PET-Aktivierungsuntersuchungen zur funktionellen Rückbildung von Störungen der Aufmerksamkeit und der Sprache: Methodische Schwierigkeiten bei der Bildverarbeitung

Karsten Specht (1), Hans-Michael Bunse (1), Axel Klusmann (2), Anna de Simone (1), Walter Sturm (1), Walter Huber (1), Klaus Willmes (1)

(1) Neurolinguistik und Neuropsychologie an der Neurologischen Klinik
(2) Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF): Prävention und Kompensation von Störungen des Zentralen Nervensystem (ZNS)
Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen
picus@ikzf.rwth-aachen.de

Durch PET-Aktivierungsuntersuchungen zur funktionellen Rückbildung von Störungen der Aufmerksamkeit und Sprache sollen funktionell- anatomische Muster der kortikalen Reorganisation nach neuropsychologischen Ausfällen aufgedeckt werden. Veränderungen der neuronalen Aktivierunng können mittels PET durch Messung der regionalen Hirndurchblutung nachgewiesen werden. Zur anatomischen Lokalisation werden Kernspintomogramme hinzugezogen. Die Bilder des zerebralen Blutflusses werden unter verschiedenen Bedingungen aufgenommen. Bei der statistischen Auswertung werden jeweils zwei oder mehrere Bedingungen miteinander verglichen, indem nach einer Vorverarbeitung Aktivierungswerte Voxel für Voxel gegenübergestellt werden, um regionale Unterschiede des durchschnittlichen Blutflusses während kognitiver Verarbeitung festzustellen. Methodische Schwierigkeiten ergeben sich bei der Datenaufnahme, der digitalen Bildverarbeitung und der statistischen Signifikanzprüfung. In dieser Arbeit sollen die Schwierigkeiten herausgearbeitet und einige Teillösungen vorstellen werden.

Keywords: PET, kortikale Reorganisation, Läsion, Switch Paradigma, SPM

1 Einführung

Die Arbeit gliedert sich in vier Teile: PET-Aktivierungsuntersuchungen, Methodische Schwierigkeiten, Lösungsansätze und erste Ergebnisse. Im Abschnitt "Positronen Emissions Tomographie (PET)-Aktivierungsuntersuchungen" wird als Anwendungshintergrund das medizinische Ziel, die Versuchsdurchführung und die Bildauswertung erläutert. Mit diesem Verständnis kann dann im zweiten Teil auf die methodischen Schwierigkeiten eingegangen werden. Anschließend werden einige Lösungsansätze und Teillösungen vorgestellt.

2 PET-Aktivierungsuntersuchungen

2.1 Medizinisches Ziel

In der Studie sollen funktionell-anatomische Muster der kortikalen Reorganisation nach Schlaganfällen mit neuropsychologischen Ausfällen aufgedeckt werden. Dazu werden im Verlauf der Rehabilitation sowohl Patienten mit zentraler Sprachstörung (Aphasie) nach perisylvischer Läsion der linken Hemisphäre als auch Patienten mit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness) nach umschriebenen frontal und/oder parietal gelegenen Läsionen der rechten Hemisphäre untersucht. Ziel ist die Untersuchung der anatomisch-funktionellen Veränderungsmuster im Verlauf der neuropsychologischen Rehabilitation.

2.2 Durchführung

Veränderungen der neuronalen Aktivierung können mittels PET durch Messung der regionalen Hirnduchblutung nachgewiesen werden. Dazu wird dem Patienten radioaktiv markiertes ^{15}O-Butanol intravenös injiziert. Zusätzlich wird von jedem Patienten eine Kernspintomographie (MRT) zur anatomischen Lokalisation angefertigt. In der Aufmerksamkeitsstudie wird im PET das Aktivierungsmuster beim Bearbeiten von Aufmerksamkeitstests vor und nach einem spezifischen Aufmerksamkeitstraining erfaßt. In der Aphasiestudie wird in einer Querschnittsuntersuchung in verschiedenen Aufgabenstellungen das Verarbeiten von Wörtern bei Patienten mit unterschiedlichem Aphasiesyndrom, Grad der Rückbildung und Lage der Läsion untersucht.

2.3 Bildauswertung

Bilder des zerebralen Blutflusses werden unter den Bedingungen Ruhe, Aktivierungsbedingung I und Aktivierungsbedingung II aufgenommen. Bei der statistischen Auswertung werden je zwei Bedingungen miteinander verglichen, indem nach einer Vorverarbeitung Aktivierungswerte Voxel für Voxel gegenübergestellt werden, um regionale Unterschiede des durchschnittlichen Blutflusses während kognitiver Verarbeitung festzustellen. Bei der Identifizierung von Orten mit statistisch signifikanter spezifischer funktioneller Aktivität werden zwei Ansätze verfolgt: Analyse von Einzelfällen sowie Gruppenstudien.

Zunächst werden die PET- und MRT- Rohdaten in ein interaktives Bildverarbeitungssystem (Programm ANALYZE (Robb, 1991, [1])) überführt, um nicht interessierende Schädel- und Kopfhautelemente herauszusegmentieren. Anschließend werden die Bilder mit der SPM - Software (Statistical Parametric Maps (Friston et. al., 1991, [2]), unter Verwendung von MATLAB (Mathworks, 1995 Version 4.2, [3])) weiter verarbeitet. Nach Korrekur von Bewegungsartefakten und anschließendem stereotaktischem Normalisieren werden die Daten statistisch ausgewertet. Die Signifikanztestung erfolgt durch Kovarianzanalysen (Friston et. al.,

1991, [2]). Man erhält als Resultat Hirnkarten, welche die Areale mit signifikanter Durchblutungserhöhung darstellen.

3 Methodische Schwierigkeiten

Aufgrund der vorgeschriebenen maximalen Strahlenbelastung ist die Anzahl der Messungen sehr begrenzt. Eine Senkung der Dosis pro Scan bei gleichzeitiger Erhöhung der Meßwiederholung führt aber zu schlechtem Signal- Rausch- Verhältnis. Bei kognitiven Anforderungen liegt ein besonders ungünstiges Signal- Rausch- Verhältnis vor, so daß die inferenzstatistische Analyse von Einzelfällen und von Studien an kleinen Probandengruppen problematisch ist. Eine Verbesserung des Signal- Rausch- Verhältnisses durch Erhöhung der Anzahl der Messungen im Einzelfall ist aber aufgrund der derzeit geltenden Strahlenschutzbestimmungen nicht möglich. Wegen der Heterogenität von Patientengruppen bezüglich der Lokalisation und Ausdehnung der Hirnschädigung, der neuropsychologischen Funktionsbeeinträchtigung und der Erkrankungsdauer sind Einzelfallstudien jedoch wünschenswert.

Die meisten der bei der Studie zu untersuchenden Personen werden aufgrund des vorangegangenen Schlaganfalls mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt. Dann ist aber die normalerweise durchgeführte arterielle Punktion zur Gewinnung quantifizierter Bilddaten durch Messung der Aktivitätskurve aus dem Blut kontraindiziert.

Die interaktive Segmentierung ist aufwendig, da sie nur halbautomatisch durchgeführt werden kann. Desweiteren funktioniert die automatische Koregistrierung von PET - und MR- Bildern bei Vorliegen von größeren Hirnläsionen nicht zufriedenstellend. Auch die stereotaktische Normalisierung ist bei Gehirnen mit Läsionen schwierig, da es hierbei zu anatomischen Verzerrungen kommen kann.

4 Lösungsansätze

Aufgrund der vielfältigen Probleme sind Verbesserung der Datenaufnahme, Meßmethodik, Auswertesoftware und Statistik notwendig.

4.1 Switch Paradigma

Eine Verbesserung bei der Datenaufnahme kann duch die Wahl einer anderen Meßmethodik erzielt werden. Dies kann in Form eines anderen Meßprotokolls geschehen.

Das Standardprotokoll sieht eine Messung des zerebralen Blutflusses (mittels PET) über den gesamten Zeitraum, in dem ein Stimulus dargeboten wird, vor. Als Reaktion auf den Stimulus kommt es in der aktivierten Hirnregion zu einem Anstieg der Durchblutung. Damit erhöht sich

aber auch die Konzentration des radioaktiven Kontrastmittels (Tracer). Für eine Quantifizierung der Bilddaten wird eine arterielle Punktion durchgeführt, um zeitgleich zur eigentlichen Messung die Tracer- Aktivität im Blut zu erfassen.

Ein anderes Protokoll ist das von Cherry et al. [4] veröffentlichte Switch-Paradigma. Gegenüber dem Standardprotokoll wird der Stimulus früher abgeschaltet, während die Messung weiterläuft. Dies hat den Vorteil, daß marktiertes Blut länger in der zuvor aktivierten Hirnregion verbleibt. Beim Standardprotokoll würde das nachströmende Blut, in dem mit der Zeit die Tracerdichte abnimmt, das mit höherer Tracerdichte im Gewebe verbliebenen Blut auswaschen (washout). Man erreicht also eine längere Verweildauer des Tracermaterials im interessierenden Gewebe und damit eine Kontrastvertärkung. Da das zur Quantifizierung verwendete Modell eine Änderung des regionalen Blutflusses nicht zuläßt, erübrigt sich eine arterielle Punktion. Beim vorliegenden Versuchsaufbau mit drei Bedingungen muß im Unterschied zum Original Switch-Protokoll auf das Einschalten des Paradigmas während der Ruhemessung verzichtet werden, da dies nur bei der Untersuchung von zwei Bedingungen zu einer weiteren Kontrastverstärkung führt.

4.2 Simulationsstudie

Die Untersuchung des durch die niedrige vorgeschriebene Strahlendosis bedingte schlechte Signal- Rausch- Verhältnisses und die Verbesserung der Datenaufnahme sind Gegenstand einer Diplomarbeit (K. Specht), bei der anhand von Simulationen und Phantommessungen verschiedene Verarbeitungsschritte miteinander verglichen und gegebenenfalls verbessert werden sollen.

Deshalb werden Monte-Carlo-Simulationen und Phantommessungen durchgeführt, bei denen Bilder erzeugt werden, die den gleichen statistischen Auswerteprozeß durchlaufen, wie echte PET-Daten. Anhand dieser Daten soll auch überprüft werden, inwieweit das Switch-Paradigma und die Dosisreduzierung zu einem für Einzelfallstudien vertretbaren Signal- Rausch-Verhältnis führen.

Die Monte-Carlo Simulationen werden mittels des am CERN in Genf entwickelten Monte-Carlo-Simulations-Programmpakets GEANT (Brun et al., 1982, [5]) durchgeführt. Dazu werden die Geometrie des PET-Detektors, des zu messenden Phantoms und die dortige Strahlungs- und Dichteverteilung programmiert. Mit Hilfe von GEANT werden dann die Emission und die Detektion der Strahlung, einschließlich aller in diesem Energiebereich möglichen physikalischen Effekte simuliert. Die programmierten Phantome entsprechen den real vorliegenden Phantomen, so daß die Daten mit den Phantommessungen verglichen werden können. Die Effekte, die durch die Inhomogenitäten der Szintillationskristalle, der Ausleseelektronik und äußere Störeinflüsse bedingt sind, können in den Computersimulationen zunächst nicht berück-

sichtigt werden. Simuliert werden Aktivitätsänderungen von 5, 10, 15, 20, 30, und 40% in verschieden großen Arealen, um Aussagen sowohl über die Mindestgröße der zu detektierenden Areale, als auch über deren Mindestaktivierung zu erhalten.

5 Erste Ergebnisse und Ausblicke

5.1 Switch-Paradigma

In einer als Gruppenstudie angelegten Voruntersuchung sind sieben Probanden, die als Kontrollgruppe für eine neuropsychologische Studie benötigt wurden, bereits mit dem Switch-Paradigma untersucht worden. Schon nach den ersten Untersuchungen zeichnete sich ein den Hypothesen entsprechendes Aktivierungsmuster ab.

Derzeit wird untersucht, ob es zu einer weiteren Kontrastvertärkung kommt, wenn man von den standardmäßig benutzten Summenbildern über 40 Sekunden zu solchen über 60 oder 80 Sekunden übergeht.

5.2 Simulationstudie

Anhand der Simulationen konnte bisher gezeigt werden, daß die üblichen Auswerteprogramme in Bildern mit wenigen Meßwiederholungen und geringer Countrate nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen. So zeigte sich bei der Simulation einer Einzelfallstudie mit insgesamt neun Messungen bei drei Aufgabenstellungen, daß Aktivitätssteigerungen von weniger als zehn Prozent nur in Regionen von mindestens 16 mm Durchmesser und bei liberalem Signifikanzniveau nachweisbar waren.

Zu klären ist, welche Dosis pro Scan in Einzelfallstudien mindestens verwendet werden muß, um mit dem derzeit vorhandenen PET-Scanner Regionen dieser Größe sicher nachzuweisen.

5.3 Weitere Ansätze

Einen wesentichen Einfluß auf die Aussagekraft der Daten haben auch das der statistischen Analyse zugrundeliegende Modell und die darin enthaltenen Annahmen (z. B. multivariante Normalverteilung). Diese Annahmen werden zur Zeit überprüft, außerdem werden neue Modelle hinsichtlich der anschließenden statistischen Bearbeitung der Daten und der Datenanalyse untersucht. Zur Zeit wird an verteilungsfreien Testverfahren (Randomisierungstests) gearbeitet, die eine sequentiell verwerfende Testprozedur (Willmes, 1987 ,[6]) verwenden, um mit möglichst hoher Teststärke signifikante Aktivierungsmuster zu erkennen.

Literaturangaben

[1] Robb, R. A. (1991). 3-D visualisation and analysis of biomedical images using ANALYZE. in H. U. Lembke, M. L. Rhodes, C. C. Jaffe & R. Felix (Eds.) Computer assisted radiology- Computergestützte Radiologie (S. 685-698). Berlin: Springer.

[2] Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1991). Comparing functional (pet) images: The assessment of significant change. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 10: 690 - 699

[3] Mathworks, 1995 Version 4.2. Natick, Mass.

[4] Cherry SR; Woods RP; Doshi NK; Banerjee PK; Mazziotta JC: Improved signal-to-noise in PET activation studies using switched paradigms. J-Nucl-Med. 1995 Feb; 36(2): 307-14

[5] Brun, R., Hansroul, M., & Lassalle, J. C., GEANT User's Guide, DD/EE/82 edition, 1982

[6] Willmes, K (1987). Beiträge zu Theorie und Anwendung von Permutationstests in der uni- und multivarianten Datenanalyse. unveröffentliche Dissertation, Universität Trier.