

Positronen-Emissions-Tomographie in der Neurologie: Grundlagen – Fragestellungen – Indikationen

R. J. Seitz

Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Freund)

Positron Emission Tomography in Neurology: Fundamentals – Questions – Indications

Positron emission tomography (PET) is an imaging technique by which the in-vivo distribution of indicator substances labelled with a positron emitting isotope (tracers) can be measured in the living body. The tomographic images obtained by PET have reached particular interest in neurology, since they provide quantitative information about the transport of substrates from blood into brain, the energy metabolism of the brain, and the presence of cerebral neurotransmitters and neuroreceptors. Furthermore, PET has been established as a tool for imaging human brain function. In clinical neurology, PET is complementary to diagnosis by adding functional information and improving the monitoring of therapeutic regimes.

Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Meßverfahren, mit welchem die Verteilung positronenabstrahlender Substanzen (Tracer) im lebenden Organismus in quantitativen Schnittbildern dargestellt wird. PET ist für die Neurologie von hohem Interesse, weil es damit möglich ist, den Substanztransport aus dem Blut in das Gehirn, den Energiestoffwechsel des Gehirns, die Verteilung von Neurotransmittern und Neurorezeptoren und schließlich sogar die regionale Hirnfunktion quantitativ zu messen. PET liefert wichtige zusätzliche Informationen, die für die Diagnostik zerebraler Erkrankungen und Therapiekontrolle von Bedeutung sind.

Einleitung

Die Einführung der Verfahren der tomographischen Bildgebung Mitte der 70er Jahre hat die Möglichkeiten der klinischen Diagnostik zerebraler Erkrankungen beträchtlich verbessert. Zunächst hat es die kraniale Computertomographie (CT) ermöglicht, intrakranielle Strukturen und ihre krankheitsbedingten Veränderungen form- und lagegetreu abzubilden, und somit erstmals eine in-vivo-Korrelation von klinischer Symptomatik und Hirnstruktur eröffnet (43). Wenige Jahre später ist die tomographische Diagnostik struktureller Veränderungen durch die Kernspintomographie (MRT) wegen ihrer noch höheren räumlichen Auflösung wesentlich bereichert worden (63). CT und MRT sind aus dem diagnostischen Repertoire der modernen Neurologie nicht mehr wegzudenken. Ebenfalls in den 70er Jahren ist in den Vereinigten Staaten die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) entwickelt worden (6, 36). Dieses Verfahren der funktionellen tomographischen Bildgebung hat sich aufgrund der komplexen methodischen Grundlagen im Vergleich zur Kernspintomographie nur langsam entwickelt. Nach umfangreichen Evaluierungsuntersuchungen im Verlauf der 80er Jahre kann die PET jetzt für die klinische Diagnostik zerebraler Erkrankungen nutzbar gemacht werden (1, 26, 38). Hier sollen die Grundlagen der Methodik beschrieben

und dargestellt werden, wie die PET die neurologische Diagnostik bei gezielter Indikationsstellung bereichern kann. Ein besonderer Schwerpunkt wird dabei auf Messungen des regionalen Glukosestoffwechsels des Gehirns gelegt, da es sich bei diesen Messungen um ein relativ einfach zu handhabendes und validiertes Verfahren handelt (37).

Grundlagen

Die PET ist ein Tracerverfahren, bei dem die Gewebsverteilung einer systemisch verabreichten und mit einem Positronenstrahler markierten Testsubstanz (Tracer) gemessen wird (59). Die besonderen Eigenschaften der PET beruhen darauf, daß die von entsprechenden, Positronen abstrahlenden Isotopen (^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , etc.) mit einem Elektron zusammentreffen, wobei sich ihre entgegengesetzten elektrischen Ladungen aufheben (Abb. 1). Bei diesem Annihilationsprozeß werden zwei Photonen von je 511 keV freigesetzt, die linear in entgegengesetzter Richtung abgestrahlt werden. Die Vernichtungsstrahlung wird von zwei gegenüberliegenden Szintillatorkristallen, die ringförmig angeordnet sind, als zeitliches Koinzidenzereignis aufgenommen und in ein elektrisches

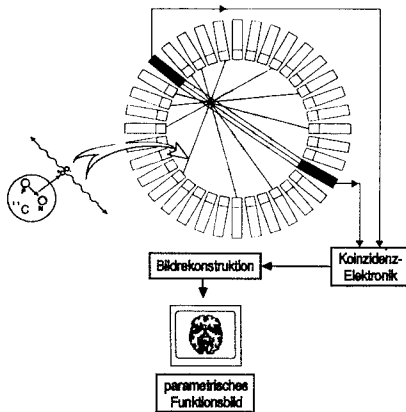


Abb. 1 Prinzip des funktionellen Imaging mit PET.

Signal umgewandelt. Mit Hilfe des tomographischen Algorithmus (25) kann die Gewebsverteilung der absorbierten Tracer in tomographischen Schnittbildern dargestellt werden. Da in diesen Schnittbildern die regional gemessene Aktivitätsmenge der örtlichen Tracerkonzentration im Gewebe proportional ist und mit Hilfe eines zusätzlich registrierten Transmissionsbildes die Absorption von Gammastrahlung im Gewebe genau gemessen werden kann, kann die Aktivitätsmenge des verabreichten Tracers im Gewebsschnitt quantifiziert werden. Hierin besteht die prinzipielle methodische Überlegenheit gegenüber der Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT): PET-Bilder besitzen im Unterschied zu SPECT-Bildern eine gleichmäßige tiefenunabhängige Bildqualität (6, 36). Nachteilig ist in den SPECT- und PET-Bildern allerdings die relativ geringe räumliche Auflösung; die unmittelbar durch die Größe der Detektoren vorgegeben ist und erhebliche Partialvolumeneffekte bedingt.

Seit Entwicklung der PET ist von zahlreichen PET-Laboratorien eine große Zahl unterschiedlicher Tracer entwickelt worden. Die besondere Eigenschaft der PET-Tracer beruht darauf, daß es sich um physiologische Substanzen oder deren Derivate handelt, mit denen unterschiedliche biochemische und physiologische Vorgänge im menschlichen Organismus gemessen und abgebildet werden können. Durch eine gleichzeitige sequentielle Untersuchung der Tracerkonzentration im Blut wird kinetische Information über das Verhältnis der Aktivitätsverteilung im untersuchten Organ und im arteriellen Blut erzielt. Aus diesen beiden Datensätzen können dann unter Anlegung biochemisch validierter, biomathematischer Modelle quantitative Informationen beispielsweise über die regionale zerebrale Hirndurchblutung (rCBF), das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV), den regionalen zerebralen Metabolismus von Glukose (rCMRGlu) oder Sauerstoff (rCMRO₂) bzw. der Dichte von Neurotransmittern bzw. Neurorezeptoren erzielt werden (Übersicht bei 59).

Der PET ist immanent, daß der Aktivitätszeitkurvenverlauf von Tracern über mindestens 40 Sekunden, bei bestimmten Meßprotokollen sogar über viele Minuten integriert wird. Damit ist eine rasche zeitliche Auflösung in der Größenordnung von Millisekunden, in denen sich neurale Vorgänge abspielen, nicht erfassbar. Dennoch ist eine herausragende Eigenschaft der PET, daß

vornehmlich durch Messungen des rCBF die regionale Aktivierung von Hirnstrukturen bei spezifischer neurophysiologischer bzw. neuropsychologischer Aktivierung im Bereich des gesamten Gehirns erfaßt werden kann (Übersicht bei 39). Dieses erfolgt durch Messung eines Zustandsbildes während der gewünschten Stimulation und eines entsprechenden Kontrollzustandes. Da die Aktivitätsänderung in den hieraus Pixel-für-Pixel berechneten Subtraktionsbildern nur interpretierbar sind, wenn sie anatomischen Strukturen zugeordnet werden können, sind mathematische Verfahren zur Überlagerung anatomischer Informationen über die funktionellen PET-Bilder entwickelt worden. Hierbei werden atlasbasierte Verfahren verwendet, bei denen externe anatomische Information zur räumlichen Standardisierung der PET-Bilder und zur Lokalisation der signifikanten Aktivitätsänderungen herangezogen wird (13, 15, 17, 20). Bei diesem methodischen Ansatz kommen diejenigen Hirnaktivierungsareale zur Darstellung, die bei verschiedenen Individuen an ähnlicher Stelle im Gehirn lokalisiert sind und rCBF-Änderungen von ähnlichem Ausmaß aufweisen (44). Es übersteigt bei weitem den Rahmen dieser Arbeit, diese Ergebnisse hier umfassend darzustellen. Verwiesen aber werden soll auf PET-Studien, die spezifische Aktivierungsareale bei der Verarbeitung von Worten, der Ausrichtung der selektiven Wahrnehmung bei visuellen Reizen, der Farbsinneswahrnehmung, der Schmerzempfindung sowie des semantischen und prozeduralen Gedächtnisses aufgezeigt haben (9, 30, 35, 46, 50, 54). Neuartige räumliche Überlagerungsverfahren erlauben nunmehr auch die direkte Zuordnung funktioneller Aktivität zu den korrespondierenden Hirnstrukturen in hochauflösenden MRT-Bildern des untersuchten Individuums (52). Mit diesem methodischen Ansatz ist es beispielsweise möglich, die somatotrope Organisation des primärmotorischen Kortex bei einzelnen Individuen darzustellen (56).

Abschließend soll noch auf zwei Aspekte hingewiesen werden. Zum einen muß betont werden, daß PET-Untersuchungen einen erheblichen apparativen und personellen Aufwand erfordern. Es sind Physiker und Ingenieure für den Betrieb des Zyklotrons und die Isotopenproduktion, Chemiker für die Entwicklung der automatisierten nuklearchemischen Tracersynthese, Physiker und Ingenieure für den Betrieb des PET-Scanners und die biomathematische Datenverarbeitung und schließlich Mediziner für die Untersuchungsplanung, -durchführung und Ergebnisinterpretation erforderlich. Wegen der beträchtlichen finanziellen Aufwendungen und des hohen Zeitaufwands für eine detaillierte Datenanalyse stellt die PET derzeit kein diagnostisches Routineverfahren für eine breite klinische Anwendung dar, sondern ist gezielten Fragestellungen vorbehalten. Da hochleistungsfähige Rechner die aufwendige Datenverarbeitung deutlich zu beschleunigen in der Lage sind und an zahlreichen deutschen Universitäten PET-Zentren aufgebaut bzw. gegründet wurden, wird in Zukunft aber ein breiterer Zugang zu diesem Untersuchungsverfahren möglich sein. Zum anderen steht die PET konkurrierenden Verfahren zur Abbildung der Hirnfunktion gegenüber, die derzeit in Entwicklung begriffen sind. Zu nennen sind die Magnetenzephalographie (MEG), mit der die bioelektrische Aktivität des Gehirns gemessen und neuerdings ebenfalls in tomographischen Bildern dargestellt werden kann (22, 41, 61) und

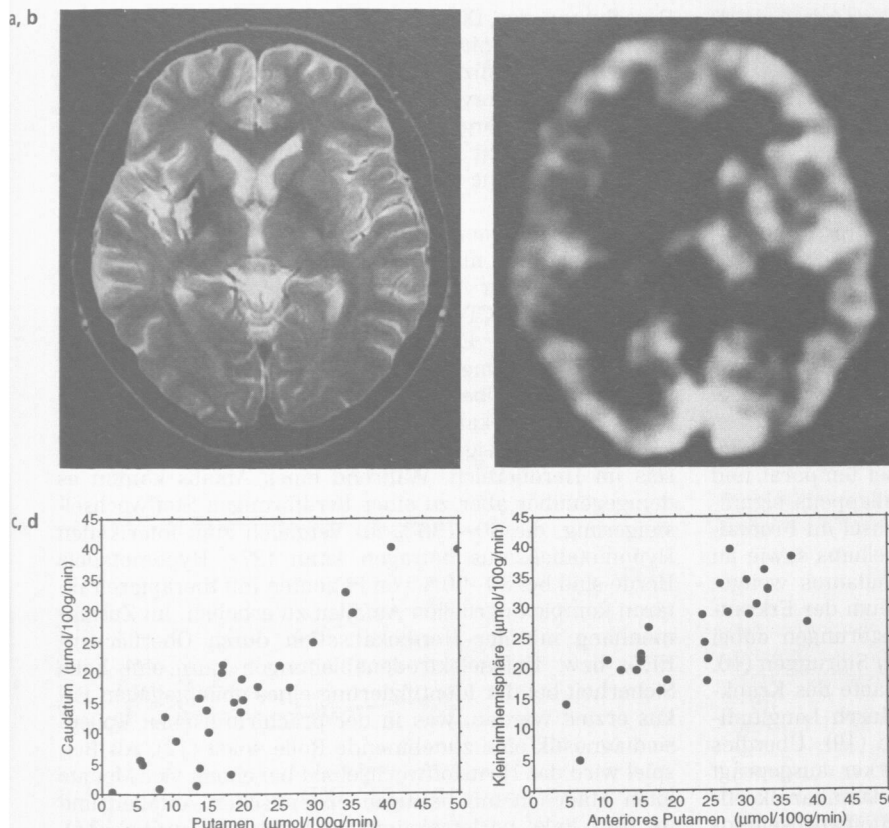


Abb. 2 Umschriebene ischämische Hirn-läsion im Putamen rechts im MRT (a) mit ausgedehnter Minderung des ipsilateralen zerebralen Glukosestoffwechsels (b) ebenfalls im Caudatum und Thalamus sowie dem angrenzenden Kortex. Korrelation der rCMRGlu-Minderungen bei 28 hemiparetischen Patienten mit fokalen striatokapsulären, thalamischen und kortiko-subkortikalen Hirninfarkten in Putamen und Caudatum ($r = 0,91$; $p < 0,001$) (c) und im vorderen Putamenanteil und der kontralateralen Kleinhirnhemisphäre ($r = 0,78$; $p < 0,001$) (d).

die dynamische Magnetresonanzbildgebung. Durch eine rapide Entwicklung von Software und Abbildungssequenzen, wie dem Echoplanar-Imaging, der Flash-Sequenz und dem Diffusions-weighted-Imaging, ist in jüngster Zeit ein breites methodisches Repertoire der funktionellen Bildgebung mit der MRT eröffnet worden (3,7,16,51).

Fragestellungen und Indikationen

Die funktionelle Diagnostik mit PET ermöglicht die Erfassung von Schädigungsmustern des rCMF bzw. rCMR bei fokalen Hirnläsionen. Abb. 2 zeigt am Beispiel eines nahezu auf das rechte Putamen beschränkten Hirninfarktes, daß die Stoffwechselminderungen weit über den strukturellen Läsionsbezirk hinausgehen. Insbesondere wird deutlich, daß der Hirnstoffwechsel in typischer Weise auch im Nucleus caudatus und Thalamus ausgelöscht ist, obwohl diese Hirnstrukturen kernspintomographisch intakt scheinen. Da der Caudatuskopf aus der A. cerebri anterior und der überwiegende Teil des Thalamus aus dem Posteriorversorgungsgebiet perfundiert werden, kann es sich hierbei nicht um eine inkomplette Gewebsläsion bei dem ursächlichen Mediainfarkt handeln. Ähnliche Beobachtungen über indirekte Stoffwechselsuppressionen in entfernt gelegenen Hirnarealen bei umschriebenen Hirninfarkten sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden (2,31,33). Wie wir an einer Serie von 28 hemiparetischen Patienten mit striatokapsulären, thalamischen und kortiko-subkortikalen Hirninfarkten aber nachweisen konnten, haben diese

indirekten Stoffwechselminderungen eine läsionsspezifische Verteilung (48). Sie betreffen überwiegend die Großhirnhemisphäre ipsilateral zu der Hirnläsion, können aber auch in einzelnen kontralateralen Regionen des zerebralen Kortex und den Stammganglien auftreten und treten regelhaft im ipsilateralen Thalamus auf. In unserer Patientengruppe bestand eine hohe Korrelation der Stoffwechselminderung von Caudatum und Putamen (Abb. 2 c). Eine indirekte Stoffwechselminderung fand sich häufig ebenfalls im kontralateralen Zerebellum, wobei sie um so stärker ausgeprägt war, je mehr der rCMRGlu im vorderen Anteil des Putamens reduziert war (Abb. 2 d). Neben Stoffwechselminderungen, die sich in der Erholungsphase nach Auftreten einer Hirnläsion zurückbilden (Diaschisis), finden sich aber auch persistierende Stoffwechselminderungen. Reversible Minderungen des regionalen Glukosestoffwechsels in Großhirnrinde und subkortikalen Hirngebieten sind nicht nur auf vaskuläre Prozesse beschränkt, sondern auch bei schweren Entmarkungserkrankungen wie beispielsweise der Baloschen konzentrischen Sklerose im Verlauf der klinischen Zustandsbesserung nach Immunsuppression dokumentiert worden (21). Demgegenüber sind die persistierenden regionalen Hirnstoffwechselstörungen, die außerhalb von Hirnläsionen auftreten, offenbar Ausdruck von Nervenfaserverdegeneration spezifischer Projektionsbahnen (48). PET-Stimulationsstudien bei Patienten mit striatokapsulären Infarkten haben ergeben, daß der rCBF in funktionell supprimierten Hirnrindenarealen durch motorische Tätigkeiten gesteigert werden kann (8,57,58). Diese Befunde weisen darauf hin,

daß indirekte Stoffwechselminderungen nicht mit einem Funktionsverlust der betroffenen Hirnregionen gleichzusetzen sind.

Besondere Bedeutung kommt der PET bei der Erkennung degenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems zu. Schon frühzeitig ist es möglich, charakteristische Stoffwechselminderungen im Nucleus caudatus, dem Putamen, aber auch der Großhirnrinde bei Patienten mit Chorea Huntington nachzuweisen (28, 62). Jüngste Ergebnisse haben ergeben, daß die Progredienz der in der strukturellen Bildgebung erkennbaren Atrophie des Nucleus caudatus eine langsamere Kinetik als die progredienten Herabsetzungen des regionalen Glukosemetabolismus zeigen (19). Umfangreiche Untersuchungen bei Patienten mit seniler Demenz vom Alzheimer-Typ haben gezeigt, daß neben hippokampalen Stoffwechselminderungen vor allen Dingen der Stoffwechsel temporal und bihemisphärisch im Bereich des Parietallappens signifikant reduziert ist, während der Stoffwechsel im Frontallappenbereich und im Bereich des Zerebellums sowie im Bereich der Stammganglien und des Thalamus weitgehend normal ist (23, 40, 53). Im Frühstadium der Erkrankung folgt das Muster der Stoffwechselstörungen dabei häufiger dem Schwerpunkt der kognitiven Störungen (40, 55) und nimmt in diesen Regionen im Laufe des Krankheitsprozesses weiter zu, wie kürzlich durch Longitudinalstudien nachgewiesen werden konnte (49). Überdies war die Stoffwechselminderung viel stärker ausgeprägt als die in der strukturellen Bildgebung erkennbare kortikale Atrophie. Strukturelles Substrat der Stoffwechselminderungen sind der Verlust von Synapsen und Nervenzelldegeneration, wie aus vergleichenden neuropathologischen Studien abgeleitet werden kann (10). Im Unterschied zur senilen Demenz findet man bei der progressiven supranukleären Parese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) Stoffwechselminderungen, die entsprechend der klinischen neurologischen Ausfallsymptomatik die Brücke, den Thalamus, die Stammganglien und den medialen Frontallappen betreffen (14).

Bei den degenerativen Stammganglienerkrankungen können Untersuchungen der 18F-Dopa-Aufnahme charakteristische Veränderungen nachweisen lassen. So wurde gezeigt, daß bei M. Parkinson die 18F-Dopa-Aufnahme vor allem im Bereich des Putamens herabgesetzt ist, bei noch recht gut erhaltener 18F-Dopa-Aufnahme im Bereich des Caudatumkopfes, während demgegenüber beim Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom eine hochgradige Herabsetzung der 18F-Dopa-Aufnahme sowohl im Nucleus caudatus als auch im Putamen erkennbar ist (5). Jüngste Ergebnisse deuten darauf hin, daß beim M. Parkinson offenbar auch präklinische eine Reduktion der 18F-Dopa-Akkumulation in den Stammganglien besteht (42). Neuropathologische Untersuchungen stellen zweifellos ein zukunftsträchtiges Schwerpunktgebiet der PET dar. Die Liste der von verschiedenen Laboratorien zur Anwendung gebrachten Liganden ist bereits außerordentlich lang und umfaßt solche zur Darstellung von Neurotransmittern, Neurorezeptoren, der Zellproliferationsrate und schließlich direkt markierte Pharmaka zur Darstellung ihrer zerebralen Bindungsstellen (Übersicht bei 29). Ein großes Problem bei diesen Untersuchungen ist aber die Validierung und biomathematische

Berechnung der Dichte der Bindungsstellen (B_{max}) und der Bindungsaffinität (K_D) der jeweiligen Liganden. Anstelle der Quantifizierung dieser biologischen Variablen wird deshalb überwiegend ein Quotient der Tracerakkumulation im Zielorgan im Vergleich zum Referenzgewebe angegeben, womit immerhin ein semiquantitatives Maß über pathologische Veränderungen erzielbar ist (32).

Einen wichtigen Platz in der neurologischen Diagnostik nimmt die PET bei der Herdlokalisation fokaler zerebraler Anfälle ein. Hier erreicht die PET gegenüber der SPECT eine noch deutlich höhere Sensitivität sowohl bei der Erfassung herdförmig herabgesetzter Stoffwechselstörungen als auch im Hinblick auf die Seitenlokalisation (Übersicht bei 45). Charakteristischerweise findet man bei fokalen Anfallsleiden im interiktalen Intervall eine 10–20 %ige Herabsetzung des Glukosestoffwechsels im Herdbereich. Während eines Anfalls kommt es demgegenüber aber zu einer herdförmigen Stoffwechselsteigerung, die 80–130 % im Vergleich zum interiktalen Hypometabolismus betragen kann (27). Hypometabole Herde sind bei 80–90 % von Patienten mit therapierefraktären komplex-partiellen Anfällen zu erheben. Im Zusammenhang mit der Herdlokalisation durch Oberflächen-EEGs bzw. Tiefenelektrodenableitungen kann eine hohe Sicherheit bei der Identifizierung eines epileptogenen Fokus erzielt werden, was in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eine zunehmende Rolle spielt (12). Als Beispiel wird das Hirnstoffwechselbild bei einem vier Monate alten Mädchen mit häufigen epileptischen Anfällen und im EEG links parietookzipitalen Herd gezeigt (Abb. 3a). Man erkennt den stoffwechselaktiven epileptischen Fokus mit umgebender Stoffwechselsuppression, lateral im parietalen und medial im okzipitalen Kortex. Wie aus Abb. 3b ersichtlich ist, entstand aus dem interiktal hypometabolen Fokus ca. 8 min nach Untersuchungsbeginn ein hypermetaboler Herd, der klinisch und im EEG mit Auftreten eines fokalen epileptischen Anfalls einherging. Gleichzeitig sank der Glukosestoffwechsel lateral im angrenzenden parietalen Kortex und medial in der Kalkarinalregion des primär visuellen Kortex. Auch frontal links nahm der Stoffwechsel im Vergleich zur Gegenseite, wenn auch in geringerem Maße als im epileptischen Herd, zu. Diese Befunde verdeutlichen einerseits den funktionellen Charakter der mit PET erhebbaren Information. Andererseits zeigt die Anfallsfreiheit des Kindes nach epilepsiechirurgischem Eingriff die diagnostische Bedeutung eines solchen PET-Befundes.

Hirntumoren führen ebenfalls zu einer Veränderung des regionalen zerebralen Stoffwechsels. Vergleichende Untersuchungen des Glukosemetabolismus und der Aminosäureaufnahme haben allerdings ergeben, daß die Ausdehnung eines gliogenen Hirntumors am besten durch PET-Messungen der regionalen zerebralen Aufnahme der Aminosäuren Tyrosin oder Methionin erfaßt wird (4, 34, 60). Für die klinische Routinediagnostik sind aber Messungen der Anreicherung des Glukoseanaloges 18FDG durchaus hilfreich. So konnte gezeigt werden, daß die 18FDG-Aufnahme von Astrozytomen von Grad II deutlich niedriger als die der normalen Großhirnrinde ist, während bei anaplastischen Astrozytomen mittelgradige bis hohe 18FDG-Aufnahmen erzielt werden (11, 47). Darüber hinaus besteht bei Glioblastomen zusätzlich eine pe-

a

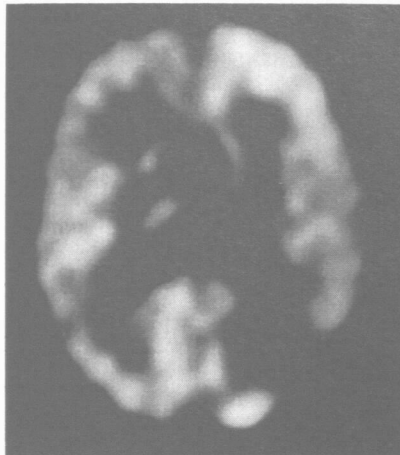
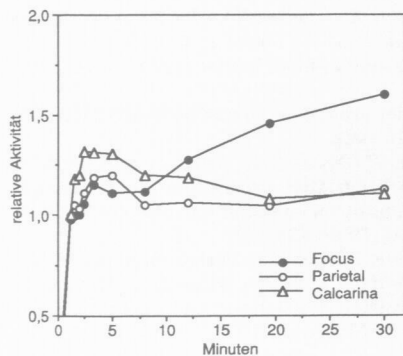


Abb. 3 a) Epileptogener Herd mit hoher Stoffwechselaktivität und umgebenden hypometabolen Saum parieto-okzipital links bei einem vier Monate alten Kind. Rechts im Bild entspricht links im Patienten. b) Zeitverlauf der Aktivität im Vergleich zur Aktivität in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären.

b



ritumoröse Stoffwechselminderung im Bereich der angrenzenden Hirnrinde, Stammganglien oder Thalamus. Im Tumorzentrum kann bei Glioblastomen die 18FDG-Anreicherung als Ausdruck einer Tumornekrose sogar sehr niedrig sein. Das Problem der Gewebsheterogenität ist ein prinzipielles Problem von PET-Untersuchungen der Gliome, aber bei Glioblastomen besonders ausgeprägt (24). Dennoch kann in vivo eine zusätzliche Information über Tumordignität erzielt werden und vor allem Hirntumorrezeptive frühzeitig erfaßt werden (18).

Bei der prächirurgischen Operationsplanung von Hirntumoren kann durch Stimulationsuntersuchungen schließlich nachgewiesen werden, in welcher Lagebeziehung motorische Hirnstrukturen zu einem Hirntumor stehen. Am Beispiel eines 30jährigen Mannes mit einem rechts hochfrontomesialen Astrozytom soll gezeigt werden, daß mit Hilfe einer PET-Messung des rCBF während Fingerbewegungen mit der linken Hand eine genaue Beurteilung von topischer Beziehung des Tumors zu dem primär sensomotorischen Kortex möglich war (Abb. 4).

Derartige Stimulationsstudien mit der PET erlauben nicht nur eine klare Beurteilung von funktionsgestörtem, pathologischem und normalem Hirngewebe, sondern obendrein die Beurteilung plastischer Vorgänge im ZNS, die sekundär zu umschriebenen Hirnschädigungen auftreten (8, 57, 58). Diese Aspekte sind für eine prä-

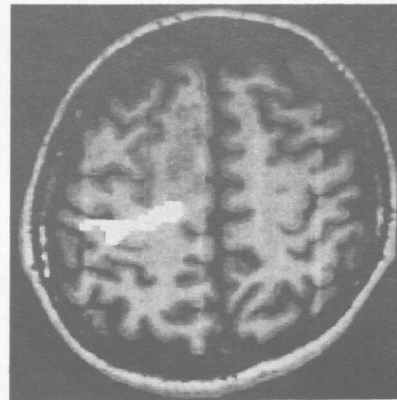


Abb. 4 Integriertes PET/MRT-Bild mit Aktivierungsbereich in der Tiefe des Sulcus centralis rechts bei repetitiven Zeigefingerbewegungen links bei einem 30jährigen Rechtshänder mit einem im MRT-Bild unscharf abgrenzbaren rechts hochfrontomesialen Astrozytom.

chirurgische Operationsplanung, aber auch für Rehabilitationsanstrengungen von zunehmendem Interesse.

Literatur

- Altrocchi and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: Assessment: Positron emission tomography. *Neurology* 41 (1991) 163–167
- Baron, J. C., R. D'Antonia, P. Pantano et al.: Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. *Brain* 109 (1986) 1243–1259
- Belliveau, J. W., D. N. Kennedy, R. C. McKinstry et al.: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254 (1991) 716–719
- Bergström, M., V. P. Collins, E. Ehrin et al.: Discrepancies in brain tumour extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using ^{68}Ga -EDTA, ^{11}C -glucose and ^{11}C -methionine. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 7 (1983) 1062–1070
- Brooks, D. J., V. Ibanez, G. V. Sawle et al.: Different patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 28 (1990) 547–555
- Budinger, T. F., S. E. Derenzo, G. T. Gullberg et al.: Emission computer assisted tomography with single-proton and positron annihilation photon emitters. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1 (1977) 131–145
- Chien, D., R. B. Buxton, K. K. Kwong et al.: MR Diffusion imaging of the human brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 14 (1990) 514–520
- Chollet, F., V. Di Piero, R. J. S. Wise et al.: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 29 (1991) 63–71
- Corbetta, M., F. M. Miezin, S. Dobmeyer et al.: Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: Functional anatomy by positron emission tomography. *J. Neuroscience* 11 (1991) 2383–2402
- De Kosky, S. T., S. W. Scheff: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann. Neurol.* 27 (1990) 457–464
- Di Chiro, G., R. A. Brooks, N. J. Patronas et al.: Issues in the in vivo measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumours. *Ann. Neurol.* 15 (Suppl. (1984) S138–S146
- Engel, J. jr., T. R. Henry, M. W. Risinger et al.: Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of scalp depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 40 (1990) 1670–1677

- ¹³ Evans, A. C., C. Beil, S. Marrell et al.: Anatomical-functional correlation using an adjustable MRT-based region of interest atlas with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8 (1988) 513–530
- ¹⁴ Foster, N. L., S. Gilman, S. Berent et al.: Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 24 (1988) 399–406
- ¹⁵ Fox, P. T., J. S. Perlmutter, M. E. Raichle: A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 9 (1985) 141–153
- ¹⁶ Frahm, J., H. Bruhn, K.-D. Merboldt et al.: Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *JMRI* 2 (1992) 501–505
- ¹⁷ Friston, K. C., D. Frith, P. F. Liddle et al.: Plastic transformation of PET images. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15 (1991) 634–639
- ¹⁸ Glantz, M. J., J. M. Hoffmann, R. E. Coleman et al.: Identification of early recurrence of primary central nervous system tumours by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 29 (1991) 347–355
- ¹⁹ Grafton, S. T., J. C. Mazziotta, J. J. Pahl et al.: Serial changes of cerebral glucose metabolism and caudate size in persons at risk for Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 49 (1992) 1161–1167
- ²⁰ Greitz, T., C. Bohm, S. Holte et al.: A computerized brain atlas: Construction, anatomical content, and some applications. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15(1) (1991) 26–38
- ²¹ Hanemann, C. O., A. Kleinschmidt, A. G. Reifensberger et al.: Balo's concentric sclerosis followed by MRT and FDG-PET. *Neuroradiology* 1993, in press
- ²² Hari, R., O. V. Lounasmaa: Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science* 244 (1989) 432–436
- ²³ Hazby, J. V., C. L. Grady, E. Koss et al.: Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 38 (1988) 1853–1863
- ²⁴ Herholz, K., K. Wienhard, W.-D. Heiss: Validity of PET studies in brain tumours. *Cerebrovas. Brain Metab. Rev.* 2 (1990) 240–265
- ²⁵ Hounsfield, G. N.: Computerized transverse axial scanning (tomography) Part I. Description of system. *J. Radiol.* 46 (1973) 1016–1022
- ²⁶ Jolles, P. R., P. R. Chapman, A. Alavi: PET, CT, and MRT in the evaluation of neuropsychiatric disorders: Current applications. *J. Nucl. Med.* 30 (1989) 1589–1606
- ²⁷ Kuhl, D. E., J. Engel Jr., M. E. Phelps et al.: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of ¹⁸FDG and ¹³NH₃. *Ann. Neurol.* 8 (1980) 348–360
- ²⁸ Kuwert, T., H. W. Lange, K.-J. Langen et al.: Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 113 (1990) 1405–1423
- ²⁹ Lucignani, G., R. M. Moresco, F. Fazio: PET-based neuropharmacology: State of the art. *Cerebrovas. Brain Metab. Rev.* 1 (1989) 271–287
- ³⁰ Lueck, C. J., S. Zeki, K. J. Friston et al.: The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature* 340 (1989) 386–389
- ³¹ Martin, W. R. W., M. E. Raichle: Cerebellar blood flow and metabolism in cerebral hemisphere infarction. *Ann. Neurol.* 14 (1983) 168–176
- ³² Mazziere, B., M. Mazziere: Where have we got to with neuroreceptor mapping of the human brain? *Eur. J. Nucl. Med.* 16 (1990) 817–835
- ³³ Metter, E. J.: Neuroanatomy and physiology of aphasia: evidence from positron emission tomography. *Aphasiology* 1 (1987) 3–33
- ³⁴ Mosskin, M., H. von Holst, M. Bergström et al.: Positron emission tomography with ¹¹C-Methionine and computed tomography of intracranial tumour compared with histopathologic examinations of multiple biopsies. *Acta Radiol.* 28 (1987) 673–681
- ³⁵ Petersen, S. E., P. T. Fox, M. T. Posner et al.: Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331 (1988) 585–589
- ³⁶ Phelps, M. E., E. J. Hoffman, N. A. Mullani et al.: Application and annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.* 16 (1975) 210–224
- ³⁷ Phelps, M. E., S. C. Huang, E. J. Hoffman et al.: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation and method. *Ann. Neurol.* 6 (1979) 371–388
- ³⁸ Prichard, J. W., L. M. Brass: New anatomical and functional imaging methods. *Ann. Neurol.* 32 (1992) 395–400
- ³⁹ Raichle, M. E.: Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. *Handbook of Physiology – The Nervous System V*, Chapt. 16 (1987) 643–674
- ⁴⁰ Rapoport, S. T.: Positron emission tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis: a critical review. *Cerebrovas. Brain Metab. Rev.* 3 (1991) 297–335
- ⁴¹ Ribary, U., A. A. Joannides, K. D. Singh et al.: Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 88 (1991) 11037–11041
- ⁴² Sawle, G. V., S. J. Wroe, A. J. Lees et al.: The identifications of presymptomatic Parkinsonism: Clinical and ¹⁸F-Dopa positron emission tomography studies in an Irish kindred. *Ann. Neurol.* 32 (1992) 609–618
- ⁴³ Seitz, D.: Probleme der kranialen Computertomographie. *Nervenarzt* 50 (1979) 415–422
- ⁴⁴ Seitz, R. J., C. Bohm, T. Greitz et al.: Accuracy and precision of the computerized brain atlas programme for localization and quantification in positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10 (1990) 433–457
- ⁴⁵ Seitz, R. J., O. W. Witte: Bildgebende Verfahren in der Epilepsiediagnostik. In: Walden, J., O. W. Witte, E.-J. Speckmann (Eds.): *Epileptische Anfälle: Entstehung und Therapie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1992) 59–67
- ⁴⁶ Seitz, R. J., P. E. Roland: Learning of sequential finger movements in man: A combined kinematic positron emission tomography (PET) study. *Eur. J. Neurosci.* 4 (1992) 154–165
- ⁴⁷ Seitz, R. J., G. Schlaug, A. Kleinschmidt et al.: Clinical application of ¹⁸FDG-PET for brain tumour grading. *J. Neurol.* 239 (1992) S54
- ⁴⁸ Seitz, R. J., G. Schlaug, A. Kleinschmidt et al.: Remote depression of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: Topography and relation to motor and somatosensory functions. *Brain*, submitted
- ⁴⁹ Smith, G. S., M. J. de Leon, A. E. George et al.: Topography of cross-sectional and longitudinal glucose metabolic deficits in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 49 (1992) 1142–1150
- ⁵⁰ Squire, L. R., J. G. Ojemann, F. M. Miezin et al.: Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 (1992) 1837–1841
- ⁵¹ Stehling, M., R. Turner, P. Mansfield: Echo-planar imaging: Magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 254 (1991) 43–50
- ⁵² Steinmetz, H., Y. Huang, R. J. Seitz et al.: Individual integration of positron emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12 (1992) 919–926
- ⁵³ Szekes, B., M. Ground, K. Herholz et al.: Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 110 (1992) 46–56
- ⁵⁴ Talbot, J. D., S. Marell, A. C. Evans et al.: Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 251 (1991) 1355–1357
- ⁵⁵ Tyrell, P. J., E. F. Warrington, R. S. J. Frackowiak et al.: Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. *Brain* 113 (1990) 1321–1336
- ⁵⁶ Walter, H., R. Kristeva, U. Knorr et al.: Individual somatotopy of primary sensorimotor cortex revealed by intermodal mat-

- ching of MEG, PET, and MRI. Brain Topography 5 (1992) 183–187
- 57 Weder, B., U. Knorr, H. Herzog et al.: Tactile exploration of shape after subcortical ischemic infarction studied with positron emission tomography. Brain, submitted
- 58 Weiller, C., F. Chollet, K. J. Friston et al.: Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann. Neurol. 31 (1992) 463–472
- 59 Wienhard, K., R. Wagner, W.-D. Heiss: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1989
- 60 Wienhard, K., K. Herholz, H. H. Coenen et al.: Increased amino acid transport into brain tumours measured by PET of L-(2-¹⁸F) fluorotyrosine. J. Nucl. Med. 32 (1991) 1338–1348
- 61 Wood, C. C., D. Cohen, B. N. Cuffin et al.: Electrical sources in human somatosensory cortex: Identification by combined magnetic and potential recordings. Science 227 (1985) 1051–1053
- 62 Young, A. B., J. B. Penney, S. Starosta-Rubinstein et al.: PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. Ann. Neurol. 20 (1986) 296–303
- 63 Young, T. R., D. R. Bailes, M. Burl et al.: Initial clinical evaluation of a whole body Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Tomograph. J. Comput. Assist. Tomogr. 6(1) (1982) 1–18

Priv.-Doz. Dr. R. J. Seitz

Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
Postfach 101007
40225 Düsseldorf