

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

Christine Faßbender

2000

**Dissertation
Positronen-Emissions-Tomographie – Aktivierungsstudie zur zentralen
sensorischen Verarbeitung bei Basalganglien-Erkrankungen am Beispiel
Morbus Parkinson und Morbus Huntington**

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

**Positronen-Emissions-Tomographie – Aktivierungsstudie zur
zentralen sensorischen Verarbeitung bei Basalganglien-Erkrankungen
am Beispiel Morbus Parkinson und Morbus Huntington**

Christine Faßbender

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. B Conrad

Die Dissertation wurde am 18.12.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.11.2001 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Thematik der Studie

1.2. Morbus Parkinson

1.2.1. Klinik - motorische und kognitive Defizite

1.2.2. Klinik - sensorische Defizite

1.2.3. Evozierte Potentiale

1.3. Morbus Huntington

1.3.1. Klinik - motorische und kognitive Defizite

1.3.2. Klinik - sensorische Defizite

1.3.3. Evozierte Potentiale

1.4. Basalganglien

1.4.1. Anatomie

1.4.2. Funktion

1.5. Aktivierungsstudien

1.5.1. Physiologische Aktivierungsmuster

1.5.2. Morbus Parkinson

1.5.3. Morbus Huntington

2. Material und Methodik

2.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

2.1.1. Physikalische Prinzipien der PET

2.1.2. PET Kamera

2.2. Prinzip von Aktivierungsstudien

2.3. Patientengut und Kontrollperson

2.4. Datenakquisition

2.5. Bildtransformation

2.6. Statistische Auswertung

3. Ergebnisse

3.1. Kontrollgruppe

3.2. Patientengruppen

3.3. Patientengruppen und Kontrollgruppen im Vergleich

4. Diskussion

4.1. Aktivierungsmuster bei Kontrollpersonen

4.2. Aktivierungsmuster bei M. Parkinson und M. Huntington

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

7.2. Abbildungsverzeichnis

7.3. Abkürzungsverzeichnis

8. Danksagung

1. Einleitung

1.1. Thematik der Studie

Basalganglienerkrankungen sind in erster Linie durch motorische und kognitive Defizite charakterisiert. Neben dieser Kardinalsymptomatik wurden eine Reihe von sensorischen Störungen beobachtet, die in direktem Zusammenhang mit den Erkrankungen stehen.

In der vorliegenden Arbeit wird mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die zentrale sensorische Verarbeitung eines passiven Vibrationsstimulus bei zwei charakteristischen Basalganglien-Erkrankungen, dem Morbus Parkinson und dem Morbus Huntington untersucht.

Im Folgenden wird die Klinik fokussiert auf die sensorischen Defizite (klinische Ausfallerscheinungen und elektrophysiologische Daten bei beiden Bewegungsstörungen) zusammengefaßt.

Darüberhinaus erfolgt einleitend eine Zusammenfassung bisheriger PET-untersuchungsergebnisse bei beiden Erkrankungen sowie eine Zusammenfassung von Funktion und Anatomie der Basalganglien.

1.2. Morbus Parkinson

1.2.1. Klinik - Motorische und kognitive Defizite

Der Morbus Parkinson ist ein hypokinetisch-rigides Syndrom, das auch als sogenannte Paralysis agitans oder „shaking palsy“ bezeichnet wird. Letztere Bezeichnung verwendete J. Parkinson, als er die Erkrankung 1817 erstmals beschrieb.

Die Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese kennzeichnen das klinische Bild, dem in erster Linie eine mit Lewy-Körpern assoziierte Degeneration dopaminergischer Neurone im Bereich der Substantia nigra zugrunde liegt.

Der M. Parkinson ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Patienten, die bei Erstmanifestation im Durchschnitt ca. 50 bis 60 Jahre alt sind, klagen zu Beginn der Krankheit oft über subtile motorische Symptome (Schwächegefühl, Koordinationsstörungen, Schwierigkeiten beim Schreiben oder Gehen). Der weitere, meist über 10 bis 20 Jahre andauernde schleichende Verlauf ist in der Regel durch o.g. Kardinalsymptome gekennzeichnet (Hughes, 1992, S. 1142).

Die Erkrankung geht mit zunehmender Dauer oftmals mit kognitiven Defiziten einher. (Glatt *et al.*, 1996, S. 20). Diese äußern sich insbesondere in einer Beeinträchtigung der Sprachflüssigkeit, des geistigen Reaktionsvermögens sowie der Aufnahme- und Merkfähigkeit. (Troster *et al.*, 1995, S. 1164). Eine meist in späten Stadien auftretende Demenz verstärkt genannte Defizite (Piatt *et al.*, 1999, S. 435).

1.2.2. Klinik - sensorische Defizite

Für sensomotorische Abläufe, insbesondere für die Durchführung, beziehungsweise Unterhaltung eines an den extra-personellen Raum angepaßten und mit ihm interagierenden Bewegungsablaufes ist ein kontinuierlicher „feedback“ über den propriozeptiven Input von Haut, Muskulatur und Gelenken unerlässlich.

Tierexperimentelle Daten weisen auf eine funktionelle Beteiligung der Basalganglien bei diesen komplexen senso-motorischen Integrationsprozessen hin (Rolls *et al.*, 1987, S. 342) (Lidsky *et al.*, 1985, S. 133).

So wurden tierexperimentell sensorisch induzierte neuronale Antworten im Nucleus caudatus (Schneider *et al.*, 1981, S. 841; Rolls *et al.*, 1983, S. 179), im Putamen (Kimura *et al.*, 1992, S. 204) und im Globus pallidus (Schneider *et al.*, 1982, S. 311) nachgewiesen. In Anbetracht der beim Morbus Parkinson bekannten nigro-striatalen Dysfunktion und der von Artieda und Mitarbeitern (Artieda *et al.*, 1992, S. 199) beschriebenen temporären Reversibilität gestörter sensorischer Verarbeitung nach L-Dopa-Applikation ist eine Funktionsbehinderung senso-motorischer Integrationsprozesse bei Parkinson Patienten auch auf Basalganglienebene anzunehmen. Dafür sprechen auch elektrophysiologische Ableitungen von Nucleus caudatus - Neuronen in Katzen, welche nach einem durch MPTP-Exposition (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) induziertem iatrogenen Parkinsonismus signifikant vermindert auf sensorische Stimulation reagieren (Schneider *et al.*, 1991, S. 297).

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom bestehen, trotz Überwiegen motorischer Defizite (Marsden *et al.*, 1982, S. 514; Przuntek *et al.*, 1992, S. 105), eindeutige Hinweise auf eine assoziierte Funktionsstörung der sensorischen Verarbeitung. Sensorische Ausfallerscheinungen (Dysaesthesien, Paraesthesien und Hyperpathien) bei Parkinson-Patienten wurden in zwei klinischen Studien bei jeweils 40% der

Erkrankten ermittelt, während die Prävalenz dieser Symptome in der Gesamtbevölkerung ca. 8% beträgt.

In beiden Studien gaben die Parkinson-Patienten (43 von 101 und 19 von 50) spontane sensorische Symptome, insbesondere Taubheitsgefühle, Brennen, Schmerz und Kältegefühle an Stamm und Extremitäten an. Objektivierbare sensorische Defizite oder eine Korrelation der gefundenen Symptome mit motorischen oder autonomen Störungen konnten ausgeschlossen werden. Nervenleitgeschwindigkeit und somatosensorisch evozierte Potentiale waren bei allen getesteten Personen im physiologischen Bereich (Snider *et al.*, 1976, S. 423; Koller *et al.*, 1984, S. 957). Snider *et al.* schlußfolgerten, daß diese sensorischen Reizerscheinungen sich unabhängig vom Auftreten der krankheitsspezifischen Bewegungsstörung manifestieren, häufig sogar vor diesen auftreten, sodaß von einer primären sensorischen Störung im Rahmen der Grunderkrankung ausgegangen werden muß (Snider *et al.*, 1976, S. 423).

In zwei weiteren umfangreichen klinischen Studien wurden diese Erkenntnisse vertieft: Schneider *et al.* testeten die senso-motorische Integration, das heißt, die Umsetzung sensorischer Information war Voraussetzung für die Ausführung bestimmter Bewegungen. 15 nicht demente Parkinson Patienten und Kontrollen gleichen Alters wurden jeweils im orofacialen Bereich und im Bereich der Extremitäten mit einer sensorischen Testbatterie untersucht. Dabei ergab die Prüfung des Lagesinns (Erkennung der Richtung einer langsamen, passiven Auf- und Abwärtsbewegung in den Finger, Hand- und Schultergelenken) sowie eines ausschließlich auf propriozeptivem Input beruhendem „Tracking“ Experiment spezifische Defizite bei der Gruppe der Parkinson Patienten (Schneider *et al.*, 1987, S.951). Die Tests im orofacialen Bereich (Kiefer-Propriozeption, Lokalisation taktiler Reize im gesamten Mundraum, Bewegung des Kopfes in Richtung taktiler Stimuli im perioralen Bereich sowie 2-Punkte Diskrimination auf der Oberlippe) ergaben ebenfalls

signifikant erhöhte Fehlerquoten bei den erkrankten Personen im Vergleich zu den Kontrollen (Schneider *et al.*, 1986, S. 275).

Diese Daten weisen neben einer primären Propriozeptionsstörung auf eine fehlerhafte senso-motorische Integration, das heißt auf eine gestörte Verarbeitung der zur Bewegungsinitiierung- und Adaption erforderlichen sensorischen „Trigger“ hin.

1.2.3. Evozierte Potentiale

Wie bereits erwähnt, kann die sensorische Verarbeitung bestimmter Reize im Gehirn mit Hilfe elektrophysiologischer Untersuchungen in Form evozierter Potentiale objektiviert werden.

Bodis-Wollner und Yahr beschrieben 1978 erstmals bei Ableitung von Visuell Evozierten Potentialen (VEP) bei 2/3 ihrer damals untersuchten Parkinson Patienten Latenzzeitverzögerungen (P100), die sich nach L-Dopa Therapie zurückbildeten (Bodis-Wollner und Yahr, 1978, S. 667). Das Ergebnis dieser Studie ließ auf einen funktionellen Zusammenhang zwischen Störungen des dopaminergen Systems und elektrophysiologischen Veränderungen schließen und gab Anlaß zu weiteren Untersuchungen in dieser Form bei Parkinson-Patienten.

Latenzverzögerungen von AEP's (Auditory Evoked Potentials) (Gawel *et al.*, 1981, S. 227; Rossi *et al.*, 1985, S. 329; Bindi *et al.*, 1987, S. 245) , von BAEP's (Brainstem Auditory Evoked Potentials) (Rossi *et al.*, 1985, S. 329; Prasher und Bannister, 1986, S. 278; Bindi *et al.*, 1987, S. 245) und von SEP's (Somatosensory Evoked Potentials) (Rossi *et al.*, 1985, S. 329; Jorg und Gerhard, 1987, S. 81) bei Parkinson-Patienten wurden in der Literatur beschrieben.

Weiterhin wurden trotz kontroverser Stellungnahmen in der Literatur (Huttunen *et al.*, 1993, S. 430; Nakashima *et al.*, 1992, S. 24) Latenzverzögerungen parietaler N20- (de Mari *et al.*, 1995, S. 171) und frontaler N30 - (Rossini *et al.*, 1989, S. 277; Rossini *et al.*, 1993, S. 2495; de Mari *et al.*, 1995, S. 171; Traversa *et al.*, 1995, S. 177) Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) bei Parkinson-Patienten beschrieben, die sich nach Apomorphin- (Rossini *et al.*, 1993, S. 2495; de Mari *et al.*, 1995, S. 171; Traversa *et al.*, 1995, S. 177) und L-Dopa-Therapie wieder normalisierten. Entsprechende Veränderung werden in Untersuchungen von Primaten mit durch 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) induziertem Parkinsonismus beschrieben (Onofri *et al.*, 1990, S. 283).

1.3. Morbus Huntington

Der M. Huntington gehört wie M. Parkinson und Dystonie zu den häufigen neurologischen Erkrankungen (Prävalenz bis 4-8/100000 Einwohner), deren Klinik sich in Bewegungsstörungen zeigt, die ihre Ursache in einer Funktionsstörung der Basalganglien resp. ihrer Verbindungen haben.

Pathophysiologischer Hintergrund der Bewegungsstörungen bei der Huntington'schen Erkrankung ist eine genetisch bedingte progrediente Neuronendegeneration (medium spiny Neuronen), die vom dorsomedialen Kopf des Nucleus caudatus ausgeht und in Richtung des ventrolateralen Striatum fortschreitet. (Vonsattel *et al.* 1985, S. 559; Myers *et al.* 1988, S. 341).

Die Huntington-Krankheit wird autosomal dominant vererbt. Dabei ist die Penetranz vollständig, die phänotypische Ausprägung aber sehr variabel (Weindl und Conrad 1996, S. 155).

Das Manifestationsalter der Erkrankung liegt meist zwischen 30 und 50 Jahren, ihr Verlauf ist progredient über 10 – 20 Jahre. Die häufigsten Todesursachen sind Schluckstörungen, Aspirationspneumonie und körperliche Auszehrung (Weindl und Conrad, 1996, S. 155).

1.3.1. Klinik – motorische und kognitive Defizite

Klinisch führen die neurodegenerativen Veränderungen zu choreatischen Hyperkinesien, psychischen Symptomen und Demenz (Weindl und Conrad 1996, S. 155).

Oft beginnt die Erkrankung mit psychiatrischen Auffälligkeiten wie zum Beispiel kognitiven Einschränkungen und Affektstörungen. Auch depressive, manische oder paranoid-halluzinatorische Syndrome werden beobachtet.

Zunehmende Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Aufnahmefähigkeit und Urteilskraft führen bei dieser Erkrankung im Verlauf zur Entwicklung einer Demenz (Weindl und Conrad, 1996, S. 155).

Als auffälligstes und vorherrschendes Symptom stehen choreatische Hyperkinesen im Vordergrund, gleichzeitig wird eine zum Teil ausgeprägte Bradykinese beobachtet (Thomson *et al.*, 1988, S. 223). Typischerweise können bei der Chorea sämtliche Muskelgruppen des Körpers gleichermaßen betroffen sein (Weindl und Conrad, 1996, S. 155). Die willentlich unkontrollierbaren Muskelbewegungen können aber in Bezug auf Dauer und Zeitpunkt erheblich variieren (Hallet, 1993, S. 177).

1.3.2. Klinik – Sensorische Defizite

Klinische Studien, die Sensibilitätsstörungen bei Huntington Patienten dokumentieren, sind im Vergleich zu entsprechenden Untersuchungen bei M. Parkinson insgesamt seltener. Eine Studie der University of Michigan beschreibt Schmerzsymptome bei Huntington Patienten, die in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung standen, die an Intensität kontinuierlich zunahmen und insbesondere die Extremitäten betrafen (Albin und Young, 1988, S. 343). Weiterhin wurden diverse sensorische Störungen beobachtet; Brouwers et al. beschreiben in einer Studie (1984, S. 1073) visuelle Defizite bei Huntington Patienten, außerdem zeigten sie eine signifikante Verlangsamung in ihrer motorischen Reaktion auf einen sensiblen Stimulus. Die Autoren dieser 1997 publizierten Studie werteten dies als Zeichen einer Störung der Übertragung des somatosensorischen Inputs auf den Cortex, hervorgerufen durch eine Dysfunktion auf Basalganglienebene (Fellows *et al.*, 1997, S. 103).

1.3.3. Evozierte Potentiale

Die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen, insbesondere SEP – Untersuchungen (Somatosensorisch evozierte Potentiale), die bis heute bei M. Huntington-Patienten durchgeführt wurden, zeigen stark verminderte oder sogar fehlende Amplituden parietaler und frontaler SEP's (Abbruzzese *et al.*, 1990, S. 340; Yamada *et al.*, 1991, S. 251; Topper *et al.*, 1993, S. 87). Entsprechende Ergebnisse wurden im Huntington-Tiermodell gesehen (Schwarz *et al.*, 1992, S. 358). Interessanterweise wurden auch bei Risikopatienten und bei Patienten in sehr frühem Erkrankungsstadium SEP-Abweichungen gesehen. Diese Abweichungen in Stadien, in denen die Erkrankung noch nicht oder kaum ausgebrochen ist, das heißt, in Stadien,

in denen der Cortex noch nicht entscheidend in den Krankheitsprozeß involviert ist, lassen die Theorie zu, daß die Funktion sensibler cortikaler Bahnen zumindest zum Teil auf eine Dysfunktion auf Basalganglienebene zurückführen ist.

1.4. Basalganglien

1.4.1. Anatomie

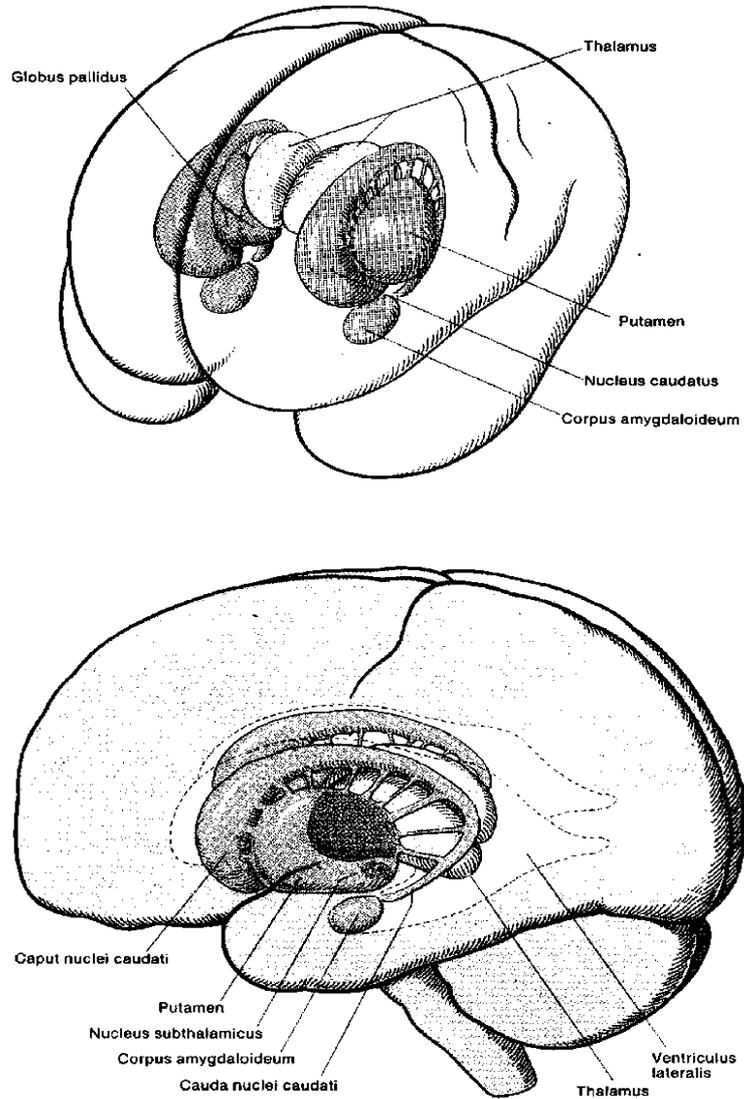


Abbildung 1: Lokalisation

und anatomische Differenzierung der Basalganglien (nach Duus, 1995)

Zwischen Hirnstamm und Hirnrinde, in die weiße Substanz des Centrum semiovale eingelagert, befinden sich eine Reihe von grauen Kernmassen, die in der beschreibenden Anatomie traditionell als Basalganglien bezeichnet werden. In dem Versuch, neben deskriptiven Gesichtspunkten auch funktionelle bei der Begriffsdefinition zu verwenden, wurden einerseits Neuronengruppen wie das Claustrum, das mit den übrigen Basalganglien wenig Verbindung aufweist, andererseits Kerne wie die Substantia nigra und der Ncl. subthalamicus, die dem Mesencephalon bzw. dem Diencephalon deskriptiv-anatomisch zuzuordnen sind, aber mit Putamen und Pallidum in enger funktioneller Beziehung stehen. (Gruber, 1985, S. 353; Carpenter 1987, S. 1 ; Graybiel 1990, S. 244).

Heute fasst man unter dem Begriff der Basalganglien das Corpus striatum (Striatum und Globus pallidus), den Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra zusammen. Das Striatum unterteilt man in das dorsale Striatum oder Neostriatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, und in das ventrale Striatum, bestehend aus Nucleus accumbens und Teilen des Tuberculum olfactorium. Der Globus pallidus wird in zwei funktionell getrennte Anteile Globus pallidus externus und Globus pallidus internus unterteilt (Conrad, 1996, S. 11)

Der Name „Corpus striatum“ (Streifenkörper) erklärt sich dadurch, daß der Ncl. caudatus und das Putamen durch zahlreiche streifenförmige Zellbrücken miteinander in Verbindung stehen. Der Ncl. caudatus folgt in seinem Verlauf dem Seitenventrikel. Der Kopf bildet die laterale Wand des Seitenventrikels. Das sich verjüngende Schweifende befindet sich schließlich am Dach des Unterhorns im Schläfenlappen und reicht rostral bis an das Corpus amygdaloideum heran. Auf manchen Frontalschnitten erscheint der Nucleus caudatus daher zweimal, und zwar dorsal am äußeren Rand des Seitenventrikels und basal oberhalb des Unterhorns im Schläfenlappen. In ihren rostralen Anteilen gehen Nucleus caudatus und Putamen ineinander über. Das Putamen umgibt schalenförmig den blassen Globus pallidus, den es rostral und kaudal überragt. Nach lateral ist das Putamen durch die Capsula externa vom

Clastrum getrennt. Medial wird das Putamen durch eine dünne Faserschicht, die Lamina medullaris medialis, vom Pallidum abgegrenzt.

Die Faserzüge der Capsula interna werden medial vom Nucleus caudatus und Thalamus, lateral von Putamen und Pallidum begrenzt.

Zwischen Claustrum und Inselrinde findet sich die Capsula extrema. Sie enthält unter anderem Assoziationsfasern, die die Hörregion im Temporallappen mit der primär motorischen und prämotorischen Rinde verbinden.

(Gruber, 1985, S. 321; Carpenter 1987, S. 1; Young und Penney 1988, S. 1; Graybiel 1990, S. 244).

1.4.2. Funktion

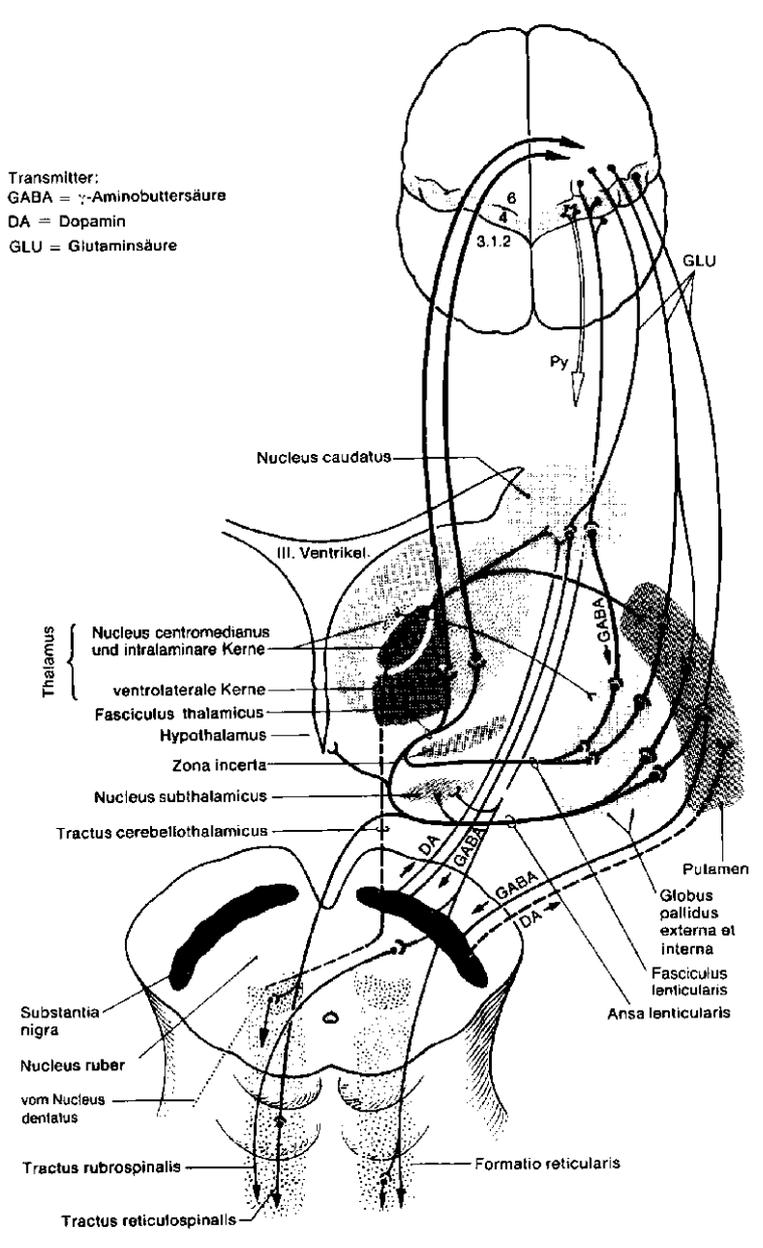


Abbildung 2: Basalganglien und ihre Verbindungen, Übersicht (nach Hassler, 1974)

Entsprechend ihrer Lokalisation bilden die Basalganglien ein neurales System, das Afferenzen vom Cortex empfängt und über Kerne des Thalamus zum Cortex zurückschaltet.

Information, die vom Cortex auf die Basalganglien, innerhalb der Basalganglien und von dort wieder zum Cortex projiziert wird, kann auf die Neurone eine exzitatorische oder eine inhibitorische Wirkung haben. Dabei dienen als wichtigste Transmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) und Glutamat (Conrad *et al.*, 1996, S. 11).

Das Putamen als Eingangsstation der motorischen Schleife erhält Information aus dem primär motorischen und dem primär sensorischen Cortex, aus lateral gelegenen prämotorischen Arealen, aus medialen Anteilen des prämotorischen Cortex, d.h. aus der supplementär motorischen Area (SMA) und aus dem somatosensorischen Assoziationscortex. Über verschiedene interne Projektionen gelangt die Information zur Ausgangsstation der Basalganglien, zum Globus pallidus internus, und von dort über den Thalamus wieder zurück zum Cortex, wobei efferente Verbindungen zum primären motorischen Cortex und zur SMA bestehen (Conrad *et al.*, 1996, S. 11). Alexander *et al.* sehen als grundlegendes Ordnungsprinzip des Systems die Parallelverarbeitung von aus verschiedenen corticalen Arealen stammenden Impulsen (Alexander *et al.*, 1986, S. 357; Alexander und Crutcher, 1990, S. 266), wobei unabhängig von der corticalen Herkunft und damit funktionellen Natur der Impulse cortico-striato-thalamische Schleifen durchlaufen werden.

Entsprechend der oben beschriebenen neuralen Verbindungen der Basalganglien, die komplex in Motorik, Kognition und Emotion vermittelnde neurale Systeme eingeschaltet sind, verursacht ihre krankheitsbedingte Schädigung auch diese drei Bereiche betreffende Symptome, also keinesfalls ausschließlich Störungen der Motorik. (Verlangsamung willkürlicher Bewegungen (Bradykinese) oder Störungen bei Planung und Ausführung komplexer Willkürbewegungen) (Wilson, 1925, S. 1; Marsden, 1982, S. 514; Delwaide und Gonce, 1988, S. 59).

Seit der Entdeckung der Assoziation von Basalganglienschäden mit den klinisch imponierenden Störungen der unwillkürlichen Motorik (Anton, 1896, S. 141; Wilson, 1912, S. 295) wurde dieser Begriff mehrfach abgewandelt und ergänzt. So sind die

Begriffe „Erkrankungen der Basalganglien“, „extrapyramidale Erkrankungen“ sowie der englische Begriff „Movement Disorders“ in etwa synonym.

Für die Begriffsdefinition erschwerend kommt hinzu, daß die molekulare Ätiologie dieser Erkrankungen zum Teil noch unbekannt ist, sie sich daher an der formalen Pathogenese orientieren muß und daß die die formale Pathogenese dokumentierenden makro – und mikroskopischen Veränderungen bei einem Teil dieser Erkrankungen, wie bei der Huntington´schen Krankheit (McCaughey, 1961, S. 91; Lange, 1981, S. 923; de la Monte, 1988, S. 516), auch Anteile des Cortex oder, wie bei den Multi-System-Atrophien (Oppenheimer, 1984, S. 700), das Cerebellum umfassen können.

Der Morbus Parkinson und der Morbus Huntington zählen zu den Basalganglienerkrankungen, bei denen die pathologischen Veränderungen der Hirnstruktur am ausgeprägtesten im Bereich der oben erwähnten Kerne zu finden ist und die Störungen der extrapyramidalen Motorik als klinische Leitsymptome aufweisen.

1.5. Aktivierungsstudien

1.5.1. Physiologische Aktivierungsmuster

Die bei Normalpersonen mittels PET (Fox *et al.*, 1984, S. 329; Seitz *et al.*, 1991, S. 481; Burton *et al.*, 1993, S. 297; O'Sullivan *et al.*, 1994, S. 137) und funktioneller Kernspintomographie (Boecker *et al.*, 1995, S. 236) im Rahmen unterschiedlicher sensorischer und sensomotorischer Paradigmen erfassten aktiven Hirnregionen umfassen die primären (S1) und sekundären (S2) sensorischen Cortices, die supplementär motorische Area (SMA), die prämotorischen Cortices, hoch-parietale Bereiche, das ipsilaterale Cerebellum und subcortikal die Basalganglien und den ventrolateralen Thalamus.

1.5.2. Morbus Parkinson

Die bisherige funktionelle Bildgebungsliteratur bei Morbus Parkinson, einschließlich Untersuchungen zur regionalen cerebralen Umsetzungsrate von Glucose mittels PET und dem Radionuklid ^{18}F -fluorodesoxyglucose (FDG) läßt sich wie folgt zusammenfassen:

Eidelberg *et al.* fanden bei Parkinson Patienten signifikante Steigerungen der metabolischen Aktivität von Glucose im Ncl. lentiformis und im Thalamus im Vergleich zu gesunden Personen heraus (Eidelberg *et al.*, 1997, S. 1315), gleichzeitig eine signifikante Erniedrigung der metabolischen Aktivität in den Projektionsarealen der Basalganglien, einschließlich SMA.

Boecker et al. verglichen mittels PET und ^{18}F -fluorodesoxyglucose (FDG) das Stoffwechsel-Verhalten in der Folge einer isolierten d.h. akuten fokalen Läsion der Substantia nigra mit dem der degenerativen idiopathischen Parkinson-Erkrankung. Sie fanden bei diesem atypischen sekundären Parkinson teils ähnliche Veränderungen (Stoffwechselreduktionen im frontalen Kortex und Zerebellum, sowie Stoffwechselsteigerungen im Thalamus), teils aber auch gegensätzliche Ergebnisse (Senkung des Stoffwechsels im Putamen) (Boecker *et al.*, 1996, S. 387).

Leenders et al. untersuchten die Anreicherung zweier Tracer im nigrostriatalen System bei Parkinson Patienten, nämlich 6-L-(^{18}F)-Fluordopa als Analog zu Levodopa, um dessen regionale Dichte im Gehirn zu messen und (^{11}C)-Nomifensin als Indikator für die monoaminerge striatale Wiederaufnahmekapazität bzw. Dichte in dopaminergen Nervenendigungen.

Bei den Parkinson Patienten fand sich im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine signifikante Verminderung der Aufnahme beider Tracer, im Putamen wesentlich deutlicher als im Ncl. caudatus. Seitenunterschiede der Aufnahme im Putamen, nicht aber im Ncl. caudatus, korrelierten mit den jeweiligen klinischen bzw. motorisch-defizitären Seitendifferenzen der Patienten. Die Aufnahme beider Tracer sank durchschnittlich um 40% im Vergleich mit den gesunden Personen, so daß anzunehmen ist, daß ein wesentlicher Teil der zellulären Elemente des dopaminergen nigrostriatalen Systems bei lebenden Parkinson Patienten noch vorhanden ist. Im Gegensatz dazu wird post mortem im Putamen von Parkinson Patienten ein erheblich stärkerer Mangel an endogenem Dopamin beobachtet (Leenders *et al.*, 1990, S. 1290).

Direkte Funktionsuntersuchungen der beim Parkinson Syndrom beschriebenen sensorischen Integrationsstörungen lassen sich heute in vivo durch Erfassung spezifischer Änderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) mit H_2^{15}O PET durchführen.

Weiterhin liegen umfangreiche motorische Aktivierungsstudien vor:

Playford und Mitarbeiter stellten erstmals mittels PET Aktivitätsvermindierungen mesial-frontal und im Putamen fest (Playford *et al.*, 1992, S. 151); Jenkins *et al.* zeigte die Reversibilität der pathognomonischen Aktivitätsminderung in der SMA (Supplementary Motor Area) von Parkinson Patienten nach Apomorphingabe (Jenkins *et al.*, 1992, S. 749).

Entsprechend beobachteten Rascol *et al.* eine normale Aktivierung in der SMA nach Langzeitbehandlung mit Levodopa fest (Rascol *et al.*, 1994, S. 567).

Samuel *et al.* verglichen mittels $H_2^{15}O$ PET den regionalen zerebralen Blutfluß bei Parkinson Patienten und Probanden während ein- und beidseitigen Fingerbewegungen in regelmäßiger Reihenfolge. Bei den Kontrollen führten die Bewegungen zu Aktivierungen im kontralateralen motorischen Kortex, im inferioren parietalen Kortex (Brodmann area 40), im lateralen praemotorischen Kortex und bilateral in der SMA (Supplementary Motor Area). Praefrontal wurde keine Aktivierung beobachtet. Bei den Parkinson Patienten zeigte sich eine signifikante Aktivitätsminderung in den mesofrontalen und praefrontalen Kortexbezirken. Ein neuer Befund dieser Studie war eine relative Überaktivität in den lateralen praemotorischen und inferiolateralen parietalen Regionen. Die Untersucher kamen in dieser Studie zu dem Schluß, daß bei Parkinson Patienten eine Verschiebung der Aktivität von striato-medial-frontalen Netzwerken zu parietal-lateral-praemotorischen Neuronenketten stattfindet, um die Ausführung komplexer Fingerbewegungen zu kompensieren (Samuel *et al.*, 1997, S. 963).

In einer weiteren motorischen (Joystick-Bewegungen in frei gewählte Richtungen mit der linken Hand) PET-Studie untersuchten Samuel *et al.* Parkinson-Patienten vor- und nach Pallidotomie. Hierbei schlossen die Untersucher aus ihren Ergebnissen, daß dieser Eingriff den hemmenden Einfluß des Pallidums auf thalamokortikale Verbindungen vermindert und sich damit positiv auf die Funktion der SMA und des dorsalen praefrontalen Cortex auswirkt. (Samuel *et al.*, 1997, S. 1301)

Interessanterweise liegen trotz dieser umfangreichen motorischen Aktivierungsstudien bei Parkinson-Patienten keine Arbeiten zur zentralen sensorischen Verarbeitung vor.

1.5.3. Morbus Huntington

Zahlreiche PET-Studien wurden bei M. Huntington Patienten mittels ^{18}F FDG durchgeführt, da diese Methode schon in frühen Stadien der Huntington-Krankheit pathologische Befunde nachweisen kann (Kuhl *et al.*, 1992, S. 425; Leenders *et al.*, 1986, S.69; Kuwert *et al.*, 1993, S.31). Da der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Glukosemetabolismus gut belegt ist (Sokoloff, 1981, S. 159), bietet die Messung ein energiespezifisches Maß neuronaler Funktion. (Raichle, 1987, S. 643).

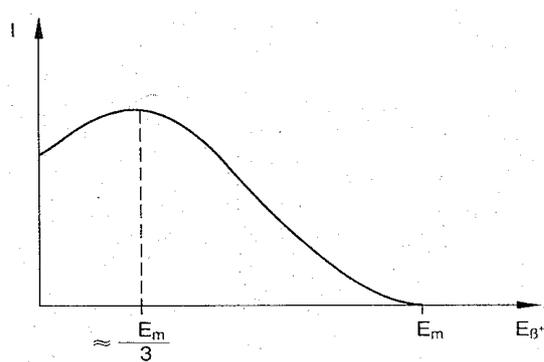
Weeks *et al.* untersuchten den rCBF mittel H_2^{15}O – PET an sieben Huntington-Patienten und sieben altersentsprechenden Kontrollen. Die Teilnehmer der Studie wurden in Ruhe und während Joystick-Bewegungen in frei gewählte Richtungen (mit der dominanten Seite) untersucht. Während der Bewegung zeigten die Patienten eine verminderte Aktivierung im kontralateralen primär motorischen Cortex, im medialen prämotorischen Cortex sowie bilateral in parietalen und präfrontalen Bezirken, gleichzeitig eine gesteigerte Aktivierung in beiden Inselrinden. Die Autorin schlußfolgert, daß die Aktivitätsminderung im frontalen Kortex bei Huntington- und bei Parkinson-Patienten ein ähnliches Muster zeigt und erklärte dies als Folge der Basalganglienpathologie mit entsprechend alterierter Projektion zum frontalen Kortex (Weeks *et al.*, 1997, S. 1569).

PET-Studien wie bei der Parkinson Erkrankung zur sensorischen Verarbeitung wurden bisher bei M. Huntington in der Literatur noch nicht beschrieben.

2. Material und Methodik

2.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

2.1.1. Physikalische Prinzipien der PET



Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein Schnittbildverfahren, das die lokale Aktivitätskonzentration von Positronen-emittierenden Radioisotopen dynamisch und quantitativ erfassen kann.

Grundlage der Positronen-Emissions-Tomographie ist entsprechend ihrer Bezeichnung der Positronenzerfall:

Die Atomkerne der Radioisotope, die Positronen emittieren, sind instabil und neutronenarm. Sie gehen durch radioaktiven Beta-Zerfall in einen stabileren Energiezustand über. Hierbei wandelt sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron um während ein Positron und ein Neutrino emittiert werden. Die beim Zerfall entstehende Energie verteilt sich auf das Positron und das Neutron. Während das Neutron als neutrales Teilchen seine Energie lediglich dafür verwendet, ungezielt davonzufiegen, tritt das elektrisch positiv geladene Positron mit seinem Umfeld in Wechselwirkung und wird sehr stark abgebremst. Hierauf verbindet es sich sofort mit einem Elektron und wird „vernichtet“. Die Massen der beiden Teilchen wandeln sich gemäß dem Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenzsatz ($E=mc^2$) in elektromagnetische

Strahlung um. Es entstehen 2 Photonen, die aus Gründen der Impuls- und Energieerhaltung diametral voneinander (180°) emittiert werden. Entsprechend den Ruhemassen von Positron und Elektron beträgt ihre Energie 511KeV und ist für alle Positronenstrahler gleich.

Die simultane Emission der zwei Photone erlaubt es nun, die Quantität und den Ort der Positronenvernichtung in vivo zu messen. Ein Ring von Detektoren ist in die PET-Kamera eingelassen. Jeweils gegenüberliegende Detektoren sind in Koinzidenz zueinander geschaltet, das heißt, sie registrieren ein Ereignis nur, wenn während eines sehr kurzen Zeitintervalls (10 ns) an einem anderen Detektor ebenfalls ein 511KeV Photon registriert wird. Der Ort der Positronenvernichtung kann dann auf die Verbindungslinie der beiden Detektoren festgelegt werden und das nahezu simultane Eintreffen von Gammaquanten auf gegenüberliegenden Detektoren wird dementsprechend als sogenanntes Koinzidenz-Ereignis registriert.

Streu- und Zufallskoinzidenzen werden mit Hilfe abschirmender Bleisepten zwischen den Detektoren weitgehend reduziert; jedoch wird bei Aufnahmen im 3-D-Verfahren im Hinblick auf die bis zu 6 mal höhere Zählrate von tatsächlich auftretenden Vernichtungsereignissen im Verhältnis zur Zählrate der Streu- und Zufallskoinzidenzen auf Bleiabschirmungen verzichtet.

Die Genauigkeit der Ortsbestimmung im PET hängt in erster Linie von Geometrie und physikalischer Größe der Detektoren ab.

Die Auflösung einer PET Kamera wird üblicherweise mit der Halbwertsbreite (FWHM=full width at half maximum) angegeben.

Um die mittels PET gemessene Aktivität zu quantifizieren, ist eine sogenannte Schwächungskorrektur notwendig. Schwächung in diesem Zusammenhang bedeutet, daß Gammastrahlen von einem äußeren Detektor im Vakuum mit höherer Zählrate gemessen werden als im Gewebe. Absorption und Streustrahlung sind hierfür der Grund. Die Schwächungskorrektur für Gammastrahlen kann jedoch einfach und direkt gemessen und berechnet werden. Hierzu wurde bei den Untersuchungen dieser

Arbeit vor jeder Aufnahme (siehe Versuchsaufbau) eine Transmissionsaufnahme mit einer externen Ringquelle durchgeführt. Zusammen mit einer Leeraufnahme kann auf diese Weise die Schwächungskorrektur von Gammastrahlen berechnet werden, die durch Gewebe von unterschiedlicher Dichte gehen.

(Bergström *et al.*, 1983, S. 42; Litton *et al.*, 1984, S. 74; Bunke *et al.*, 1989, S. 34; Budinger *et al.*, 1982, S. 73; Turko *et al.*, 1987, S. 326)

2.1.2. PET Kamera

Sämtliche, den Untersuchungen dieser Arbeit zugrunde liegen Messungen der lokalen Aktivität im Gehirn wurden mit einer Siemens-CTI-951R-31-PET-Kamera (Knoxville, TA, USA) im 3D - Modus und einem axialen Gesichtsfeld von 10.5 cm durchgeführt.

2.2. Prinzip von Aktivierungsstudien

Mittels PET-Aktivierungsstudien ist es möglich, Veränderungen des regionalen cerebralen Blutfluß (rCBF) zu messen. Als Blutflußtracer werden heute ^{15}O in Wasser, Kohlendioxid oder Butanol verwendet. Aktivierungsstudien beruhen auf statistischen Vergleichen des rCBF von definierten experimentellen Zuständen des Gehirns und ermöglichen die bildliche Darstellung der physiologischen und pathologischen Gehirnfunktion während motorischer, kognitiver und wie in vorliegender Arbeit während sensorischer Verarbeitung. Die damit verbundenen Durchblutungsänderungen im Gehirn sind, beruhend auf der neuro-vaskulären Koppelung, in erster Linie Indikator für lokale synaptische Aktivität. Es wird davon ausgegangen, daß der regionale cerebrale Blutfluß (rCBF) sehr eng mit der zugrunde

liegenden neuronalen, insbesondere der synaptischen Aktivität zusammenhängt und anders als der regionale cerebrale Sauerstoff-Metabolismus (rCMRO₂) sehr sensibel auf Veränderungen der neuronalen Aktivität reagiert. (Raichle *et al.*, 1983, S. 790). Tierexperimentelle Arbeiten rechtfertigen die Annahme, daß Änderungen des rCBF afferente und interneuronale Aktivität widerspiegeln. (Schwartz *et al.*, 1979, S. 723; Kadekaro *et al.*, 1985, S. 6010).

Experimentelle Befunde und empirische Erfahrung sprechen dafür, daß die Hirndurchblutung ein verlässlicher Indikator für die funktionelle Aktivität einer Hirnregion ist. Beispielsweise haben frühere PET-Aktivierungsstudien gezeigt, daß sich die kortikale Repräsentation im sensomotorischen Cortex von Finger, Hand und Schulter durch entsprechende repetitive Bewegungen spezifisch aktivieren läßt (Colebatch *et al.*, 1991, S. 1392). Neuere Untersuchungen konnten eine enge, fast lineare Korrelation zwischen Kraft und Frequenz von Bewegung und Zunahmen der regionalen Hirndurchblutung im primär motorischen Cortex feststellen. (Jenkins *et al.*, 1992, S. 749 ; Dettmers *et al.*, 1995, S. 802).

Im Rahmen von PET-Studien werden Patienten bzw. Kontrollpersonen einer Serie von PET-Aufnahmen unterzogen, welche wiederholt den rCBF messen. Während der Aufnahmen vollzieht die Person experimentell kontrolliert bestimmte motorische, sensorische oder kognitive Leistungen. Während die Rahmenbedingungen des experimentellen Zustandes gleich bleiben, werden spezifische Veränderungen in der Aufgabe, die Gegenstand der wissenschaftlichen Fragestellung sind, auf Veränderungen des rCBF hin untersucht. Die Gestaltung der Aufgabe während der PET-Aufnahme ist somit von kritischer Bedeutung für das Aktivierungsparadigma. Das spezifische Signal soll entsprechend maximiert und unspezifische Hirnaktivität soll minimiert werden. Beim Erstellen des Aktivierungsparadigmas müssen die Einschränkungen durch die Aufnahmesituation in der PET-Kamera und durch den Einsatz von Radioaktivität berücksichtigt werden. In einer PET-Untersuchung werden

aufgrund des Strahlenschutzes selten mehr als 18 Aufnahmen durchgeführt. Zwischen den Aufnahmen wird mindestens 10 Minuten gewartet (etwa 5 Halbwertszeiten von ^{15}O), um die Hintergrundaktivität abklingen zu lassen. Da es besonders für Patienten mit Bewegungsstörungen schwierig ist, länger als 3 Stunden den Kopf fixiert zu halten, werden in der Regel 12 Aufnahmen durchgeführt. Aus statistischem Grund werden meist Gruppenuntersuchungen durchgeführt, da dies die angestrebte Signifikanz erhöht. Durch das Poolen der Daten (Gruppenanalysen) von mehreren Individuen wird das spezifische Signal maximiert. Jedoch erfordert dies eine Korrektur der Daten für die Unterschiede in individueller Hirngröße und -anatomie (morphologisch und funktionell), für Kopfbewegung im Scanner sowie Unterschiede in globalem Hirnblutfluß zwischen Individuen. Darüberhinaus setzt die statistische Analyse von regionalen Durchblutungsänderungen in einer Serie von PET- Bildern voraus, daß die Bilder miteinander vergleichbar sind. Zunächst wird dies durch Korrektur der Bewegung zwischen den Aufnahmen und Normalisierung der Bilder in einem standardisierten stereotaktischen Raum erreicht. Da außerdem der Einfluß von unspezifischen Änderungen im globalen cerebralen Blutfluß auf den regionalen berücksichtigt werden muß, werden die regionalen Durchblutungswerte (rCBF) auf die mittlere globale Hirndurchblutung unter jeder experimentellen Bedingung normalisiert (Fox *et al.*, 1984, S. 329).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Änderungen im globalen cerebralen Blutfluß auf den regionalen durch eine Kovarianzanalyse berücksichtigt (Friston *et al.*, 1990, S. 458). Die mit den experimentellen Bedingungen assoziierte intra- und interindividuelle Varianz des rCBF wurde berechnet, so daß die resultierenden Bilder einer pixel-basierten statistisch-parametrischen Analyse zugänglich wurden.

2.3. Patientengut und Kontrollpersonen

Es nahmen 8 Parkinson-Patienten (mittleres Alter 59.8 Jahre +- 6.3 Jahre, 5 männl., 3 weibl. Patienten), 8 Patienten mit Morbus Huntington (mittleres Alter 49.9 Jahre +- 9.1 Jahre, 6 männl., 2 weibl. Patienten) und 8 gesunde Kontrollpersonen (mittleres Alter 51.8 Jahre +- 9.0 Jahre, 5 männl., 3 weibl. Patienten) an der Studie teil. Bei den Patienten wurde der Vibrationsstimulus (Beschreibung siehe unten) an der klinisch dominanten Seite angebracht, um eine möglichst hohe Sensitivität für erwartete pathologische Reizantworten der einzelnen Gruppen zu gewährleisten. Um eine gleichwertige Stimulusapplikation (resp. Intensität) bei Kontrollen und Patienten sicherzustellen, wurden Patienten mit extremen hyperkinetischen Störungen von der Studie ausgeschlossen. Sämtliche Patienten wurden vor Beginn der PET- Messungen in eine bequeme Lage gebracht. Die parallel laufende Videoaufzeichnung sowie die direkte Beobachtung der Patienten zeigte bei keinem ein Ausbrechen seiner Bewegungsstörungen während der PET-Messung. Die Ausnahme war ein Huntington Patient, der starke Kopfbewegungen im Verlauf der Untersuchung zeigte. Bei ihm mussten die Messungen frühzeitig abgebrochen werden. Ebenso schlossen wir eine Kontrollperson von der Studie aus, da sie unter starker Klaustrophobie litt. Sämtliche Parkinson Patienten unserer Studie litten unter vorwiegend unilateralem Morbus Parkinson, das heißt, sie zeigten eine deutliche Dominanz ihrer klinischen Zeichen auf jeweils einer Seite. Die medikamentös therapierten Patienten (n=7) sprachen gut auf L-Dopa an. Ein Patient mit beginnendem M. Parkinson, der sehr diskrete, jedoch deutlich rechtsbetonte klinische Symptome aufwies, war bis zum Zeitpunkt unserer Aktivierungsstudie nicht mit L-Dopa therapiert worden. Ein anderer unserer Patienten entwickelte circa ein Jahr nach der PET- Untersuchung im weiteren Verlauf seiner Erkrankung medikamentös induzierte Dyskinesien, die während einer Routine Untersuchung das erste Mal auffielen. Alle Patienten wurden von jeweils 3 Untersuchern (Dr.H.B.; Prof.A.W.; Dr.H.S.) beurteilt. Ihre Klinik während

sogenannter Off-Phasen (in unserer Studie: Medikamentenentzug für einen Zeitraum über 12 Stunden) wurde entsprechend gängiger Standardisierungsskalen bewertet. Hier wurden insbesondere die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, total scale), der Hoehn & Jahr (H&J) Score, und die Schwab & England (S&E) Skala verwendet. Desweiteren untersuchten wir bei jedem Patienten Latenzen und Amplituden Sensorisch evozierter Potentiale (SEP's) des Nervus Medianus. Alle ursprünglich medizierten Patienten setzten ihre Anti-Parkinson-Medikation mindestens 12 Stunden vor den PET Messungen ab. Die klinischen Daten der Parkinson Patienten sind in Tabelle I ausführlich dargestellt.

Sämtliche Huntington Patienten, die an unserer Studie teilnahmen, hatten eine positive Familienanamnese sowie den genetischen Nachweis ihrer Erkrankung, sie alle wiesen ≥ 37 CAG – Sequenzen auf. Veränderungen im Ncl. Caudatus wurden bei sämtlichen Patienten durch bildgebende Untersuchungen gesichert (CT u/o MRT). Auch bei den Huntington Patienten wurden entsprechende Untersuchungen durch o.g. Neurologen durchgeführt. Ihr klinischer Status wurde ebenfalls anhand gängiger Skalen beurteilt. Bei den allgemein verwendeten Skalen für die Beurteilung von Huntington Patienten handelt es sich um eine an die Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) angepasste Skala sowie die sogenannte Scaub Scala zur Beurteilung unwillkürlicher Bewegungen. Außerdem erfolgt die ADL Klassifikation (Activity of daily living). Keiner der Patienten nahm während der PET- Untersuchung Medikamente ein. (Medikamentenfreies Intervall > 12 Stunden). Sämtliche klinische Details und Ergebnisse elektrophysiologischer Studien der Huntington Patienten sind in Tabelle II aufgelistet. Das Alter unserer Kontrollen war an das der Patienten angepasst. Keine der Personen hatte in ihrer Vergangenheit eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung, keine der Personen nahm zur Zeit der Untersuchungen Medikamente ein.

Sämtliche Teilnehmer der Studie gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen

Universität München stimmte den Untersuchungen zu. Das Bundesamt für Strahlenschutz und das bayerische Amt für Umweltschutz gab uns die Erlaubnis, radioaktive Substanzen zu verwenden.

TABELLE I: Klinische Daten der Parkinson-Patienten-Gruppe

Pat	Alter (J)	Geschl	Händigkeit	dom. Seite	H&Y	UPDRS (motor. Skala)	S&E	Dauer (J)	N 20 (L/R) 1. Ampl. (μV) 2. Lat. (msec)	Medikation
1	52	männl.	rechts	links	2.0	18/56	70%	7 J	nicht verfügbar	Nacom 3 x 100 Nacom ret 3 x 100 Anteparkin 3 x 1/2 Pravidel 4 x 2.5 Amantadin 3 x 100
2	70	weibl.	rechts	rechts	3.0	20/56	70%	6 J	10.2/8.8 20.1/20.8	Madopar 4 x 62,5 Anteparkin 1-1/2-0 Entecapone 4x1
3	52	männl.	ambi.	rechts	1.5	14/56	80%	3 J	6.9/5.7 21.7/21.7	Madopar 125 3x1
4	67	weibl.	rechts	rechts	2.0	10/56	90%	5 J	nicht verfügbar	Nacom 50 2x1
5	58	männl.	rechts	links	2.0	10/56	90%	4 J	3.4/3.9 21.1,21.4	Striaton 3 x 100
6	60	männl.	rechts	rechts	1.5	11/56	90%	5 J	8.6/7.6 20.8/21.1	Selegam 2x1
7	60	weibl.	rechts	links	2.5	11/56	80%	9 J	7.8/7.1 19.2/19.5	Nacom 250 2 x1/2 Nacom 200 ret 0-0-1 Parkotil 0.25 4x1 Selegam 5 1/2-0-0 Tremarit 5 1-1-0
8	59	männl.	rechts	rechts	3.0	19/56	70%	8 J	3.7/3.5 22.4/22.4	Madopar 5x125 Nacom ret 3x200 PK-Merz 2x1 Parkinsan 3 x20 Movergan 2x1

TABELLE II: Klinische Daten der Huntington-Patienten-Gruppe

Pat	Alter (J)	Geschlecht	Vererbung	CAG	Händigkeit	dominante Seite	bi-caud. index	HDR (mod. vers.)	MWT- E	HD- AIMS	ADL	Dauer (J)	N 20 (L/R) 1. ampl. (μ V) 2. lat. (msec)	Medikation
1	47	m.	Vater	47	rechts	R>L	1.66	11/52 (1/4)	23/37	4/28	26/51	5 J	1.6/1.0 20.4/20.8	Akatinol 1x20mg Tiapridex 2x1
2	60	m	Mutter	45	rechts	L>R	not av.	3/52 (1/4)	22/37	5/28	8/51	3 J	0.3/0.69 15.0/15.4	Akatinol 1x20mg Tiapridex 3x1
3	33	w	Vater	45	rechts	R>L	2.5	2/52 (0.5/4)	17/37	0/28	10/51	2 J	2.4/1.4 19.5/19.5	Akatinol 1x20mg
4	52	m	Mutter	43	rechts	R=L	2.1	1/52 (0.5/4)	31/37	0/28	10/51	3 J	7.5/7.1 24.0/23.6	Akatinol 1x20mg
5	63	m	Mutter	42	rechts	R=L	1.9	5/52 (1/4)	17/37	7/28	18/51	3 J	2.2/2.0 22.4/22.4	Akatinol 1x20mg
6	48	m	Mutter	47	rechts	R>L	1.6	5/52 (1/4)	25/37	7/28	21/51	5 J	0.58/0.45 21.4/21.4	Akatinol 1x20mg
7	49	m	Mutter	>40	rechts	R>L	1.6	5/52 (1-2/4)	28/37	10/28	26/51	5 J	0.77/0.82 21.1/21.4	Akatinol 1x20mg Tiapridex 2x1
8	47	w	Vater	>40	rechts	R>L	not av.	0/52 (0.5/4)	29/37	1/28	10/51	2 J	1.9/2.3 23.0/23.0	Akatinol 1x20mg

2.4. Datenaquisition

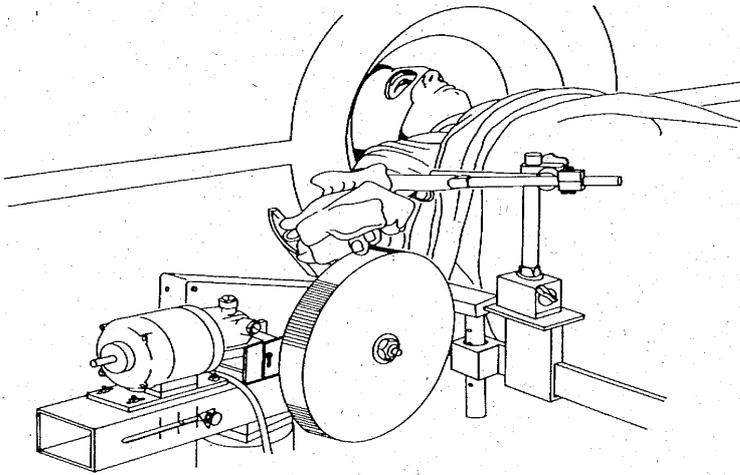


Abbildung 3: Versuchsaufbau

In vorliegender Arbeit wurde H_2^{15}O als Tracer angewandt. Es wurde eine langsame Bolustechnik eingesetzt (Silbersweig *et al.*, 1993). 15 Millicurie (mCi) H_2^{15}O in 3 ml 0,9 % NaCl wurden über einen venösen Zugang (25 gauge) am linken Unterarm verabreicht, bei linksbetontem Parkinson jedoch auf der Gegenseite. Die Injektion wurde den Probanden mittels einer Pumpe (10ml/min) in jeweils 20 Sekunden verabreicht. 0 - 5 Sekunden vor Anstieg der Aktivität im Gehirn, das heißt 30 - 45 Sekunden nach Beginn des langsamen Bolus begann die PET-Datenerfassung. Die Zeit vom Beginn des Anstiegs der Aktivität bis zur maximalen Zählrate war 30 – 40 Sekunden, abhängig von der individuellen Durchblutung.

Bei den PET-Untersuchungen dieser Studie wurden jeweils 12 Einzelmessungen in randomisierter Folge durchgeführt, von denen sechs in Ruhe und sechs während Applikation des Vibrationsstimulus stattfanden. Wenige Ausnahmen boten Patienten, mit denen aufgrund ihrer Bewegungsstörung nur 10 Messungen möglich waren (Ausnahmen siehe Tabelle). Als Vibrationsstimulus diente ein sogenannter Vibrometer (Somedic AB), ein propriozeptives Stimulations-Gerät, mit welchem die Vibrationsintensität frei regulierbar ist. Dieses wurde bei Beginn der Infusion des

Bolus auf das Zeigefingergrundgelenk der entsprechenden Hand aufgesetzt. Um zu gewährleisten, daß ein konstanter Vibrationsreiz mit einer gleichbleibenden Intensität von 150 Hz während jeder Messung besteht, wurde die Hand in einer Schiene fixiert. Während Ruhemessungen blieb der Patient in gleicher Lage, das heißt, die Hand blieb in der Schiene fixiert, das Reizgerät wurde entfernt.

Das Intervall zwischen den Einzelmessungen war in der Regel 10 Minuten. Nach einer Verzögerung von etwa 30 Sekunden (siehe oben) wurden die PET-Daten in einem 90 Sekunden Zeitrahmen akquiriert, der 0 – 5 Sekunden vor Beginn des Anstieges der Aktivitätskurve begann. Die Aktivitätskurve erfasste die tatsächliche Nettozählrate in Abhängigkeit von der Zeit. Die nach der Schwächung korrigierten Emissions-Daten wurden als 31 axiale Schichten nach der sogenannten gefilterten Rückprojektion mit einem Hannig-Filter von 0.5 Zyklen/Pixel rekonstruiert. Das ergab eine rekonstruierte transaxiale Auflösung von 8.5 mm Halbwertsbreite (FWHM = full width at half maximum). Die rekonstruierten Schichtbilder enthielten 128 x 128 Pixel, jedes mit Maßen von 2.09 x 2.09 mm.

2.5. Bildtransformation

Die zur Auswertung der Daten notwendigen Rechenoperationen wurden auf Sun SPARC 2 Computern (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) mit Analyze Version 6.0 Bildverarbeitungs-Software (BRU, Mayo Foundation; Robb et Hanson, 1991, S. 9) und PRO MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA) durchgeführt. Die Auswertung der PET-Daten erfolgte mit der Software „Statistical Parametric Mapping“ (SPM96b, Wellcome Department of cognitive Neurology, London, UK).

Zur korrekten Ausführung der Gruppenanalysen wurden bei den Aufnahmen aller Probanden die interkommissurale (AC-PC) Linie identifiziert (Friston *et al.*, 1989,

S. 690) und dann das Bildmaterial -nach Bewegungskorrektur- in einen standardisierten stereotaktischen Raum transformiert (Talairach et Tournoux, 1988). Schließlich wurden alle Aufnahmen mit einem Gauss-Filter gefiltert, um das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern.

Die auf diese Weise stereotaktisch normalisierten und räumlich gefilterten Bilder enthielten 26 Schichten mit 2x2x4 mm Voxel, die den horizontalen Schichten im Talairach-Atlas entsprachen.

2.6. Statistische Auswertung

Für die Datenanalyse wurde SPM angewendet (Friston *et al.*, 1991, S. 690). Der Effekt der Varianz in der globalen Aktivität von ^{15}O im Gehirn zwischen den einzelnen Aufnahmen, sowie Individuen in Ruhe und unter Aktivierung wurde durch eine Kovarianz-Analyse korrigiert (Friston *et al.*, 1990, S. 458). Die Bilder wurden entsprechend auf einen globalen mittleren rCBF von 50ml/100ml/min skaliert. Normalisierte mittlere rCBF Werte und die assoziierte Varianz wurden für jedes Voxel in dem 3D-Daten-Set für die experimentellen Zustände (Ruhe und Propriozeption) ermittelt.

Um die Voxel mit signifikanter Hirnaktivierung innerhalb der Gruppen (Kontrollen, Patienten) zu ermitteln, wurde die t-Statistik herangezogen. Die t-Statistik wurde auf die mittleren rCBF Werte angewandt, die für jeden Voxel in den Ruheaufnahmen und den motorischen Aufnahmen gemessen worden waren. Dies brachte ein sogenanntes statistisches parametrisches Bild (map, $\text{SPM}\{t\}$) hervor, auf dem die signifikanten rCBF Änderungen abhängig von der aktivierenden Bedingung dargestellt sind. Auf den $\text{SPM}\{t\}$ wurden Voxel, in denen ein bestimmtes statistisches Signifikanzniveau überschritten wurde, in drei orthogonalen Projektionen dargestellt.

Die Höhe des Niveaus wurde so gewählt, daß für die effektive Zahl der unabhängigen Tests, die das SPM ausmachen, korrigiert wird. Diese Zahl ist kleiner als die tatsächliche Zahl der Voxels, weil benachbarte Voxels aufgrund der Filterung nicht wirklich unabhängig voneinander betrachtet werden können. (Friston *et al.*, 1991, S. 690). Die stereotaktischen Koordinaten der signifikantesten Foci von rCBF-Änderung wurden ermittelt und mit dem standardisierten stereotaktischen Raum korreliert (Talairach and Tournoux, 1988). Die Voxels, die maximal signifikante Aktivierungseffekte zeigten, wurden zur Bestimmung der Veränderung im normalisierten rCBF herangezogen: solche CBF - Änderungen entsprachen sphärischen Regionen von 15 mm im Diameter, die um diese Koordinaten zentriert wurden.

Es wurden statistische Analysen innerhalb der Gruppen (Kontrollen, Patienten) sowie zwischen den Gruppen durchgeführt. Für die Analyse innerhalb einer Gruppe wurden SPM's als kategorische Vergleiche zwischen aktivierender Bedingung und Ruhe berechnet. Beim Vergleich der Aktivierungseffekte zwischen den Gruppen wurden SPM's berechnet, die Voxels zeigen, wo rCBF Veränderungen zwischen aktivierender Bedingung und Ruhe signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen sind. Beim Vergleich der Aktivierungseffekte zwischen den Gruppen werden Unterschiede in der Intensität und in der Ausdehnung der Aktivierung in beiden Gruppen ermittelt. Der Vergleich ist am sensitivsten für Unterschiede in den Voxels, wo wenig Aktivierung in einer Gruppe auftrat und dafür signifikante Aktivierung in der anderen Gruppe. Diese Analyse testet spezifisch die Interaktion, die die Gruppendifferenz in den Aktivierungseffekten widerspiegelt (Weiller *et al.*, 1992, S. 463; Kew *et al.*, 1993, S. 655; Ceballos-Baumann *et al.*, 1995).

3. Ergebnisse

3.1. Kontrollgruppe

Bei den Kontrollen zeigte sich ein Aktivierungsmuster, das streng kontralateral zur Seite des Vibrationsstimulus lokalisiert war. Signifikante kortikale Aktivierungsfoci zeigten sich im primären (S1) und sekundären (S2) sensorischen Kortex auf der Gegenseite zum Stimulus. Andere kortikale Bereiche, das erwartete sensorische Netzwerk eingeschlossen, wie auch die kaudale SMA ($p=0.008$), waren unterhalb des Signifikanzniveaus. Es wurden keine unerwarteten Aktivierungsmuster bei den Kontrollpersonen gesehen. Subkortikale Aktivierungen wurden im kontralateralen Globus pallidus, mit Ausdehnung in den angrenzenden ventro-lateralen Thalamus beobachtet. Eine genaue Differenzierung innerhalb dieser subkortikalen Focus war nicht möglich, da die räumliche Auflösung hierzu nicht ausreicht. Es wurde in der Gruppe der gesunden Probanden keine Reiz – bedingte signifikante Minderung des zerebralen Blutflusses beobachtet, lediglich eine Tendenz zur Minderdurchblutung im ipsilateralen S1 ($p < 0.002$).

Alle Ergebnisse einschließlich Z- und p-Werte, Pixel im Cluster sowie Koordinaten der Änderungen des rCBF sind in Tab. III zusammengefasst. Zur anschaulicheren Darstellung sind die Ergebnisse auf drei orthograde standardisierte Kernspintomographien (Abb.I) projiziert und auf eine normalisierte Kernspintomographie überlagert (Abb.IIa). Subkortikale (Basalganglien, Thalamus) Änderungen des regionalen zerebralen Blutflusses zeigt Fig.IIb.

Abb. IIIa stellt die gesamten Ergebnisse in maximaler Auflösung im Vergleich zur den Daten der Patientengruppe (Abb.III b,c) dar.

Tabelle III:

Aktivierungsanstieg nach rechtsseitiger Vibrationsstimulation im Vergleich zur Messung in Ruhe.

Kontrollgruppe (L =R)

Areale	BA	Talairach- Peak- Koordinaten {mm} {X/Y/Z}	voxels pro cluster	Z Score {voxel level}	Höhe {u}
• S1 links	3	50, -20, 52	482	4.51	0.000
S1 links	3	38, -26, 62		3.61	0.000
, GP/VL-thal. links		14, -8, 2	68	3.64	0.000
S2 links		44, -20, 12	42	3.43	0.000

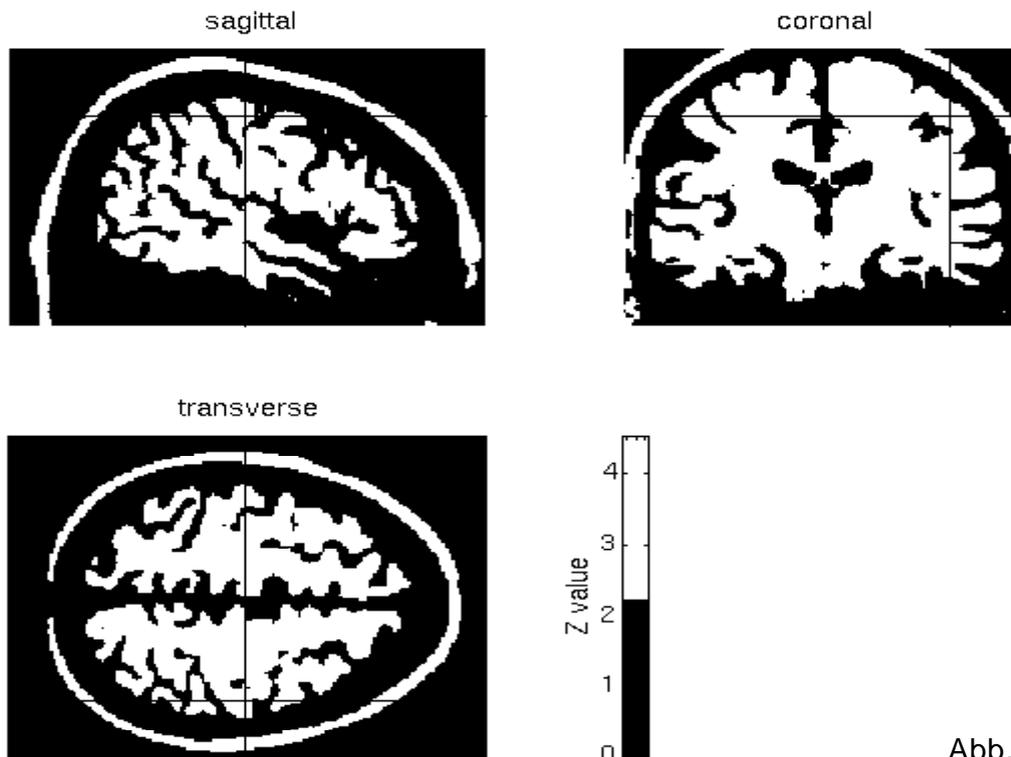


Abb.I

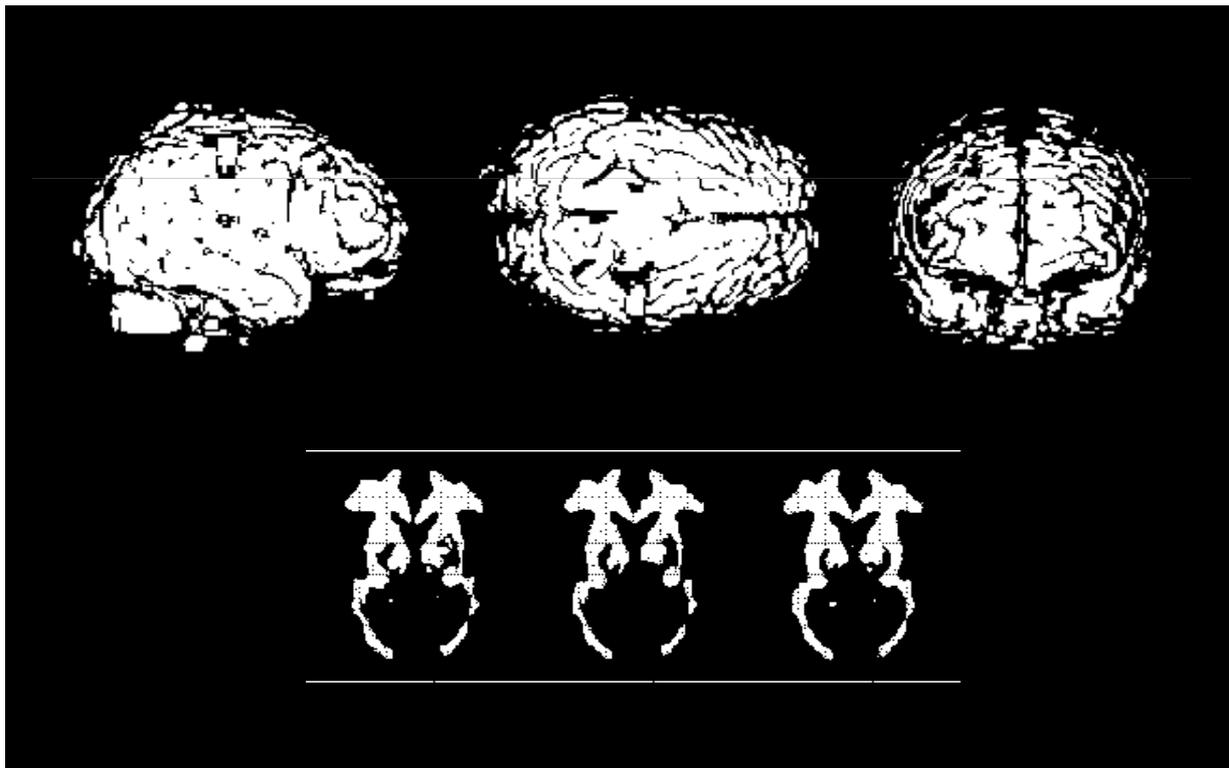


Abb. II a + II b

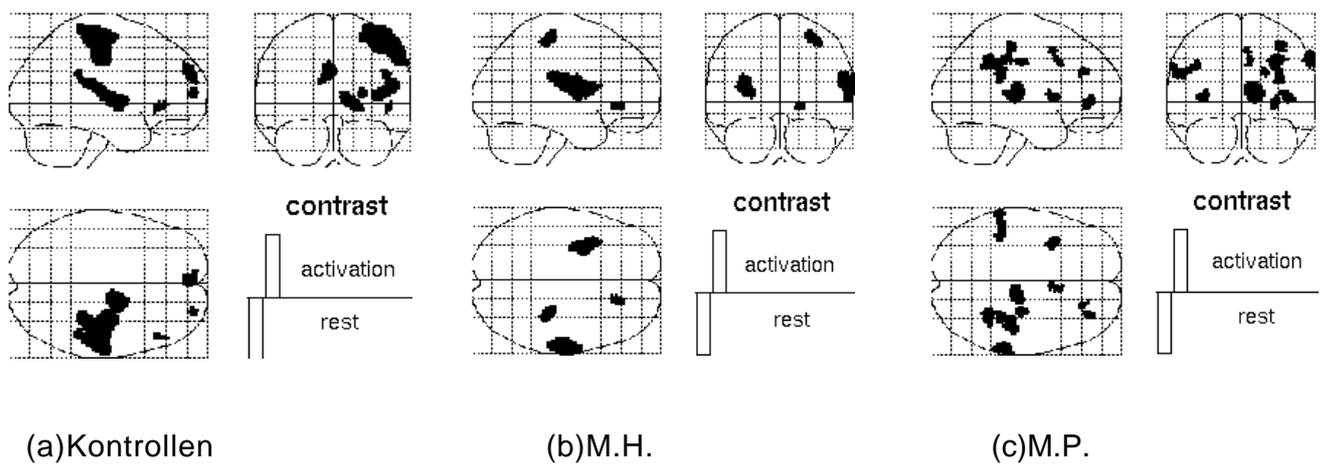


Abb. III

3.2. Patientengruppen

Während signifikante Flußsteigerungen innerhalb kortikaler und subkortikaler Strukturen des angenommenen sensorischen Netzwerkes auftraten, erreichte die contralaterale S1- Aktivierung in keiner der Patientengruppen das statische Signifikanzniveau ($p < 0.001$). (Tab. IV und V).

Interessanterweise zeigte das Aktivierungsmuster in beiden Patientengruppen eine Tendenz zur Rekrutierung der kontralateralen Inselrinde. (M.Huntington: $p < 0.001$, $Z = 3.33$; M.Parkinson: $p < 0.002$, $Z = 2.92$).

Eine Aktivierung innerhalb von Strukturen der Basalganglien war im Gegensatz zu den Kontrollpersonen in keiner der Patientengruppen zu beobachten.

Die Ergebnisse sind in Tab.IV (PD) und in Tab.V (HD) zusammengefasst, entsprechende SPM Darstellung siehe Abb. III b (HD) und III c (PD).

Tab. IV

Aktivierungsanstieg nach rechtsseitiger Vibrationsstimulation im Vergleich zur Messung in Ruhe.

Parkinson-Patienten-Gruppe

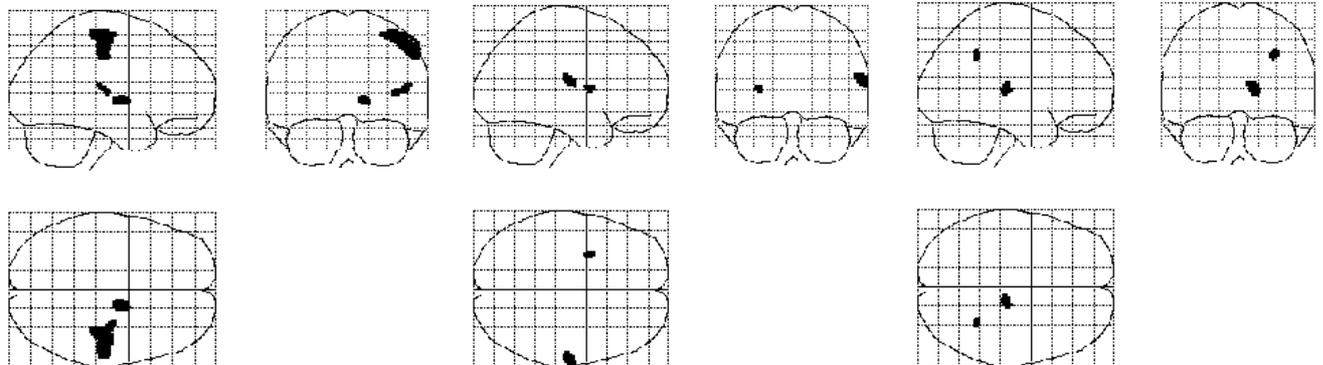
Areale	BA	Talairach- peak Koordinaten {mm} {X/Y/Z}	voxels pro cluster	Z Score {voxel level}	Höhe {u}
° thalamus links		14, -22, 8	61	3.59	0.000
. lob. pariet. inf. links	40	32, -48, 38	24	3.41	0.000

Tab. V

Aktivierungsanstieg nach rechtsseitiger Vibrationsstimulation im Vergleich zur Messung in Ruhe.

Huntington-Patienten-Gruppe

Areale	BA	Talairach- Peak- Koordinaten {mm} {X/Y/Z}	voxels pro cluster	Z Score {voxel level}	Höhe {u}
• S2 links		62, -16, 16	67	3.51	0.000
, Inselrinde rechts	BA 40	-28, 2, 10	20	3.33	0.000



(a) Kontrollen

(b) M.H.

(c) M.P.

Fig. IV

3.3. Patientengruppen und Kontrollgruppen im Vergleich

Die signifikanten Unterschiede im Vibrationsreiz-induzierten rCBF zwischen Patienten und gesunden Probanden können wie folgt zusammengefasst werden:

Bei den Huntington-Patienten zeigte sich eine (relative) Aktivitätsminderung in kontralateraler S2 ($p < 0.001$) und S1 ($p \leq 0.012$), in parietaler Area 39 und Area 40 ($p < 0.001$), im gyrus lingualis ($p < 0.001$) sowie im kontralateralen und präfrontalen Cortex - area 8, 9, 10 und 44 - ($p \leq 0.002$). Es zeigte sich auch eine Aktivitätsminderung in den kontralateralen Basalganglien (putamen und globus pallidus), ($p \leq 0.003$).

Bei den Parkinson-Patienten fanden wir eine (relative) Aktivitätsminderung im kontralateralen sensorimotorischen Cortex (S1/M1) ($p < 0.001$), eine Minderung im lateralen prämotorischen Cortex ($p \leq 0.003$), in S2 ($p \leq 0.005$), im kontralateralen Cingulum posterius ($p \leq 0.001$) sowie bilateral im präfrontalen Cortex (Brodmann area 10; $p \leq 0.007$) und eine Minderung in den kontralateralen Basalganglien (globus pallidus: $p \leq 0.008$; putamen: $p \leq 0.019$).

Bei beiden Patientengruppen fanden wir eine relative Aktivitätssteigerung im ipsilateralen sensorischen Cortex, insbes. S1(caudal) ($p \leq 0.001$), S2 ($p \leq 0.002$) und in der Inselrinde ($p \leq 0.002$).

Die Daten sind in Tabelle VI und in Tabelle VII zusammengefasst.

Abb. V zeigt in Form von SPM maps die Aktivierungsdifferenzen von Kontrollen und Patienten.

Tab. VI

Relative Aktivierungsunterschiede zwischen Parkinson-Patienten und Kontroll-Gruppe

Areale	BA	Talairach Peak- Koordinaten {mm} {X/Y/Z}	Voxels pro cluster	Z Score {voxel level}	Höhe {u}
<i>Areale mit relativem Aktivierungsanstieg bei Kontrollen im Vergleich zu Parkinson-P.</i>					
¶ M1/S1 links	4/3	60, -10, 46	114	3.45	0.000
Prämotorischer Kortex li	6	62, -8, 38		2.71	0.003
S1 links	1/2	56, -20, 48		2.59	0.005
, post. Cingulum links	31	6, -42, 34	132	3.28	0.001
front. med. gyrus links	10	28, 60, 20	89	3.12	0.001
front. med. gyrus links	10	28, 50, 20		2.99	0.001
~ left S2		52, -24, 16	24	2.58	0.005
, front.sup.gyrus rechts	10	-22, 64, 14	9	2.46	0.007
» globus pallidus links		12, -8, 4	3	2.42	0.008
<i>Areale mit relativem Aktivierungsanstieg bei Parkinson-P. im Vergleich zu Kontrollen</i>					
¶ M1/S1 rechts	4/3	-54,-6,26	48	3.15	0.001
, S1 rechts	2	-36,-20,40	44	2.88	0.002
S2 rechts		-48,-22,12	14	2.88	0.002
~ M1 rechts	4	-32,-8,52	31	2.61	0.004

Tab. VII

Relative Aktivierungsunterschiede zwischen Huntington Patienten und Kontrollgruppe

Areale	BA	Talairach- Peak- Koordinaten {mm} {X/Y/Z}}	Voxels pro cluster	Z Score {voxel level}	Höhe {u}
<i>Areale mit relativem Aktivierungsanstieg bei Kontrollen im Vergleich zu Huntington-P.</i>					
¶ S2, Inselrinde links		42, -18, 8	142	3.56	0.000
• lob. pariet. inf. links	40/39	62, -54, 26	40	3.52	0.000
, gyr. lingualis links	19	16, -44, -2	165	3.52	0.000
„ gyr. front. sup. rechts	9	-4, 58, 36	248	3.43	0.000
gyr. front. sup. rechts	8	-12, 52, 40		3.17	0.001
gyr. front. sup. rechts	10	-8, 62, 26		2.83	0.002
“ gyr. front. sup. rechts	10	28, 62, 12	206	3.38	0.000
gyr. front. med. rechts	44/10	40, 46, 0		3.28	0.001
» globus pallidus links		14, -6, 2	66	2.86	0.002
putamen/pallidus links		22, -4, -2		2.76	0.003
lob. pariet. inf. links	39	52, -66, 34	25	2.63	0.004
<i>Areale mit relativem Aktivierungsanstieg bei Huntington-P. im Vergleich zu Kontrollen</i>					
¶ caudaler S1 rechts	3/1	-56, -12, 24	64	3.17	0.001
, post. Inselrinde rechts		-30, 0, 10	34	2.83	0.002
gyr. postcentralis links	40	64, -16, 18	20	2.69	0.004
„ gyr. occipitalis rechts	19	-30,-80,26		2.52	0.006

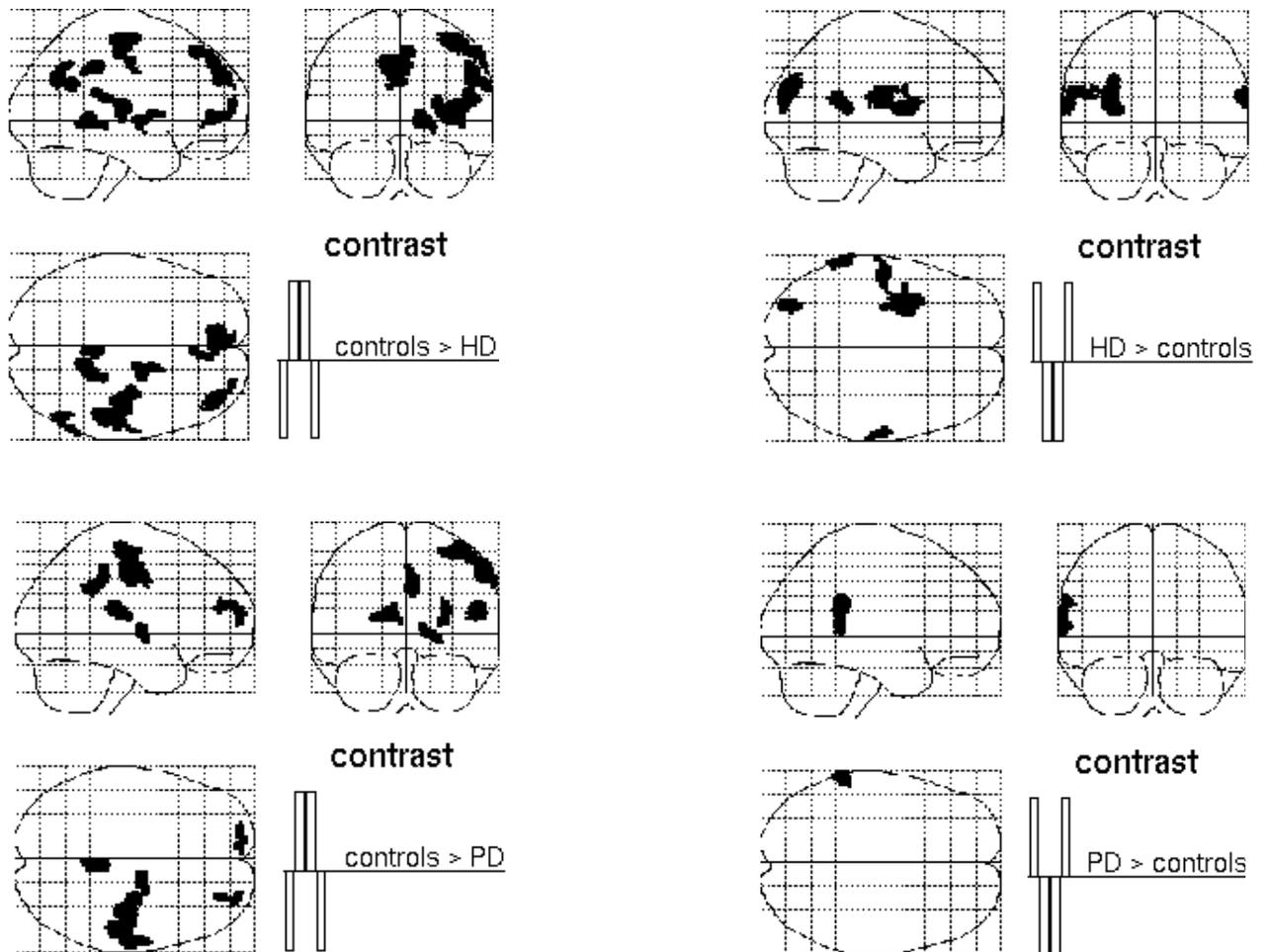


Abb. V

4. Diskussion

4.1. Aktivierungsmuster bei Kontrollpersonen

Das durch den unilateralen Vibrationsstimulus ausgelöste Aktivierungsmuster in der Gruppe der gesunden Probanden zeigt Analogien zu den Ergebnissen früherer PET-Untersuchungen zur somatosensorischen Verarbeitung im Gehirn. (Paulescu *et al.*, 1997, S. 183). Der Vibrationsstimulus induzierte eine signifikante Aktivität in den „sensiblen“ kortikalen Arealen S1 und S2. Ähnlich früheren Studien (Seitz *et al.*, 1992, S. 60) fanden wir eine streng lateralisierte rCBF-Steigerung (kontralateral zur Seite des Stimulus). In der Literatur werden im posterioren Anteil von S1 (BA 2) (Iwamura *et al.*, 1994, S. 554) und im angrenzenden parietalen Cortex sowie in S2 (Inselrinde) transcallosale Verbindungen dieser sensiblen Ateale beschrieben. Entsprechend belegen PET - (Burton *et al.*, 1997, S. 3) und MRT - Studien (Boecker *et al.*, 1995, S. 236) bilaterale sensorische Aktivierungen dieser kortikalen Areale.

Zusammenfassend bedarf es neben räumlich höher auflösenden bildgebenden Verfahren detaillierter Stimulusdefinition, um genau herauszufinden, in welchem Zusammenhang bi- oder ipsilaterale Aktivierungsprozesse im Gehirn mit der Verarbeitung sensibler Reize stehen. Es gibt zum Beispiel Berichte über evozierte Potentiale bei Katzen, in denen beschrieben ist, daß ein Gewöhnungsmechanismus des sensiblen Reizes früher in S2 beobachtet wurde als in S1. (Chernigovskii *et al.*, 1979, S. 1).

Eine Aktivierung des mesialen prämotorischen Cortex war bei unseren Messungen lediglich andeutungsweise im Bereich der kaudalen SMA zu sehen. Dies entspricht zwar den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie, die mit Untersuchungen an Affen zeigte, daß Neurone aus dem Bereich der SMA fast ausschließlich auf sensorische Reize reagieren, die für die motorische Kontrolle von Bedeutung sind

(Romo *et al.*, 1993, S. 2690), jedoch fanden Seitz und Roland in einer Vibrationsstudie (passiver hochfrequenter Vibrationsstimulus) eine signifikantere Aktivierung der SMA. (Seitz und Roland, 1992). Sie sahen in ihrer Studie aber auch eine Co-Aktivierung des primären motorischen Cortex (M1) und der SMA während reflektorischen Greifens der stimulierten Hand, welche im Zusammenhang mit deren Aktivierung von Relevanz sein könnte (Seitz und Roland, 1992, S. 60). Wir entdeckten während unserer Untersuchungen keine reflektorische Kontraktion der stimulierten Hand, wobei im Vergleich mit den genannten Studien die bei uns dem Vibrationsreiz ausgesetzten Hände fest fixiert waren.

Eine interessanter und neuer Aspekt der vorliegenden Studie ist die signifikante Aktivierung des kontralateralen Globus pallidus als Teil des physiologischen Aktivierungsmusters. Es gibt einige tierexperimentelle Studien, die berichten, daß die Basalganglien über ihre bekannte Funktion auf motorischer Ebene hinaus auch aktiv in sensorische Prozesse im Gehirn involviert sind. Studien an Katzen, (Sedgwick und Williams, 1967, S. 281; Schneider und Lidsky, 1981, S. 841; Schneider *et al.*, 1982, S. 311; Lidsky *et al.*, 1985, S.133; Rothblat und Schneider, 1993, S. 4372) Ratten (Schneider *et al.*, 1982, S. 534) und Affen (Romo *et al.*, 1995, S. 1013) zeigen sensorisch induzierte neuronale Antworten im Striatum und im Globus pallidus. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen geben Anlaß zu der Annahme, daß die Basalganglien als Modulatoren fungieren, die sensorische Impulse aufnehmen und entsprechend gezielt und „verarbeitet“ in motorische Impulse und somit in bestimmte gerichtete Bewegungen umsetzen. Auf diese Weise spielen sie sozusagen als sensorische Trigger eine maßgebliche Rolle vor- und während der Ausführung von („sensorisch induzierten“) Bewegungen. (Lidsky *et al.*, 1985, S. 133; Schneider und Lidsky, 1987). Sensorische Impulse nehmen ihren Weg zu den Basalganglien über etablierte direkte Routen von S1 zum Putamen. (Flaherty und Gabriel, 1991, S. 1249). Obwohl davon ausgegangen wird, daß die Basalganglien ihren gesamten Output auf direktem Wege dem frontalen Cortex (prämotorisch und präfrontal)

zuleiten, nicht aber parietalen Kortexstrukturen (Alexander *et al.*, 1986, S. 357), besteht offensichtlich dennoch eine Verbindung mit lemniscalen Bahnen und damit indirekt mit parietalen Kortex-Bereichen – und zwar auf der Ebene der intralaminaren thalamischen Kerne (Schwarz *et al.*, 1992, S. 358). Jedoch abgesehen von der offensichtlichen Relevanz, die die Basalganglien als sensorische Trigger bei Ausführung von bestimmten Bewegungen innehaben mögen, wurden in unserer Studie Aktivierungen in den Basalganglien gesehen, obwohl ausschließlich ein passiver sensorischer Reiz vorhanden war, ohne eine motorische Komponente, was die ursprüngliche Hypothese dieser Studie unterstützt. (Schneider *et al.*, 1982, S. 534; Rothblat und Schneider, 1993, S. 1993, 1995, S. 1).

Seitz und Roland maßen in einer PET-Studie den rCBF, während die Probanden durch sensorische Diskrimination Figuren unterscheiden mußten. Sie fanden bei diesen Messungen im Vergleich zu rein motorischen Studien (motorisch ähnliche Fingerbewegungen) oder sensorischen Vibrationsstudien (mit hochfrequentem Vibrationsstimulus) eine vermehrte Anreicherung auf Basalganglienebene (Seitz und Roland, 1992, S. 60). Darüberhinaus wurde auch bei einem Experiment, in dem taktiler Lernen und Wiedererkennen komplexer geometrischer Figuren untersucht wurde, über eine Aktivierung in den Basalganglien berichtet (Roland und Mortensen, 1987, S. 1). O'Sullivan *et al.* fanden ebenfalls eine Blutflußsteigerung in den Basalganglien in einer weiteren PET-Aktivierungsstudie, in der die Probanden während der Messung Unebenheiten und Größe von Strukturen durch tasten erkennen mußten (O'Sullivan *et al.*, 1994, S. 137).

Seitz und Roland berichten jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen von einer Minderung des rCBF im contralateralen Globus pallidus, während einer unserer vergleichbaren Vibrationsstudie. (Seitz und Roland, 1992, S. 60).

Im Zusammenhang mit „passiver“ Stimulation gab es 1994 noch eine Studie, die eine Aktivierungssteigerung in den Basalganglien während eines schmerzhaften Hitzereizes (47°-48°) verzeichnete (Coghill *et al.*, 1994, S. 4095). Auf der anderen

Seite wurden keine überzeugenden Anreicherungen nach taktiler Stimulation der Fingerspitzen (Burton *et al.*, 1997, S. 3), nach einseitiger Stimulation des Nervus Medianus (Ibanez *et al.*, 1995, S. 1339), oder nach Elektrostimulation von 110 Hz (Coghill *et al.*, 1994, S. 4095) oder 130 Hz (Burton *et al.*, 1993, S. 297) gefunden. Zusammenfassend erweitert unsere Studie die Erkenntnisse vorhergehender vergleichbarer Aktivierungsstudien um den neuen Aspekt, daß sensorische Stimulation physiologisch mit neuronalen Aktivitätszunahmen im kontralateralen Pallidum als Hinweis einer sensorischen Verarbeitung auf subkortikaler Ebene, einhergeht.

Diese *in vivo* Daten heben die Bedeutsamkeit der Basalganglien auf dem Gebiet der sensorischen Informationsverarbeitung hervor und sollten Anlaß zu weiteren Untersuchungen mit unterschiedlichen sensorischen Stimuli auf diesem Gebiet sein.

4.2. Aktivierungsmuster bei M. Parkinson und M. Huntington

Im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollkollektiv ergaben unsere Untersuchungen, daß sich die Aktivierungsmuster während sensorischer Stimulation im kortikalen und subkortikalen Bereich deutlich voneinander unterscheiden. Die beiden Patientengruppen untereinander wiesen hierbei interessante Übereinstimmungen auf, ähnlich wie vorhergehende „motorische“ PET-Aktivierungsstudien bei Parkinson-Patienten (Jenkins *et al.*, 1992, S. 749; Samuel *et al.*, 1997, S. 963) und Huntington-Patienten (Bartenstein *et al.*, 1997, S. 1553; Weeks *et al.*, 1997, S. 1569) in Einklang stehende Defizite ermittelten.

In beiden Patientengruppen zeigte sich eine signifikant reduzierte Aktivierung im Bereich der Basalganglien (globus pallidus > putamen). Dieses Ergebnis entspricht den Untersuchungen von Rothblat und Schneider, die bei Katzen mit MPTP -

induziertem Parkinsonismus ebenfalls eine Reduktion der neuronalen Antworten (auf einen taktilen Reiz) von 31% auf 12% im globus pallidus feststellen konnten.

(Rothblat und Schneider, 1995, S. 1). Ähnliche Aktivierungsminderungen wurden nach sensorischer Stimulation bei MPTP - behandelten Affen im Striatum gefunden und waren nach Apomorphin-Gabe reversibel (Aosaki *et al.*, 1994, S. 412).

Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus ist man geneigt, bei extrapyramidalmotorischen Störungen wie dem M.Parkinson und dem M.Huntington, Aktivierungsdefizite in kortikalen sensorischen Arealen mit Verarbeitungsdefiziten auf Basalganglienebene in Zusammenhang zu bringen. Dennoch muß bedacht werden, daß beide Erkrankungen durch einen degenerativen Prozeß gekennzeichnet sind, der auch kortikale Areale betrifft. So zeigen frühere PET-Studien mit (18)Fluorodesoxyglucose (FDG) einen kortikalen Hypometabolismus bei Huntington-Patienten (Kuwert *et al.*, 1990, S. 1405) und bei Parkinson-Patienten (Eberling *et al.*, 1994, S. 329; Eidelberg *et al.*, 1994, S. 783). Wie bereits angesprochen, gibt es dennoch unabhängige Argumente für den Einfluß einer zugrundeliegenden Basalganglien-Dysfunktion auf defizitäre kortikale Aktivierung.

1. Die charakteristischen frontalen und parietalen SSEP - Veränderungen bei Patienten mit manifestem M.Huntington zeigen sich auch bei Risikopersonen, bei denen keine kortikale Degeneration nachweislich ist (Noth *et al.*, 1984, S. 134; Yamada *et al.*, 1991, S. 251).

2. Pathologische SSEP – Veränderungen bei M. Huntington Patienten korrelierten in einer FDG – PET - Studie signifikant mit Reduktionen des Glucosemetabolismus in Ncl. Caudatus und Ncl. lentiformis (Kuwert *et al.*, 1993, S. 98).

3. Tierexperimentelle Daten im Huntington-Modell mit toxischen Läsionen im Corpus Striatum zeigen, daß die Dysfunktion der Basalganglien alleine ausreicht, um o.g. SSEP - Veränderungen hervorzurufen. (Schwarz *et al.*, 1992, S. 358)

In Anbetracht dieser Befunde ist es interessant, daß Reduktionen von parietalen und frontalen SSEP's auch bei Parkinson-Patienten (Rossini *et al.*, 1989, S. 277, 1993, S. 2495; de Mari *et al.*, 1995, S. 171; Traversa *et al.*, 1995, S. 177) und bei Affen mit MPTP - induziertem Parkinsonismus (Onofrij *et al.*, 1990, S. 283) beschrieben wurden.

Unsere Parkinson- und Huntington- Patienten zeigten eine signifikante Aktivierungsminderung (während der Vibration) in parietalen und frontalen Strukturen des Cortex, insbesondere contralateral der Stimulationsseite. Parietal befand sich die Aktivierungsminderung in erster Linie im contralateralen S1 und S2, bei den Huntington-Patienten kam zusätzlich eine Aktivierungsminderung im parietalen Kortex in area 39 und area 40 hinzu. Die Verarbeitung komplexer sensorischer Stimuli ist natürlich auch in unserer Studie weder räumlich noch funktionell an S1 gebunden, sondern schließt angrenzende parietale Areale mit ein, wo weitere somatosensorische Abläufe und Integrationsprozesse stattfinden. (Paulescu *et al.*, 1997, S. 183). Folglich scheint der parietale Cortex, entsprechend der räumlichen Ausdehnung der rCBF-Minderung, bei der Gruppe der untersuchten Huntington-Patienten stärker betroffen zu sein.

Hypothesengesteuert sind wir bei beiden Patientengruppen (M.Parkinson und M. Huntington) von einer mangelnden Aktivierung im prämotorischen Cortex ausgegangen, inspiriert unter anderem durch Ergebnisse von Frontalhirn-Ableitungen evozierter Potentiale bei Huntington-Patienten (Abbruzzese *et al.*, 1990, S. 340; Yamada *et al.*, 1991, S. 251; Topper *et al.*, 1993, S. 87) und Parkinson-Patienten, (Rossini *et al.*, 1989, S. 277; de Mari *et al.*, 1995, S. 171), welche verminderte Amplituden zeigten. In diesem Zusammenhang wird vermutet, daß der frontale P20-N30-P40 Komplex zumindest zum Teil durch eine Schleife zwischen Kortex und Subkortex einschließlich SMA, Basalganglien, primärem motorischem Cortex und ventrolateralem Nucleus subthalamicus erzeugt wird. (Rossini *et al.*, 1993, S. 2495). Auch Sathian *et al.* mutmaßt, daß eine frontostriatale Funktionsstörung erheblichen

Einfluß auf senso-motorische Transformationsprozesse nehmen könnte, also auf die Transformation sensorischen Inputs auf eine motorisch gerichtete Antwort. (Sathian *et al.*, 1997, S. 168).

In dieser Studie ließen sich aber keine Aktivitätsminderungen in der SMA nachweisen; in der Gruppe der Parkinson-Patienten zeigte sich eine Minderung des rCBF im lateralen prämotorischen Cortex, welche aber bei der Gruppe der Huntington-Patienten nicht objektivierbar war. Da die Bedeutung prämotorischer Verarbeitung und ihrer möglichen Störung bei extrapyramidalmotorischen Erkrankungen durch diese Studie nicht ausreichend beantwortet werden kann, sind weitere Aktivierungsstudien mit höherer räumlicher und zeitlicher Auflösung zur Charakterisierung des prämotorischen Kortex für sensorimotorische Integrationsprozesse erforderlich.

In präfrontalen Arealen wurde eine signifikante Aktivierungsminderung in den Patientengruppen beobachtet. Da die Basalganglien ihren Output über mindestens fünf parallele Wege zu verschiedenen Bereichen innerhalb des frontalen Cortex schicken (Alexander und Crutcher, 1990, S. 266), ist eine gestörte Interaktion zwischen Basalganglien und Kortex denkbar. Auf der Basis dieser Ergebnisse läßt sich aber nicht ausschließen, daß präfrontale Änderungen der Aktivierung Folge einer frontalen kortikalen Dysfunktion ist (Kuwert *et al.*, 1990, S. 1405; Eberling *et al.*, 1994, S. 329; Eidelberg *et al.*, 1994, S. 783).

Ein weiterer interessanter Aspekt unserer Studie ist die relative Überaktivität ipsilateraler kortikaler sensorischer Bezirke in beiden Patientengruppen, insbesondere im Bereich kaudaler Anteile von S1 und S2 sowie der Inselrinde. Während das Aktivierungsmuster der Kontrollen hauptsächlich unilateral erscheint, involviert die Prozessierung des sensorischen Stimulus in beiden Patientengruppen beide Hemisphären.

Diese und andere bildgebende Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß bei Störungen der Basalganglien Ausgleichsmechanismen in Form kompensatorischer

Rekrutierung von Assoziationsarealen erfolgen, welche als Steigerung des rCBF nachweislich sind. Kürzlich berichteten schon andere Untersucher über eine ähnliche Beobachtung bei Basalganglienerkrankungen, nämlich im Rahmen motorischer Studien bei Parkinson- und Huntington Patienten (Bartenstein *et al.*, 1997, S. 1553; Samuel *et al.*, 1997, S. 963; Weeks *et al.*, 1997, S. 1569). Weeks und Mitarbeiter identifizierten bei Huntington-Patienten eine Aktivierungszunahme im Inselcortex mit fast identischem Verteilungsmuster (Weeks *et al.*, 1997, S. 1569). Diese Überaktivität in der Inselrinde wurde bereits bei einer Vielzahl motorischer Studien gesehen, unter anderem bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (Kew *et al.*, 1993, S. 655), bei Patienten nach Schlaganfall (Weiller *et al.*, 1992, S. 463), bei idiopathischer Dystonie (Ceballos-Baumann *et al.*, 1995, S. 746) und bei erworbener Hemidystonie (Ceballos-Baumann *et al.*, 1995, S. 363). Somit handelt es sich um einen interessanten Befund, daß das gleiche Phänomen im Rahmen einer rein sensorischen Verarbeitung nachweisbar ist. Die Überaktivität des Insel-Cortex ist also eine Form der polymodalen funktionellen Adaption zu verstehen, welche sich bei strukturellen oder funktionellen Störungen auf Basalganglienebene nachweisen läßt.

Über die funktionelle Anatomie der Basalganglien und deren kortikale Verbindung im Rahmen der Umsetzung sensorischer Impulse in motorisch gezielte Tätigkeiten kann nur spekuliert werden. Die sensomotorische Integration wurde in unserer Studie nicht untersucht, scheint aber eine wichtige Funktion der Basalganglien zu sein. (Lidsky *et al.*, 1985, S. 133; Schneider und Lidsky, 1987).

Der Vorteil des in unserer Studie applizierten rein sensiblen Reizes ist aber die gute Vergleichbarkeit zwischen Kontrollen und insbesondere bewegungsgestörten Patienten. Auf der Basis der hier ermittelten Ergebnisse kann dennoch auf die Rolle der Basalganglien als sensorischer Filter geschlossen werden.

5. Zusammenfassung

Dies ist die erste Aktivierungsstudie, die die sensorische Verarbeitung bei Parkinson- und Huntington-Patienten im Vergleich mit gesunden Personen untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die sensorisch induzierte Aktivität im Gehirn bei beiden Patientengruppen reduziert ist, kortikal schwerpunktmäßig in parietalen und frontalen Regionen und subkortikal im Bereich der Basalganglien. Unsere Studie bestätigt unsere Hypothese, daß Parkinson- und Huntington Patienten Störungen bei der zentralen sensorischen Verarbeitung zeigen, auf welche indirekt zudem relative Überaktivitäten, möglicherweise als Kompensationsmechanismen, hindeuten.

6. Literaturverzeichnis

Abbruzzese, G., Dall'Agata, D., Morena, M., Reni, L., Favale, E. Abnormalities of parietal and prerolandic somatosensory evoked potentials in Huntington's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77 (1990): 340-346

Albin, R.L., Young, A.B. Somatosensory phenomena in Huntington's disease. *Mov Dis* 3 (1988): 343-346.

Alexander, G.E., Crutcher, M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS* 13 (1990): 266-271.

Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L. Parallell organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. (Review). *Annu Rev Neurosci* 9 (1986): 357-381.

Anton, G. Über die Beteiligung der grossen basalen Gehirnganglien bei Bewegungsstörungen und insbesondere bei Chorea. *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie* 14 (1896): 141-181.

Aosaki, T., Graybiel, A.M., Kimura M. Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265 (1994): 412-415

Artieda, J., Pastor, M.A., Lucruz, F., Obeso, J.A. Temporal discrimination is abnormal in parkinson's disease. *Brain* 115 (1992): 199-210

Bartenstein, P., Weindl, A., Spiegel, S., Boecker, H., Wenzel, R., Ceballos-Baumann, A.O. Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain* 120 (1997): 1553-1567.

Bergström, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomquist, G., Litton, J. Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J Comput Assist Tomogr* 7 (1983): 42-50

Bindi, A., Russo, G., Benvenuti, F., Bandinelli, S., Ferrucci, L., Rossi, L. Auditory evoked potentials (AEPs), early (BAEPs) and long latency components (LLCs) in Parkinson's disease: a 12 month follow up study. *Rivista di Neurologia* 57 (1987): 245-250.

- Bodis-Wollner, I., Yahr, M.D. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101 (1978): 667-671
- Boecker, H., Frahm, H. Magnetic resonance functional mapping of cortical activation associated with differing sensorimotor hand paradigms. In: Some thesis and the neurobiology of the somatosensory cortex. (1995)
- Boecker, H., Khorram-Sefat, D., Kleinschmidt, A., Merbold, K.D., Hänicke, W., Requardt, M. High resolution functional magnetic resonance imaging of cortical activation during tactile exploration. *Hum Brain Mapp* 3 (1995): 236-244.
- Boecker, H., Weindl, A., Leenders, K., Antonini, A., Kuwert, T., Kruggel, F., Gräfin v Einsiedel, H., Conrad, B. Secondary Parkinsonism due to focal substantia nigra lesions: a PET study with (¹⁸F)FDG and (¹⁸F) Fluorodopa. *Acta Neurol Scand* 93 (1996): 387-392
- Brouwers, P., Cox, C., Martin, A., Chase, T., Fedio, P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 41 (1984): 1073-1076.
- Budinger, T.F. Time-of-flight positron emission tomography: status relative to conventional PET. *J Nucl Med* 24 (1982): 73-78
- Bunke, J., Hermann, U.W. Funktionsdiagnostik des Gehirns - Neue Horizonte. *Röntgenstrahlen* 62 (1989): 34-37
- Burton, H., MacLeod, A.M., Videen, T.O., Raichle, M.E. Multiple foci in parietal and frontal cortex activated by rubbing embossed grating patterns across fingerpads: a positron emission tomography study in humans. *Cereb Cortex* 7 (1997): 3-17.
- Burton, H., Videen, T.O., Raichle, M.E. Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. *Somatosens Motor Res* 10 (1993): 297-308.
- Carpenter, M.B. Anatomy of the basal ganglia. In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans (eds.): Handbook of Clinical Neurology. Vol. 5 : Extrapiramidal Disorders. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam (1987): 1-18
-

- Ceballos-Baumann, A.O., Marsden, C.D., Brooks, D.J. Differential brain activation in idiopathic and simulated writer's cramp: a PET study (abstract). *J Neurol* 47 (1995).
- Ceballos-Baumann, A.O., Marsden, C.D., Brooks, D.J. Motor reorganisation in acquired hemidystonia: a PET activation study. *Ann Neurol* 37 (1995): 746-757.
- Ceballos-Baumann, A.O., Warner, T., Playford, E.D., Marsden, C.D., Brooks, D.J. Overactivity of prefrontal and underactivity of motor cortical areas in idiopathic dystonia: a PET activation study. *Ann Neurol* 37 (1995): 363-372.
- Chernigovskii, V.N., Musyashchikova S.S., Mokrushin, A.A. Dynamics of habituation in different cortical regions of the cat brain. *Biol Bull Acad Sci USSR* 6 (1979): 1-7
- Coghill R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14 (1994): 4095-4108.
- Colebatch, J.G., Deiber, M.P., Passingham, R.E., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 65 (1991): 1392-1401.
- Conrad, B. Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In: Bewegungsstörungen in der Neurologie. Conrad, B, Ceballos-Baumann, AO Georg Thieme Verlag : Stuttgart (1996) : 11-29.
- de la Monte, S.M., Vonsattel, J.-P., Richardson, E.P. 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.
- Delwaide, P.J., Gonce, M. Pathophysiology of Parkinson's signs. In: Jankovic, J., Tolosa, E.(eds). Parkinson's Disease and Movement Disorders, Urban&Schwarzenberg, Baltimore – München (1988): 59-73.
- de Mari, M., Margari, L., Lamberti, P., Iliceto, G., Ferrari, E. Changes in the amplitude of the N30 frontal component of SEPs during apomorphine test in parkinsonian patients. *J Neural Transm Suppl.* 45 (1995): 171-176.
- Dettmers, C., Fink, G.R., Lemon, R.N., Stephan, K.M., Passingham, R.E., Silbersweig, D. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophysiol* 74 (1995): 802-815.

Duus, P. Basalganglien und extrapyramidales System. In: Neurologisch-topische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1995, 6. Auflage, 309

Eberling, J.L., Richardson, B.C., Reed, B.R., Wolfe, N., Jagust, W.J. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol Aging* 15 (1994): 329-335.

Eidelberg, D., Moeller, J.R., Dhawan, V., Spetsieris, P., Takikawa, S., Ihikawa, T. The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 14 (1994): 783-801.

Fellows, S., Schwarz, M., Schaffrath, C., Domges, F., Noth, J. Disturbances of precision grip in Huntington's disease. *Neurosci Lett* 226 (1997): 103-106

Flaherty, A.W., Graybiel, A.M. Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol* 66 (1991): 1249-1263

Fox, P.T., Mintun, M.A., Raichle, M.E., Herscovitch, P. A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H₂ (15)O and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4 (1984): 329-33.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Dolan, R.J., Lammertsma, A.A., Frackowiak, R.S. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 10 (1990): 458-466.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 (1991): 690-699.

Friston, K.J., Passingham, R.E., Nutt, J.G., Heather, J.D., Sawle, G.V., Frackowiak, R.S. Localisation in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab* 9 (1989): 690-695.

Gawel, M.J., Das, P., Vincent, S., Clifford Rose, F. Visual and auditory evoked potentials with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44 (1981): 227-232.

Glatt, S.L., Hubble, J.P., Lyons, K., Paolo, A., Troster, A.I., Hassanein, R.E., Koller, W.C. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology* 15 (1996): 20-25

Graybiel, A.M. Neurotransmitters and Neuromodulators in the basal ganglia
TINS 13 (1990): 244-254

Gruber, H. Innerer Aufbau und Leitungsbahnen der Basalganglien. In: W. Zenker (ed):
Benninghoff – Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. Band 3:
Nervensystem, Haut und Sinnesorgane.
Urban&Schwarzenberg, München (1985): 353-364.

Gruber, H. Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des Zwischenhirns. In: Zenker,
W.(Hrsg): Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, Vol 3,
Nervensystem, Haut und Sinnesorgane, München, Urban&Schwarzenberg, (1985):
321-331.

Hallet, M. Physiology of basal ganglia disorders: an overview.
Can J Neurol Sci 20 (1993): 177-183

Hassler, R. Fiber connections within the extrapyramidal system.
Confin. neurol. 36 (1974): 237-255

Hughes, A.J., Ben-Schlomo, Y., Daniel, S.E., Lees, A.J.
What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease?
Neurology 42 (1992): 1142-1144

Huttunen, J., Teräväinen, H. Pre- and postcentral cortical somatosensory evoked
potentials in hemiparkinsonism. *Mov Disord.* 8 (1993): 430-436

Ibanez, V., Deiber, M.P., Sadato, N., Toro, C., Grissom, J., Woods, R.P. Effects of
stimulus rate on regional cerebral blood flow after median nerve stimulation.
Brain 118 (1995): 1339-1351

Iwamura, Y., Iriki, A., Tanaka, M. Bilateral hand representation in the postcentral
somatosensory cortex. *Nature* 369 (1994): 554-556.

Jenkins, I.H., Fernandez, W., Playford, E.D., Lees, A.J., Frackowiak, R.S., Passingham,
R.E. Impaired activation of the supplementary motor area in parkinson's disease is
reversed when akinesia is treated with apomorphine.
Ann Neurol 32 (1992): 749-757.

Jorg, J., Gerhard, H. Somatosensory motor and special visual evoked
potentials to single and double stimulation in Parkinson's disease, an early
diagnostic test? *J Neural Transm Suppl.* 25 (1987): 81-88.

- Kadekaro, M., Sokoloff, L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 82 (1985): 6010-6013.
- Kew, J.J., Leigh, P.N., Playford, E.D., Passingham, R.E., Goldstein, L.H., Frackowiak, R.S. Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain*. 116 (1993): 655-80.
- Kimura, M. Behavioral modulation of sensory responses of primate putamen neurons. *Brain Res* 578 (1992): 204-214
- Koller, W.C. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 34 (1984): 957-959
- 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 18 FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 12 (1992): 425-434.
- Kuwert, T., Lange, H.W., Boecker, H., Titz, H., Herzog, H., Aulich, A., Wang, B.C., Nayak, M., Feinendegen, LE. Striatal glucose consumption in chorea-free subjects at risk of Huntington's disease. *J Neurol* 241 (1993): 31-36.
- 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.
- Kuwert, T., Noth, J., Scholz, D., Schwarz, M., Lange, H.W., Topper, R. Comparison of somatosensory evoked potentials with striatal glucose consumption measured by positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Mov Disord* 8 (1993): 98-106.
- Lange, H.W. Quantitative changes of telencephalon, diencephalon, and mesencephalon in Huntington's chorea, postencephalitic, and idiopathic parkinsonism. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft* 75 (1981): 923-925.
- Leenders, K.L., Frackowiak, R.S.J., Quinn, N., Marsden, C.D. Brain energy metabolism and dopaminergic function in Huntington's disease measured in vivo using positron emission tomography. *Mov Disord* 1 (1986): 69-77.
- Leenders, K.L., Salmon, E.P., Tyrrell, P., Perani, D., Brooks, D.J., Sager, H., Jones, T., Marsden, C.D., Frackowiak, R.S. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 47 (1990): 1290-1298

Lidsky, T.I., Manetto, C., Schneider, J.S. A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res* 356 (1985): 133-146

Litton, J., Bergström, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomquist, G., Kesselberg, M. Performance study of the PC-384 positron camera system for emission tomography of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 8 (1984): 74-87

Marsden, C.D. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* (1982): 514-539.

McCaughey, W.T.E. The pathologic spectrum of Huntington's chorea. *J Nerv Ment Dis* 133 (1961): 91-133.

Myers, R.H., Vonsattel, J.P., Stevens, T.J., Cupples, C.A., Richardson, E.P., Martin, J.B., Bird, E.D. Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* 38 (1988): 341-347.

Nakashima, K., Nitta, T., Takahashi, K. Recovery functions of somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *J. Neurol Sci* 108 (1992): 24-31

Noth, J., Engel, L., Friedemann, H.H., Lange, H.W. Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. I. Somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59 (1984): 134-141.

Onofrij, M., Ghilardi, M.F., Basciani, M., Martinez-Tica, J., Glover, A. Attenuation of the early anterior negativity of median nerve somatosensory evoked potential in the MPTP-treated monkey. *Neurophysiol Clin* 20 (1990): 283-293.

Oppenheimer, D.R. Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In: J.H. Adams, J.A.N. Corsellis, L.W. Duchen (eds.): *Greenfields neuropathology*. Edward Arnold, London (1984): 700-747.

O'Sullivan, B.T., Roland, P.E., Kawashima, R. A PET study of somatosensory discrimination in man. Microgeometry versus macrogeometry. *Europ J Neurosci* 6 (1994): 137-148.

Paulescu, E., Frackowiak, R.S.J., Bottini, G. Maps of somatosensory systems. In: Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Mazziotta, J.C. editors. *Human brain function*. San Diego (CA): Academic Press (1997): 183-242.

- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., Koller, W.C., Troster, A.I. Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 21 (1999): 435-443
- Playford, E.D., Jenkins, I.H., Passingham, R.E., Nutt, J., Frackowiak, R.S., Brooks, D.J. Impaired mesial frontal and putamen activation in parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32 (1992): 151-161.
- Prasher, D., Bannister, R. Brain stem auditory evoked potentials in patients multiple system atrophy with progressive autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 (1986): 278-289.
- Przuntek, H. Early diagnosis of parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 38 (1992): 105-114.
- Raichle, M.E. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Handbook of Physiology. The nervous system V. Mountcastle, V.B., Plum, F., Geiger, S.R., Bethesda, M.D. American Physiological Society: (1987): 643-674.
- Raichle, M.E., Martin, W.R., Herscovitch, P., Mintun, M.A., Markham, J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med* 24 (1983): 790-798.
- Rascol, O., Sabatini, U., Chollet, F. Normal activation of the supplementary motor area in patients with parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 (1994): 567-571.
- Robb, R.A. A software system for interactive and quantitative visualization of multidimensional biomedical images. *Australas Phys Eng Sci Med* 14 (1991): 9-30.
- Roland, P.E., Martensen, E. Somatosensory detection of microgeometry, macrogeometry and kinesthesia in man (published erratum appears in Brain Res 1987; 434: 241) (Review). *Brain Res* 434 (1987): 1-42
- Rolls, E.T., Thorpe, S.J., Maddison, S.P. Responses of striatal neurons in the behaving monkey. I. Head of the caudate nucleus. *Behav Brain Res* 7 (1983): 179-210
- Rolls, E.T., Williams, G.V. Sensory and movement-related neuronal activity in different regions of the striatum of the primate. In: Basal ganglia and behavior: sensory aspects of motor functioning. Schneider, J.S., Lidsky, T.I., eds. Toronto. Hans Huber (1987): 342-353.

Romo, R., Merchant, H., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A. Neuronal activity of primate putamen during categorical perception of somesthetic stimuli. *Neuroreport* 6 (1995): 1013-1017

Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A., Merchant, H. Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J Neurophysiol* 70 (1993): 2690–2694

Rossi, L., Benvenuti, F., Pantaleo, T., Bindi, A., Constantini, S., Desciscio, G., Zappoli, R. Auditory and somatosensory evoked potentials (AEPs and SEPs) and ballistic movements in Parkinson's disease. *Italian J Neurol Sci* 6 (1985): 329-337.

Rossini, P.M., Babiloni, F., Bernardi, G., Cecchi, L., Johnson, P.B., Malentacca A. Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74 (1989): 277-289.

Rossini, P.M., Traversa, R., Boccasena, P., Martino, G., Passarelli, F., Pacifici, L. Parkinson's disease and somatosensory evoked potentials: apomorphine- induced transient potentiation of frontal components. *Neurology* 43 (1993): 2495-2500.

Rothblat, D.S., Schneider, J.S. Alterations in pallidal neuronal responses to peripheral sensory and striatal stimulation in symptomatic and recovered parkinsonian cats. *Brain Res* 705 (1995): 1-14.

Rothblat, D.S., Schneider, J.S. Response of caudate neurons to stimulation of intrinsic and peripheral afferents in normal, symptomatic and recovered MPTP-treated cats. *J Neurosci* 13 (1993): 4372-4378.

Samuel, M., Ceballos-Baumann, A.O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R.E., Brooks, D.J. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 120 (1997): 963-976

Samuel, M., Ceballos-Baumann, A.O., Turjanski, N., Boecker, H., Gorospe, A., Linazasoro, G., Holmes, A.P., DeLong, M.R., Vitek, J.L., Thomas, D.G., Quinn, N.P., Obeso, J.A., Brooks, D.J. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15)O PET study. *Brain* 120 (1997): 1301-1313

Sathian, K., Zangaladze, A., Green, J., Vitek, J.L., DeLong, M.R. Tactile acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology* 49 (1997): 168-177.

Schneider, J.S. Responses of striatal neurons to peripheral sensory stimulation in symptomatic MPTP-exposed cats. *Brain Res* 544 (1991): 297-302

Schneider, J.S., Denaro, F.J., Lidsky, T.I. Basal ganglia: motor influences mediated by sensory interactions. *Exp Neurol* 77 (1982): 534-543

Schneider, J.S., Diamond, S.G., Markham, C.H.
Deficits in Orofacial Sensorimotor Function in Parkinson's Disease
Ann Neurol (1986): 275-282

Schneider, J.S., Diamond, S.G., Markham, C.H.
Parkinson's disease: Sensory and motor problems in arms and hands
Neurology (1987): 951-956

Schneider, J.S., Lidsky, T.I. Basal ganglia and behavior: sensory aspects of motor functioning. Toronto: Hans Huber Publishers; 1987

Schneider, J.S., Lidsky, T.I. Processing of somatosensory information in the striatum of behaving cats. *J Neurophysiol* 45 (1981): 841-851

Schneider, J.S., Morse, J.R., Lidsky, T.I. Somatosensory properties of globus pallidus neurons in awake cats. *Exp Brain Res* 46 (1982): 311-314

Schwartz, W.J., Davidsen, L., Savaki, H., Sokoloff, L., Mata, M., Fink, D.J., Gainer, H. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science* 205 (1979): 723-725.

Schwarz, M., Block, F., Topper, R., Sontag, K.H., Noth, J. Abnormalities of somatosensory evoked potentials in the quinolinic acid model of Huntington's disease: evidence that basal ganglia modulate sensory cortical input.
Ann Neurol 32 (1992): 358-364

Sedgwick, E.M., Williams, T.D. The response of single units in the caudate nucleus to peripheral stimulation. *J Physiol (Lond)* 189 (1967): 281-298.

Seitz, R.J., Roland, P.E., Bohm, C., Greitz, T., Stone-Elander, S.
Somatosensory discrimination of shape: tactile exploration and cerebral activation.
Europ J Neurosci 3 (1991): 481-492.

Seitz, R.J., Roland, P.E. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. *Acta Neurol Scand* 86 (1992): 60-67.

- Snider, S.R., Fahn, S., Isgreen, W.P., Cote, L.J. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 26 (1976): 423-429.
- Sokoloff, L. The relationship between function and energy metabolism: its use in the localization of functional activity in the nervous system. *Neurosci Res Programm Bull* 19 (1981): 159 – 210.
- Talairach, J., Tournoux, P. A co-planar stereotaxic atlas of a human brain. Thieme Stuttgart (1988)
- Thomson, P.D., Berardelli, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Dick, J.P. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain* 111 (1988): 223-244
- Topper, R., Schwarz, M., Podoll, K., Domges, F., Noth, J. Absence of frontal somatosensory evoked potentials in Huntington's disease. *Brain* 116 (1993): 87-101
- Traversa, R., Pierantozzi, M., Semprini, R., Loberti, M., Cicardi, M.C., Bassi, A. N30 wave amplitude of somatosensory evoked potentials from median nerve in Parkinson's disease: a pharmacological study. *J Neural Transm Suppl* 45 (1995): 177-185.
- Troster, A.I., Stalp, L.D., Paolo, A.M., Fields, J.A., Koller, W.C. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol* 52 (1995): 1164-1169
- Turko, Zizka, G., Lo, C.C., Leskovar, B., Cahoon, J.L., Huesman, R.H., Derenzo, S.E., Geyer, A.B., Budinger, T.F. Scintillation photon detection and event selection in high resolution positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 34 (1987): 326-331
- Vonsattel, J.P., Myers, R.H., Stevens, T.J., Ferrante, R.J., Bird, E.D., Richardson, E.P.J. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 44 (1985): 559–577
- Weeks, R.A., Ceballos-Baumann, A., Piccini, P., Boecker, H., Harding, A.E., Brooks, D.J. Cortical control of movement in Huntington's disease. A PET activation study. *Brain* 120 (1997): 1569–1578.
- Weiller, C., Chollet, F., Friston, K.J., Wise, R.J., Frackowiak, R.S. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 31 (1992): 463-472.

- Weindl, A., Conrad, B. Chorea und choreatische Bewegungsstörungen in der Neurologie. In: Bewegungsstörungen in der Neurologie. Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O. Georg Thieme Verlag: Stuttgart (1996): 155–180.
- Wilson, S.A. Disorders of motility and muscle tone, with special reference to the striatum. *Lancet* II (1925): 1–53, 169, 215, 268.
- Wilson, S.A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34 (1912): 295–507.
- 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.
- Young, A.B., Penney, J.B., Jr. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: J. Jankovic, E. Tolosa, (eds.): Parkinson's Disease and Movement Disorders. Urban&Schwarzenberg , Baltimore-München (1988) 1–11
- Young, A.B., Penney, J.B., Starosta-Rubinstein, S., Markel, D.S., Berent, S., Giordani, B., Ehrenkafer, 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.

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

- Tabelle I: Klinische Daten der Parkinson–Patienten
- Tabelle II: Klinische Daten der Huntington–Patienten
- Tabelle III: Aktivierungsanstieg in der Kontrollgruppe – Vergleich zwischen Vibrationsstimulation und Ruhezustand.
- Tabelle VI: Aktivierungsanstieg in der Gruppe der Parkinson–Patienten Vergleich zwischen Vibrationsstimulation und Ruhezustand.
- Tabelle V: Aktivierungsanstieg in der Gruppe der Huntington–Patienten Vergleich zwischen Vibrationsstimulation und Ruhezustand.
- Tabelle VI: Aktivierungsunterschiede zwischen Parkinson–Patienten und Kontrollgruppe.
- Tabelle VII: Aktivierungsunterschiede zwischen Huntington–Patienten und Kontrollgruppe.

7.2. Abbildungsverzeichnis

- Abb 1: Lage der Basalganglien im Gehirn (nach Duus, 1995)
- Abb 2: Basalganglien und ihre Verbindungen, Übersicht (nach Hassler, 1974)
- Abb 3: Versuchsaufbau.
- Abb. I: Aktivierungsmuster der Kontrollen in kernspintomographischer Darstellung
- Abb. IIa: Aktivierungsmuster der Kontrollen in kernspintomographischer 3D Darstellung
- Abb. IIb: Subkortikale Änderungen (Basalganglien, Thalamus) des regionalen cerebralen Blutflusses
- Abb. III: Gesamte Ergebnisse ($p < 0.01$). Vergleich der Daten Patienten-Kontrollen in Form von SPM maps.
- Abb. IV: Patientengruppen und Kontrollen – Daten im Vergleich ($p < 0.001$)
- Abb. V: Aktivierungsdifferenzen in Form von SPM maps – Patientengruppen und Kontrollen – ($p < 0.01$).

7.3. Abkürzungsverzeichnis

CBF	cerebraler Blutfluß
FDG	(18F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose
FWHM	full width at half maximum
GABA	gamma-Amino-Buttersäure
HD	Huntington´s disease
M.H.	Morbus Huntington
M.P.	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6 –Tetrahydropyridin
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PD	Parkinson´s disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluß
SEP	Sensorisch Evozierte Potentiale
SMA	Supplementäre motorische Area
SPM	statistical parametric mapping
SSEP	somato-sensorisch evozierte Potentiale

8. Danksagung

Zum Abschluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof B. Conrad und Herrn Prof. A. Weindl für die Möglichkeit der Durchführung einer Aktivierungsstudie in dieser Form danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Boecker für seine kontinuierliche Unterstützung und Betreuung in allen Entstehungsphasen dieser Arbeit.

Sehr herzlich möchte ich mich beim PET-Team der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar bedanken, welches mich bei den Untersuchungen der Patienten sehr unterstützte.

Herrn Prof. M. Schwaiger danke ich für die Möglichkeit des reibungslosen Ablaufes der gesamten Durchführung der Studie.

Herrn Dr. P. Bartenstein danke ich für seine Betreuung und Anwesenheit bei nuklearmedizinischen Fragen.

Meiner Mitdotorandin Isabella von Falkenhain großen Dank für ihre Präsenz und Beratung.