat anhand einer FDG-PET-Untersuchung von Alzheimerpatienten produziert die SPM-Routine häufiger Artefakte⁴⁶. Dies ist besonders bei atrophierten Gehirnen der Fall, wie wir sie häufig auch bei der HD finden⁸⁷. Unsere Befunde sprechen dafür, dass Neurostat auch bei HD Patienten die zuverlässigere stereotaktische Normalisierung durchführt. Dennoch fanden wir mit beiden Methoden ähnliche Verteilungsmuster der hypometabolen Areale. Unterschiedlich waren dagegen die Koordinaten der Clustermaxima, Cluster-Größe und Signifikanzwerte.

Der von SPM analysierte stereotaktische Raum war nach Neurostat-Normalisierung deutlich größer als nach SPM-Normalisierung (Abb. 17). Dies war besonders im Bereich der Ventrikel der Fall, was nach SPM-Normalisierung dazu führte, dass der Nucleus caudatus von der Analyse ausgeschlossen wurde und nicht als signifikant hypometaboles Areal in den MIP erschien (Abb. 16). Nach Neurostat-Normalisierung dagegen bildete sich der Nucleus caudatus anatomisch korrekt in der MIP ab. Es scheint, als ob die SPM-Normalisierungs-Routine mit dilatierten Ventrikel als direkter Folge der Atrophie weniger gut zurechtkommt als Neurostat und diesen Bereich deshalb als fehlende Voxel maskiert und von der Analyse ausschließt. Wir projizierten den Cluster, der das Striatum enthielt auf den Talairach-Atlas und sahen, dass die Lokalisation des Hypometabolismus nach SPM- oder Neurostat-Normalisierung nahezu identisch war - mit Ausnahme des maskierten Nucleus caudatus nach SPM-Normalisierung (Abb. 16, 18). Die stereotaktische Normalisierung der Basalganglien ist folglich mit beiden Routinen möglich, sollte aber vorzugsweise mit Neurostat durchgeführt werden, um in der darauf folgenden statistischen Auswertung Veränderungen im Nucleus caudatus mitzuerfassen. Zumindest jedoch sollte ein FDG-Template zur Normalisierung in SPM verwendet werden, da das $^{15}\text{O-H}_2\text{O-PET}$ -Template, das standardmäßig von den SPM Entwicklern zur Verfügung gestellt wird, für andere Tracer, wie hier ^{18}FDG , nur mit Einschränkungen geeignet ist und zu fehlerhaften statistischen Ergebnissen führen kann³¹.

4.5 Einsatz von SPM und Neurostat in der Einzelauswertung von Patienten

Neben dem wissenschaftlichen Einsatz von SPM und Neurostat zur Analyse statistischer Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Probanden, interessierte uns auch der Einsatz von voxel-basierter Bildanalyse in der Einzelauswertung von HD-Patienten. Sowohl SPM als auch Neurostat bieten hierfür Routinen an, es bestehen jedoch einige grundsätzliche Unterschiede:

- 1) Neurostat ist in der Lage den cerebralen Glucosemetabolismus auf eine beliebige Hirnregion zu normalisieren, SPM dagegen nur auf den globalen Metabolismus
- 2) Neurostat analysiert nur die Hirnoberfläche (mit Thalamus und Striatum auf der Medialansicht), SPM das gesamte Hirn (kortikale und subkortikale Strukturen)
- 3) In Neurostat müssen Voxel in mehr als vier Probanden vorhanden sein, um berücksichtigt zu werden. In SPM dagegen werden Voxel, die in nur einem der Bilddatensätze fehlen, nicht berücksichtigt.
- 4) Unterschiedliche statistische Routinen: SPM verwendet das „General Linear Model“ und erstellt MIPs, Neurostat eine Z-Score-Analyse aus der Z-Score-Bilder resultieren.

Trotz dieser Unterschiede sind die Ergebnisse von SPM und Neurostat beim Vergleich von MIP und Z-Score-Map sehr ähnlich und in der klinischen Diagnostik eine wesentli-

che Hilfe in der Analyse von funktionellen Bildern. Neurostat ist in der Bedienung anfangs schwieriger, durch die Kommandozeilenorientierung aber auch flexibler bei der Analyse einer größeren Anzahl von Datensätzen. Nimmt man die beiden Patienten, bei denen wir eine Einzelanalyse durchführten, entsprach das Muster der pathologischen Veränderungen des Stoffwechsels den Erwartungen. Erstaunlich war, wie deutlich beide Methoden den kortikalen und subkortikalen Hypometabolismus der Risikoperson anzeigten. Obwohl diese Untersuchung in einer größeren Anzahl von Risikopersonen wiederholt werden muss, ist dies doch ein vielversprechender Ansatz der Früherkennung der HD und gibt dem Kliniker wertvolle Hinweise auf einen bevorstehenden Ausbruch der Krankheit. Somit kann eine neuroprotektive Therapie gezielter begonnen werden und auf ihre Effektivität geprüft werden. Für die Verlaufsbeobachtung ist SPM durch die Quantifizierung der Clusterdaten (t-Wert, Ausdehnung, Lokalisation im stereotaktischen Raum) und die Analyse des gesamten Cerebrums besser geeignet.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden erstmals ^{18}F FDG-PET-Bilder von HD-Patienten mit voxelbasierten Verfahren der statistischen Analyse untersucht. Die Gruppenvergleiche von HD-Patienten mit gesunden Probanden zeigten eine umfangreiche Schädigung kortikaler und subkortikaler Strukturen: Wir fanden ausgeprägten Hypometabolismus in Frontallhirn, limbischem System, Teilen des Parietal- und Temporallappens und dem Hirnstamm. Cerebellum und Occipitalhirn waren dagegen nicht betroffen. Mit der voxelbasierten Analyse des stereotaktischen Raums war eine Quantifizierung und präzise Lokalisation der Stoffwechseleränderungen für das gesamte Cerebrum möglich. Als Referenzregion zur Stoffwechsellnormalisierung empfiehlt sich das Cerebellum, weil es in unserer und vorhergehenden Studien die geringste Pathologie zeigte. Eine absolute Quantifizierung des cerebralen Glucosemetabolismus über eine mathematische Eingangsfunktion aus arteriellen Blutentnahmen ist mit dieser Methode nicht notwendig. Im direkten Vergleich der Normalisierungsroutinen von SPM und Neurostat ergaben sich deutliche Unterschiede der Methoden. Obwohl die Ergebnisse der statistischen Analysen nach unterschiedlicher stereotaktischer Normalisierung vergleichbar waren, zeigte sich im Bereich der atrophierten Basalganglien und Teilen des Kortex eine höhere Präzision der Neurostat-Routine. Ein Einsatz von Methoden der voxel-basierten Bildanalyse ist auch in der klinischen Diagnostik von Einzelpersonen möglich. Beide Routinen wiesen sowohl bei einem HD-Patienten als auch einer präsymptomatischen Risikopersonen signifikanten Hypometabolismus in Kortex und Basalganglien nach. Besonders im Hinblick auf zukünftige neue Therapieformen gewinnt die voxel-basierte Analyse von FDG-PET-Bildern bei HD-Patienten eine immer bedeutendere Rolle.

6 Literaturverzeichnis

1. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 72 (1993) 971-983
2. Adams, R.D., Victor, M. Diseases in which dementia is associated with other neurologic abnormalities: Huntington chorea. In: "Principles of neurology", Adams, R.D., Victor, M. (Hrsg.), Mc Graw Hill, 2002, 6. Auflage, 1121-1174
3. Andreassen, O. A., Dedeoglu, A., Ferrante, R. J., Jenkins, B. G., Ferrante, K. L., Thomas, M., Friedlich, A., Browne, S. E., Schilling, G., Borchelt, D. R., Hersch, S. M., Ross, C. A., Beal, M. F. Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Neurobiol.Dis.* 8 (2001) 479-491
4. Andrews, T. C., Weeks, R. A., Turjanski, N., Gunn, R. N., Watkins, L. H., Sahakian, B., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Wood, N. W., Brooks, D. J. Huntington's disease progression. PET and clinical observations. *Brain* 122 (1999) 2353-2363
5. Antonini, A., Leenders, K. L., Spiegel, R., Meier, D., Vontobel, P., Weigell-Weber, M., Sanchez-Pernaute, R., de Yebenez, J. G., Boesiger, P., Weindl, A., Maguire, R. P. Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease. *Brain* 119 (1996) 2085-2095
6. Ashburner, C. D., Friston, K. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum.Brain Mapp.* 7 (1999) 254-266
7. Aylward, E. H., Anderson, N. B., Bylsma, F. W., Wagster, M. V., Barta, P. E., Sherr, M., Feeney, J., Davis, A., Rosenblatt, A., Pearlson, G. D., Ross, C. A. Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 50 (1998) 252-258
8. Aylward, E. H., Brandt, J., Codori, A. M., Mangus, R. S., Barta, P. E., Harris, G. J. Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology* 44 (1994) 823-828
9. Aylward, E. H., Codori, A. M., Rosenblatt, A., Sherr, M., Brandt, J., Stine, O. C., Barta, P. E., Pearlson, G. D., Ross, C. A. Rate of caudate atrophy in pre-symptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord.* 15 (2000) 552-560

10. Aylward, E. H., Schwartz, J., Machlin, S., Pearlson, G. Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images. *Am.J.Neuroradiol.* 12 (1991) 1217-1222
11. Azari, N. P., Pietrini, P. Preclinical stages in subjects at risk for neurological disorders: can PET-FDG tell us more? *J.Neurol.* 242 (1995) 112-114
12. Beal, M. F., Mazurek, M. F., Ellison, D. W., Swartz, K. J., McGarvey, U., Bird, E. D., Martin, J. B. Somatostatin and neuropeptide Y concentrations in pathologically graded cases of Huntington's disease. *Ann.Neurol.* 23 (1988) 562-569
13. Berent, S., Giordani, B., Lehtinen, S., Markel, D., Penney, J. B., Buchtel, H. A., Starosta-Rubinstein, S., Hichwa, R., Young, A. B. Positron emission tomographic scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of cognitive function. *Ann.Neurol.* 23 (1988) 541-546
14. Boecker, H., Kuwert, T., Langen, K. J., Lange, H. W., Czech, N., Ziemons, K., Herzog, H., Shikare, S., Weindl, A., Feinendegen, L. E. SPECT with HMPAO compared to PET with FDG in Huntington disease. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 18 (1994) 542-548
15. Burdette, J. H., Minoshima, S., Vander, Borgh T., Tran, D. D., Kuhl, D. E. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 198 (1996) 837-843
16. Carmichael, J., Chatellier, J., Woolfson, A., Milstein, C., Fersht, A. R., Rubinsztein, D. C. Bacterial and yeast chaperones reduce both aggregate formation and cell death in mammalian cell models of Huntington's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 97 (2000) 9701-9705
17. Davies, S., Ramsden, D. B. Huntington's disease. *Mol.Pathol.* 54 (2001) 409-413
18. de la Monte, S. M., Vonsattel, J. P., Richardson, E. P., Jr. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 47 (1988) 516-525
19. Dedeoglu, A., Kubilus, J. K., Yang, L., Ferrante, K. L., Hersch, S. M., Beal, M. F., Ferrante, R. J. Creatine therapy provides neuroprotection after onset of clinical symptoms in Huntington's disease transgenic mice. *J.Neurochem.* 85 (2003) 1359-1367
20. Deroover, J., Baro, F., Bourguignon, R. P., Smets, P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr.Med.Res.Opin.* 9 (1984) 329-338
21. DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K., Schwarz, C., Meloni, A., Young, C., Martin, E., Vonsattel, J. P., Carraway, R., Reeves, S. A., . Huntingtin is a cytoplasmic

- protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron* 14 (1995) 1075-1081
22. Dom, R., Malfroid, M., Baro, F. Neuropathology of Huntington's chorea. Studies of the ventrobasal complex of the thalamus. *Neurology* 26 (1976) 64-68
 23. Drzezga, A., Arnold, S., Minoshima, S., Noachtar, S., Szecsi, J., Winkler, P., Romer, W., Tatsch, K., Weber, W., Bartenstein, P. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J.Nucl.Med.* 40 (1999) 737-746
 24. Duyao, M., Ambrose, C., Myers, R., Novelletto, A., Persichetti, F., Frontali, M., Folstein, S., Ross, C., Franz, M., Abbott, M., . Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat.Genet.* 4 (1993) 387-392
 25. Feigin, A., Leenders, K. L., Moeller, J. R., Missimer, J., Kuenig, G., Spetsieris, P., Antonini, A., Eidelberg, D. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J.Nucl.Med.* 42 (2001) 1591-1595
 26. Ferrante, R. J., Andreassen, O. A., Dedeoglu, A., Ferrante, K. L., Jenkins, B. G., Hersch, S. M., Beal, M. F. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J.Neurosci.* 22 (2002) 1592-1599
 27. Folstein, S., Abbott, M. H., Chase, G. A., Jensen, B. A., Folstein, M. F. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol.Med.* 13 (1983) 537-542
 28. Friedlander, R. M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N.Engl.J.Med.* 348 (2003) 1365-1375
 29. Friston, K. J., Ashburner, C. D., Frith, C. D., Poline, J.-D., Heather, J. D., Frackowiak, R. S. Spatial registration and normalization of images. *Hum.Brain Mapp.* 2 (1995) 165-189
 30. Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-D., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum.Brain Mapp.* 2 (1995) 189-210
 31. Gispert, J. D., Pascau, J., Reig, S., Martinez-Lazaro, R., Molina, V., Garcia-Barreno, P., Desco, M. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage.* 19 (2003) 601-612
 32. Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Pahl, J. J., George-Hyslop, P., Haines, J. L., Gusella, J., Hoffman, J. M., Baxter, L. R., Phelps, M. E. A comparison of neurological, metabolic, structural, and genetic evaluations in persons at risk for Huntington's disease. *Ann.Neurol.* 28 (1990) 614-621

33. Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Pahl, J. J., George-Hyslop, P., Haines, J. L., Gusella, J., Hoffman, J. M., Baxter, L. R., Phelps, M. E. Serial changes of cerebral glucose metabolism and caudate size in persons at risk for Huntington's disease. *Arch.Neurol.* 49 (1992) 1161-1167
34. Halliday, G. M., McRitchie, D. A., Macdonald, V., Double, K. L., Trent, R. J., McCusker, E. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp.Neurol.* 154 (1998) 663-672
35. Hamacher, K., Coenen, H. H., Stöcklin, G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J.Nucl.Med.* 27 (1986) 235-238
36. Hasselbalch, S. G., Oberg, G., Sorensen, S. A., Andersen, A. R., Waldemar, G., Schmidt, J. F., Fenger, K., Paulson, O. B. Reduced regional cerebral blood flow in Huntington's disease studied by SPECT. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 55 (1992) 1018-1023
37. Hauser, R. A., Furtado, S., Cimino, C. R., Delgado, H., Eichler, S., Schwartz, S., Scott, D., Nauert, G. M., Soety, E., Sossi, V., Holt, D. A., Sanberg, P. R., Stoessl, A. J., Freeman, T. B. Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *Neurology* 58 (2002) 687-695
38. Hayden, M. R., Hewitt, J., Stoessl, A. J., Clark, C., Ammann, W., Martin, W. R. The combined use of positron emission tomography and DNA polymorphisms for preclinical detection of Huntington's disease. *Neurology* 37 (1987) 1441-1447
39. Hayden, M. R., Martin, W. R., Stoessl, A. J., Clark, C., Hollenberg, S., Adam, M. J., Ammann, W., Harrop, R., Rogers, J., Ruth, T. Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 36 (1986) 888-894
40. Heinsen, H., Rüb, U., Gangnus, D., Jungkunz, G., Bauer, M., Ulmar, G., Bethke, B., Schuler, M., Bocker, F., Eisenmenger, W., Gotz, M., Strik, M. Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease. *Acta Neuropathol.(Berl)* 91 (1996) 161-168
41. Heiser, V., Scherzinger, E., Boeddrich, A., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugaradt, N., Lehrach, H., Wanker, E. E. Inhibition of huntingtin fibrillogenesis by specific antibodies and small molecules: implications for Huntington's disease therapy. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 97 (2000) 6739-6744
42. Herrero, M. T., Barcia, C., Navarro, J. M. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv.Syst.* 18 (2002) 386-404

43. Holloway, S. M., Porteous, M. E., Fitzpatrick, D. R., Crosbie, A. E., Cetnarskyj, R., Warner, J., Barron, L. Presymptomatic testing for Huntington's disease by linkage and by direct mutation analysis: comparison of uptake of testing and characteristics of test applicants. *Genet.Couns.* 9 (1998) 103-111
44. Huang, S. C., Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Sideris, K., Selin, C. J., Kuhl, D. E. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am.J.Physiol* 238 (1980) E69-E82
45. Iannicola, C., Moreno, S., Oliverio, S., Nardacci, R., Ciofi-Luzzatto, A., Piacentini, M. Early alterations in gene expression and cell morphology in a mouse model of Huntington's disease. *J.Neurochem.* 75 (2000) 830-839
46. Ishii, K., Willoch, F., Minoshima, S., Drzezga, A., Ficaro, E. P., Cross, D. J., Kuhl, D. E., Schwaiger, M. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J.Nucl.Med.* 42 (2001) 548-557
47. Iuchi, S., Hoffner, G., Verbeke, P., Djian, P., Green, H. Oligomeric and polymeric aggregates formed by proteins containing expanded polyglutamine. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 100 (2003) 2409-2414
48. Jackson, M., Gentleman, S., Lennox, G., Ward, L., Gray, T., Randall, K., Morrell, K., Lowe, J. The cortical neuritic pathology of Huntington's disease. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 21 (1995) 18-26
49. Jana, N. R., Tanaka, M., Wang, G., Nukina, N. Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity. *Hum.Mol.Genet.* 9 (2000) 2009-2018
50. Joel, D. Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to the clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov Disord.* 16 (2001) 407-423
51. Jordan, K. and Knoop, B. O. In: "Meßtechnik", Büll, U. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1999, 47-78
52. Kosinski, C. M., Cha, J. H., Young, A. B., Schwarz, M. [Huntington chorea. Animal models reveal new hypotheses for pathophysiology and therapy]. *Nervenarzt* 70 (1999) 878-888
53. Kremer, B., Tallaksen-Greene, S. J., Albin, R. L. AMPA and NMDA binding sites in the hypothalamic lateral tuberal nucleus: implications for Huntington's disease. *Neurology* 43 (1993) 1593-1595

54. Kuhl, D. E., Metter, E. J., Riege, W. H., Markham, C. H. Patterns of cerebral glucose utilization in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Ann.Neurol.* 15 Suppl (1984) S119-S125
55. Kuhl, D. E., Phelps, M. E., Markham, C. H., Metter, E. J., Riege, W. H., Winter, J. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann.Neurol.* 12 (1982) 425-434
56. Kuwert, T., Lange, H. W., Boecker, H., Titz, H., Herzog, H., Aulich, A., Wang, B. C., Nayak, U., Feinendegen, L. E. Striatal glucose consumption in chorea-free subjects at risk of Huntington's disease. *J.Neurol.* 241 (1993) 31-36
57. Kuwert, T., Lange, H. W., Langen, K. J., Herzog, H., Aulich, A., Feinendegen, L. E. Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 113 (1990) 1405-1423
58. Lawrence, A. D., Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Robbins, T. W. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 123 (2000) 1349-1364
59. Lucignani, G., Schmidt, K. C., Moresco, R. M., Striano, G., Colombo, F., Sokoloff, L., Fazio, F. Measurement of regional cerebral glucose utilization with fluorine-18- FDG and PET in heterogeneous tissues: theoretical considerations and practical procedure. *J.Nucl.Med.* 34 (1993) 360-369
60. Maat-Schieman, M. L., Dorsman, J. C., Smoor, M. A., Siesling, S., van Duinen, S. G., Verschuuren, J. J., den Dunnen, J. T., van Ommen, G. J., Roos, R. A. Distribution of inclusions in neuronal nuclei and dystrophic neurites in Huntington disease brain. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 58 (1999) 129-137
61. Mann, D. M., Oliver, R., Snowden, J. S. The topographic distribution of brain atrophy in Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.(Berl)* 85 (1993) 553-559
62. Margolis, R. L., Ross, C. A. Diagnosis of Huntington Disease. *Clin.Chem.* 49 (2003) 1726-1732
63. Martin, J. B. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N.Engl.J.Med.* 340 (1999) 1970-1980
64. Martin, J. B., Gusella, J. F. Huntington's disease. Pathogenesis and management. *N.Engl.J.Med.* 315 (1986) 1267-1276
65. Martin, W. R., Clark, C., Ammann, W., Stoessl, A. J., Shtybel, W., Hayden, M. R. Cortical glucose metabolism in Huntington's disease. *Neurology* 42 (1992) 223-229

66. Mayberg, H. S., Starkstein, S. E., Peyser, C. E., Brandt, J., Dannals, R. F., Folstein, S. E. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 42 (1992) 1791-1797
67. Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Huang, S. C., Baxter, L. R., Riege, W. H., Hoffman, J. M., Kuhl, D. E., Lanto, A. B., Wapenski, J. A., . Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N.Engl.J.Med.* 316 (1987) 357-362
68. McMurray, C. T. Huntington's disease: new hope for therapeutics. *Trends Neurosci.* 24 (2001) S32-S38
69. Minoshima, S., Berger, K. L., Lee, K. S., Mintun, M. A. An automated method for rotational correction and centering of three- dimensional functional brain images. *J.Nucl.Med.* 33 (1992) 1579-1585
70. Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L., Kuhl, D. E. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J.Nucl.Med.* 36 (1995) 1238-1248
71. Minoshima, S., Koeppe, R. A., Frey, K. A., Kuhl, D. E. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J.Nucl.Med.* 35 (1994) 1528-1537
72. Minoshima, S., Koeppe, R. A., Mintun, M. A., Berger, K. L., Taylor, S. F., Frey, K. A., Kuhl, D. E. Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J.Nucl.Med.* 34 (1993) 322-329
73. Mohr, E., Brouwers, P., Claus, J. J., Mann, U. M., Fedio, P., Chase, T. N. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord.* 6 (1991) 127-132
74. Morton, A. J., Lagan, M. A., Skepper, J. N., Dunnett, S. B. Progressive formation of inclusions in the striatum and hippocampus of mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J.Neurocytol.* 29 (2000) 679-702
75. Newiger, H., Oehr, P., Ruhlmann, B., Vollet, B., and Ziegler, S. Grundlagen. In: "PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen", Ruhlmann, B., Oehr, P., and Biersack, H. J. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1998, 3-45
76. Oepen, G., Ostertag, C. Diagnostic value of CT in patients with Huntington's chorea and their offspring. *J.Neurol.* 225 (1981) 189-196
77. Ona, V. O., Li, M., Vonsattel, J. P., Andrews, L. J., Khan, S. Q., Chung, W. M., Frey, A. S., Menon, A. S., Li, X. J., Stieg, P. E., Yuan, J., Penney, J. B., Young, A. B., Cha, J. H., Friedlander, R. M. Inhibition of caspase-1 slows disease progression in a mouse model of Huntington's disease. *Nature* 399 (1999) 263-267

78. Ostertag, H.J. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Phys.Bl.* 48 (1992) 77-83
79. Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., Cummings, J. L. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 71 (2001) 310-314
80. Paulsen, J. S., Zhao, H., Stout, J. C., Brinkman, R. R., Guttman, M., Ross, C. A., Como, P., Manning, C., Hayden, M. R., Shoulson, I. Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology* 57 (2001) 658-662
81. Pavese, N., Andrews, T. C., Brooks, D. J., Ho, A. K., Rosser, A. E., Barker, R. A., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Dunnett, S. B., Piccini, P. Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. *Brain* 126 (2003) 1127-1135
82. Peyser, C. E., Folstein, S. E. Huntington's disease as a model for mood disorders. Clues from neuropathology and neurochemistry. *Mol.Chem.Neuropathol.* 12 (1990) 99-119
83. Quinn, N., Marsden, C. D. Tiapride in 12 Huntington's disease patients. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 48 (1985) 292
84. Ranen, N. G., Stine, O. C., Abbott, M. H., Sherr, M., Codori, A. M., Franz, M. L., Chao, N. I., Chung, A. S., Pleasant, N., Callahan, C., . Anticipation and instability of IT-15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am.J.Hum.Genet.* 57 (1995) 593-602
85. Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fowler, J., Hoffman, E., Alavi, A., Som, P., Sokoloff, L. The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ.Res.* 44 (1979) 127-137
86. Robitaille, Y., Lopes-Cendes, I., Becher, M., Rouleau, G., Clark, A. W. The neuropathology of CAG repeat diseases: review and update of genetic and molecular features. *Brain Pathol.* 7 (1997) 901-926
87. Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkovicz, M. E., Caplan, K., Marek, K., Seidman, L. J., Makris, N., Jenkins, B. G., Goldstein, J. M. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: An MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 60 (2003) 1615-1620
88. Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., van der, Kouwe A., Jenkins, B. G., Dale, A. M., Fischl, B. Regional and pro-

- gressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 58 (2002) 695-701
89. Saudou, F., Finkbeiner, S., Devys, D., Greenberg, M. E. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 95 (1998) 55-66
90. Savage, C. R. Neuropsychology of subcortical dementias. *Psychiatr.Clin.North Am.* 20 (1997) 911-931
91. Savinainen, A., Garcia, E. P., Dorow, D., Marshall, J., Liu, Y. F. Kainate receptor activation induces mixed lineage kinase-mediated cellular signaling cascades via post-synaptic density protein 95. *J.Biol.Chem.* 276 (2001) 11382-11386
92. Signorini, M., Paulesu, E., Friston, K., Perani, D., Colleluori, A., Lucignani, G., Grassi, F., Bettinardi, V., Frackowiak, R. S., Fazio, F. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage.* 9 (1999) 63-80
93. Simon, C. and Phelps, M. Tomographic Techniques. In: "Brain mapping-the methods", Toga, A. and Mazziotta, J. C. (Hrsg.), Academic Press, Inc., San Diego, 1996, 191-221
94. Snowden, J. S., Craufurd, D., Thompson, J., Neary, D. Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 24 (2002) 133-145
95. 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 (1977) 897-916
96. Squitieri, F., Gellera, C., Cannella, M., Mariotti, C., Cislighi, G., Rubinsztein, D. C., Almqvist, E. W., Turner, D., Bachoud-Levi, A. C., Simpson, S. A., Delatycki, M., Maglione, V., Hayden, M. R., Donato, S. D. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain* 126 (2003) 946-955
97. Sun, Y., Savanenin, A., Reddy, P. H., Liu, Y. F. Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-D-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J.Biol.Chem.* 276 (2001) 24713-24718
98. Talairach, J. and Tournoux, P. "Co-planar stereotaxic atlas of the human brain" Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1988

99. Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E., Frackowiak, R. S. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 125 (2002) 1815-1828
100. van Dellen, A., Deacon, R., York, D., Blakemore, C., Hannan, A. J. Anterior cingulate cortical transplantation in transgenic Huntington's disease mice. *Brain Res.Bull.* 56 (2001) 313-318
101. Vonsattel, J. P., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., Richardson, E. P., Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 44 (1985) 559-577
102. Wang, G. J., Volkow, N. D., Wolf, A. P., Brodie, J. D., Hitzemann, R. J. Inter-subject variability of brain glucose metabolic measurements in young normal males. *J.Nucl.Med.* 35 (1994) 1457-1466
103. Warner, J. P., Barron, L. H., Brock, D. J. A new polymerase chain reaction (PCR) assay for the trinucleotide repeat that is unstable and expanded on Huntington's disease chromosomes. *Mol.Cell Probes* 7 (1993) 235-239
104. Watkins, L. H., Rogers, R. D., Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rosser, A. E., Robbins, T. W. Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia* 38 (2000) 1112-1125
105. Watts, C., Dunnett, S. B. Towards a protocol for the preparation and delivery of striatal tissue for clinical trials of transplantation in Huntington's disease. *Cell Transplant.* 9 (2000) 223-234
106. Weeks, R. A., Cunningham, V. J., Piccini, P., Waters, S., Harding, A. E., Brooks, D. J. 11C-diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 17 (1997) 943-949
107. Weindl, A., Conrad, B. Chorea und choreatische Bewegungsstörungen. In: "Bewegungsstörungen in der Neurologie", Conrad, B. and Ceballos-Baumann, A. O. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1996, 155-180
108. Wienhard, K., Wagner, R., Heiss, W. D. "Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie" Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1989
109. Winograd-Gurvich, C. T., Georgiou-Karistianis, N., Evans, A., Millist, L., Bradshaw, J. L., Churchyard, A., Chiu, E., White, O. B. Hypometric primary saccades and increased variability in visually-guided saccades in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 41 (2003) 1683-1692

110. Yamada, T., Rodnitzky, R. L., Kameyama, S., Matsuoka, H., Kimura, J. Alteration of SEP topography in Huntington's patients and their relatives at risk. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 80 (1991) 251-261
111. Young, A. B., Penney, J. B., Starosta-Rubinstein, S., Markel, D., Berent, S., Rothley, J., Betley, A., Hichwa, R. Normal caudate glucose metabolism in persons at risk for Huntington's disease. *Arch.Neurol.* 44 (1987) 254-257
112. Young, A. B., Penney, J. B., Starosta-Rubinstein, S., Markel, D. S., Berent, S., Giordani, B., Ehrenkauf, R., Jewett, D., Hichwa, R. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann.Neurol.* 20 (1986) 296-303
113. Zakzanis, K. K. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 20 (1998) 565-578
114. Zechner, U., Scheel, S., Hemberger, M., Hopp, M., Haaf, T., Fundele, R., Wancker, E. E., Lehrach, H., Wedemeyer, N., Himmelbauer, H. Characterization of the mouse Src homology 3 domain gene Sh3d2c on Chr 7 demonstrates coexpression with huntingtin in the brain and identifies the processed pseudogene Sh3d2c-ps1 on Chr 2. *Genomics* 54 (1998) 505-510
115. Zeron, M. M., Chen, N., Moshaver, A., Lee, A. T., Wellington, C. L., Hayden, M. R., Raymond, L. A. Mutant huntingtin enhances excitotoxic cell death. *Mol.Cell Neurosci.* 17 (2001) 41-53
116. Zeron, M. M., Hansson, O., Chen, N., Wellington, C. L., Leavitt, B. R., Brundin, P., Hayden, M. R., Raymond, L. A. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 33 (2002) 849-860

7 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei den sehr hilfsbereiten Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik, die eine technisch perfekte Durchführung der Untersuchungen ermöglichten. Besonders erwähnen möchte ich dabei Frau B. Dzewas, die immer für Fragen zur Verfügung stand.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. M. Schwaiger und Herrn Prof. B. Conrad, in deren Kliniken die Untersuchungen der Patienten und Probanden reibungslos durchgeführt werden konnten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Weindl für die Überlassung des Themas, die herausragende Betreuung und den persönlichen Einsatz in jeder Phase der Entstehung dieser Doktorarbeit.

Frau Dr. S. Spiegel danke ich ebenfalls für die ausgezeichnete Betreuung und kontinuierliche Unterstützung. Überlebensnotwendigen technischen Support bekam ich auch von Herrn Dr. F. Willoch, Herrn Dr. A. Drzezga und Frau Dr. S. Ziegler, bei denen ich mich ebenfalls herzlich bedanken möchte.

Außerdem möchte ich Alexandra, meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich immer ermutigt haben und durch deren Unterstützung diese Arbeit zu einem Ende gefunden hat.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

3D-SSP	Drei-dimensionale stereotaktische Oberflächenprojektion
AC	Anteriore Kommissur
AC/PC-Linie	Verbindungsline von anteriorer und posteriorer Kommissur
ADL	Activity Disease Living
AMPA-Rezeptor	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionat-Rezeptor
BCI	Bi-Caudatum-Index
CAG-Repeat	Cytosin Adenin Guanin-Wiederholung
CGI	Clinical Global Impression
cCT	Craniale Computer-Tomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanz-Tomographie
CT-Index	Computertomographie-Index
¹⁸ FDG	¹⁸ Fluoro-Deoxy-Glucose
FWHM	Full Width at Half Maximum
HD	Huntington Disease
HWZ	Halbwertszeit
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
PC	Posteriore Kommissur
PCR-Analyse	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region-of-Interest
SD	Engl. Standard Deviation = Standardabweichung
MIP	Maximum Intensity Projection
MR	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NMDA-Rezeptor	N-methyl-D-aspartate-Rezeptor
SKAUB	Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPM	Statistical Parametric Maps
S.V.C.	Small Volume Correction
UHDRS	Unified Huntington Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
Voxel	engl. volume element, Volumenelement
ZNS	Zentrales Nerven System

8.2 Legende zur Orientierung der funktionellen Bilder

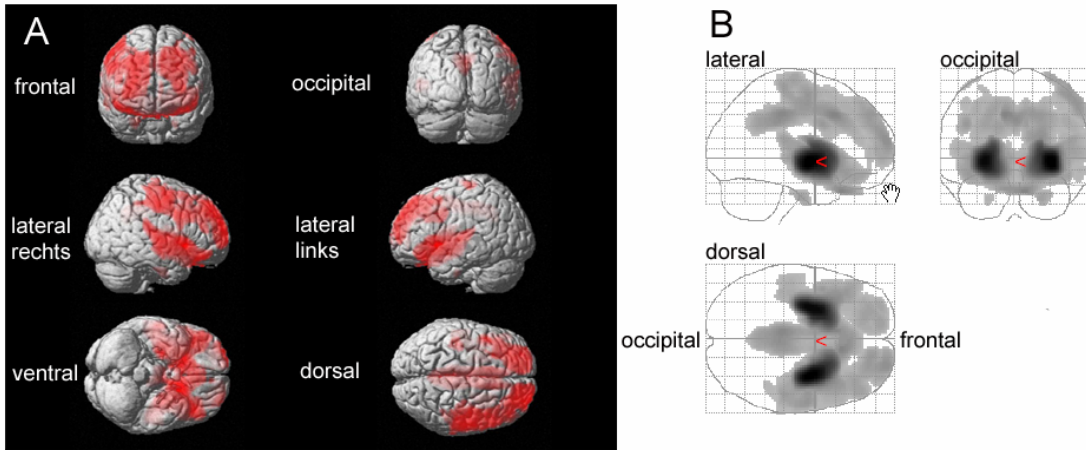


Abbildung 32 Beschreibung der Ansichten: (A) Legende zur Orientierung des oberflächengerendertes MRIs: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus rot gefärbt, (B) Legende zur MIP

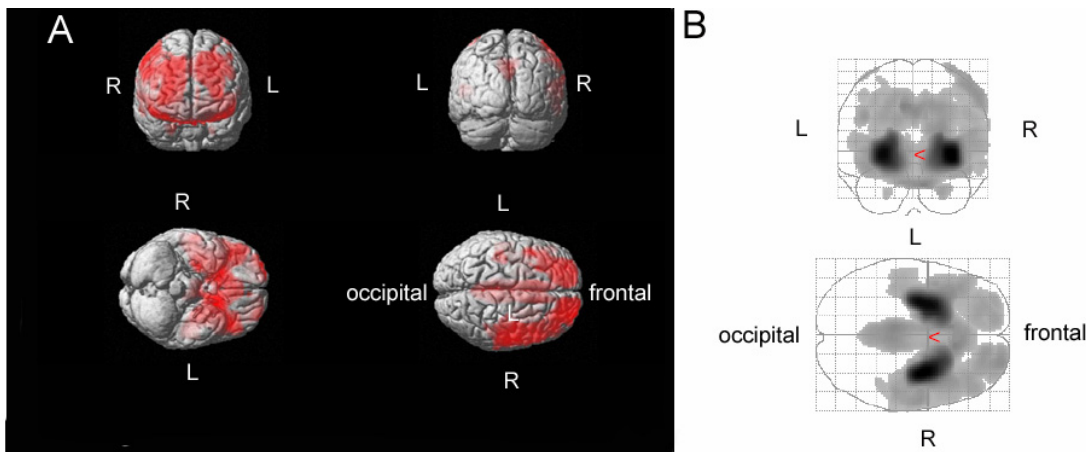


Abbildung 33 Orientierung der Ansichten: (A) Legende zur Orientierung des oberflächengerendertes MRIs: auf allen Projektionen Hirn-Areale mit signifikantem Hypometabolismus rot gefärbt, (B) Legende zur MIP