

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Untersuchung der Altersabhängigkeit von grauer und  
weißer Hirnsubstanz mit Hilfe von 3D-MR-Datensätzen  
von gesunden Probanden**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Schweikardt, Daniel Christoph

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Himmelbach

Tag der Disputation: 29.10.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Einleitung .....	7
1.1. Motivation.....	7
1.2. Klinische Grundlagen .....	8
1.3. Technische Grundlagen .....	12
1.3.1. MRT.....	12
1.3.2. Segmentierung .....	17
1.4. Hypothesen und Zielsetzung.....	22
2. Material und Methoden.....	24
2.1. Probanden.....	24
2.2. Untersuchung.....	24
2.2.1. Neurologische Untersuchung.....	24
2.2.2. Bildgebung mittels MRT.....	25
2.3. Auswertung .....	26
2.3.1. Neuroradiologische Evaluation .....	26
2.3.2. Vorverarbeitung der Bilder.....	26
2.3.3. Segmentierung .....	27
2.3.4. Methoden zur Untersuchung morphologischer Unterschiede .....	29
2.3.5. Volumenberechnung.....	33
3. Ergebnisse .....	35
3.1. Charakteristika des Probandenkollektivs.....	35
3.2. Morphologie .....	35
3.2.1. Extraaxiales Gewebe.....	38
3.2.2. Großhirn .....	41
3.2.3. Ventrikelsystem .....	44

3.2.4.	Basalganglien .....	46
3.2.5.	Kleinhirn.....	47
3.2.6.	Hirnstamm .....	48
3.3.	Volumetrie .....	50
3.3.1.	Intrakranielles Volumen .....	51
3.3.2.	Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile und Altersabhängigkeit ..	52
3.4.	Zusammenfassung.....	57
4.	Diskussion.....	60
4.1.	Probandenkollektiv .....	60
4.2.	Morphologie .....	60
4.2.1.	Extraaxiales Gewebe.....	60
4.2.2.	Großhirn .....	61
4.2.3.	Ventrikelsystem .....	62
4.2.4.	Basalganglien .....	62
4.2.5.	Kleinhirn.....	63
4.2.6.	Hirnstamm .....	64
4.3.	Volumetrie .....	64
4.3.1.	Intrakranielles Volumen .....	64
4.3.2.	Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile und Altersabhängigkeit ..	67
4.4.	Limitationen der Studie.....	70
4.5.	Schlussfolgerung.....	74
5.	Zusammenfassung.....	76
6.	Literaturverzeichnis .....	78
7.	Anhang.....	84
7.1.	Material und Methoden.....	84
7.2.	Ergebnisse der VBM und Bildsubtraktion .....	86

7.3. Vergleiche der Bildausschnitte unterschiedlicher Lokalisationen .....	94
7.4. Werte der Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile.....	102
7.5. Werte und Parameter der Regressionen zur Altersabhängigkeit .....	103
7.6. Schaubilder zu den Altersabhängigkeiten .....	107
Erklärung zum Eigenanteil.....	110
Veröffentlichung .....	111
Danksagung .....	112

## Abkürzungsverzeichnis

CSF	Liquor (engl. cerebrospinal fluid)
EPI	Echo-planar imaging
DTI	Diffusion tensor iaging
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positionen-Emissions-Tomographie
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
fMRT	Funktionelles MRT
FoV	Field of View
FWHM	Full-width at half-maximum
GM	Graue Substanz (engl. grey matter)
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
HWK	Halswirbelkörper
IR	Inversion recovery
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRT/MR	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanz
PD	Proton density
SPACE	Sampling perfection with application optimized contrast by using different flip angle evolutions
SPECT	Single photon emission computed tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TIV	Totales intrakraniales Volumen
TR	Repetitionszeit
WM	Weiße Substanz (engl. white matter)
WMH	White matter hyperintensities
VBM	Voxelbasierte Morphometrie

# **1. Einleitung**

## **1.1. Motivation**

Durch einen zunehmenden Anteil der älteren Menschen in der Gesellschaft und das dadurch zunehmende Auftreten von demenziellen Erkrankungen steigt das Bedürfnis, diese früh erkennen zu können und von anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik abzugrenzen. So können Erkrankungen des depressiven Formenkreises und eine beginnende Demenz ein sehr ähnliches klinisches Bild zeigen und entsprechend schwer zu differenzieren sein. Des Weiteren gibt es auch im Gesunden normale altersbedingte Veränderungen des Gehirns, wie zum Beispiel eine mäßige, zerebrale Mikroangiopathie. Bei ausgeprägten Veränderungen fällt die Differenzierung klinisch und neuroradiologisch leichter, jedoch ist vor allem in der Anfangsphase der meisten neurodegenerativen Erkrankungen die Unterscheidung zwischen normalen, altersbedingten Veränderungen und krankheitsspezifischen Veränderungen, die mit Atrophie einhergehen, schwierig. Es konnte gezeigt werden, dass bei Morbus Alzheimer und zerebraler Angiopathie die neurodegenerativen Prozesse über mehrere Jahre klinisch stumm verlaufen und sich nicht stark von normalen altersbedingten Veränderungen unterscheiden (Lockhart & DeCarli, 2014). Um dieser Fragestellung gerecht zu werden, beschreibt Lockhart den Unterschied zwischen „normaler“ und „gesunder“ Hirnalterung. Die „normale“ Hirnalterung beschreibt mögliche pathologische Veränderungen, die ohne klinische Auffälligkeiten in der Allgemeinbevölkerung auftreten, wohingegen die „gesunde“ Hirnalterung Veränderungen beschreibt, die frei von pathologischen Einflüssen und Degenerationen sind, was viel seltener der Fall ist. Bei der älteren Bevölkerung sind Komorbiditäten häufig, was die Differenzierung zwischen „gesund“, „normal“ und „krankhaft“ schwierig macht. Die alternde Bevölkerung mit häufiger auftretenden, altersassoziierten Erkrankungen des Gehirnes verstärkt die Nachfrage nach Untersuchungsmethoden, die diese Erkrankungen erkennen können. Eine möglichst frühzeitige Erkennung könnte helfen, wirksame Therapien zu entwickeln, um in den neurodegenerativen Prozess einzugreifen.

Um gerade gering ausgeprägte Veränderungen in frühen Stadien der Erkrankungen erkennen zu können, kann eine Methode bei der Diagnostik

helfen, bei der die Veränderungen objektiviert und statistisch auswertbar gemacht werden. Um diese Veränderungen der Gehirnmorphologie erkennen zu können, sind möglichst genaue Daten notwendig, um auch valide Ergebnisse zu erhalten.

## **1.2. Klinische Grundlagen**

Um unterscheiden zu können, ob eine krankhafte Atrophie des Gehirns vorliegt, muss erst die „normale“, altersbedingte Hirnatrophie beschrieben werden.

Die Veränderungen der Hirnvolumina wurden in einer Metaanalyse aus 56 longitudinalen Studien genauer untersucht (Hedman, van Haren et al., 2012). Hierbei konnte Hedman und Kollegen zeigen, dass im Kindesalter das Gehirnvolumen erst einmal wächst. Im Alter von ca. 9 Jahren beträgt das Volumenwachstum ca. 1%/Jahr. Ein leichter Volumenverlust findet um das 13. Lebensjahr statt. Die graue Substanz nimmt im Kindesalter anfangs zu, dann aber wieder ab. Zwischen 18 und 35 Jahren konnte dann wieder ein geringes Volumenwachstum des Gehirns festgestellt werden. Dieses ist vermutlich bedingt durch eine Volumenzunahme der weißen Substanz bis in die vierte Lebensdekade und einer darauf folgenden, langsamen Atrophie.

Nach Hedman und Kollegen (Hedman, van Haren et al., 2012) beginnt die Hirnvolumenminderung um das 35. Lebensjahr mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,2%/Jahr und steigt dann kontinuierlich an bis auf zu 0,5%/Jahr im 60. Lebensjahr. Nach Bozzali und Kollegen (Bozzali, Cercignani et al., 2008) findet sich schon nach der Pubertät eine langsame Verminderung des Gehirnvolumens, die in der fünften und sechsten Lebensdekade stärker fortschreitet.

In den meisten von Hedman untersuchten Studien gibt es keinen signifikanten Geschlechterunterschied bei Erwachsenen und Älteren im Hinblick auf die Änderungsrate. Männer haben jedoch ein größeres Gesamthirnvolumen. Das relative Gehirnvolumen in Bezug auf Kopfgröße ist bei Frauen größer als bei Männern (Lockhart & DeCarli, 2014). Männer haben im Vergleich einen kleineren Frontallappen. Bozzali und Kollegen (Bozzali, Cercignani et al., 2008) attestieren



jedoch, dass die Volumenminderung bei Männern früher einsetzt und schneller fortschreitet.

Der Rückgang des Gehirnvolumens durch Atrophie ist regional unterschiedlich. Diese relativen Volumenänderungen sind mit dem Alter assoziiert (Lockhart & DeCarli, 2014). Die regionale Volumenminderung mit dem Alter ist im Frontallappen am größten, gefolgt vom Temporal-, Okzipital- und Parietallappen. Die Volumenminderung äußert sich vor allem in einer Größenzunahme der Liquorräume und einer kortikalen Atrophie (Bozzali, Cercignani et al., 2008).

Die Atrophie der grauen Substanz ist bedingt durch neuronale Degeneration und Reduktion der Synapsendichte (Fotinos, Snyder et al., 2005). Dieser Prozess ist in sekundären, kortikalen Assoziationskortexen größer als in den primär sensorischen kortikalen Arealen. Bezüglich des Atrophieverlaufs finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur. Nach der Metaanalyse von Hedman und Kollegen beschleunigt sich die Atrophie der grauen Substanz im späteren Erwachsenenalter. Dies konnte durch Fotinos und Kollegen bestätigt werden. Andere Studien fanden dagegen eine lineare Abnahme der grauen Substanz mit dem Alter (Ge, Grossman et al., 2002). Bei Patienten mit Morbus Alzheimer verläuft die Atrophie doppelt so schnell wie bei gesunden Probanden (Lockhart & DeCarli, 2014).

Sowohl Hedman als auch Fotinos und Kollegen beschrieben, dass die weiße Substanz bis etwa zum 40. Lebensjahr zu- und danach abnimmt. Raz und Kollegen (Raz, Lindenberger et al., 2005) konnten feststellen, dass bestimmte Regionen besonders anfällig für altersbedingte Hirnatrophie der weißen Substanz sind. Die trifft vor allem auf den präfrontalen und inferior parietalen Kortex zu.

Als Ursachen der Volumenänderungen werden unterschiedliche Aspekte diskutiert. Im Kindes- und Jugendalter wird die graue Substanz durch weiße Substanz ersetzt (Hedman, van Haren et al., 2012). Es gibt Hinweise auf einen andauernden Umbau des Gehirns unter anderem durch Veränderungen der Neuronen oder deren Reorganisation. Altersbedingte Volumenminderung

entsteht durch Zellschrumpfung, Degeneration von Schlüsselneuronen und – schaltkreisen und ist genetisch bedingt.

Lockhart und Kollegen beschreiben einen großen Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Geschwindigkeit der Atrophie (Lockhart & DeCarli, 2014). Ein spezifischer Auslöser der Atrophie der grauen Substanz ist laut den Autoren noch unklar.

Einen gewissen Stellenwert bei der Volumenminderung der weißen Substanz messen die Autoren den klinisch unauffälligen Läsionen der weißen Substanz (white matter hyperintensities = WMH) zu (Lockhart & DeCarli, 2014). Diese treten bevorzugt in tieferen Regionen oder frontal periventrikulär auf und können bei MRT-Aufnahmen mit Hilfe von FLAIR-gewichteten Sequenzen sichtbar gemacht werden. Es besteht die Annahme, dass WMH einen höheren Wassergehalt als die Umgebung haben und aus beschädigter und degenerativ veränderter weißer Substanz bestehen. In histologischen Präparaten finden sich Demyelinisierung, Gliose und axonale Atrophie. Eine Assoziation mit erhöhtem Auftreten von asymptomatischen Infarktherden, Gehirnatrophie und vermindertem frontalem Metabolismus ist möglich. Außerdem ist das Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz möglicherweise erhöht.

Ein weiterer Punkt sind klinisch unauffällige Hirninfarkte. Sie beschreiben Läsionen, die in der MRT-Bildgebung das Signalverhalten eines Hirninfarkts zeigen, jedoch klinisch unauffällig sind. Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu und in einer Studie hatten über 15% aller Probanden in der 8. Lebensdekade und über 20% in der 9. Lebensdekade nachweisbare stumme Hirninfarkte (DeCarli, Massaro et al., 2005).

Das Auftreten von Mikroblutungen ist ebenfalls mit altersbedingter Hirnatrophie assoziiert (Lockhart & DeCarli, 2014). Diese kleinen, punktförmigen Läsionen entstehen durch Einblutung ins Hirngewebe und sind in der MRT in T2\*-gewichteten Bildern gut sichtbar. Histologisch finden sich mit Hämosiderin beladene Makrophagen, die sich im perivaskulären Raum aufhalten. Der Einfluss von Mikroblutungen auf das Atrophieverhalten wird jedoch kontrovers diskutiert

(Jouvent, Viswanathan et al., 2010) und ist noch nicht abschließend geklärt. Der Einfluss weiterer Faktoren wie Blutdruck und Diabetes mellitus auf die Atrophie ist noch weitestgehend unklar. Allgemein besteht die Annahme, dass strukturelle Veränderungen mit kognitiven Veränderungen einhergehen (Lockhart & DeCarli, 2014).

Eine pathologische Hirnatrophie findet sich beispielsweise bei Morbus Alzheimer (Sperling, Aisen et al., 2011). Im Vergleich zu gesunder Hirnalterung findet sich dort im späteren Krankheitsverlauf eine ausgeprägte Atrophie insbesondere des medialen Temporallappen einschließlich des Hippokampus sowie geringer auch des Precuneus. Die pathologischen Veränderungen beginnen jedoch schon Jahre bevor die demenziellen Symptome auffällig werden. Diese Veränderungen können in den frühen Phasen der Erkrankung mittels Liquoruntersuchung, FDG-PET, fMRT und auch Volumenbestimmung im MRT nachgewiesen werden (Sperling, Aisen et al., 2011). Bei Morbus Alzheimer wurden schnellere Atrophieraten als bei gesunden Probanden gleichen Alters gefunden (Bozzali, Cercignani et al., 2008). Durch Volumenbestimmung bestimmter Strukturen im limbischen System kann mit bis zu 90%iger Sicherheit zwischen Gesunden und Patienten mit Morbus Alzheimer unterschieden werden (Barnes, Scahill et al., 2004). Außerdem ist es schon gelungen, Patienten mit einem erhöhten Risiko für Morbus Alzheimer von Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung zu unterscheiden (Bozzali, Filippi et al., 2006). Diese Studien finden allerdings nur in Gruppenvergleichen signifikante Unterschiede.

Die Lewy-Body-Demenz ist ebenfalls eine neurodegenerative Erkrankung mit pathologischer Hirnatrophie (Burton, Karas et al., 2002). Mittels Gruppenvergleichen konnte gezeigt werden, dass die Atrophie einem anderen Muster folgt als bei Morbus Alzheimer. Unter anderem fällt die Atrophie am Hippokampus bei der Lewy-Body-Demenz geringer als bei Morbus Alzheimer aus (Whitwell, Weigand et al., 2007). Die Atrophie bei der Lewy-Body-Demenz schreitet außerdem langsamer voran (Hanagasi, Bilgic et al., 2013). Zur Detektion einzelner erkrankter Patienten eignen sich die verwendeten Gruppenvergleiche jedoch nicht (Mak, Su et al., 2014). Die Parkinson-Krankheit

kann ein ähnliches Atrophiemuster wie die Lewy-Body-Demenz zeigen (Bozzali, Cercignani et al., 2008). Bei einem Gruppenvergleich mit Parkinson-Patienten konnte außerdem eine Atrophie am Frontallappen nachgewiesen werden (Burton, McKeith et al., 2004).

Nach Stoessl ist die alleinige Analyse von Volumenunterschieden noch zu wenig spezifisch, um neurodegenerative Erkrankungen in frühen Krankheitsstadien differenzieren zu können (Stoessl, 2012). Die Kombination mit weiteren Modalitäten wie SPECT oder FDG-PET kann helfen, eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung zu stellen.

### **1.3. Technische Grundlagen**

#### **1.3.1. MRT**

Um mit Hilfe von Magnetresonanz Bilder von Körpern zu erhalten, sind die Kerne von Wasserstoff-Atomen der Körper wichtig. Der Kern von Wasserstoff-Atomen besteht aus einem Proton und ist positiv geladen. Dieser Kern hat einen Spin, was mit der Drehung um die eigene Achse vergleichbar ist. Durch die positive Ladung und den Spin wird ein Dipol und somit ein magnetisches Feld erzeugt.

Wird ein äußeres Magnetfeld auf den Dipol angewandt, beginnt dieser mit der so genannten Präzessionsbewegung. Diese Bewegung ähnelt einer Kreiselbewegung. Die Geschwindigkeit der Präzessionsbewegung wird mit der Larmorfrequenz  $\omega$  angegeben, die von der Feldstärke des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  abhängig ist:

$$\omega = \gamma_0 \cdot B_0$$

Die Konstante  $\gamma_0$  beschreibt das elementspezifische gyromagnetische Verhältnis.

Wird auf die im  $B_0$ -Feld ausgerichteten Kerne ein zusätzlicher Hochfrequenz-(HF)-Impuls appliziert, werden die Spins ausgelenkt. Durch bestimmte Anregungen kippt die Ausrichtung der Magnetisierung der Spins von der Längsrichtung um  $90^\circ$  in die Transversalebene. Diese transversale Magnetisierung kann über Empfangsspulen gemessen werden. Mit der Zeit

gelangen die Spins wieder in ihren ursprünglichen stabilen Energiezustand zurück. Dieser Mechanismus folgt einer exponentiellen Funktion.

Die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  beschreibt die Geschwindigkeit der Rückbildung in Längsrichtung. Die transversale Relaxationszeit  $T_2$  beschreibt die Geschwindigkeit der Abnahme in transversaler Ebene.

Die Signalstärke hängt von Protonen- bzw. Spin-Dichte und jeweiligem Verhalten des Gewebes bei der longitudinalen und transversalen Relaxation ab. Das so erhaltene Bildsignal und damit auch der Bildkontrast hängen davon ab, wie sich der Spin auf die Anregung verhält und zu welchem Zeitpunkt dieses Verhalten aufgenommen und gemessen wird.

Der Bildkontrast ist nicht nur von Gewebeeigenschaften abhängig, sondern auch von Scanner-Eigenschaften und –Einstellungen wie beispielsweise der Feldstärke. Da je nach Einstellung andere Gewebekontraste sichtbar werden, sind für Beurteilung eines Patienten meist mehrere Bilder mit unterschiedlichen Parametern notwendig. Man erhält kein Signal bei Luft, da die Luftfeuchtigkeit nahezu keine Protonen enthält und ebenso kein Signal bei Knochen, da dort Protonen in einer festen molekularen Bindung vorliegen.

Bei der  $T_1$ -Relaxation muss die Brown'sche Molekularbewegung der Atomkerne genauer betrachtet werden. Die durch den HF-Impuls angeregten Spins geben ihre Energie an die Umgebung (sog. Gitter) ab. Dies wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt. Die Molekülgröße und –bindung haben Einfluss auf das Ausmaß dieser Beweglichkeit. Bei großen Molekülen ist sie auf Grund ihrer intramolekularen Bindung eingeschränkt und somit geringer. Die Beweglichkeit der Moleküle von beispielsweise freiem Wasser hingegen ist größer. Diese können bei der Relaxation mehr Energie abgeben (längere  $T_1$ -Zeit) als in Fett gebundene Wassermoleküle (kürzere  $T_1$ -Zeit). Die  $T_1$ -Relaxationszeiten der Gewebe sind je nach Feldstärke unterschiedlich und höhere Feldstärken bedeuten längere  $T_1$ -Zeiten.

Die  $T_2$ -Relaxation beschreibt den Verlust der transversalen Magnetisierung. Die Spins verlieren ihre Phasengleichheit und werden somit phaseninkohärent.

Grund dafür sind vor allem die Brown'sche Molekularbewegung. Innerhalb klinischer Anwendungsbereiche sind T2-Zeiten gering von der Magnetfeldstärke abhängig und die T2-Zeit eines Gewebes ist immer kleiner als die T1-Zeit. Die T2-Zeit von freiem Wasser ist immer länger als von gebundenem Wasser.

Tabelle 1.1

*Relaxationszeiten bei einer Feldstärke von 3 Tesla*

Gewebe	T1 (ms)	T2 (ms)
Graue Substanz	1.331	85
Weißer Substanz	832	70
Liquor	4.000	2.200
Skelettmuskel	1.420	32
Fett	380	133

*Anmerkung.* Nach Atlas (2008).

Innerhalb von biologischem Gewebe und somit auch im Gehirn kommt das detektierbare MR-Signal zum großen Teil von Protonen der Wasser- und Fettmolekülen. Protonen von Proteinen spielen auf Grund ihrer Bindung eine untergeordnete Rolle beim MR-Signal. Allerdings haben Proteine einen Einfluss auf Wassermoleküle, die sich in ihrer Nähe befinden. Die weiße Substanz hat ein kürzeres T1 als die graue Substanz, da graue Substanz einen höheren Wasseranteil besitzt. Die Protonen im Fettanteil der grauen und weißen Substanz sind stark gebunden und haben eine sehr kurze T2-Zeit.

Bei der Beeinflussung des Bildkontrasts wird der Begriff der Gewichtung verwendet. Gewichtung bedeutet, dass der Effekt eines Parameters zugunsten der anderen hervorgehoben wird. Je nach gewählter Repetitionszeit TR und Echozeit TE entsteht so ein entsprechend gewichteter Bildkontrast. Die Repetitionszeit TR beschreibt dabei den Abstand der Anregungen. Die Echozeit TE beschreibt den Abstand zwischen der Anregung und der Detektion des MR-Signals.

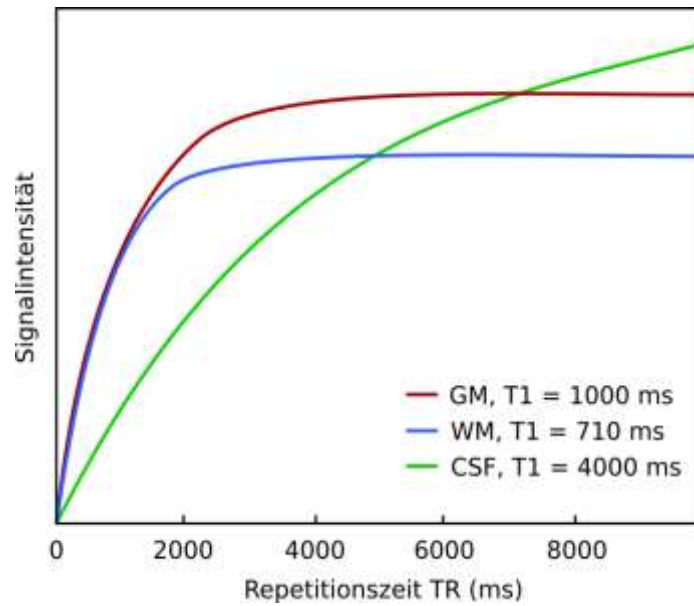


Abbildung 1.1. Durch die unterschiedlichen T1-Relaxationszeiten der Gewebe erhält man je nach gewählter Repetitionszeit TR unterschiedliche Signalintensitäten und Kontraste, in diesem Schaubild bei 1,5 T. Nach Atlas (2008).

Für die neuroradiologische Darstellung der Hirnatrophie eignen sich besonders hochaufgelöste T1-gewichtete Aufnahmen, da diese einen hohen Kontrast der Gewebearten des Gehirns aufweisen und die Anatomie gut darstellen (Bozzali, Cercignani et al., 2008, Lockhart & DeCarli, 2014). Bilder sind T1-gewichtet, wenn der T1-Effekt den Kontrast und die Signalstärken der Gewebe dominiert. Andersherum sind Aufnahmen T2-gewichtet, wenn der T2-Effekt dominierend ist.

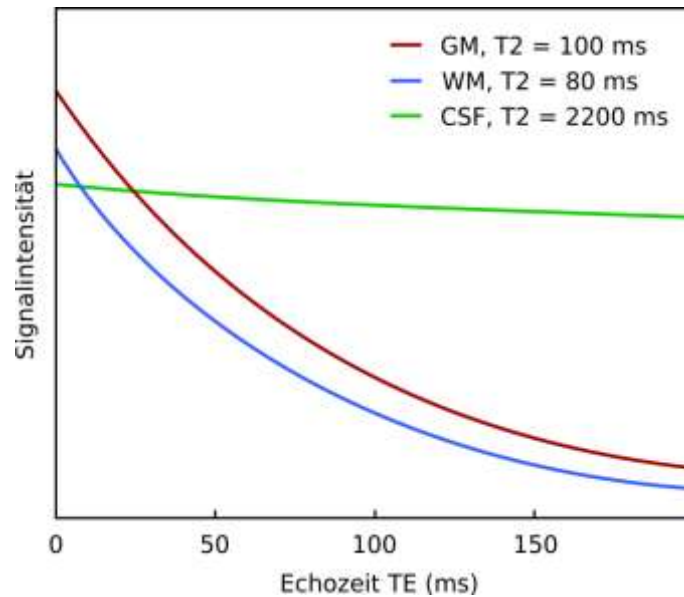


Abbildung 1.2. Unterschiedliche T2-Relaxationszeiten der Gewebe führen zu unterschiedlichen Signalintensitäten je nach gewählter Echozeit TE, in diesem Schaubild bei 1,5 T. Nach Atlas (2008).

Um dreidimensionale (3D) Bilddatensätze zu erhalten, kann auf Techniken wie „magnetization-prepared rapid gradient-echo“ (MP-RAGE) (Mugler & Brookeman, 1990, Mugler & Brookeman, 1991) für T1-gewichtete Bilder und „Sampling Perfection with Application optimized Contrast by using different flip angle Evolutions“ (SPACE) (Mugler, 2014) für T2-gewichtete Bilder zurückgegriffen werden.

Bei Inversion-Recovery-(IR)-Sequenzen findet eine Anregung durch einen vorherigen 180°-Inversionspuls statt, so dass die Längsmagnetisierung invertiert ist. Nach einer festgelegten Inversionszeit TI wird ein 90°-HF-Impuls eingestrahlt. Da die longitudinale Relaxationszeit je nach Gewebe unterschiedlich sind, findet der Nulldurchgang und Wiederaufbau der ursprünglichen Längsmagnetisierung unterschiedlich schnell statt. Wird TI so gewählt, dass die Spins einer Gewebeart zum Zeitpunkt des HF-Impulses den Nullpunkt passieren, gibt es keine Magnetisierung in der Transversalebene und kein Signal dieser Gewebeart. Bei FLAIR-Sequenzen wird TI so eingestellt, dass das Liquor nicht angeregt und somit im Bild nicht dargestellt wird. Dabei richtet sich TI nach dem T1-Wert des



Liquors. Alle Gewebe, die gleiche T1-Zeit wie der Liquor haben, erfahren ebenfalls keine Anregung. FLAIR-Sequenzen sind T2-gewichtete Sequenzen.

### 1.3.2. Segmentierung

Für verschiedene Anwendungsbereiche müssen die drei Gewebearten des Gehirns, graue Substanz, weiße Substanz und Liquor, voneinander getrennt, also segmentiert, werden. Dies geschieht beispielsweise bei der Darstellung und Abmessung von anatomischen Strukturen und Regionen, bei der Untersuchung von Gehirnveränderungen und –entwicklung und zur Planung von Operationen (Despotovic, Goossens et al., 2015). Weiterhin erlaubt beispielsweise die Benutzung von digitalen Volumenmasken eine automatische Volumenberechnung von bestimmten Strukturen im Gehirn (Huppertz, Kroll-Seger et al., 2010), die dabei helfen kann, pathologische Atrophieverläufe zu erkennen oder Verlaufsbeobachtungen zu erstellen. Zur Segmentierung werden meist T1-gewichtete Aufnahmen genutzt, da diese einen optimalen Kontrast zwischen den Gewebearten graue und weiße Substanz sowie Liquor aufweist und die anatomischen Strukturen hier voneinander abgrenzbar sind (Lockhart & DeCarli, 2014).

Eine Möglichkeit zur Segmentierung ist die manuelle Segmentierung. Es wird davon ausgegangen, dass die Unterscheidung von Strukturen in der medizinischen Bildgebung hinreichend genau von trainierten Untersuchern gemacht werden kann (Despotovic, Goossens et al., 2015). Dabei muss jedes MRT-Bild einzeln vom Untersucher mittels einer Software bearbeitet werden. In den aufgenommenen Bildern müssen die Gewebebegrenzungen markiert werden, was zum Teil von der Software unterstützt wird, jedoch nicht vollkommen automatisiert geschieht. Die manuelle Segmentierung ist sehr zeitaufwendig und zeigt große Unterschiede sowohl bei unterschiedlichen Untersuchern als auch beim gleichen Untersucher (Despotovic, Goossens et al., 2015, Collier, Burnett et al., 2003). Dies macht sich insbesondere bei großen Bilddatenbanken bemerkbar.

Auf der anderen Seite hat die automatische Segmentierung im klinischen Alltag bisher einen sehr geringen Stellenwert, da die Validierung und Anpassung

schwierig ist. Unterschiedliche Scanner und unterschiedliche Protokolle führen zu unterschiedlichen Ergebnissen bei automatisierten Analysen (Cabezas, Oliver et al., 2011). Voraussetzung für eine statistische Auswertung ist eine optimale Segmentierung, und alle Bilder sollten mit dem gleichen Scanner und den gleichen Protokollen gemessen werden (Good, Johnsrude et al., 2001). Bei Verwendung mehrerer Scanner können signifikante Volumenunterschiede erst ab 10-15% erkannt werden (Huppertz, Kroll-Seger et al., 2010). Unterschiedliche Scanner haben beispielsweise unterschiedliche Signal-zu-Rausch-Verhältnisse, Magnetfelder und Sensitivitäten der Spulen und andere Scanner-Software zur Rekonstruktion der Bilder. Wird dagegen nur ein einzelner Scanner mit einer konstanten Spule verwendet, können signifikante Volumenunterschiede bereits ab 2-3% erkannt werden. Die Inter-Scanner-Variabilität ist etwa 5-mal größer als die Intra-Scanner-Variabilität (Huppertz, Kroll-Seger et al., 2010). Um die Qualität der Auswertung der Segmentierung zu verbessern, sollten alle Bilder einer Studie am gleichen Scanner mit den gleichen Protokollen und Einstellungen gemessen werden.

Sind möglichst optimale Voraussetzungen gegeben, können mit Hilfe einer automatisierten Methode zeit- und ressourcensparend Segmentierungen berechnet werden. Die Methoden trennen die Gewebearten mit verschiedenen Arten der Berechnung mit Hilfe der Intensitätswerte der Voxel und deren Lokalisation. Nach Extraktion des Gehirns aus dem ursprünglichen Bild sind im Histogramm drei Intensitätsgipfel für graue Substanz, weiße Substanz und Liquor sichtbar. Eine Überlappung und Überlagerung der drei Kurven ist Ursache der Schwierigkeiten bei der Gewebezuordnung.

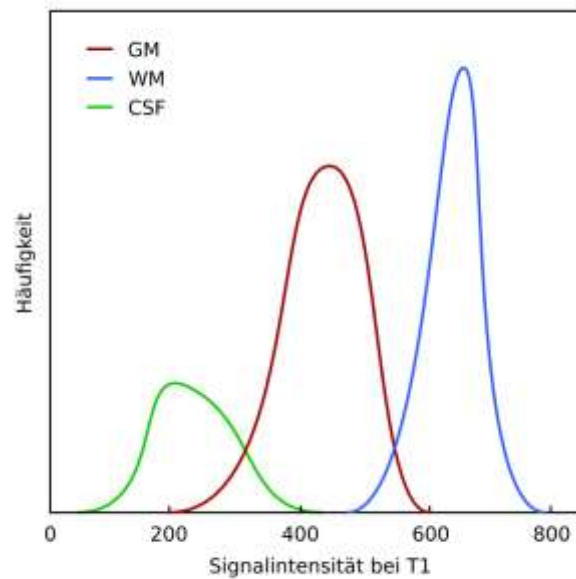


Abbildung 1.3. Schematische Häufigkeitsverteilung der Signalintensitätswerten der drei Gewebearten im segmentierten T1-Bild. Nach Despotovic, Goossens et al., 2015.

Wird basierend allein auf der Intensität der Voxelwerte segmentiert, ist dies anfällig für Bildrauschen, das Bias Field, den Partial Volume Effect und für Bildartefakte (Despotovic, Goossens et al., 2015). Das Bias Field beschreibt eine Inhomogenität des Feldes, das zu unterschiedlichen Signalstärken des gleichen Gewebes im Gehirn führen kann. Der Partialvolumeneffekt beschreibt Mischintensitäten des Signals eines Voxels an Grenzzonen von Geweben. Eine Verbesserung der Ergebnisse kann durch Einbeziehen der Nachbarvoxel oder Masken erzielt werden. Allerdings kann die alleinige Trennung an Hand eines Intensitätsschwellenwertes keine Rücksicht auf die Verteilung und Anordnung des Gewebes im Raum nehmen.

Beim sogenannten „region growing“ werden von einem definierten Startpunkt Voxel in der Umgebung gesucht, die eine ähnliche Intensität besitzen. Die Suche wird dann solange auf die Nachbarvoxel ausgedehnt, bis ein Kontrast erkannt wird. Algorithmen können angewendet werden, die Kanten und Ränder im Bild suchen, an denen sich die Intensität stark ändert. Die Kanten geben die Grenze zwischen zwei benachbarten Gewebearten an. Klassifikationsmethoden arbeiten mit festgelegten Eigenschaften der Gewebearten wie zum Beispiel Intensität,

Textur oder Verteilung. Diese Eigenschaften müssen mit Hilfe von Trainingsdatensätzen erlernt werden. Ebenso können Cluster-Methoden aus vorhandenen Datensätzen lernen und Voxel-Cluster ähnlicher Intensität finden und zuordnen.

Atlas-basierte Methoden funktionieren nach dem Prinzip, dass in einer Vorlage (sog. Atlas) gespeichert ist, an welcher Position im Gehirn sich mit welcher Wahrscheinlichkeit welches Gewebe befindet. Dieser Atlas wird aus Bildern gesunder Probanden erstellt, die koregistriert und gemittelt werden. Bei der Koregistrierung werden unter anderem die globale Ausrichtung, Drehung und Größe verglichen und so aneinander angepasst, dass ein Vergleich stattfinden kann. Ein Atlas mit Wahrscheinlichkeiten wird der anatomischen Variabilität besser gerecht als eine festgelegte Maske mit den Grenzen der Gewebearten (Cabezas, Oliver et al., 2011).

Weichteile oder Knochen können die gleichen Intensitäten wie das Gehirngewebe haben und diese überlappen (Despotovic, Goossens et al., 2015). Deshalb sollte Gewebe, das nicht zum Gehirn gehört, aus den Bildern entfernt werden. Das kann mit einer Maske realisiert werden, die auf das Bild gelegt wird. Danach wird das Bild an Hand der Maske ausgeschnitten. Als prädestinierte Lokalisationen für Falschzuweisungen sind zum Beispiel auch das Fettgewebe oder die venösen Sinus beschrieben (Good, Johnsrude et al., 2001).

Bei der Vorverarbeitung zur Segmentierung muss das Bild verzerrt und verformt werden, so dass sich anatomische Strukturen an bestimmten vorher definierten Positionen im Raum befinden. Erst dann ist die Segmentierung mit Hilfe eines Atlases, der als Vorlage dient, möglich. Dieser Prozess wird Normalisierung genannt. Bei Normvarianten oder Läsionen unterliegt dieser Schritt jedoch Fehlern und kann zu falschen Ergebnissen bei der Segmentierung führen. Detaillierte Strukturen wie die individuell sehr unterschiedlichen Sulci und Gyri werden der Vorlage nicht exakt angeglichen und können bei der Segmentierung ebenfalls Schwierigkeiten bereiten (Cabezas, Oliver et al., 2011).

Um zu überprüfen, inwiefern die verschiedenen Methoden zur automatischen Segmentierung mit der Wirklichkeit übereinstimmen, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Wie oben erwähnt, gilt die manuelle Segmentierung als Goldstandard. Die Gegenüberstellung mit computergenerierten Bildern der BrainWeb-Datenbank (<http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>, zuletzt abgerufen am 11.06.2018) liefert Ergebnisse in kürzerer Zeit. Allerdings sind die Segmentierungen dieser Datenbank nur eingeschränkt mit realen Bildern vergleichbar (Cabezas, Oliver et al., 2011). Die IBSR-Datenbank (<https://www.nitrc.org/projects/ibsr>, zuletzt abgerufen am 11.06.2018) umfasst 20 reale T1-Bilder mit Ergebnissen der manuellen Segmentierung, die zum Vergleich herangezogen werden können.

Eine etablierte, Atlas-basierte Methode zur Segmentierung ist die frei verfügbare Software SPM (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, Vereinigtes Königreich), die von vielen Studien zur Volumenberechnung genutzt wurde (Callaert, Ribbens et al. 2014). Diese Methode unterliegt ebenfalls den oben genannten, möglichen Fehlerquellen.

In den letzten Jahren konnten jedoch einige Verbesserungen erreicht werden. Um die Fehlerquote bei der Vorverarbeitung bei SPM zu minimieren, wurde von Ashburner, Friston und Kollegen ein Modell entwickelt, bei dem eine simultane Segmentierung, Korrektur des Bias Fields und Atlas-Registrierung stattfindet (Ashburner & Friston, 2005). Bestimmte Regionen, wie das posteriore Putamen und die Liquorräume bereiten größere Schwierigkeiten bei der Segmentierung. Von Good und Kollegen werden der Hirnstamm und Thalamus als schwierig zu segmentierende Regionen beschrieben (Good, Johnsrude et al., 2001). Perivaskuläre Räume werden im Alter größer und vermutlich fälschlicherweise der weißen Substanz zugewiesen.

Mit der häufig verwendeten Version SPM8 haben sich Berechnung von Gehirnvolumina im Vergleich zu vorigen Versionen schon deutlich verbessert (Ridgway, 2011). Im Vergleich zur manuellen Segmentierung fand sich im Mittel noch 21,8 ml Unterschied bei ähnlicher Streubreite wie bei der manuellen Segmentierung. Eine spätere Untersuchung fand heraus, dass SPM8 das Totale

Intrakranielle Volumen (TIV) um 20,86% überschätzte (Malone, Leung et al., 2015). Malone und Kollegen fanden die beste Korrelation zwischen manueller Segmentierung und automatischer Segmentierung mittels SPM12 im Vergleich mit FreeSurfer – einem anderen verbreiteten Programm zur Segmentierung – und SPM8. Die Autoren führten den Volumenunterschied zur manuellen Segmentierung auf blutgefüllte Sinus zurück, die bei SPM12 keinem Gehirngewebe zugeordnet werden. Weiterhin gab es bei SPM12 keinen Ausreißer bei den Berechnungen. Die Autoren vermerkten, dass genauere Ergebnisse mit multispektralen Daten zu erwarten seien.

Diese Verbesserung der Segmentierung durch das Miteinbeziehen von zusätzlichen Sequenzen wurde von anderen Autoren ebenfalls angemerkt (Maillard, Delcroix et al., 2008, Mayer & Greenspan, 2009, Traynor, Barker et al., 2011). Ashburner und Kollegen beschrieben, dass die Möglichkeit zur Implementierung von multispektralen Berechnungen innerhalb von SPM besteht, die genauere Ergebnisse liefern würden (Ashburner & Friston, 2005). Bei multispektraler Segmentierung müssen die Bilder koregistriert werden. Weiterhin kann bei diesem Modell derselbe Atlas für Bilder unterschiedlicher Kontrastierung verwendet werden. Teile dieser Arbeit ergaben schon eine Veröffentlichung (Lindig, Kotikalapudi et al., 2018), die diese mögliche Verbesserung mit Hilfe zusätzlicher Sequenzen untersuchten.

#### **1.4. Hypothesen und Zielsetzung**

Die Segmentierung mit SPM ist eine etablierte Methode. Bei vergleichsweise geringer Rechnerleistung können die MRT-Bilder des Gehirns in relativ kurzer Zeit in die Gewebe aufgetrennt werden. Um Volumenunterschiede mittels SPM zu detektieren, wurden bisher meist Segmentierungen nur aus T1-Bildern erstellt und ausgewertet. Um möglichst kleine Volumenänderungen detektieren zu können, wird in dieser Arbeit nun untersucht, ob und inwiefern sich die Segmentierung und damit die Volumenberechnung verbessern lässt, wenn neben T1- zusätzlich T2- und T2-Flair-gewichtete Sequenzen miteinberechnet werden. Dabei soll analysiert werden, wie sich die errechneten Bilder unterscheiden, wenn andere Gewichtungen als T1-Daten und multispektrale

Bilder zur Segmentierung eingesetzt werden. Diese müssen sich mit der bisher etablierten T1-Segmentierung vergleichen. Es stellt sich die Frage, ob, in welchem Fall und bei welchen Regionen die multispektrale Segmentierung der T1-Segmentierung überlegen ist.

Diese Untersuchung soll mit Hilfe von Bildern realer, gesunder Erwachsener gemacht werden, um beurteilen zu können, ob sich die Ergebnisse auf den klinischen Alltag übertragen lassen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Probanden**

Bei der Auswahl und Rekrutierung der Probanden wurde auf eine freiwillige Teilnahme gesetzt. Die Probanden wurden mittels persönlicher Ansprache und aus vorhandenen Probandenlisten rekrutiert. Zur Pseudonymisierung wurde jedem Probanden eine eindeutige Nummer zugeordnet.

Die Einschlusskriterien der Studie umfassten gesunde Erwachsene zwischen 18 und 85 Jahren mit vorhandener Einwilligungsfähigkeit. Anamnestisch durften keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen aktuell oder in der Vergangenheit vorhanden sein. ZNS-gängige Medikamente, z.B. Antidementiva, Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika, Psychostimulantien, Sedativa, o.ä. durften nicht eingenommen werden. Es musste eine altersgemäße kognitive Leistung vorliegen, die mit Hilfe des DemTect-Tests (siehe unten) überprüft wurde. Alle Probanden wurden einer klinisch-neurologischen Untersuchung unterzogen. Ein auffälliger Befund in der neurologischen Untersuchung galt als Ausschlusskriterium genauso wie ein angeborenes oder erworbenes Fehlen von Sinnesorganen oder Gliedmaßen. Weitere Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, wie z.B. nicht 3-Tesla-MR taugliche Implantate (Herzschrittmacher, Prothesen, o.ä.) und das Vorliegen einer Schwangerschaft bei weiblichen Probanden. Nach einer mündlichen Aufklärung zur MRT-Untersuchung, Ziel und Ablauf der Studie mit Hilfe der schriftlichen Studienaufklärung erfolgte der Studieneinschluss nach Unterzeichnen der Aufklärung und der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

### **2.2. Untersuchung**

#### **2.2.1. Neurologische Untersuchung**

Es fand eine neurologische Untersuchung statt, um fokal-neurologische Defizite der Probanden auszuschließen. Diese beinhaltete eine Überprüfung der Vigilanz, Orientierung und Sprache zum Ausschluss von neuropsychologischen Ausfällen, die Testung von Koordination und Feinmotorik, eine Inspektion des Gangbilds und Halteversuche, die Erhebung des Hirnnervenstatus, die Kontrolle von



Muskelkraft, Sensibilität inklusive Temperatur- und Vibrationssinn und Muskeleigenreflexen sowie die Überprüfung der Pyramidenzeichen. Der verwendete Untersuchungsbogen findet sich im Anhang.

Der DemTect-Test wurde genutzt, um eine vorhandene oder beginnende Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigung auszuschließen (Kalbe, Kessler et al., 2004). Bei einer Punktzahl von  $\geq 13$  wurde von einer altersgemäßen kognitiven Leistung ausgegangen.

Wurden pathologische Befunde bei der klinischen Untersuchung erhoben oder ergab der DemTect-Test eine kognitive Beeinträchtigung, wurde der Proband von dieser Studie ausgeschlossen.

#### 2.2.2. Bildgebung mittels MRT

Alle Bilddaten wurden mit einem 3-Tesla-MRT-Scanner (Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen erstellt. Eine 32-Kanal-Kopfspule wurde verwendet. Ließ sich die 32-Kanal-Kopfspule auf Grund der Kopfgröße nicht schließen, wurde in Einzelfällen ersatzweise die 20-Kanal-Kopf-Hals-Spule verwendet. Alle Probanden wurden am gleichen Gerät mit den identischen Einstellungen und Parametern gemessen. Folgendes Protokoll wurde gemessen:

- Eine T1-gewichtete 3D-MPRAGE mit einer TR von 2.300 ms, einer TE von 2,3 ms, einer TI von 900 ms, einem Flip-Winkel von  $8^\circ$ , GRAPPA mit PAT-Faktor 2, isotropen Voxelgrößen von  $0,9 \text{ mm}^3$ , sagittaler Schichtführung mit 192 Schichten, einer Matrix von  $256 \times 256$  bei einem Field of View (FoV) von  $230 \times 230 \text{ mm}^2$ , Messzeit ca. 5,5 min
- Eine T2-gewichtete 3D-SPACE mit einer TR von 3.200 ms, einer TE von 408 ms, einem Flip-Winkel von  $120^\circ$ , GRAPPA mit PAT-Faktor 2, isotropen Voxelgrößen von  $0,9 \text{ mm}^3$ , sagittaler Schichtführung mit 192 Schichten, einer Matrix von  $256 \times 256$  bei einem FoV von  $230 \times 230 \text{ mm}^2$ , Messzeit ca. 5 min

- Eine T2-FLAIR-gewichtete 3D-IR-SPACE mit einer TR von 5.000 ms, einer TE von 387 ms, einer TI von 1.800 ms, einem Flip-Winkel von 120°, GRAPPA mit PAT-Faktor 2, isotropen Voxelgrößen von 0,9 mm<sup>3</sup>, sagittaler Schichtführung mit 192 Schichten, einer Matrix von 256 x 256 bei einem FoV von 230 x 230 mm<sup>2</sup>, Messzeit ca. 7 min

Zusätzlich wurden weitere Sequenzen gemessen, die jedoch nicht Teil dieser Studiauswertung waren: u.a. eine Diffusions-gewichtete segmentierte EPI, ein DTI (Diffusion Tensor Imaging) und Resting-State-fMRI. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. 75 Minuten.

Aufnahmen, die Artefakte enthielten, wurden falls möglich wiederholt.

## **2.3. Auswertung**

### 2.3.1. Neuroradiologische Evaluation

Es sollten nur Probanden ohne die Anatomie grob verändernde Normvarianten, wie z.B. große Arachnoidalzysten oder pathologische Zufallsfunde ins Kollektiv eingeschlossen werden. Deshalb erfolgte eine Beurteilung der Datensätze durch einen von zwei Radiologen mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung von neuroradiologischen Bildern (Dr. Tobias Lindig und Dr. Benjamin Bender). Der Nachweis von makroskopischen Anomalien, wie zum Beispiel ein Schlaganfall, Hirntumor oder Anlagestörung führte zu einem Ausschluss der Datensätze von der weiteren Nachverarbeitung. Auch Datensätze mit starken Artefakten, z.B. durch Bewegung wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

### 2.3.2. Vorverarbeitung der Bilder

Die Bildverarbeitung und –segmentierung wurde mit SPM12b innerhalb des Programmes MATLAB R2013b (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Die Bilder wurden so vorverarbeitet, wie es in der SPM-Dokumentation (Ashburner, 2013) beschrieben war und Good und Kollegen es bei einer Untersuchung von altersbedingten Veränderungen mittels SPM beschrieben hatten (Good, Johnsrude et al., 2001). Der mittlerweile verbesserte Algorithmus der „New Segment“-Toolbox in SPM8 ist die Standard-Funktion zur Segmentierung in SPM12.

Vor der Vorverarbeitung wurden alle Bilder nochmals auf Artefakte untersucht. Die Konvertierung der Bilddateien vom DICOM ins Nifti-Format fand durch SPM statt. Das virtuelle Bildzentrum mit den Koordinaten 0mm, 0mm, 0mm wurde im T1-Bild manuell auf die Mitte der Commissura anterior gelegt (Good, Johnsrude et al., 2001, Scarpazza, Tognin et al., 2015). Sofern die Bilder der unterschiedlichen Gewichtungen deckungsgleich waren und dieselbe Orientierung aufwiesen, wurden die Koordinaten des virtuellen Bildzentrums vom T1- auf das T2- und Flair-Bild übertragen. Falls die Untersuchung zwischen diesen Sequenzen unterbrochen werden musste und die Bilder somit nicht mehr dieselbe Orientierung aufwiesen, wurden die Bilder mittels der SPM-Funktion „coregister“ reorientiert.

### 2.3.3. Segmentierung

Die Segmentierung wurde mit einem Algorithmus durchgeführt, der Teil der Voxelbasierten Morphometrie („Voxel-based morphometry“; VBM) ist, welche wiederum entwickelt wurde, um anatomische Unterschiede des ganzen Gehirns zu objektivieren (Ashburner & Friston, 2000, Mechelli, 2005, Scarpazza, Tognin et al., 2015). Im Gegensatz zur deformationsbasierten Morphometrie („Deformation-based morphometry“; DBM) ist VBM für regionale Veränderungen sensitiver bei niedrigerem Anspruch an die Rechenkapazität (Mechelli, 2005). Bei VBM werden größere Unterschiede bezogen auf die Gehirnmorphologie dagegen durch die Normalisierung weniger gut erkannt. Zur Analyse werden die normalisierten und modulierten Bilddaten genutzt. So bleiben die Volumina der einzelnen Gehirnstrukturen vor und nach der Normalisierung konstant. Eine Variable, wie zum Beispiel die Kopfgröße, kann das Ergebnis der statistischen Analyse verfälschen, da Menschen mit größerem Kopf wahrscheinlich auch größere Volumina der Gehirnstrukturen haben. Bei der statistischen Analyse können diese Variablen angegeben werden, um deren Effekt zu minimieren. Zur statistischen Analyse werden statistische parametrische Tests (gepaarte Tests, F-Test) angewandt. Parametrische Tests sind nur gültig, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind, dass unabhängige Variablen und eine Normalverteilung der Daten vorliegen. Um dies zu erreichen, wurde eine Glättung der Bilder vorgenommen. Vor der Glättung enthalten die Originalbilder der

Segmentierung Voxelwerte zwischen 0 und 1, wobei die meisten Werte nahe den Grenzen liegen und somit nicht normalverteilt sind. Durch die Glättung wird eine Verteilung der Werte erreicht, die eher der Normalverteilung entspricht. Weiterhin werden durch die Glättung strukturelle Unterschiede wie eine unterschiedliche Gyrierung kompensiert. Durch die Glättung und auch die Normalisierung wird die Lokalisation von signifikanten Unterschieden jedoch ungenauer. Die Glättung fand mit einem Gaußschen Kernel mit 12 mm FWHM („full-width at half-maximum“) statt.

Die Segmentierung fand mit unverändert eingestellten Standard-Parametern statt (siehe Anhang). Als Ausgabe der Segmentierung wurde festgelegt, dass sowohl die modulierten, normalisierten Segmentierungen als auch das normalisierte Ursprungsbild berechnet werden sollten. Durch die Normalisierung fand eine Transformation in den Standard-Raum (MNI- (Montreal Neurological Institute) -Space) statt, die Voraussetzung für die weitere Auswertung war. Da bei der Normalisierung Volumen bestimmter Gehirnregionen vergrößert oder auch verkleinert wurden, mussten die Voxelwerte je nach Deformierung angepasst werden, um das Volumen zu erhalten. Die modulierten Voxeldaten geben das absolute Volumen an (Good, Johnsrude et al., 2001). Die Segmentierung wurde aus den Bildern der drei Gewichtungen einzeln und als multispektrale Segmentierung aus allen möglichen Gewichtungskombinationen berechnet. Somit lagen für jeden Probanden die Segmentierungen aus T1, T2, Flair, Flair+T1, Flair+T2, T1+T2 und Flair+T1+T2 vor.

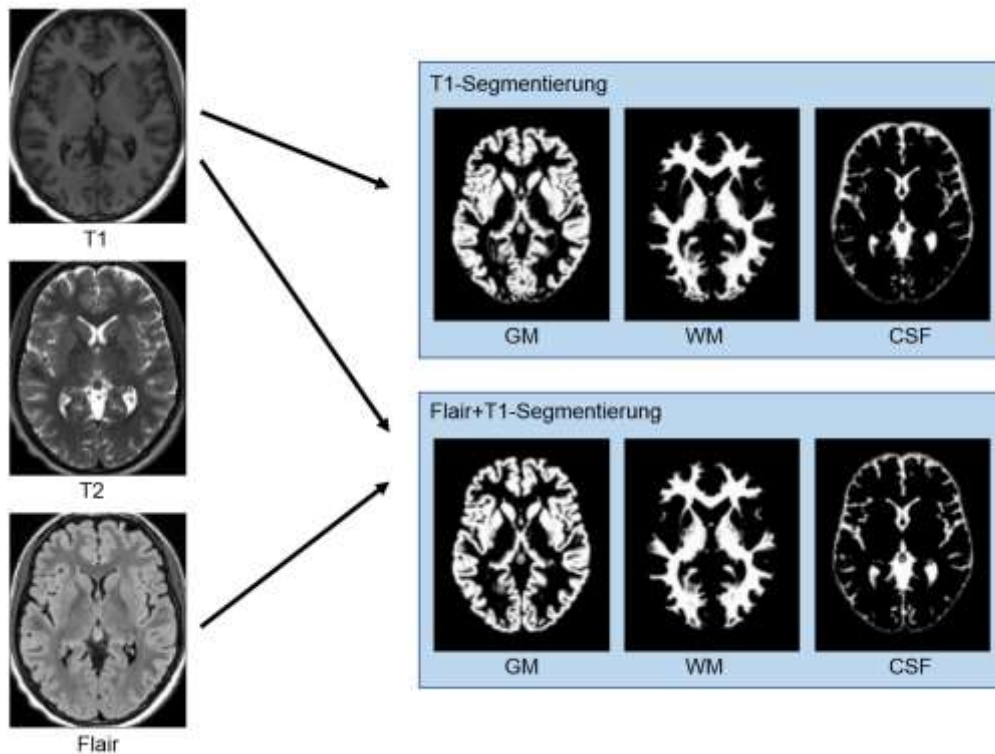


Abbildung 2.1. Schematische Darstellung der Segmentierung anhand der Flair+T1- und T1-Segmentierung.

#### 2.3.4. Methoden zur Untersuchung morphologischer Unterschiede

Für alle drei Gewebearten wurden jeweils die Flair-, T2- und alle multispektralen Segmentierungen der T1-Segmentierung gegenüber gestellt. Um die morphologischen Unterschiede zwischen den Segmentierungen zu untersuchen, wurden drei Methoden angewandt: Gewebebilder der zu vergleichenden Segmentierungen wurden einem Gruppenvergleich mittels VBM und einfacher Bildsubtraktion unterzogen. Die dadurch berechneten Bilder konnten auf Bereiche mit vergleichsweise großen bzw. signifikanten Differenzen untersucht werden. Zusätzlich erfolgte eine visuelle Inspektion der Segmentierungen anhand eines beispielhaft gewählten Probanden.

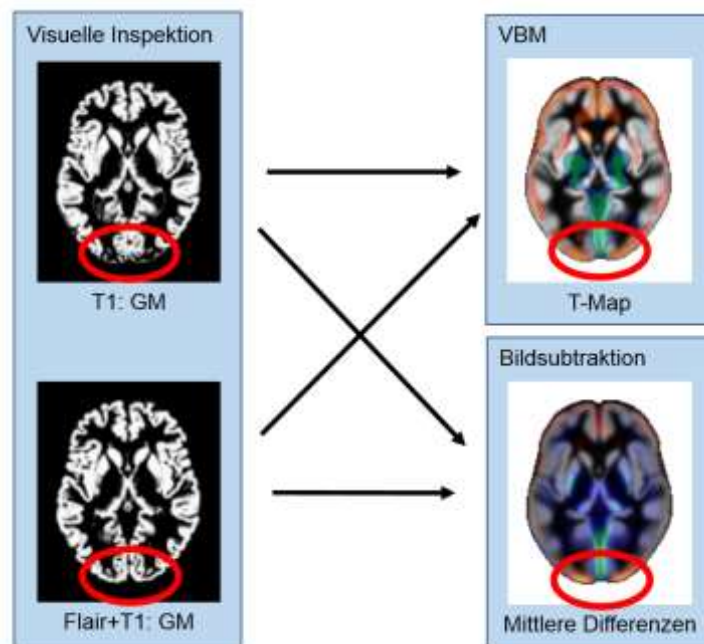


Abbildung 2.2. Schematische Darstellung der Methoden zur Untersuchung der morphologischen Unterschiede der grauen Substanz am Okzipitallappen anhand des Vergleichs der Flair+T1- und T1-Segmentierung. In der Flair+T1-Segmentierung wird an dieser Stelle deutlich mehr Volumen berechnet.

### VBM

Die Untersuchung mit Hilfe von VBM sollte dabei aufzeigen, ob zwischen den segmentierten Bildern Unterschiede bestehen, die signifikant sind. Dabei konnten Aussagen getroffen werden, ob prädestinierte Regionen und Lokalisationen im Gehirn bestehen, bei denen die Segmentierungen signifikant unterschiedliche Volumen berechneten. Mit Hilfe der VBM wurden gepaarte t-Tests zum Vergleich der Segmentierungen berechnet. Alter, Geschlecht und totales intrakranielles Volumen wurden als Kovariable angegeben, um deren Effekte auf die Ergebnisse zu verringern (Barnes, Ridgway et al., 2010). Die Größe des Kopfes hat großen Einfluss auf die Variabilität des Gehirnvolumens (Mathalon, Sullivan et al., 1993). Wird das TIV als Kovarianz in statistische Auswertungen einbezogen, kann der unerwünschte Einfluss unterschiedlicher Kopfgrößen vermindert werden, ohne regionale Atrophieeffekte auszublenzen (Ridgway, 2011). So kann die statistische Power verbessert werden. Messwerte, die mit Hilfe des TIV korrigiert werden, erhöhen die Aussagekraft (Barnes,

Ridgway et al., 2010, Malone, Leung et al., 2015). Auf die Berechnung des TIV wird unten genauer eingegangen (siehe Kapitel 2.3.5. Volumenberechnung).

Der VBM-Algorithmus für die verwendeten Gruppenvergleiche errechneten sogenannte T-Maps. Diese T-Maps sind Volumendatensätze, die für jeden Voxel einen aus dem t-Test berechneten T-Wert beschreiben. Die Gruppen wurden so gewählt, dass positive T-Werte immer Voxel beschreiben, bei denen die der T1-Segmentierung gegenübergestellte Segmentierung mehr Gewebevolumen bestimmt. Voxel mit negativen T-Werte beschreiben somit weniger Volumen der T1-Segmentierung bzw. mehr Volumen der gegenübergestellten Segmentierung. Die T-Maps können farblich kodiert dargestellt werden, um einen besseren Überblick über die lokale Verteilung zu erhalten (siehe oben). Positionsangaben im Gehirn wurden in MNI-Koordinaten angegeben.

#### *Bildsubtraktion*

Die Bildsubtraktion diente zur Kontrolle der VBM-Ergebnisse und zum Vergleich, in welcher Größenordnung sich die Volumenunterschiede befanden. Diese Methode war zwar anfälliger für systematische Fehler und konnte keine Angaben über die Signifikanz der Unterschiede treffen, war jedoch einfacher nachzuvollziehen. Es handelte sich somit um eine vereinfachte Methode zur Berechnung und Darstellung der Unterschiede zwischen den Segmentierungen.

Um die Volumendifferenzen zu bestimmen, wurden die normalisierten, modulierten Segmentierungen verwendet. Für jeden Probanden konnte danach eine Subtraktion der zu vergleichenden Segmentierungen vorgenommen werden. Diese Bilder wurden ebenfalls mit 12 mm FWHM geglättet, um die unterschiedliche Gyrierung der Probanden zu kompensieren und eine Verteilung unter den Probanden zu erreichen, die eher der Normalverteilung entspricht. Aus allen diesen Differenzbildern der Probanden wurde ein Mittelwertbild berechnet, indem alle Differenzbilder summiert und die Voxelwerte durch die Probandenanzahl geteilt wurde (Abbildung 2.3).

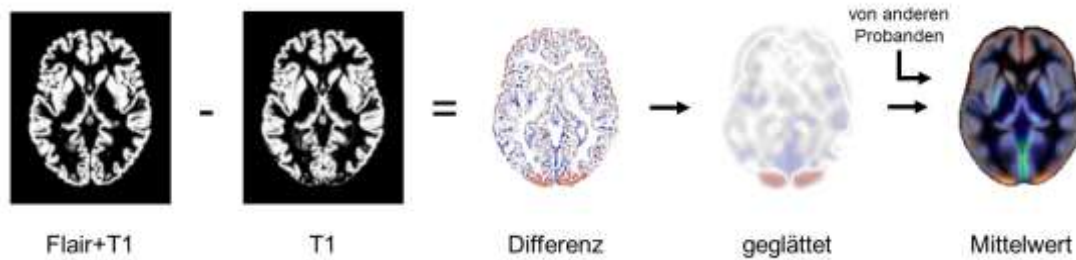


Abbildung 2.3. Darstellung der Schritte zur Bildsubtraktion, exemplarisch für den Vergleich zwischen Flair+T1- und T1-Segmentierung.

Die Auswertung erfolgte analog zur VBM-Analyse. Zur visuellen Darstellung wurde das Mittelwertbild auf den Atlas projiziert, der bei der Segmentierung verwendet wurde.

Analog zur VBM kann das errechnete Mittelwert-Bild ebenfalls farbkodiert dargestellt werden, um eine bessere Übersicht über die lokale Verteilung der Volumendifferenzen zu erhalten.

### *Visuelle Inspektion*

Da aus den Bildern der Bildsubtraktion und den Ergebnissen der VBM-Untersuchung nicht darauf geschlossen werden kann, welche Segmentierung die Anatomie korrekt abbildet, wurden für einen beispielhaften Probanden 007 die Regionen im Gehirn genauer untersucht, die bei den Bildanalysen hohe Unterschiedswerte der Segmentierungen zeigten. Um möglichst objektiv entscheiden zu können, ob die Segmentierung die Morphologie richtig abgebildet hatte, wurden Schnittbilder gleicher Ausrichtung und Lokalisation erstellt und nebeneinander gelegt. Die Gewebebilder der zu untersuchenden Segmentierung wurden denen der T1-Segmentierung und den nicht segmentierten T1-, T2- und Flair-Bildern gegenübergestellt. Mit Hilfe der Kenntnisse über die Anatomie und das unterschiedliche Signalverhalten von grauer und weißer Substanz und Liquor sollte entschieden werden können, ob die Segmentierung das Gewebe richtig zuordnet.



### 2.3.5. Volumenberechnung

In einem Vergleich der absoluten und relativen Gewebevolumen des gesamten Gehirns wurde untersucht, ob die bestimmten Verläufe der altersbedingten Veränderungen mit diesem Probandenkollektiv reproduzierbar waren. Weiterhin stellte sich die Frage, ob diese Altersabhängigkeit auch mit den anderen Segmentierungen nachgewiesen werden konnte und ob es Unterschiede zu den Daten der bisher meistverwendeten T1-Segmentierung gab.

Um das Gewebevolumen einer Segmentierung zu errechnen, werden alle Voxel der Segmentierung summiert und mit der Voxelgröße multipliziert (Malone, Leung et al., 2015). Durch den Wertebereich der Voxel von 0 bis 1 können die Partialvolumina berücksichtigt werden. Die Volumenberechnung fand anhand der normalisierten und modulierten Segmentierungen statt, die sich dafür am besten eignen (Huppertz, Kroll-Seger et al., 2010, Ridgway, 2011). Die Berechnung aus den nativen Bildern wäre ebenfalls möglich, allerdings entstehen Fehler durch das unterschiedliche Field of View (FoV) der Bilder, die nicht ganz übereinstimmen (Malone, Leung et al., 2015). Bei den normalisierten, modulierten Bildern ist die kaudale Grenze uneinheitlich, weshalb zusätzlich eine TIV-Maske eingesetzt wurde. Die oben beschriebene Prozedur ist in der SPM12-Funktion „Tissue Volumes“ integriert und wurde so für die Volumenberechnung genutzt. Für alle Segmentierungen und für die drei Gewebearten graue Substanz, weiße Substanz und Liquor wurde das jeweilige Volumen bestimmt. Das TIV setzte sich als Summe der drei Gewebearten zusammen:

$$TIV = GM + WM + CSF$$

Die unterschiedliche Kopfgröße führt zu einer Verzerrung der absoluten Volumenwerte. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die relativen Gewebeanteile in Abhängigkeit vom TIV berechnet (Ge, Grossman et al., 2002, Barnes, Ridgway et al., 2010):

$$rGM = \frac{GM}{TIV}; rWM = \frac{WM}{TIV}; rCSF = \frac{CSF}{TIV}$$

Dadurch erhält man allerdings keine Informationen über Grad der Atrophie bestimmter Regionen im Gehirn (Bozzali, Cercignani et al., 2008).

Die statistische Auswertung der Volumina erfolgte mittels SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, New York, USA). Als Test auf Normalverteilung diente der Kolmogorow-Smirnow-Test. Um signifikante Differenzen zwischen den Variablen zu finden, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen berechnet. Als Test auf Sphärizität wurde die Methode nach Mauchly verwendet (Mauchly, 1940). Gegebenenfalls erfolgte eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Huynh-Feldt oder Greenhouse-Geisser (Girden, 1992). Für die post-hoc Analyse wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet, um multiples Testen zu korrigieren. Zur Altersabhängigkeit wurde die Korrelation nach Pearson bestimmt. Regressionen wurden mit Hilfe der Curve-Fitting-Toolbox 3.4 in MatLab erstellt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Charakteristika des Probandenkollektivs**

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit 82 Probanden untersucht. Bei keinem der Probanden konnte ein fokal-neurologisches Defizit in der Untersuchung festgestellt werden. Der DemTect-Test lieferte bei keinem der Probanden eine für das jeweilige Probandenalter erniedrigte Punktzahl. Bei den Probanden 047 und 067 konnte technisch bedingt keine Flair-gewichtete Aufnahme erstellt werden, weswegen die Daten dieser Probanden von der Studie ausgeschlossen wurden. Die Datensätze der Probanden 061, 062, 063 und 064 gingen auf Grund technischer Probleme bei der Datenübertragung verloren. Somit wurden Bilddaten von 74 Probanden ausgewertet. Von diesen sind 40 weiblich und 34 männlich. Die Altersspannweite reicht von 19 bis 80 Jahren, der Median liegt bei 36,5 Jahren. Bei den Frauen lag die Altersspanne zwischen 19 und 65 Jahren, bei den Männern zwischen 21 und 80 Jahren.

#### **3.2. Morphologie**

Für alle Segmentierungen wurden signifikante Volumenunterschiede im Vergleich zur T1-Segmentierung gefunden. Bei den Vergleichen der grauen Substanz waren Regionen mit den größten Differenzwerten am Gyrus praecentralis und okzipital, sowie an der Hirnbasis nahe des Sinus cavernosus und der Vermis des Kleinhirns. Außerdem fanden sich im Bereich der Falx und des Tentoriums große Abweichungen. Bei der weißen Substanz und beim Liquor fanden sich großflächige Bereiche mit signifikanten Volumenunterschieden. Besonders beim Liquor werden mit Ausnahme der T2-Segmentierung bei großflächigen Bereichen mehr Volumen detektiert.

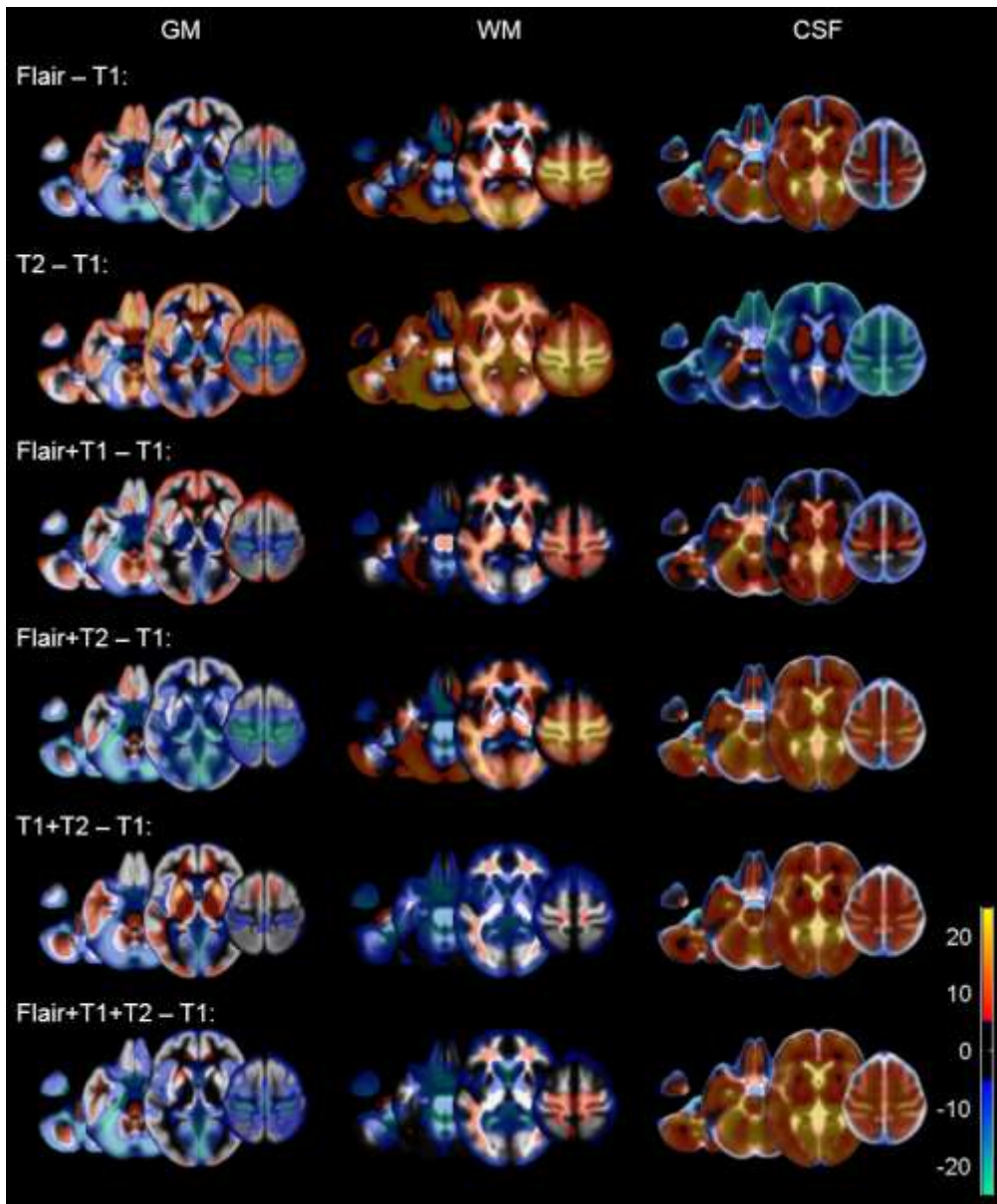


Abbildung 3.1. Ergebnis der VBM im Vergleich zur T1-Segmentierung. Die T-Werte sind farbkodiert dargestellt. Rot-gelb entspricht mehr Volumen in der untersuchten Segmentierung, blau-grün mehr Volumen in der T1-Segmentierung.

Der Bildsubtraktionsvergleich lieferte ähnliche Ergebnisse, wobei aus den Voxelwerten keine Rückschlüsse auf die Signifikanz der Unterschiede gezogen werden können. Wurden die Voxelwerte der VBM und der Bildsubtraktion verglichen, entsprachen sich die Vorzeichen nahezu überall. Einzige Ausnahme war ein Areal der weißen Substanz in der Pons im Vergleich zur Flair+T1-Segmentierung (siehe unten).

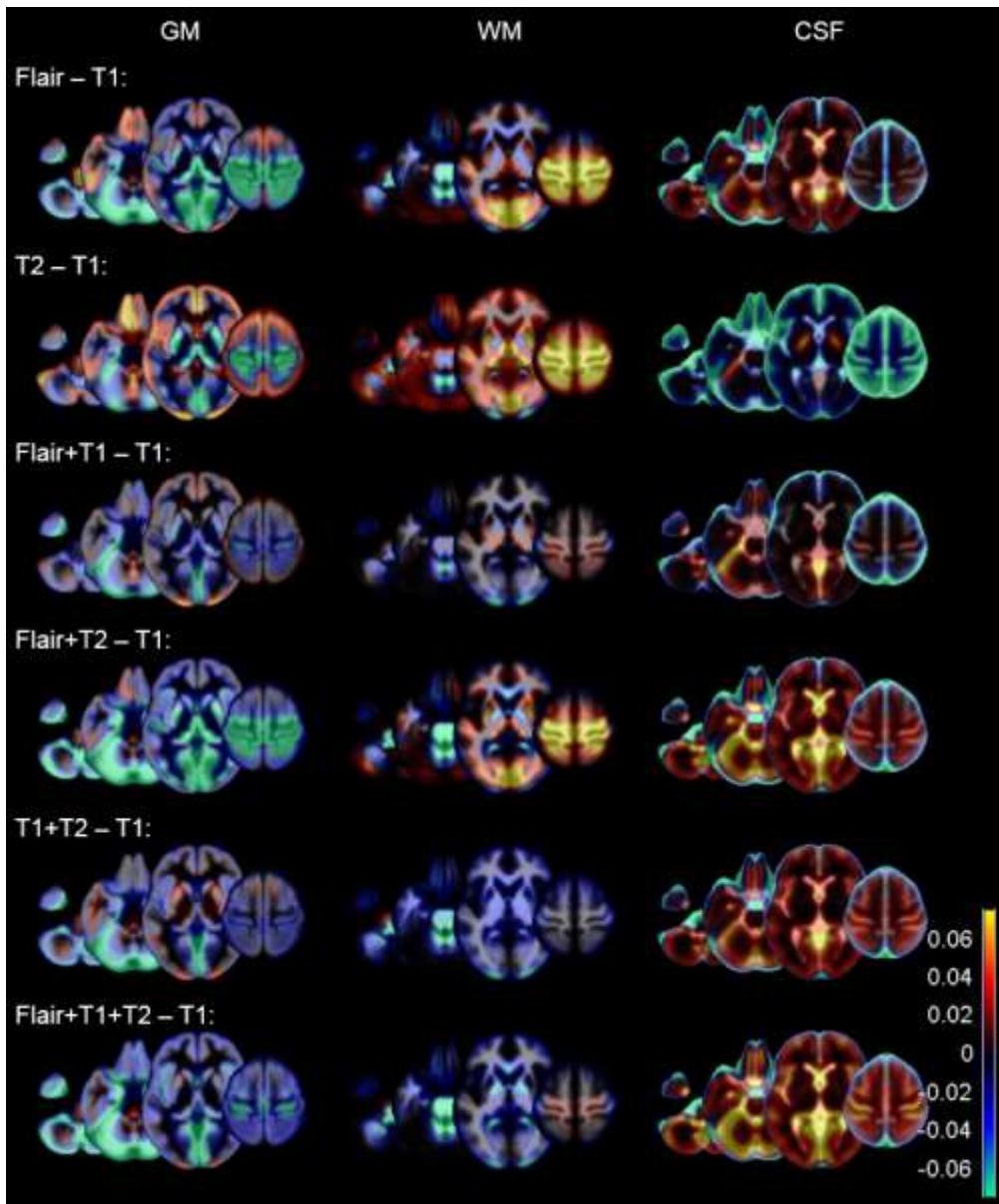


Abbildung 3.2. Ergebnis der Bildsubtraktion im Vergleich zur T1-Segmentierung. Die gemittelten Differenzen sind farbkodiert dargestellt. Analog zu voriger Abbildung entspricht rot-gelb mehr Volumen in der untersuchten Segmentierung, blau-grün mehr Volumen in der T1-Segmentierung.

Auffällig bei der Durchsicht dieser Übersichten war, dass es Prädilektionsstellen zu geben schien, an denen besonders ausgeprägte Differenzen berechnet wurden. Deshalb wurde eine nun folgende strukturierte Darstellung anhand einer Unterteilung in extraaxiales Gewebe, Großhirn, Ventrikelsystem, Basalganglien, Kleinhirn und Hirnstamm gewählt. Dies spiegelt auch die unterschiedlichen Anforderungen an die Segmentierungen auf Grund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gewebearten wieder und auf diese Weise lassen sich die

anatomischen Regionen nachvollziehbarer besprechen. Zur anschaulichen Darstellung werden nun vor allem Bildausschnitte eines exemplarisch ausgewählten Probanden 007 zusammen mit Ausschnitten aus den VBM-Ergebnissen abgebildet. Anhand dieser visueller Inspektion werden die Differenzen der Segmentierungen besonders deutlich.

### 3.2.1. Extraaxiales Gewebe

Gewebe, das weder zur grauen noch zur weißen Substanz oder zum Liquor gehört, sollte von den Segmentierungen möglichst genau ausgeschlossen werden. Zu diesen Strukturen gehören beispielsweise die Falx, das Tentorium, Gefäße und die Hirnhäute.

Am Großhirnkortex wird in der T1-Segmentierung der Liquor im Subarachnoidalraum weiter nach außen Richtung Meningen berechnet als in den anderen Segmentierungen (siehe Abbildung 3.3). Im Vergleich mit dem T2-Bild sind Teile dieser Regionen aber nicht liquorgefüllt, sondern gehören zum extraaxialen Gewebe. Die anderen Segmentierungen bestimmen die Liquorgrenze auch weniger weit nach außen hin. Eine unregelmäßige Kontur ist bei der Flair- und Flair+T1-, geringer auch bei der T1-Segmentierung sichtbar. Die Kontur im T2-Bild zeigt sich eher glatt begrenzt. Blutgefäße, Sinus und Teile der Falx sind in der T1-Segmentierung teilweise der grauen Substanz oder dem Liquor zugewiesen. Die Flair- und Flair+T1-Segmentierung ermöglicht einen etwas besseren Ausschluss. Am besten ausgeschlossen werden diese Strukturen in der T2-Segmentierung und den restlichen kombinierten Segmentierungen. Sobald das T2-Bild (mit-)segmentiert wird, gelingen die Erkennung und damit der Ausschluss der extraaxialen Strukturen besser.

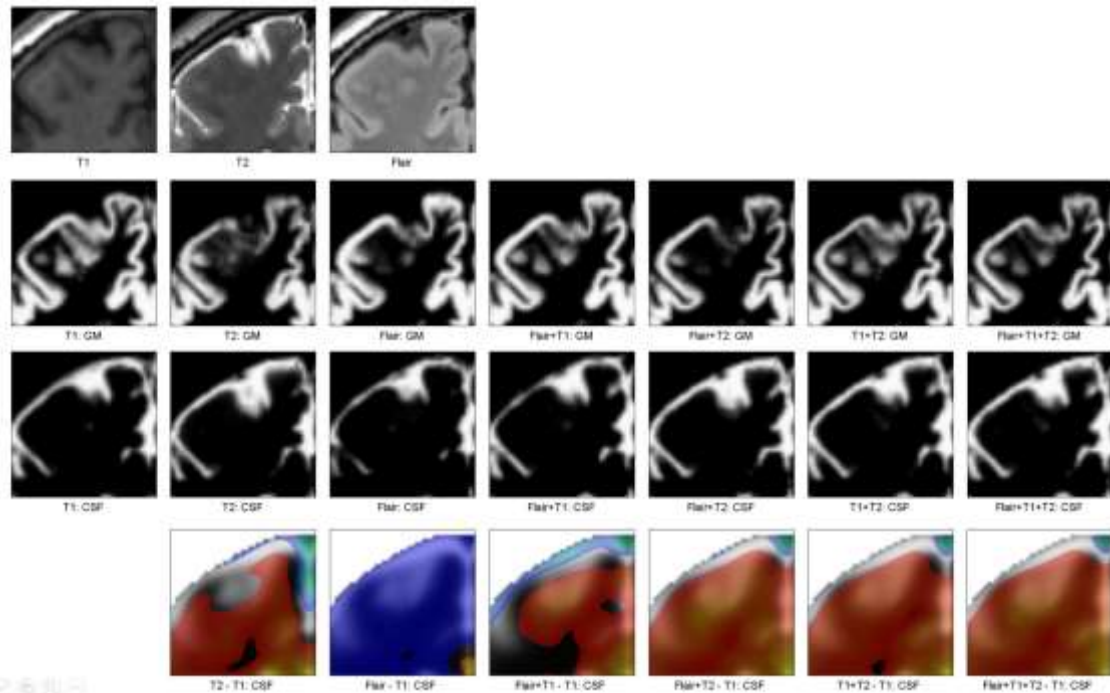


Abbildung 3.3. Segmentierungen am Gyrus praecentralis mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen Substanz und des Liquors.

Okzipital finden sich kleinere Unterschiede zwischen den Segmentierungen in Bezug auf die äußere Begrenzung des Liquorraums zu den Meningen (siehe Abbildung 3.4). Der Sinus sagittalis superior kann mit Ausnahme der T1-Segmentierung vom Liquorvolumen ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu bildet sich der Sinus im T2- und Flair-Bild dunkel ab und ist somit gut vom Hirngewebe abgrenzbar. Im Bereich der Falx zwischen den Okzipitallappen wird im Vergleich zur T1-Segmentierung mehr Volumen dem Liquor statt der grauen Substanz zugewiesen. Bei der Flair- und Flair+T2-Segmentierung wird weiße Substanz auch an Stellen berechnet, an der sie physiologischerweise nicht zu finden ist. Die enge räumliche Nähe von Falx, Okzipitalkortex und Liquor lassen allerdings auch auf den Bildern mit unterschiedlichen Gewichtungen keine genaue Differenzierung der Gewebe zu.

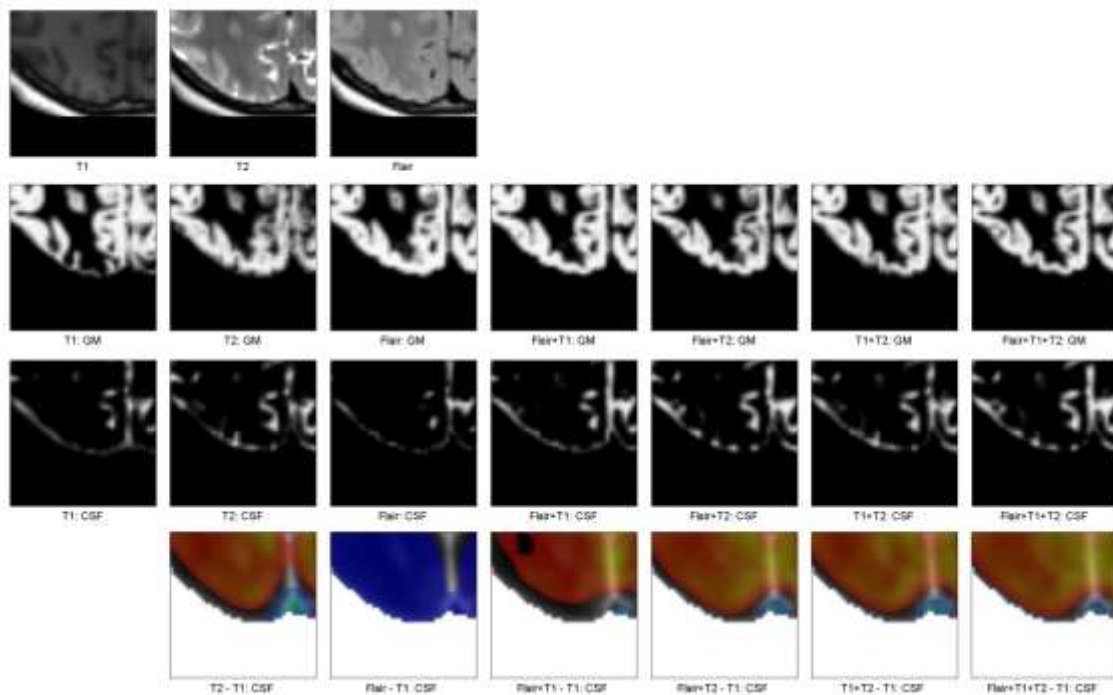


Abbildung 3.4. Segmentierungen am Gyrus occipitalis mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der weißen Substanz und des Liquors.

Lateral des Sinus sphenoidalis am Sinus cavernosus wird an Hand des T2-Bildes deutlich, dass in der T1-Segmentierung größere Regionen nicht zum Liquorraum gehören, obwohl sie als solcher klassifiziert werden. Die T1-Segmentierung weist an der Hirnbasis der grauen Substanz einige Bereiche zu, die außerhalb der Meningen liegen und somit falsch berechnet werden. Der Liquorraum der T1-Segmentierung unterhalb des Temporallappens erscheint zu dick, wenn mit dem T2-Bild verglichen wird. Wird das T2-Bild zur Segmentierung verwendet, werden liquorgefüllte Räume auf Grund des guten Kontrasts besser von der Schädelbasis und vom Sinus cavernosus abgegrenzt. Außerdem erscheint so die Darstellung der basalen Zisternen, was die Anatomie betrifft, am wahrscheinlichsten. In der Flair-Segmentierung wird der Liquor ebenfalls etwas überschätzt, allerdings weniger als in der T1-Segmentierung. Die T1-, T2-, Flair- und Flair+T2-Segmentierungen erkennen weiße Substanz fälschlicherweise außerhalb der Meningen. Ist in den kombinierten Segmentierungen das T2-Bild miteinberechnet, werden ähnliche Ergebnisse wie in der T2-Segmentierung erzielt. Die kombinierten Segmentierungen aus T1+T2 und Flair+T1+T2 bilden in



diesem Bereich die Wirklichkeit am ehesten ab, da sowohl bei der grauen Substanz als auch beim Liquor die Kontur scharf und wenig Fremdgewebe enthalten ist.

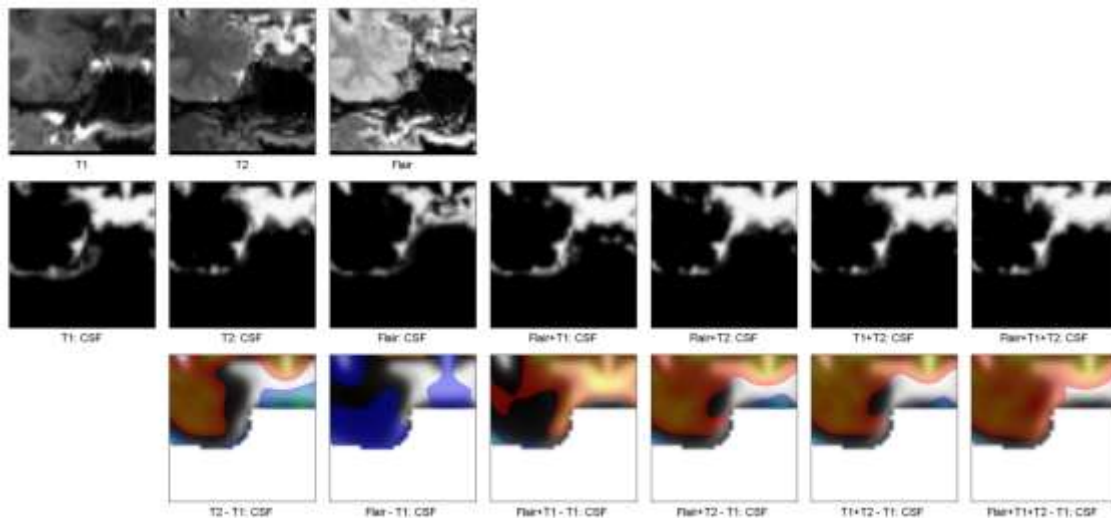


Abbildung 3.5. Segmentierungen am Sinus cavernosus mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen Substanz und des Liquors.

### 3.2.2. Großhirn

Am Kortex berechnet die T1-Segmentierung zu wenig Liquorvolumen, wenn tiefe Gyri betrachtet werden. In der T2-Segmentierung erkannte Liquorräume gehen weiter in die Tiefe der Gyri des Großhirns, was bei Betrachtung des T2-Bildes auch korrekt scheint (siehe Abbildung 3.3). Bei Vergleich mit dem T1- und Flair-Bild wird jedoch deutlich, dass in einigen Regionen der Liquoranteil zum Teil überschätzt wird und eigentlich der grauen Substanz zugerechnet werden müsste. Dadurch kommt eine unregelmäßige und verwaschene Kontur der grauen Substanz zustande, was die Anatomie nicht korrekt wiedergibt. Im Vergleich zur T2- und Flair-Segmentierung bildet die T1-Segmentierung am Kortex die graue und weiße Substanz scharf ab. In der T2-Segmentierung finden sich Regionen mit schlechtem Kontrast zwischen den Gewebearten, die dann zu unscharfer Abgrenzung und fehlerhafter Zuweisung führen. Die weiße Substanz wird erkannt, wo im T1- und Flair-Bild eindeutig graue Substanz ist. Die Begrenzungen der Gyri werden von der Flair- und T2-Segmentierung zum Teil nur schlecht detektiert. Im Subarachnoidalraum und an der GM-Liquor-Grenze

weist die Flair-Segmentierung große Bereiche der weißen Substanz zu, die dort in den nicht segmentierten Bildern nicht zu finden ist.

### *Zentralregion der Großhirnrinde*

In der Zentralregion findet sich eine fälschliche Zuweisung von Volumen zur weißen statt zur grauen Substanz, sobald das Flair-Bild in die Segmentierung einbezogen wird (siehe Abbildung 3.6). Die kombinierten Segmentierungen scheinen die Kortexdicke zu unterschätzen. Am ausgeprägtesten ist dies in der Flair+T2-Segmentierung.

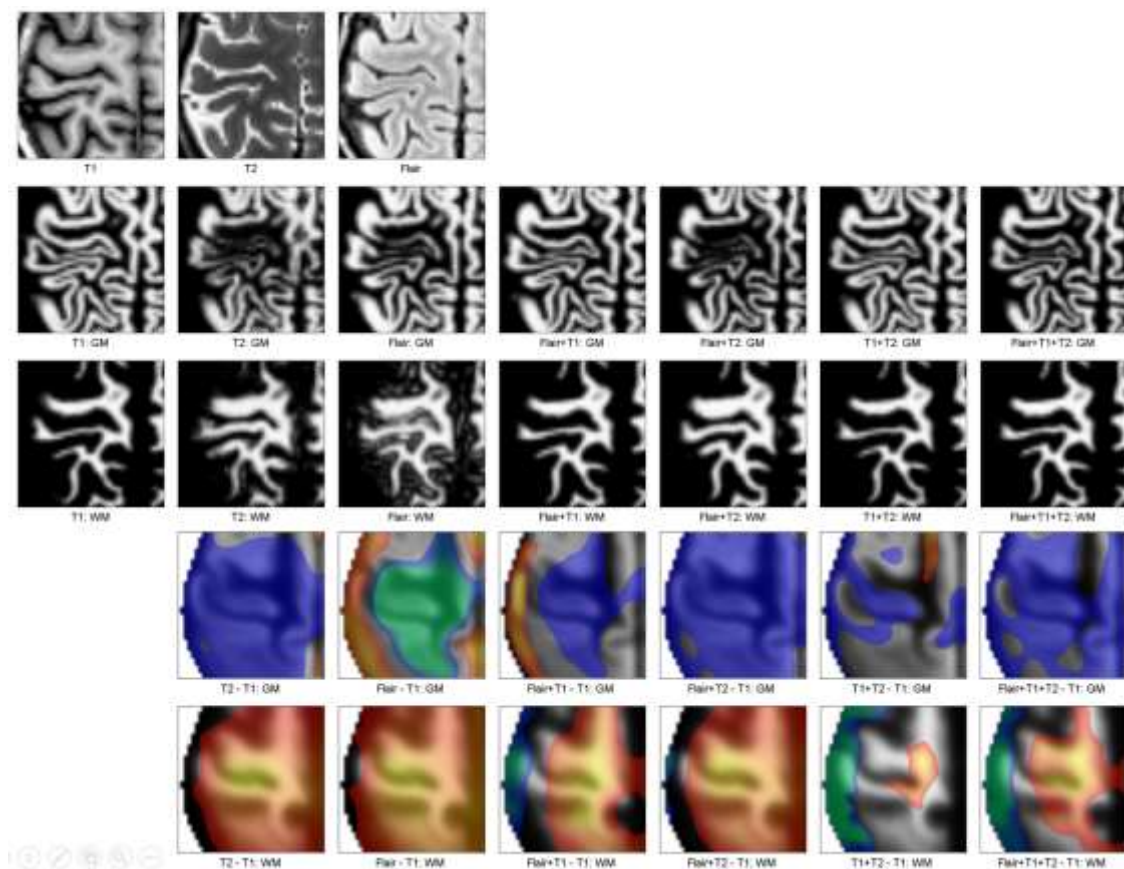


Abbildung 3.6. Segmentierungen der Zentralregion des Kortex mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz und des Liquors.

### *Okzipitalregion der Großhirnrinde*

Am Okzipitallappen kann ähnliches beobachtet werden (siehe Abbildung 3.7). In der T1-Segmentierung wird zu wenig graue Substanz berechnet, der Kortex erscheint zu dünn. Das bestätigt auch der Vergleich mit dem T2- und Flair-Bild.

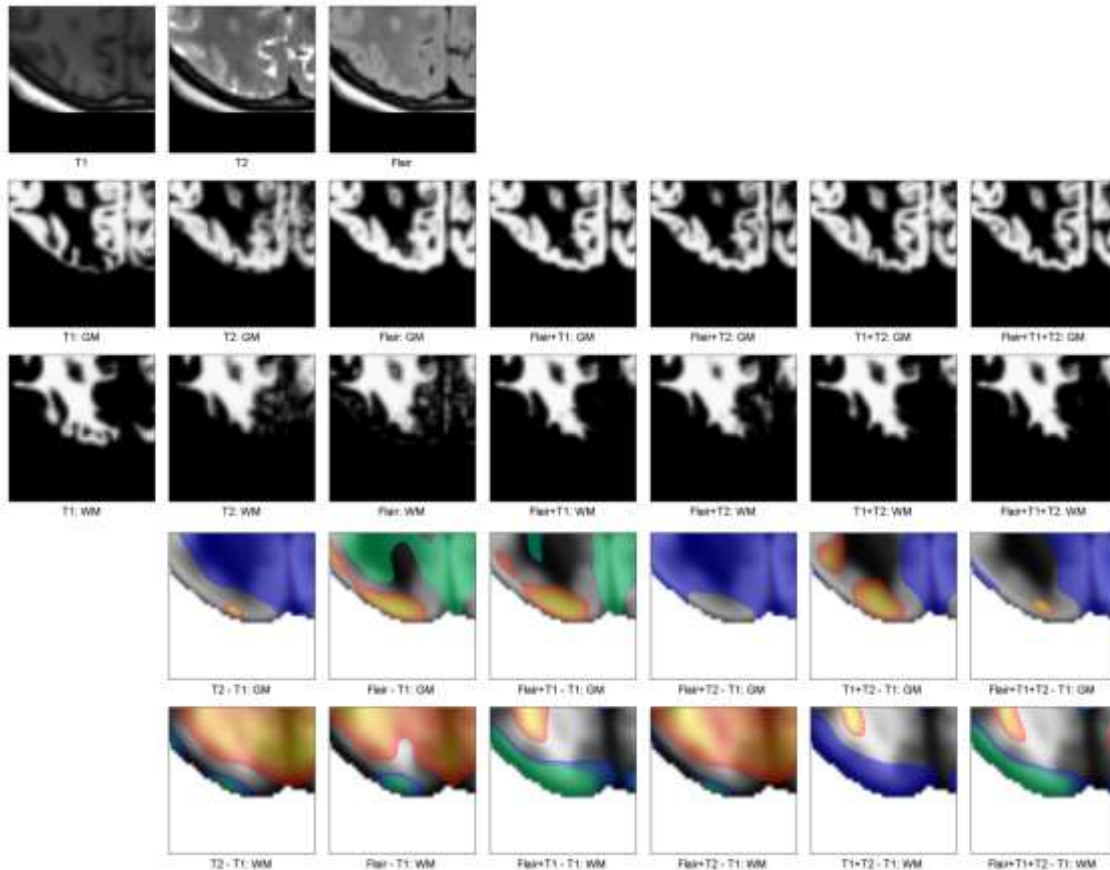


Abbildung 3.7. Segmentierungen des Okzipitallappens mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz.

Die kombinierten Segmentierungen bilden die Kortexdicke anatomisch korrekter ab. Allerdings sind in der Flair+T2-Segmentierung einige Fehlzuzuweisungen im Bereich der Falx zu beobachten.

### *Hippokampus*

Im Bereich des Hippokampus und der umgebenden Kortexregion findet sich eine enge anatomische Beziehung der Seitenventrikel zum Kortex. Schmale Kortexschichten erschweren die Differenzierung. Die Unterschiede der Segmentierungen ergeben sich auch dadurch, dass der Plexus und die Gefäße teilweise der falschen Gewebeklasse zugeordnet werden (siehe Abbildung 3.8).

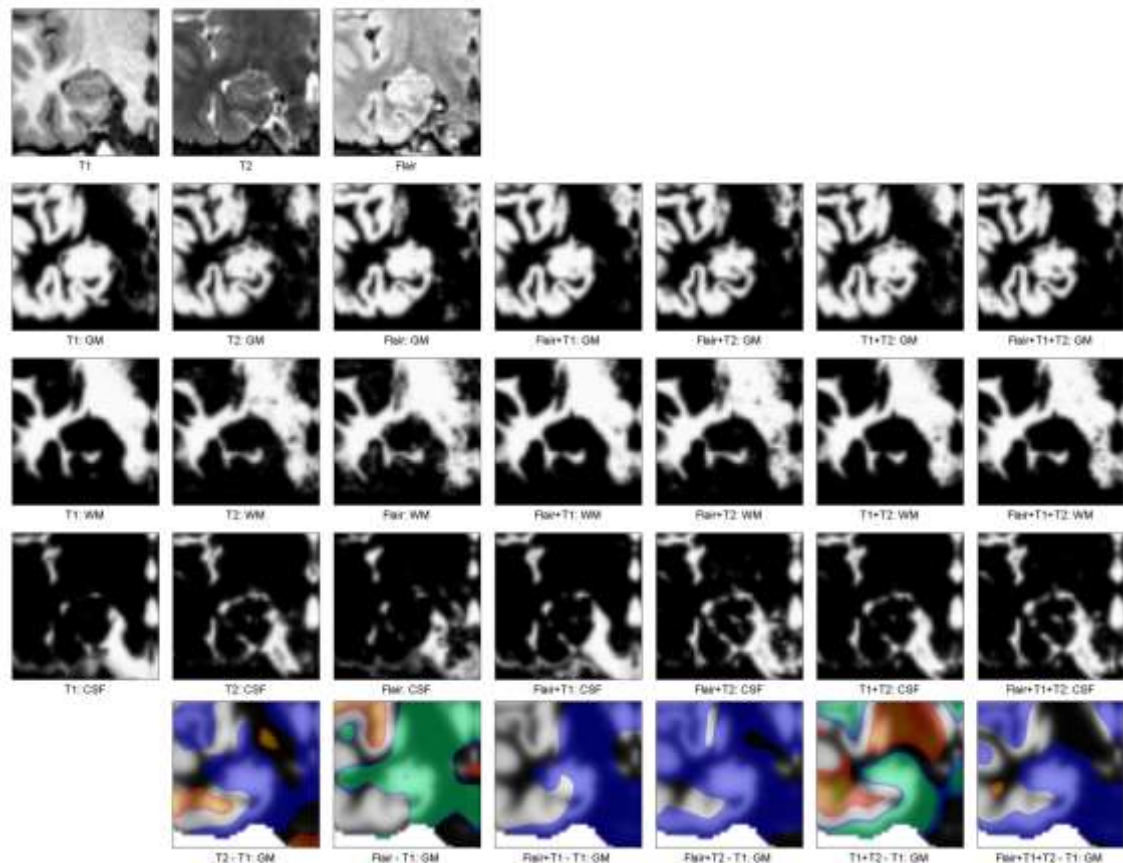


Abbildung 3.8. Segmentierungen am Hippokampus mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz und des Liquors.

Die kombinierten Segmentierungen können die Kortexschicht detaillierter darstellen als die T1-Segmentierung. Im T2-Bild stellt sich die graue Substanz weniger plump dar. Weiterhin kann in der T2-Segmentierung oder in kombinierten Segmentierungen, die das T2-Bild miteinschließen, der Liquor besser abgebildet werden. Im T1-, aber auch im Flair-Bild, wird der Liquor am Hippokampus unterschätzt. An der Hirnbasis wird in diesen Segmentierungen jedoch zu viel Liquor erkannt.

### 3.2.3. Ventrikelsystem

Periventrikulär berechnet die T1-Segmentierung fälschlicherweise zwischen Liquor und weißer Substanz einen sehr schmalen Rand aus grauer Substanz (siehe Abbildung 3.9).

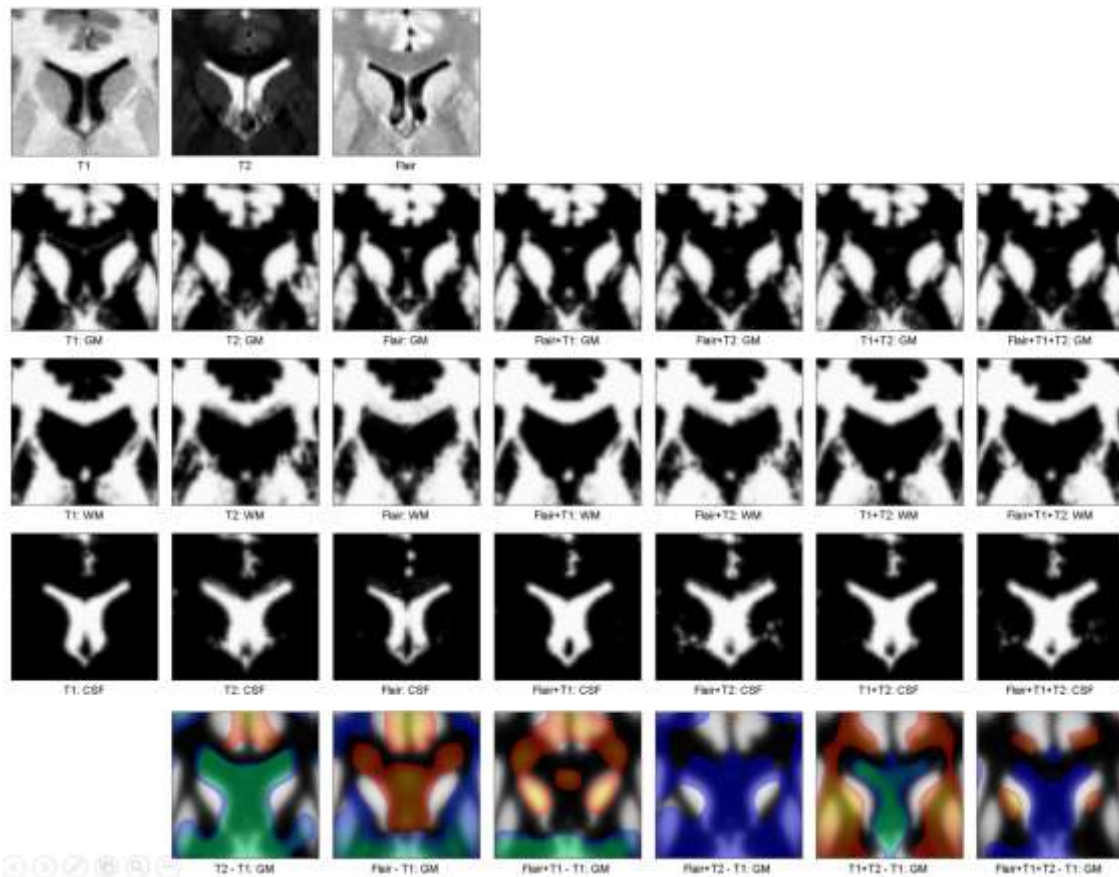


Abbildung 3.9. Segmentierungen der Seitenventrikel mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz und des Liquors.

Ansonsten erfolgt die Trennung in der T1-Segmentierung scharf. Der Plexus choroideus wird nicht komplett ausgeschlossen, sondern dem Liquorvolumen zugewiesen. Sowohl in der T2- als auch der Flair-Segmentierung ist die Differenzierung unscharf, in der T2- mehr als in der Flair-Segmentierung. Das Liquorvolumen wird überschätzt und angrenzende Teile der weißen Substanz als Liquor klassifiziert. Die Flair+T2-Segmentierung enthält diesen Fehler in verstärktem, die Flair+T1+T2-Segmentierung in ähnlichem Ausmaß. Der Plexus choroideus wird in der Flair-Segmentierung nicht dem Liquor, sondern der grauen Substanz zugeordnet, was an der ähnlichen Signalintensität liegen kann. Die kombinierten Segmentierungen aus Flair+T1 und T1+T2 berechnen die Grenze scharf. Der Liquorraum wird an einzelnen Stellen etwas weiter ausgedehnt berechnet. Ob diese Segmentierungen die tatsächliche Grenze besser als die T1-Segmentierung abbilden können, ist auflösungsbedingt schwer zu beurteilen.

In Gebieten, in denen graue Substanz der Basalganglien an die inneren Liquorräume grenzt, wird in allen Segmentierungen außer bei der Flair im Vergleich zur T1-Segmentierung etwas mehr Liquor und dafür weniger graue Substanz berechnet. In Zusammenschau der Bilder aller Gewichtungen lässt sich allerdings schwer beurteilen, welche Segmentierung korrekt ist. Die T2- und Flair-Segmentierung finden innerhalb der Ventrikel graue Substanz, die dort fälschlicherweise erkannt wird.

### 3.2.4. Basalganglien

Die Unterschiede der Segmentierungen im Bereich der Basalganglien zeigen sich vor allem am medialen Rand des Putamens und am lateralen Rand des Thalamus. Im direkten Vergleich lassen sich die Basalganglien am besten im T1-Bild darstellen (siehe Abbildung 3.10).

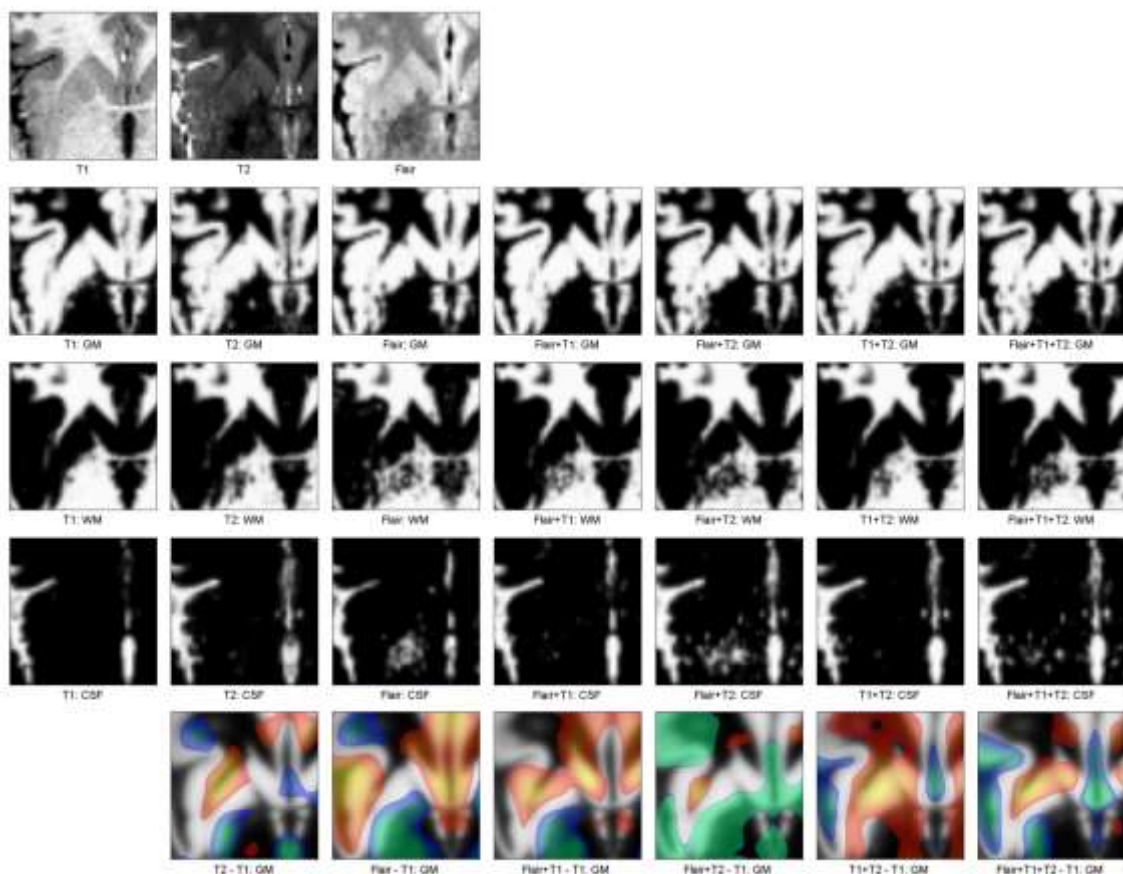


Abbildung 3.10. Segmentierungen der Basalganglien mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz und des Liquors.

Im Flair-Bild ist die Kontur des Putamens ebenfalls zu erkennen, allerdings ist sie von dunklen Artefakten überschattet, was auch die Segmentierung beeinflusst. Mit Ausnahme der T1+T2-Segmentierung berechnen die Segmentierungen im Vergleich zur T1-Segmentierung dort etwas zu wenig graue Substanz, diese Bereiche werden der weißen Substanz zugewiesen. Innerhalb der weißen Substanz zwischen Putamen und dem dritten Ventrikel finden sich in allen Segmentierungen, mit Ausnahme der T1-Segmentierung, Bereiche mit Liquor. Die weiße Substanz scheint wie „löchrig“. Der unscharfe Rand des Putamens und Thalamus und die löchrige weiße Substanz können in allen kombinierten Segmentierungen beobachtet werden. Dieser Fehler ist bei Flair und Flair+T2 am stärksten und in der T1+T2-Segmentierung am schwächsten ausgeprägt. Die Segmentierung nur aus dem T1-Bild liefert für die Basalganglien trotz Fehlberechnungen die vergleichsweise besten Resultate, danach folgt die T1+T2-Segmentierung.

#### 3.2.5. Kleinhirn

Die Folien des Kleinhirns sind in der T1-Segmentierung fast nicht abgebildet und erscheinen verschwommen und nur grob abgrenzbar. Die Liquorräume zwischen den Folien werden nicht erkannt. Sobald das T2-Bild zur Segmentierung hinzugenommen wird, können die Liquorräume zwischen den Folien deutlicher dargestellt werden (siehe Abbildung 3.11). Die Flair+T1-Segmentierung scheint den anderen kombinierten Segmentierungen, die einen T2-Datensatz enthalten, unterlegen zu sein, da die Gyrierung in diesen besser abgegrenzt dargestellt wird.

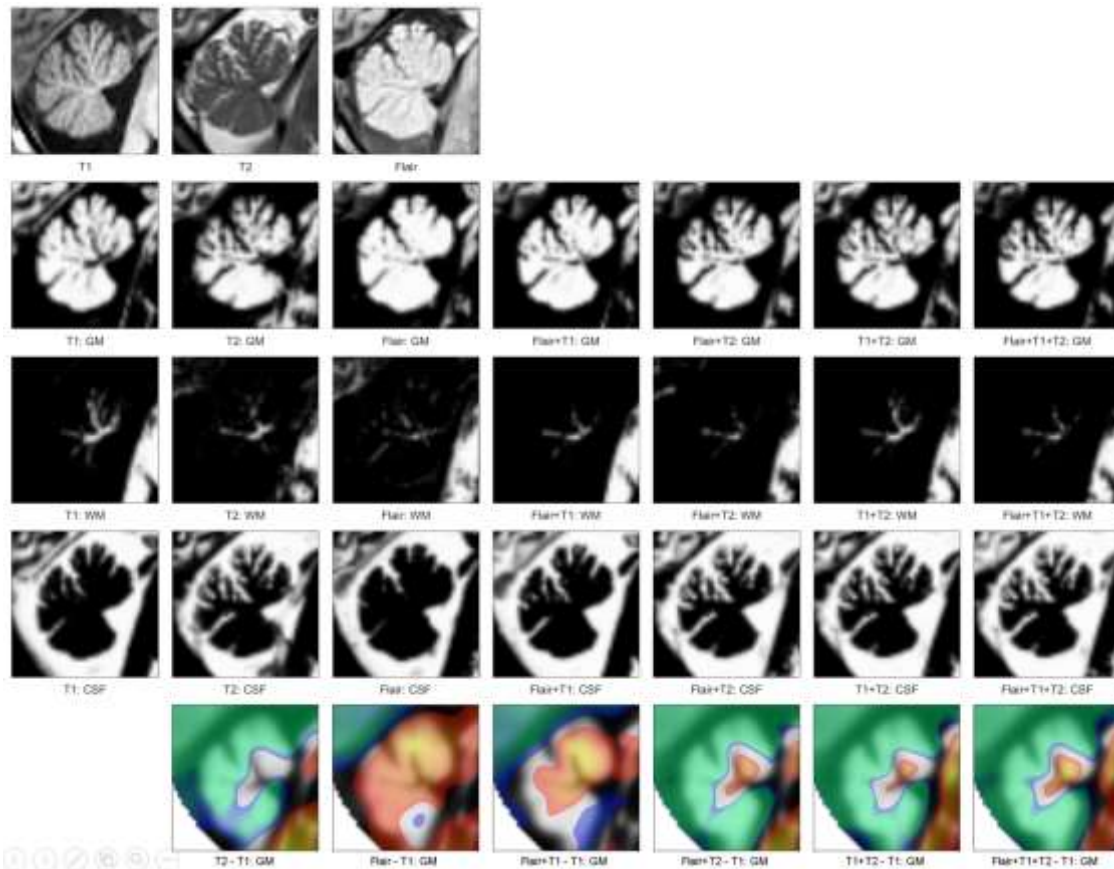


Abbildung 3.11. Segmentierungen des Kleinhirns mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz und des Liquors.

### 3.2.6. Hirnstamm

Am Hirnstamm werden die Unterschiede der Segmentierungen bezogen auf die Grenze zwischen den Hirnhäuten und Liquor besonders im Sagittalbild deutlich (siehe Abbildung 3.12). Von der Hypophyse bis weit nach unten zur Medulla oblongata kann die ventrale Liquorgrenze nicht korrekt bestimmt werden. Die T1-Segmentierung gibt die Grenze scharf wieder, allerdings wird die A. basilaris teilweise der grauen und teilweise der weißen Substanz zugeordnet. In der Flair-Segmentierung entspricht die Unterscheidung im Vergleich zur T2-Segmentierung eher der Wirklichkeit. Die A. basilaris wird größtenteils vom Liquorvolumen ausgenommen. Die Grenze vor allem in Clivushöhe wird aber unscharf abgebildet. Alle kombinierten Segmentierungen, bei denen die T2-Sequenz mit einberechnet wird, enthalten ebenfalls die falsch berechnete ventrale Liquorgrenze. Die Flair- und die Flair+T1-Segmentierungen können die A. basilaris zwar besser als die T1-Segmentierung als extraaxiales Gewebe



klassifizieren, die Grenze ist jedoch unschärfer. Im Vergleich zu T1 sind die Flussartefakte der Flair-Sequenz weniger stark ausgeprägt.

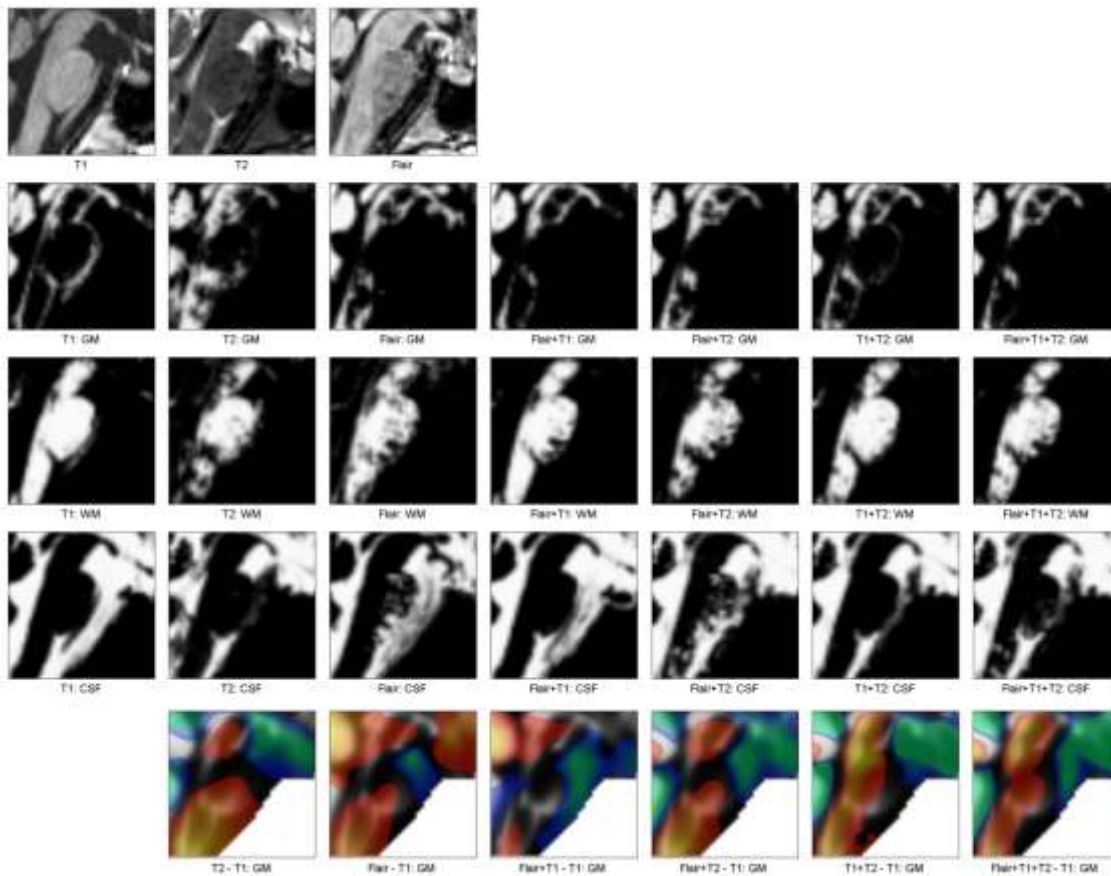


Abbildung 3.12. Segmentierungen der Pons mit ursprünglichen Bildern und Segmentierungen der grauen und weißen Substanz und des Liquors.

In der T1-Segmentierung findet eine scharfe Abgrenzung der drei Gewebearten statt. Die weiße Substanz ist analog zum Atlas größtenteils homogen dargestellt, graue Substanz findet sich an den Randbereichen, ebenfalls wie im Atlas. Bis auf das zentrale Höhlengrau sind die verschiedenen Kerngebiete nicht klar abgrenzbar und der weißen Substanz zugeordnet. Wird die Segmentierung aus dem T2-Bild errechnet, ist im Mesencephalon und der Medulla oblongata mehr graue Substanz zu finden, die dafür bei der weißen Substanz fehlt. Diese erscheint „löchrig“ und hat keine klare Kontur. In der Flair-, Flair+T2- und Flair+T1+T2-Segmentierung werden größere Teile der Pons fälschlicherweise dem Liquor zugewiesen. Die Flair+T1-Segmentierung hat die größte Ähnlichkeit mit der T1-Segmentierung, jedoch werden ebenfalls „Löcher“ in der weißen

Substanz in der Pons berechnet. Diese Voxelpbereiche werden größtenteils nicht dem Liquor zugeordnet, sondern von allen drei Gewebeklassen GM, WM und CSF ausgeschlossen. Bezüglich der Flair+T1-Segmentierung widersprachen sich außerdem die Ergebnisse der VBM und der Bildsubtraktion an der Ventralseite der Pons für die weiße Substanz.

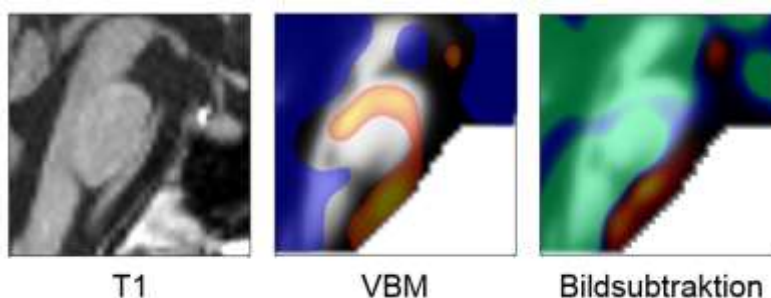


Abbildung 3.13. Vergleich der VBM- und Bildsubtraktion der weißen Substanz an der Pons bei der Flair+T1-Segmentierung.

### 3.3. Volumetrie

An Hand der Volumenwerte alleine kann nicht beurteilt werden, welche Segmentierung der Realität am nächsten kommt. Wie oben beschrieben, berechnen die Segmentierungen abhängig von der Region im Gehirn sehr unterschiedliche Volumina, die in der Summe die bestimmten Gesamtvolumina für die jeweiligen Gewebearten ergeben.

Zuerst wurden unabhängig vom Alter die absoluten Volumina berechnet. Daraus ließen sich anschließend die relativen Volumenanteile bestimmen. Hiermit wurde die Altersabhängigkeit der Volumina untersucht.

Soweit nicht anders angegeben, wurden signifikante Unterschiede der Segmentierungen mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen bestimmt. Wenn Sphärizität nicht angenommen werden konnte, erfolgte ggf. eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser. Paarweise Vergleiche wurden mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur bestimmt.

### 3.3.1. Intrakranielles Volumen

Bis auf zwei der Liquorvolumina wurden bei allen untersuchten absoluten Gewebsvolumen signifikante Unterschiede zur T1-Segmentierung gefunden.

In Bezug auf die graue Substanz wurden in allen Segmentierungen und Kombinationen weniger Volumen berechnet wurde als in der T1-Segmentierung (siehe Tabelle 3.3.1). Auffällig ist, dass größere Differenzen auftreten, sobald das T2-Bild in die Segmentierung mit eingeschlossen wird. So beträgt der Unterschied der Flair+T2- zur T1-Segmentierung -96,3 ml.

Tabelle 3.3.1

*Absolute Volumina der grauen Substanz und Volumendifferenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	702	80,0		
Flair	687	83,4	-15,1	p = .012
T2	628	89,6	-74,6	p < .001
Flair+T1	673	67,9	-29,1	p < .001
Flair+T2	606	78,0	-96,3	p < .001
T1+T2	663	78,1	-39,7	p < .001
Flair+T1+T2	630	70,2	-72,8	p < .001

*Anmerkung.* Alle Volumenangaben in Millilitern.

In Bezug auf die weiße Substanz wurde mehr weiße Substanz besonders in der Flair-Segmentierung bestimmt, geringer ausgeprägt war dieses Volumenplus in der T2- und Flair+T2-Segmentierung.

Tabelle 3.3.2

*Absolute Volumina der weißen Substanz und Volumendifferenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	469	51,1		
Flair	525	69,4	56,5	p < .001
T2	491	71,1	21,9	p < .001
Flair+T1	460	57,5	-8,6	p = .001
Flair+T2	482	60,4	13,5	p < .001
T1+T2	435	54,9	-34,1	p < .001
Flair+T1+T2	441	56,0	-27,4	p < .001

*Anmerkung.* Alle Volumenangaben in Millilitern.

Hingegen zeigte sich beim Liquorvolumen, dass in der Flair-Segmentierung deutlich weniger Liquorvolumen als in der T1-Segmentierung gemessen wurde.

Tabelle 3.3.3

*Absolute Volumina des Liquors und Volumendifferenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	301	88,0		
Flair	204	71,0	-97,7	p < .001
T2	302	75,7	0,3	n.s.
Flair+T1	290	68,1	-11,0	n.s.
Flair+T2	337	65,0	35,8	p < .001
T1+T2	328	81,2	26,3	p < .001
Flair+T1+T2	355	67,3	53,5	p < .001

*Anmerkung.* Alle Volumenangaben in Millilitern.

Beim TIV zeigte sich, dass alle Segmentierungen signifikant weniger Volumen als die T1-Segmentierung.

Tabelle 3.3.4

*TIV und Volumendifferenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	1472	137		
Flair	1416	140	-56,3	p < .001
T2	1420	133	-52,1	p < .001
Flair+T1	1424	136	-48,7	p < .001
Flair+T2	1425	133	-47,0	p < .001
T1+T2	1425	134	-47,6	p < .001
Flair+T1+T2	1426	134	-47,7	p < .001

*Anmerkung.* Alle Volumenangaben in Millilitern.

### 3.3.2. Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile und Altersabhängigkeit

Wurden die Gewebsvolumen in Relation zum TIV gesetzt, können die Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile angegeben werden. Die meisten errechneten relativen Volumina unterscheiden sich signifikant von denen der T1-Segmentierung. Ausnahmen sind alle Gewebearten der Flair+T1-Segmentierung. Der relative Liquoranteil in der T2-Segmentierung unterscheidet

sich mit  $p = 0,006$ . In der Flair-Segmentierung wird im Vergleich zur T1-Segmentierung vor allem der relative Anteil der weißen Substanz größer. Dafür wird der Liquoranteil kleiner berechnet. Mit Ausnahme der T2- und Flair+T1-Segmentierung zeigt sich eine Verschiebung der relativen Volumina von der grauen Substanz hin zum Liquor.

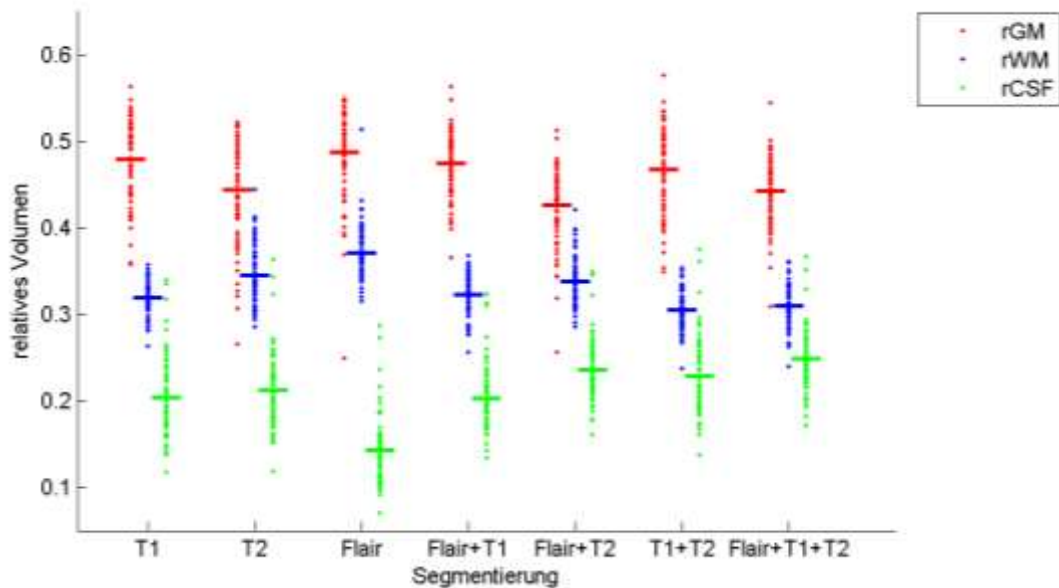


Abbildung 3.14. Übersicht der Verteilung der relativen Volumenwerte. Die horizontalen Linien entsprechen den Mittelwerten.

In Abhängigkeit des Probandenalters konnten bei der grauen Substanz die vergleichsweise höchsten Bestimmtheitsmaße berechnet werden, insbesondere in der T1-Segmentierung, danach in der Flair- und T1+T2-Segmentierung. Bei der T2-Segmentierung konnte die stärkste Volumenminderung mit dem Alter festgestellt werden.

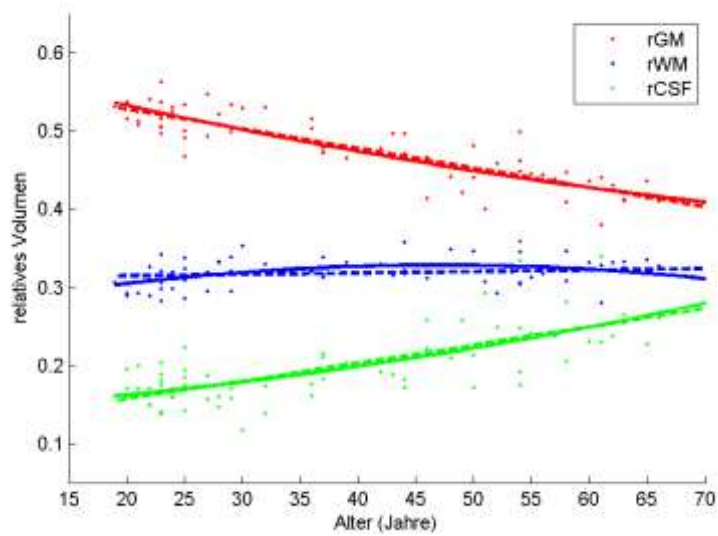


Abbildung 3.15. Altersabhängigkeit der relativen Volumenwerte für die T1-Segmentierung. Die gestrichelt dargestellte Linie entspricht der linearen Regression, die durchgezogene Linie der quadratischen Regression.

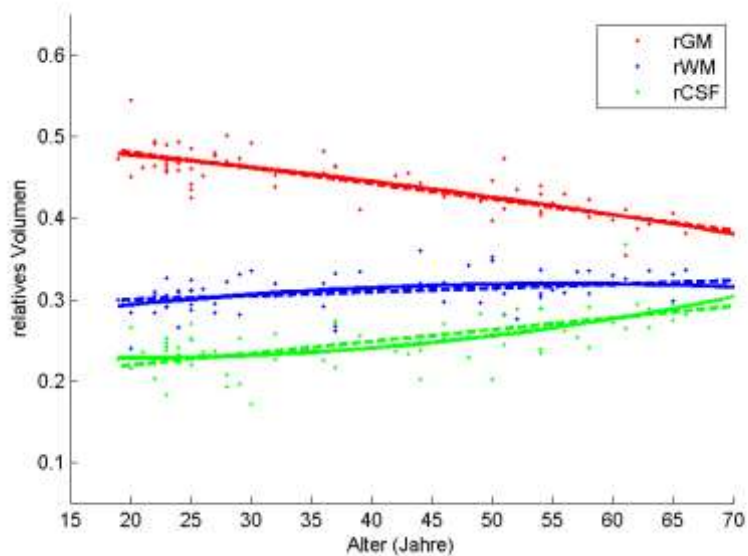


Abbildung 3.16. Altersabhängigkeit der relativen Volumenwerte für die Flair+T1+T2-Segmentierung. Die gestrichelt dargestellte Linie entspricht der linearen Regression, die durchgezogene Linie der quadratischen Regression.

Bei der relativen weißen Substanz fand sich ein Anstieg mit dem Alter. Die Bestimmtheitsmaße waren jedoch deutlich niedriger im Vergleich zur relativen grauen Substanz. Das höchste Bestimmtheitsmaß unter diesen fand sich in der

T2-Segmentierung. Beim relativen Liquor ergab sich ebenfalls ein Anstieg mit zunehmendem Alter. Die Parameter der Regressionen mit Bestimmtheitsmaßen finden sich im Anhang.

Die altersabhängigen Verläufe lassen sich auch im Vergleich abbilden. Im früheren Erwachsenenalter ist die relative graue Substanz im Vergleich bei der T1-Segmentierung am höchsten. Dieser Unterschied ist insbesondere zur Flair+T1+T2-Segmentierung deutlich. Im fortgeschrittenen Erwachsenenalter ist die Differenz zur Flair+T1+T2-Segmentierung deutlich geringer und zur Flair+T1-Segmentierung sogar umgekehrt.

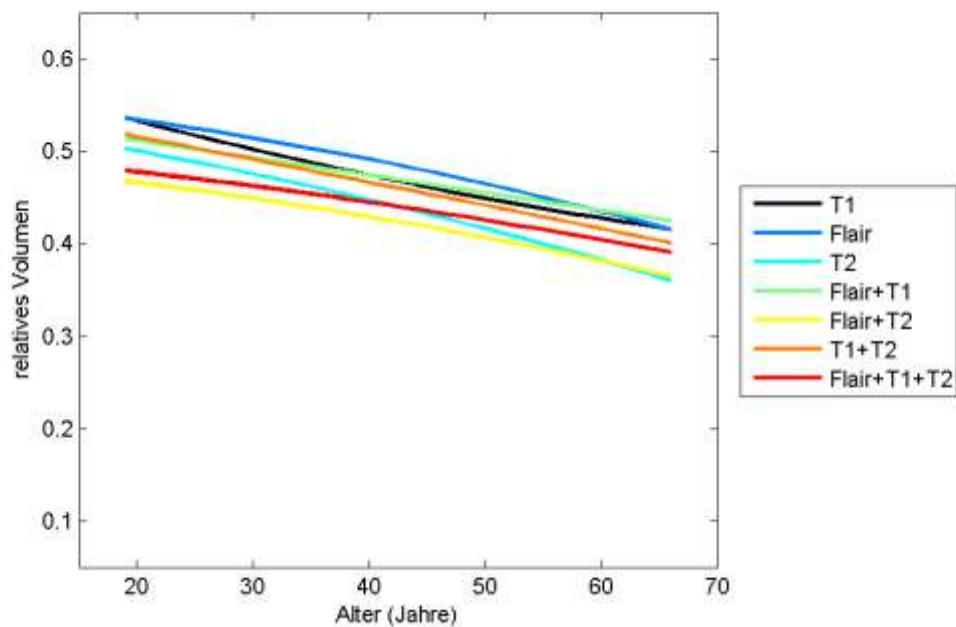


Abbildung 3.17. Vergleich der Regressionen zweiten Grades der relativen grauen Substanz.

Auffällig bei der relativen weißen Substanz ist, dass die Flair-, T2- und Flair+T2-Segmentierungen vor allem im Alter deutlich mehr Volumen als die T1-Segmentierung anzeigen.

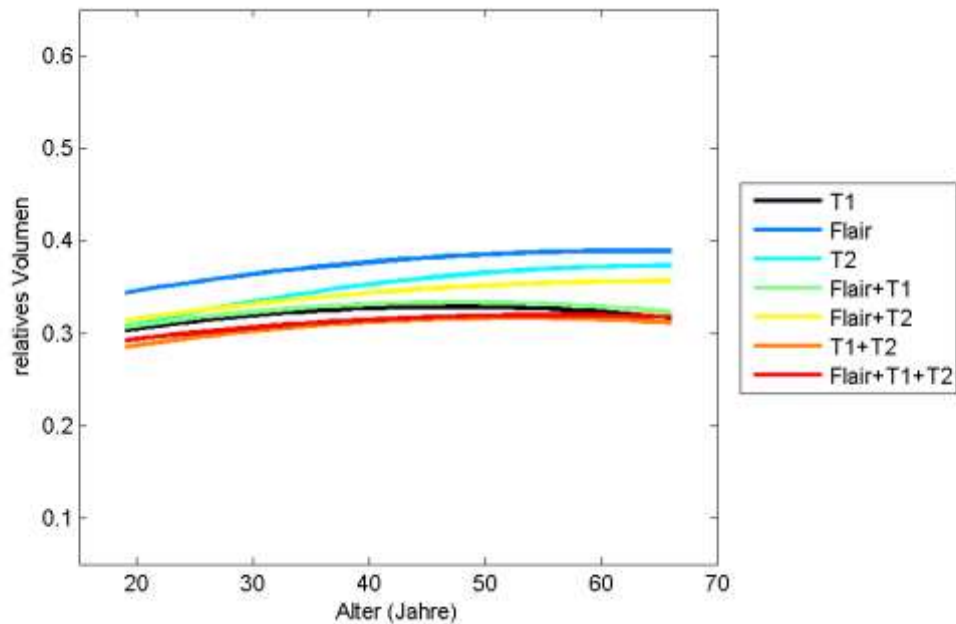


Abbildung 3.18. Vergleich der Regressionen zweiten Grades der relativen weißen Substanz.

Beim relativen Liquorvolumen bestehen im jungen Erwachsenenalter deutliche Unterschiede zwischen den Segmentierungen, wobei alle bis auf die Flair-Segmentierung mehr Volumen berechnen als die T1-Segmentierung. Die Differenzen zur T1-Segmentierung nehmen mit zunehmendem Alter ab. Umgekehrt zur grauen Substanz erkennt die Flair+T1-Segmentierung im jungen Erwachsenenalter mehr Liquorvolumen als die T1-Segmentierung, was sich



dann jedoch wieder umkehrt. Die Flair-Segmentierung zeigt im Vergleich zu den anderen deutlich weniger relatives Liquorvolumen über die ganze Altersspanne.

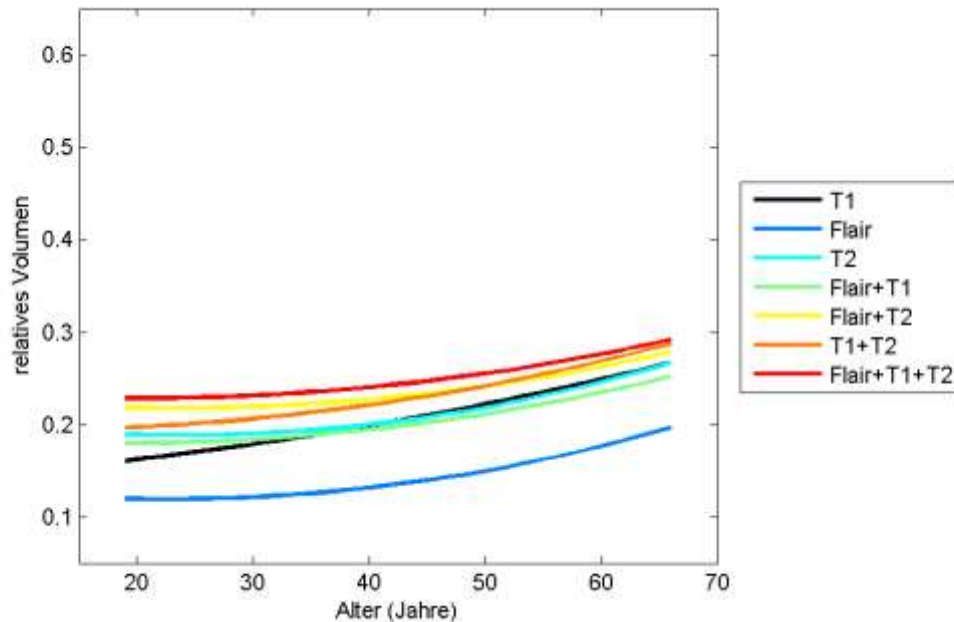


Abbildung 3.19. Vergleich der Regressionen zweiten Grades des relativen Liquors.

### 3.4. Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass die Richtigkeit der Segmentierungen je nach anatomischer Region unterschiedlich stark ausfallen.

Die multispektrale Flair+T1+T2- und die Flair+T1-Segmentierung bilden die Großhirnrinde am besten ab. Am zentralen Kortex kann für eine bessere Darstellung das Flair-Bild zur Segmentierung herangezogen werden. Wird auf eine bessere Abgrenzung des Liquors Wert gelegt, sollte das T2-Bild in die Segmentierung miteinfließen. In der okzipitalen Region sind eine T1+T2-Segmentierung oder Flair+T1-Segmentierung ebenfalls besser in der Abbildung der Gyri als eine alleinige T1-Segmentierung.

Die Segmentierung der Hemisphären profitiert ebenso, jedoch weniger stark von der Hinzunahme zusätzlicher Sequenzen. Periventrikulär verbessert die zusätzliche Miteinberechnung des Flair- oder T2-Bildes die Unterscheidung zwischen weißer Substanz und Liquor.

Liegt der Fokus auf den mesotemporalen Strukturen des Hippokampus, konnte gezeigt werden, dass eine Hinzunahme des T2-Bildes zur Segmentierung bessere Ergebnisse liefert, da hier der gute Kontrast des Liquorsignals im Temporalhorn des Seitenventrikels genutzt werden kann. Im Vergleich zur T1-Segmentierung zeigt die Flair+T1-Segmentierung im Bereich des Hippokampus daher nur geringe und kaum relevante Verbesserungen.

Die Segmentierung der Basalganglien unterliegt deutlichen Einschränkungen einerseits durch den Kontrastverlust im T1-Bild und andererseits durch Artefakte im Flair- und T2-Bild. Trotz eines verminderten Kontrastes bildet die T1-Segmentierung die Anatomie vergleichsweise am besten ab, da die anderen Segmentierungen große Fehlzugeweisungen berechnen. In dieser Region lässt sich durch die zusätzliche Verwendung von T2- und Flair-Daten keine bessere Differenzierung erreichen.

Am Kleinhirn kann zur Abgrenzung zwischen Liquor und grauer Substanz gesagt werden, dass bei Hinzunahme des T2-Bildes mehr Liquorvolumen als in der T1-Segmentierung berechnet wird und die Dura besser von der grauen Substanz differenziert werden kann. Die kortikalen Strukturen des Kleinhirns lassen sich mit Hilfe einer kombinierten Segmentierung deutlich feiner abbilden.

Am Hirnstamm lässt sich feststellen, dass eine Segmentierungen aus den verwendeten Sequenzen T1, Flair und T2 nicht geeignet ist, um einzelne Kerngebiete innerhalb des Hirnstamms zu identifizieren. Soll die A. basilaris möglichst korrekt aus dem Volumen der grauen Substanz ausgeschlossen werden, liefert die T1+T2-Segmentierung das beste Ergebnis mit vergleichsweise wenigen Fehlzugeweisungen. Um eine möglichst gute Darstellung des Liquors zu erhalten, sollte auf die Flair+T1-Segmentierung zurückgegriffen werden. In der T1-Segmentierung wird die A. basilaris regelhaft der grauen Substanz zugeordnet. Sobald in den kombinierten Segmentierungen das Flair-Bild eingeschlossen wird, treten allerdings auffällige Artefakte auf, die die Volumina verfälschen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Unterschiede der Morphologie, die sich aus den verschiedenen Segmentierungen ergeben, zu signifikant unterschiedlichen Gewebevolumenta führen.

Die globalen Volumenunterschiede ergeben sich also nicht auf Grund einer generellen Über- oder Unterbestimmung des jeweiligen Gewebevolumentums, sondern sind der Gesamtbetrag regional unterschiedlicher Volumensegmentierungen. Altersabhängige Volumenverläufe konnten mit allen Segmentierungen nachgewiesen werden. Inwiefern sich diese mit den aus der Literatur bekannten Verläufen decken und was mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Segmentierungsergebnisse sind, soll in der folgenden Diskussion genauer beleuchtet werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Probandenkollektiv**

Ein besonderes Qualitätsmerkmal des erhobenen Vergleichskollektives liegt in dem kontrollierten Einschluss explizit gesunder Probanden. Zu Beginn konnten bei allen Probanden bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Ebenso nahm keiner der Probanden ZNS-gängige Medikamente, wie z.B. Antidepressiva oder Sedativa. Mittels DemTect-Test konnten allen untersuchten Probanden eine altersgemäße kognitive Leistung bescheinigt werden. Bei der durchgeführten neurologischen Untersuchung zeigten sich bei keinem der Probanden auffällige neurologische Defizite. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Mitarbeiter des Klinikums, Angehörige und Bekannte, wodurch eine Vergleichbarkeit mit der Normalbevölkerung eingeschränkt sein kann (siehe auch 4.4 Limitationen). Das Probandenkollektiv soll als gesundes Referenzkollektiv für weitere Studien verwendet werden können. Außerdem soll das Referenzkollektiv in eine Datenbanksystem zur automatisierten Bildverarbeitung und -auswertung eingespeist werden. Geplant ist eine telefonische Gesundheitsüberprüfung aller Probanden nach zwei und fünf Jahren. Falls bei Probanden hierbei eine zwischenzeitlich neu aufgetretene neurologische oder psychiatrische Erkrankung festgestellt wird, werden diese nachträglich aus dem Referenzkollektiv entfernt, da eine mögliche Vorstufe der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann.

### **4.2. Morphologie**

Analog zum Ergebnissteil werden im Folgenden die möglichen Ursachen für die Fehlzugeisungen der Segmentierungen an Hand der anatomischen Regionen diskutiert. Dies beruht ebenfalls darauf, dass je nach Region sowohl die aneinander grenzenden Gewebe und somit Signalkontraste im Bild als auch lokal-anatomische Besonderheiten die Segmentierungen beeinflussen.

#### **4.2.1. Extraaxiales Gewebe**

Die Differenzierung zwischen Liquor und extraaxialem Gewebe ist aufgrund mehrerer Faktoren erschwert. So entsteht bei der Flair- und Flair+T1-Segmentierung auf Grund ähnlicher Signalintensität von Liquor und

Knochengewebe der Kalotte vor allem im T1- als auch im Flair-Bild. Im T1-Bild ist die Signalintensität der Meningen sehr ähnlich wie die der grauen Substanz. Die hier ebenfalls niedrige Signalintensitäten des Liquors, des Knochens und der Sinus können nur schlecht voneinander differenziert werden kann. Es ist anzunehmen, dass mit Hilfe des sehr hohen T2-Signals des Liquors die äußere Grenze genauer bestimmt werden kann. Auch von Mandell und Kollegen wird zur besseren Abgrenzung des Liquorraums eine Zuhilfenahme eines T2-gewichteten Bildes auf Grund des Kontrasts empfohlen (Mandell, Langelaan et al., 2015).

Wegen der geringeren klinischen Relevanz spielt die Differenzierung zwischen extraduralem Gewebe und Liquor in Studien eine untergeordnete Rolle. Extradurales Gewebe wird bei vielen Methoden zur automatischen Segmentierung nicht extra zugewiesen (Huang & Parra, 2015). Es konnte gezeigt werden, dass die falsche Zuweisung von Voxeln, die eigentlich zur Dura gehören oder extradural liegen, zu einer Überschätzung des Liquorraumes führen kann (Callaert, Ribbens et al., 2014). Wird jedoch falsch berechnetes Liquorvolumen bei Vergleichen herangezogen, können Ergebnisse verzerrt werden. So hat das an einigen Stellen zu groß angenommene Liquorvolumen der T1-Segmentierung Auswirkungen auf die Volumetrie (siehe unten).

#### 4.2.2. Großhirn

Am Kortex hat die beschriebene Verzerrung der Volumina zu Gunsten des Liquors sehr wahrscheinlich mit der verwendeten T1-MP-RAGE-Sequenz (Streitburger, Pampel et al., 2014) zu tun. Von den Autoren wird attestiert, dass dies systematische Fehler in VBM-Studien zur Folge haben kann. Wird dagegen eine MP2RAGE-Sequenz zur Segmentierung verwendet, sind die Fehlzuweisungen geringer.

Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Segmentierungsergebnisse insbesondere an der Zentralregion der Großhirnrinde ist wahrscheinlich die unterschiedliche Zusammensetzung des Kortex. Der Gyrus praecentralis und postcentralis sind Teil des primären motorischen und sensorischen Kortex, welche einen besonders hohen Myelingeht hat (Glasser & Van Essen, 2011). Diese im Vergleich erhöhte Konzentration des Myelins führt laut Glasser et al. zu

einem veränderten Signal- und damit Kontrastverhalten. Die tieferen Schichten der grauen Substanz sind nur noch schwer von der weißen Substanz abgrenzbar. Die Kortexdicke kann so fälschlicherweise zu dünn berechnet werden.

Am Okzipitallappen wird zusätzlich zum oben genannten Einfluss der Myelinkonzentration am primär visuellen Kortex (Glasser & Van Essen, 2011) der lokal verminderte GM-WM-Kontrast des T1-Bildes in diesem Bereich für die Unterschätzung der grauen Substanz verantwortlich sein. Eine denkbare Ursache ist ein nicht ausreichend korrigiertes Bias-Field.

In einer Studie, die einen Teil des bei dieser Arbeit untersuchten Probandenkollektivs auswertete, konnten die oben beschriebenen Unterschiede bei den Volumenzuweisungen ebenfalls nachgewiesen werden (Lindig, Kotikalapudi et al., 2018).

#### 4.2.3. Ventrikelsystem

Im Rahmen des Partialvolumeneffektes enthalten Voxel im Grenzbereich eine Mischung aus Signalintensitäten von weißer Substanz und Liquor, welche dann der Intensität der grauen Substanz entspricht. Außerdem kann periventrikulär ein heller Saum durch WMH und beginnende Mikroangiopathie entstehen, der die Segmentierung beeinflusst (Murray, Staff et al., 2005).

#### 4.2.4. Basalganglien

Die Basalganglien enthalten einen relativ hohen Eisenanteil, was zu einem Kontrastverlust im T1-Bild führt (Lorio, Lutti et al., 2014). Außerdem akkumuliert mit zunehmendem Alter mehr Eisen in den Kerngebieten. Lorio und Kollegen konnten nachweisen, dass die Berechnung aus Magnetisierungstransfer-(MT)-Sequenzen zu einer deutlichen Zunahme des Volumens der grauen Substanz und somit zu einer verbesserten Segmentierung führt.

Eisenhaltige Gewebe erscheinen ebenso im T2- und somit auch im Flair-Bild hypointens bei Verwendung von geläufigen Parametereinstellungen (Kruer, Boddaert et al., 2012), was zu starker Signalabschwächung und zu den beschriebenen „Löchern“ führt. In welchem Maß das Signal in diesen Sequenzen

hypointens erscheint, hängt auch von der verwendeten Feldstärke und dem Patientenalter ab.

Die Volumenberechnung der Basalganglien ist somit stark von der jeweiligen Untersuchungstechnik abhängig (Lorio, Lutti et al., 2014) und in T1- und insbesondere in T2- und Flair-Sequenzen eingeschränkt beurteilbar. Je nach Segmentierungsmethode und verwendetem Programm können sich große Streubreiten der Volumina ergeben (Callaert, Ribbens et al., 2014). Außerdem wurden die Atlanten zur Segmentierung nicht mit Hilfe von Sequenzen erstellt, die auf die Darstellung der Basalganglien optimiert sind (Ashburner, 2013, Lorio, Fresard et al., 2016). Andere Methoden zur Segmentierung, wie beispielsweise die FIRST-Toolbox (Amann, Andelova et al., 2015) unterliegen derselben Limitation wie SPM. Für eine validere Volumenberechnung der subkortikalen Kerne sollte somit auf spezialisierte Segmentierungsmethoden zurückgegriffen werden, wie beispielsweise die Segmentierung mit Hilfe eines Atlanten, der auf MT-Sequenzen basiert (Helms, Draganski et al., 2009).

#### 4.2.5. Kleinhirn

Die Schwierigkeit der Segmentierung am Kleinhirn besteht unter anderem darin, dass die umgebenden Strukturen wie venöse Sinus und Falx ähnliche Signalintensitäten haben und die Abstände zwischen den Strukturen sehr schmal sind (Lee, Yoon et al., 2015). Das von Streitburger und Kollegen beschriebene Problem der Differenzierung zwischen grauer Substanz und Liquor bei jüngeren Probanden auf Grund der engen Sulci gilt im besonderen Maße auch für die noch engere Struktur der Kleinhirnofolien (Streitburger, Pampel et al., 2014).

Bei der Segmentierung am Kleinhirn können Atlas-basierte Segmentierungen auf die individuelle Folienstrukturierung weniger Rücksicht nehmen, da die Vorlage relativ unscharf ist (Lee, Yoon et al., 2015). Automatische Segmentierungen haben auf Grund der lokal relativ geringen Auflösung und des erschwerten Kontrasts bei T1-Bildern eine erhöhte Fehlerquote, was die Aussagekraft einschränkt (Park, Pipitone et al., 2014). Die Größe der Kleinhirnofolien liegt im Bereich von ca. 0,6 mm. Die standardmäßig für Segmentierungen verwendeten T1-Bilder mit einer Voxelgröße von 1 mm<sup>3</sup> eignen sich nur bedingt für die

Kleinhirnsegmentierung. Nach Lee und Kollegen ist eine Kombination aus unterschiedlichen Methoden der automatischen Segmentierung empfehlenswert, um die Volumina des Kleinhirns am besten zu bestimmen (Lee, Yoon et al., 2015).

#### 4.2.6. Hirnstamm

Am Hirnstamm stellen sich auf Grund von Flussartefakten in der T2-Gewichtung große Bereiche des Liquors sehr dunkel dar und verfälschen dadurch auch die Segmentierung des Liquors (Stahlberg, Ericsson et al., 1992).

Die Segmentierung der grauen und weißen Substanz am Hirnstamm kann nur sehr eingeschränkt beurteilt werden, da der von SPM verwendete Atlas nicht für diese Region optimiert ist. Der Atlas wurde aus T1- und T2-Bildern erstellt (Ashburner, 2013), die sich zur Differenzierung der einzelnen Strukturen innerhalb des Hirnstamms nicht so gut eignen wie beispielsweise Aufnahmen mit Magnetisierungstransfer und Protonengewichtung (Lambert, Lutti et al., 2013). Zusätzlich ist der Detailgrad auch auflösungsbedingt eingeschränkt. In der Bildsubtraktion können kleinste Volumenunterschiede durch die Bildglättung und Mittelwertberechnung unterschätzt werden, die durch die VBM-Analyse als signifikant erkannt werden. Für eine valide Beurteilung der Segmentierung des Hirnstamms sollte auf einen dafür optimierten Atlas zurückgegriffen werden, der die Angaben über die Kerngebiete enthält. Nur dann können Aussagen getroffen werden, ob die Bildkontraste in den unterschiedlichen Segmentierungen korrekt ausgewertet werden können. Soll nur der ganze Hirnstamm an sich ohne genauere Differenzierung der enthaltenen Nuclei bestimmt werden, werden die besten Ergebnisse mit der T1-Segmentierung erzielt. Alternativ können darauf spezialisierte Methoden angewandt werden (Lambert, Lutti et al., 2013, Iglesias, Van Leemput et al., 2015, Xiao, Fonov et al., 2015).

### **4.3. Volumetrie**

#### 4.3.1. Intrakranielles Volumen

Werden die Ergebnisse der Morphologie mit den errechneten Volumina verglichen, kann diskutiert werden, welche Regionen für die Unterschiede verantwortlich sind.



Die größte Differenz zur T1-Segmentierung in Bezug auf das Volumen der grauen Substanz wurde zur Flair+T2-Segmentierung festgestellt. Dies beruht sehr wahrscheinlich auf den dem Tentorium angrenzenden Großhirn- und Kleinhirnkortexregionen und an der dorsalen Falx. Weiterhin wird am Stammganglienblock und am Zentralkortex signifikant weniger Volumen der grauen Substanz zugeordnet. In weniger ausgeprägter Form finden sich diese regionalen Unterschiede auch in den anderen Segmentierungen, besonders aber auch in der Flair+T1+T2- und T2-Segmentierung. Tendenziell mehr graue Substanz wird in den Segmentierungen im oberen Hirnstammbereich bestimmt. In der Flair- und Flair+T1-Segmentierung wird an den äußeren Kortexschichten mehr graue Substanz gefunden. In der Summe wird jedoch bis auf die Flair-Segmentierung in allen anderen Segmentierungen weniger graue Substanz gemessen als in der T1-Segmentierung. Die oben beschriebene Falschzuweisung von Meningen und Gefäßen zur grauen Substanz kann diese Volumenunterschiede zur T1-Segmentierung erklären, was mit den Ergebnissen einer genaueren Analyse der MP-RAGE-Sequenz übereinstimmt (van der Kouwe, Benner et al., 2008). Diese Hypothese wird auch in der Studie angenommen, die einen Teil des bei dieser Arbeit verwendeten Probandenkollektivs untersuchte (Lindig, Kotikalapudi et al., 2018).

Für die weiße Substanz errechneten die Flair-, T2- und Flair+T2-Segmentierungen mehr Volumen als die T1-Segmentierung. Dies ist auf große Bereiche des subkortikalen Marklagers zurückzuführen, in denen die Segmentierungen großflächig signifikant mehr Volumen gefunden haben. Weniger ausgeprägt ist das in den T1+T2-, Flair+T1+T2- und Flair+T1-Segmentierungen zu finden. In diesen wurde insgesamt allerdings weniger absolutes Volumen der weißen Substanz berechnet. Der Grund dafür liegt in den kortexnahen Schichten und Teilen des Hirnstamms, in denen über große Bereiche weniger Volumen als in der T1-Segmentierung zu finden ist. Diese Regionen führen zu insgesamt weniger weißen Substanz.

In allen multispektralen Segmentierungen wird mehr Liquor im Bereich der inneren Liquorräume und tieferen Kortexschichten respektive tieferen Sulci

berechnet als in der T1-Segmentierung. Nur vergleichsweise schmale Bereiche nach außen zur Dura hin und am Hirnstamm werden mit weniger Liquorvolumen bestimmt. Die größte Differenz zur T1-Segmentierung findet sich in der Flair+T1+T2-Segmentierung. In der Flair-Segmentierung wird jedoch weniger Liquorvolumen als in der T1-Segmentierung errechnet. Sowohl an den oberflächlichen als auch den tiefen Schichten des Kortex und auch an den inneren Liquorräumen wird weniger Volumen detektiert. Nur am Tentorium findet die Flair-Segmentierung mehr Liquor, was trotzdem zu einer negativen Differenz führt. In der T2-Segmentierung werden insbesondere an der Hirnbasis und ventral des Hirnstamms Bereiche mit vergleichsweise mehr Liquorvolumen als in T1 gefunden. Dies führt zu einer insgesamt nicht signifikanten Differenz zum globalen Liquorvolumen der T1-Segmentierung.

Die Differenzen der totalen intrakraniellen Volumina entstehen durch die Summation der verschiedenen Gewebsvolumina. Trotzdem soll das TIV nochmals betrachtet werden, da es in vielen VBM-Studien als Kovariable genutzt wird (Callaert, Ribbens et al., 2014). Falls eine andere als die T1-Segmentierung verwendet wird, ist es hilfreich zu wissen, ob und welche Unterschiede des TIV vorhanden sind, falls dieses als Kovariable genutzt wird. Außerdem wird es für die Berechnung der Relationen benötigt. Auffällig ist, dass alle untersuchten Segmentierungen signifikant weniger TIV errechneten als die T1-Segmentierung. Dies lässt darauf schließen, dass durch die verschiedenen Segmentierungen nicht nur eine Volumenverschiebung innerhalb der drei Gewebearten graue und weiße Substanz und Liquor stattfindet, sondern auch insgesamt differente Volumina berechnet werden. Eine Ursache dafür kann die signifikant differente Unterscheidung zwischen Liquor und extraduralem Gewebe sein. Die Interpretation des TIV richtet sich somit nach ihrer Definition: Werden die Volumina der Gefäße und Meningen in das TIV miteingeschlossen, ist das TIV der T1-Segmentierung möglicherweise korrekter, da diese Strukturen meist als graue Substanz oder Liquor klassifiziert werden. Soll das TIV kein Volumen der Meningen oder Gefäße enthalten, sollte das TIV einer kombinierten Segmentierung wie Flair+T1 oder Flair+T1+T2 herangezogen werden. In diesen

Segmentierungen wird das extraaxiale Gewebe genauer von der grauen und weißen Substanz und vom Liquor ausgeschlossen.

#### 4.3.2. Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile und Altersabhängigkeit

Mit den relativen Volumenwerten, die nach dem TIV korrigiert wurden, können Vergleiche zwischen den Probanden aussagekräftiger bewertet werden und Änderungsraten bisheriger Untersuchungen werden meist prozentual zum TIV angegeben (Good, Johnsrude et al., 2001, Ge, Grossman et al., 2002, Hedman, van Haren et al., 2012, Lockhart & DeCarli, 2014).

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich mit den untersuchten Segmentierungen die Altersabhängigkeit der Hirnvolumina ebenso zeigen lässt, wie es mit der T1-Segmentierung möglich ist. Durch die Berechnung der relativen Volumenanteile und Korrektur mit Hilfe des TIV können engere Beziehungen zum Probandenalter hergestellt werden.

Eine Ursache der je nach Segmentierung unterschiedlich berechneten Altersabhängigkeiten der grauen Substanz könnte der Einfluss der T2-Segmentierung sein, die im Alter deutlich weniger graue Substanz erkennt als die anderen Segmentierungen. Diese leicht unterschiedlichen Altersverläufe können Auswirkungen auf Untersuchungen zur altersbedingten Atrophie haben. Wird beispielsweise die graue Substanz durch falsche Segmentierung bei jüngeren Probanden überschätzt, kann es zu falsch-positiven Ergebnissen führen und die Atrophierate verfälschen.

Vor allem die weiße Substanz zeigt eine breitere Streuung der Werte. Die in der Literatur beschriebene Zunahme der weißen Substanz im mittleren Erwachsenenalter und anschließende Volumenabnahme (Hedman, van Haren et al., 2012) findet sich ebenso. Auf Grund weniger Probanden im höheren Alter zeigen die errechneten Regressionen den für die weiße Substanz typischen Verlauf allerdings nicht komplett. Die Segmentierungen zeigen trotz unterschiedlicher Streubreite einen sehr ähnlichen altersabhängigen Verlauf.

Der altersbedingte Volumenanstieg des Liquors zeigt sich in allen Segmentierungen. Werden die beschriebenen fehlerhaften Zuweisungen der T1-

Segmentierung bei der Erkennung des Liquors zu Grunde gelegt, kann hieraus geschlossen werden, dass die T1-Segmentierung das Liquorvolumen bei jungen Patienten unterschätzt. Diese Falschzuweisungen führen auch zu dem deutlich von den anderen Segmentierungen differente Verlauf der Flair-Segmentierung.

Im Folgenden sollen die Segmentierungen mit den altersabhängigen Verläufen, die Good und Kollegen (Good, Johnsrude et al., 2001) gefunden haben, verglichen werden. Für deren Studie wurde zwar eine ältere Version von SPM verwendet, die Autoren konnten allerdings mehr Probanden in ihre Studie einschließen. Außerdem sollen die Ergebnisse der Metaanalyse von Hedman und Kollegen (Hedman, van Haren et al., 2012) berücksichtigt werden, die Studien unterschiedlicher Methodik analysiert haben.

Für die relative graue Substanz errechneten Good und Kollegen eine lineare Altersabhängigkeit, die näherungsweise  $-0,2\%/Jahr$  beträgt. Die Flair+T1- und Flair+T1+T2-Segmentierung kommen dieser Änderungsrate bei einer linearen Regression mit jeweils ca.  $-0,2\%/Jahr$  sehr nahe. In der T1-Segmentierung ist die Volumenabnahme mit  $-0,3\%/Jahr$  leicht erhöht. Hedman und Kollegen beschreiben im Gegensatz zur VBM-Analyse von Good und Kollegen für die relative graue Substanz keinen linearen Zusammenhang, sondern eine altersabhängige Änderungsrate. Die Änderungsrate des Volumenverlustes nimmt näherungsweise von  $0\%/Jahr$  im Alter von 25 Jahren auf  $-0,6\%/Jahr$  im Alter von 70 Jahren zu, was eher einer Abhängigkeitsfunktion mit mehreren Freiheitsgraden entspricht. Bei errechneten Regressionen zweiten Grades für die Segmentierungen ergeben sich in allen untersuchten Segmentierungen im jungen Erwachsenenalter schon jährliche Verlustraten von über  $-0,1\%$ . Die größte Abweichung findet sich wiederum in der T1-Segmentierung, bei der im jungen Erwachsenenalter die Änderungsrate  $-0,25\%/Jahr$  beträgt; ohne wesentliche Änderung mit zunehmendem Alter. Ein ähnlicher Effekt findet sich in der Flair+T1-Segmentierung, bei der die Änderungsrate durchgehend bei etwa  $-0,2\%/Jahr$  liegt. In den anderen Segmentierungen fällt die Rate mit zunehmendem Alter ab, jedoch nicht so stark wie von Hedman beschrieben. Mit  $-0,5\%/Jahr$  kommt die T2-Segmentierung dem am nächsten, danach die Flair-,

Flair+T2- und Flair+T1+T2-Segmentierung. Ursache hierfür könnte zum einen eine mögliche Selektion der Probanden sein, da im fortgeschrittenen Alter eher besonders aktive Probanden an der Studie teilgenommen haben. Zum anderen wurde bei jedem Probanden eine beginnende Demenz mit Hilfe des DemTect ausgeschlossen. Die von Hedman und Kollegen untersuchten Studien könnten Probanden mit beginnender Demenz beinhalten, was zu einer beschleunigten Atrophierate im Alter führt.

Für die relative weiße Substanz bestimmten Good und Kollegen eine Funktion zweiten Grades, wobei die Änderungsraten sowohl im jungen wie auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter weniger als 0,1%/Jahr bzw. -0,1%/Jahr betragen. Das relative Volumen nahm dort jedoch auch erst leicht zu und mit zunehmendem Alter wieder ab. Nach Hedman beträgt die Änderungsrate jedoch näherungsweise +0,4%/Jahr im Alter von ca. 25 Jahren und fällt auf -1%/Jahr bei ca. 70 Jahren ab. Die für die untersuchten Segmentierungen errechneten Regressionen zweiten Grades betragen alle zwischen +0,1%/Jahr und +0,15%/Jahr im jungen Erwachsenenalter. Der von Hedman beschriebene starke Abfall der Änderungsrate findet sich jedoch bei keiner der Segmentierungen, am ehesten noch in den T1- und Flair+T1-Segmentierungen, die jeweils ca. -0,1%/Jahr im fortgeschrittenen Erwachsenenalter ergibt. Für diesen unterschiedlichen Abfall können die oben erwähnte Verzerrung durch mögliche Probandenselektion bzw. Untersuchung von Probanden mit beginnender Demenz und die bei dieser Studie relativ niedrige Probandenzahl in diesem Alter Ursache sein.

Das relative Liquorvolumen wurde von Hedman und Kollegen nicht direkt untersucht, jedoch kann unter Annahme eines konstanten totalen intrakraniellen Volumens darauf zurückgeschlossen werden. Von ca. 0%/Jahr bei jungen Erwachsenen steigt die jährliche Zunahme des Liquors auf ca. +0,5%/Jahr bei 70-jährigen. Good und Kollegen bestimmten eine Funktion zweiten Grades für den altersabhängigen Verlauf und erhielten eine Zunahme von ca. +0,1%/Jahr im jüngeren Erwachsenenalter, die sich auf ca. +0,2%/Jahr im fortgeschrittenen Alter erhöhte. Bei der untersuchten T1-Segmentierung beginnt die

Änderungsrate bei +0,1%/Jahr und steigt dann stark auf +0,4%/Jahr an. In den anderen Segmentierungen liegt die Rate bei jungen Erwachsenen meist bei weniger als +0,05%/Jahr. In der Flair-Segmentierung steigt die Rate auf +0,48%/Jahr, ist insgesamt jedoch auf einem niederen Niveau. Ein nicht so starker Anstieg findet sich in den übrigen Segmentierungen, die Änderungsrate beträgt in diesen zwischen +0,3%/Jahr und +0,4%/Jahr. Hierunter findet sich in der Flair+T1-Segmentierung die vergleichsweise niedrigste Rate mit ca. +0,3%/Jahr. Bei 70 Jahren beträgt der jährliche Zuwachs des relativen Liquorvolumens bei der Flair+T1+T2-Segmentierung ca. +0,35%. Im Vergleich zur Metaanalyse von Hedman und Kollegen wird der Anstieg des Liquorvolumens im Alter etwas unterschätzt, was wiederum an der in der vorliegenden Arbeit geringen Probandenzahl in diesem Altersbereich als auch an dem möglichen Einfluss der in der Metaanalyse eingeschlossenen Probanden mit beginnender Demenz liegen kann.

Trotz geringer Probandenzahl im höheren Erwachsenenalter decken sich die Altersverläufe jedoch gut mit den in der Literatur zu findenden Werten. Die Segmentierungen Flair+T1 und Flair+T1+T2 können bei verbesserter morphologischer Darstellung die altersabhängigen Verläufe ebenfalls abbilden, auch wenn eine geringere Probandenzahl untersucht wird.

#### **4.4. Limitationen der Studie**

In der vorliegenden Studie wurden viele der Probanden aus dem Umfeld von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen und des Autors rekrutiert. Es besteht somit möglicherweise eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Allgemeinbevölkerung. Die schulische und berufliche Bildung der Probanden wurden ebenfalls nicht genauer untersucht. Es kann keine Aussage getroffen werden, inwiefern das Probandenkollektiv in diesen Punkten repräsentativ ist. Bei den Analysen ist zu beachten, dass keine ideale Altersverteilung der Probanden vorlag. Ältere Probanden waren schwer zu rekrutieren, da sowohl die neurologisch unauffällige Untersuchung, im Alter gehäuft anzutreffende Metallimplantate, als auch die relativ lange MRT-Untersuchungszeit eine Hürde darstellten. Mutmaßlich waren die älteren

Probanden der Studie motiviert und aktiv und können nicht ohne Einschränkung mit der älteren Bevölkerungsschicht verglichen werden, was in vorigen Studien ebenfalls schon erkannt wurde (Good, Johnsrude et al., 2001). Allgemein machen demografische Unterschiede der verschiedenen Studien die Vergleichbarkeit untereinander schwierig. Trotz höherer Fallzahlen ist es möglich, dass Studienkollektive eingeschränkt repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung mit verschiedenen Komorbiditäten sind (Raz & Rodrigue, 2006). Generell muss zur neurologischen Untersuchung erwähnt werden, dass diese zwar standardisiert erhoben und dokumentiert wurde, jedoch in ihrer Ausführlichkeit begrenzt werden musste, um den zeitlichen Rahmen der gesamten Untersuchung nicht zu sprengen. Häufige und ausgeprägte neurologische Pathologien konnten allerdings ausgeschlossen werden.

Es bestanden außerdem die allgemeinen Limitationen bei MRT-Studien, wie zum Beispiel die bewegungsbedingten Bildartefakte. Um diese zu minimieren, wurden die anatomischen Sequenzen T1, T2 und Flair zu Beginn der Untersuchung aufgenommen. Wurden trotzdem Artefakte festgestellt, wurde die jeweilige Untersuchung wiederholt. Individuelle Unterschiede im Kontrastverhalten durch unterschiedlichen Fettgehalt oder Hydratationszustand (Raz & Rodrigue, 2006) konnten durch technische Maßnahmen wie „Shimming“ und Korrektur des Bias Fields begrenzt werden. Es ist zu beachten, dass eine zusätzliche Beeinflussung der Relaxationszeiten und somit des Bildkontrasts durch das Probandenalter, eingenommene Medikamente und Krankheiten möglich ist. Alle Bilder wurden am gleichen Gerät mit denselben Parametern gemessen, da ansonsten signifikante Unterschiede darauf zurückgeführt werden könnten (Mechelli, 2005).

Bei der neuroradiologischen Evaluation der Bilder durch einen Neuroradiologen wurde auf Pathologien untersucht. Da keine Selektion der Probanden erfolgen sollte, wurden Probanden mit altersbedingten Befunden des Gehirns in die Studie miteingeschlossen. Dies birgt die Möglichkeit, Probanden in einem frühen Stadium einer Hirnerkrankung miteinzuschließen, was deshalb nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die zusätzliche neurologisch

unauffällige Untersuchung vor der Bildgebung war in dieser Hinsicht ein weiterer Anhalt für das Vorliegen einer „normalen“ Hirnalterung.

Zur Bildvorverarbeitung und Normalisierung ist anzumerken, dass die automatisierten Prozesse Fehlern unterliegen können, sobald die Gehirnmorphologie zu sehr von der Norm beziehungsweise von der Atlas-Vorlage abweicht. Die maximal zulässige Abweichung ist dabei nicht genau definiert, allerdings steigt die Fehlerrate mit zunehmender Häufigkeit von anatomischen Normvarianten und außergewöhnlichen Hirnmorphologien. So können Normalisierungsfehler entstehen, wenn die Vorlage ungenau ist oder sich das zu untersuchende Gehirn davon zu sehr unterscheidet (Mechelli, 2005). Andererseits ist die Normalisierung relativ ungenau und nur grobe Formunterschiede des Gehirns werden durch Verzerren der Vorlage angeglichen. Dieser Effekt hat Einfluss auf das Ergebnis von Vergleichen, bei denen zwischen den Gruppen unterschiedliche Anatomien vorliegen. In dieser Studie wurden allerdings die verschiedenen Bilder der einzelnen Probanden gegeneinander getestet. Somit lag kein systematischer Unterschied zwischen den gegeneinander getesteten Probandengruppen vor.

Es wurden die Bilder der drei Gewichtungen T1, T2 und Flair segmentiert. Ursprünglich wurde die Segmentierung für die Verarbeitung und Berechnung von T1-Bildern optimiert. Die neue Atlas-Vorlage von SPM12, die zur Segmentierung verwendet wird, wurde allerdings mit Hilfe von T1-, T2- und PD-Datensätzen erstellt (Ashburner, 2013). Im SPM-Handbuch wird jedoch die Segmentierung von multispektralen Daten beschrieben, bei der je nach Verteilung der Intensitätswerte der Gewebearten im Segmentierungsprozess die Intensitätsverteilungen angepasst werden. Außerdem enthält die Vorlage nicht Intensitätswerte der einzelnen Gewebeklassen, sondern die Wahrscheinlichkeitswerte. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass diese multispektrale Segmentierung noch nicht vollständig ausgereift ist und Optimierungen notwendig sind.

Wie schon von Good und Kollegen beschrieben, hat die VBM-Auswertung die größere Sensitivität in Regionen, die einer geringen individuellen Varianz



unterliegen (Good, Johnsrude et al., 2001). In dieser Arbeit fand kein Gruppenvergleich zur Suche von Volumenänderungen bei beispielsweise krankheitsbedingten Veränderungen statt, sondern die VBM wurde genutzt, um signifikante methodische Unterschiede zu finden. Dadurch und durch das relativ große Kollektiv im Vergleich zu vielen anderen VBM-Studien wäre es möglich, dass die Höhe der Signifikanz dieser Auswertung überschätzt wird. Die Falsch-Positiv-Rate kann bei einer VBM-Analyse steigen, wenn die Gruppen unausgeglichen sind (Mechelli, 2005), was bei dem in dieser Studie verwendeten Paired-t-Test nicht der Fall war. Außerdem kann ein Zusammenhang zwischen signifikanten Volumenunterschieden, die beispielsweise bei Gewebsverschiebungen auftreten können, nicht erkannt werden. Eine Untersuchung konnte belegen, dass die Glättung, Gruppengröße und Modulierung keinen Einfluss auf die Falsch-Positiv-Rate von VBM-Auswertungen haben (Scarpazza, Tognin et al., 2015). Zudem wurden die Ergebnisse der VBM-Auswertung mit Hilfe der Bildsubtraktion und der visuellen Kontrolle überprüft und bestätigt.

Limitationen der Bildsubtraktion lagen in der Einfachheit der Methode. Kovariablen wie Probandenalter und Geschlecht wurden nicht miteinberechnet oder berücksichtigt und könnten so zu systematischen Verzerrungen bei den Ergebnissen führen. Über die Signifikanz der Bilddifferenzen können keine Angaben gemacht werden. Die Methode der Bildsubtraktion und die VBM sollten sich ergänzen und in Zusammenschau eine Aussage und Bewertung möglich machen.

Die Bewertung der Bildunterschiede wurde anhand eines exemplarischen Probanden vorgenommen. Die Auswahl war zufällig und ist so möglicherweise nicht für das ganze Kollektiv repräsentativ. Allerdings wurden die Lokalisationen untersucht, in denen über das ganze Kollektiv signifikante Unterschiede in der VBM-Analyse gefunden wurden. Diese Unterschiede fanden sich somit bei allen Probanden in unterschiedlicher Ausprägung. Eine manuelle Segmentierung der Bilder wurde nicht erstellt, welche aber auch untersucher- und sequenzabhängig wäre. Es fand ein visueller Vergleich statt, der jedoch ebenfalls

untersucherabhängig ist. Durch die parallele Darstellung aller Sequenzen und der Segmentierungsbilder wurde jedoch versucht, diese Variabilität zu minimieren und die Bewertung objektiv zu hinterlegen.

Es fanden keine Verlaufsuntersuchungen statt, was die Aussagekraft zur Altersabhängigkeit einschränkt. Nachteile solcher Querschnittsstudien sind, dass zwar altersbedingte Unterschiede, aber keine zeitlichen Veränderungen festgestellt werden können (Raz & Rodrigue, 2006). Andererseits zeigt die relativ gute Übereinstimmung der Daten dieser Arbeit mit den von Hedman und Kollegen (Hedman, van Haren et al., 2012) untersuchten Längsschnittstudien, dass die Alterseffekte auch mit Hilfe von Querschnittsstudien reproduziert werden können. Die nicht gleichmäßige Altersverteilung mit Unterrepräsentation der älteren Probanden erhöht jedoch die Unsicherheit in diesem Altersbereich. Wenn überdurchschnittlich gesunde Ältere mit durchschnittlichen jüngeren Probanden verglichen werden, kann der Alterseffekt unterschätzt werden. Je nach Altersverteilung der Studienpopulation können auch unterschiedliche Verläufe der regionalen Atrophien möglich sein, wobei in der vorliegenden Analyse zur Altersabhängigkeit nur globale Veränderungen untersucht wurden. Die errechneten Regressionen können nicht ohne Weiteres auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden, sondern sollten studienspezifisch betrachtet werden. Die altersabhängigen Volumenänderungen sollten nicht im Detail dargestellt werden, sondern es sollte untersucht werden, inwiefern sich diese altersbedingten Effekte durch die unterschiedlichen Segmentierungen reproduzieren lassen.

#### **4.5. Schlussfolgerung**

Die Volumenunterschiede bei den Untersuchungen zur Morphologie des Gehirns zeigen, dass der Bildkontrast einen großen Einfluss auf die errechneten Volumina hat. Dies führt zu signifikanten Volumendifferenzen in VBM-Untersuchungen, wenn eine andere Segmentierung als die alleinige T1-Segmentierung verwendet wird. Es erscheint daher sinnvoll, diejenige Segmentierung zu verwenden, die die besten morphologischen Ergebnisse der zu untersuchenden Region liefert.

Am Großhirnkortex profitiert die Segmentierung von einer zusätzlich verwendeten Flair-Sequenz. Zur besseren Abgrenzung des Liquors kann ein T2-Bild hinzugezogen werden. Für die optimale Segmentierung der infratentoriellen Strukturen sind weitere methodische Verbesserungen notwendig. So wäre zur Beurteilung der korrekten Markrindendifferenzierung im Bereich der Kleinhirnofolien eine deutlich höhere Auflösung notwendig und am Hirnstamm sollte eine ergänzende PD-gewichtete Sequenz zur Segmentierung herangezogen werden.

Mit allen Segmentierungen ließen sich die aus der Literatur bekannten altersabhängigen Verläufe darstellen, jedoch konnten signifikante Unterschiede zwischen den Segmentierungen festgestellt werden. Bei der Berechnung und Interpretation von Gewebsvolumina dürfen somit immer nur die Werte der gleichen Segmentierung verglichen werden. Beachtet werden muss außerdem, dass die als Kovariable bei VBM-Analysen häufig verwendeten Werte des TIV ebenfalls von der Segmentierung abhängen und das Ergebnis beeinflussen.

Betrachtet man jetzt diejenigen Segmentierungskombinationen, die im Vergleich zur alleinigen T1-Segmentierung die Morphologie genauer abbilden können, kann an Hand der so berechneten Gewebevolumina die Hypothese unterstützt werden, dass die T1-Segmentierung das Volumen der grauen Substanz allgemein überschätzt und die Anatomie hierdurch zum Teil fehlerhaft abbildet.

Eine generelle Überlegenheit der Kombination aus allen drei Segmentierungen zeigte sich nicht. Vielmehr weisen die Ergebnisse darauf hin, dass je nach Gehirnregion und je nach zu untersuchendem Gewebe die optimale Kombination genutzt werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob die Segmentierung von Gehirngewebe aus MRT-Bildern zur Detektion von Volumenunterschieden verbessert werden kann, wenn statt der üblichen Methode, bei der nur T1-Bilder verwendet werden, noch zusätzliche Daten aus T2- und T2-Flair-Bildern genutzt werden. Die weit verbreitete Methode zur Segmentierung in SPM erlaubt es in der aktuellen Version (SPM12) multispektrale Daten zur Segmentierung zu verwenden. Zur automatisierten Segmentierung wurden 74 gesunde Probanden von 19 bis 80 Jahren am gleichen MRT-Gerät untersucht, nachdem ein fokalneurologisches Defizit im Rahmen einer vorgeschalteten, klinischen Untersuchung ausgeschlossen worden war. Segmentierungen aller Probanden wurden aus den Bildern der drei Gewichtungen (T1, T2 und T2-Flair) und ihrer möglichen Kombinationen erstellt.

Um zu überprüfen, inwiefern sich die Segmentierungen von der weit verbreiteten T1-Segmentierung unterscheiden, erfolgte eine VBM-Analyse zum Auffinden von signifikant unterschiedlichen Regionen. Zur Bestätigung und Kontrolle wurde zusätzlich eine Gruppenanalyse mittels Bildsubtraktion und eine visuelle Inspektion durchgeführt. Aus den Segmentierungen konnten außerdem die jeweiligen absoluten Gewebsvolumina und relativen Volumina in Bezug auf das TIV errechnet werden. Die Altersabhängigkeiten dieser Gehirnvolumina wurden untersucht und mit der aktuellen Literatur verglichen.

An den signifikant unterschiedlichen Regionen wurden die unterschiedlichen Segmentierungen den nicht segmentierten Bildern gegenüber gestellt. So konnte diskutiert werden, wie gut sich die Anatomie in Abhängigkeit der verwendeten Segmentierungsverfahren abbildet. Am Großhirnkortex sind sowohl die Flair+T1+T2- wie auch die Flair+T1-Segmentierung der alleinigen T1-Segmentierung überlegen, da sie die Gyri und Gewebegrenzen genauer darstellen. Im Bereich des Hippokampus zeigen die Flair+T1+T2- und die T1+T2-Segmentierungen ihre Vorteile in einer genaueren Gewebeabgrenzung. Am Kleinhirnkortex ist die Beurteilung auflösungsbedingt generell schwierig, jedoch werden die Kleinhirnfalten in der Flair+T1+T2-Segmentierung feiner abgebildet.

Im Bereich der Basalganglien und am Hirnstamm ist die T1-Segmentierung allerdings vorzuziehen, da ausgeprägte Artefakte der Flair- und T2-Gewichtungen die Segmentierung erschweren und größere Bereiche mit falscher Gewebuzuordnung entstehen. Am Hirnstamm unterliegt die T1-Segmentierung ebenfalls artefaktbedingten Fehlzuzuweisungen von Gewebe.

Mit Hilfe einer gewebespezifischen Betrachtung der Gehirnvolumina konnte gezeigt werden, dass die altersabhängigen Volumenänderungen in allen Segmentierungskombinationen existieren, jedoch signifikante Volumenunterschiede bestehen. Zudem konnte die Hypothese gestützt werden, dass das Volumen der grauen Substanz durch eine alleinige T1-Segmentierung generell überschätzt wird.

Letztendlich unterliegt die automatisierte Segmentierung mittels VBM bzw. SPM den bekannten methodischen Einschränkungen und Analyseergebnisse können durch Bildartefakte und Bildverarbeitung bei der Segmentierung stark beeinflusst werden. Besonders infratentoriell und im Bereich der Basalganglien sind noch Verbesserungen der Segmentierung notwendig.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die etablierte Gewebsegmentierung alleinig basierend auf T1-Daten die Anatomie zum Teil fehlerhaft abbildet. Eine multispektrale Segmentierung, ergänzt durch einen T2- und/oder T2-Flair-Datensatz, ist einer alleinigen T1-Segmentierung in den allermeisten Fällen überlegen. Es wurde jedoch keine Segmentierung gefunden, die alle Bereiche des Gehirns gleich gut abbildet. Die Kombination aus allen drei Datensätzen zeigt ebenfalls regionale Fehlzuzuweisungen. Für zukünftige Studien bedeutet dies, dass je nach untersuchter Gehirnregion die hierfür optimale Kombination aus den Segmentierungen gewählt werden sollte.

## 6. Literaturverzeichnis

- Amann, M., M. Andelova, A. Pfister, N. Mueller-Lenke, S. Traud, J. Reinhardt, S. Magon, K. Bendfeldt, L. Kappos, E. W. Radue, C. Stippich & T. Sprenger (2015). "Subcortical brain segmentation of two dimensional T1-weighted data sets with FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST)." *Neuroimage Clin* 7: 43-52.
- Ashburner, J. & K. J. Friston (2000). "Voxel-based morphometry--the methods." *Neuroimage* 11(6 Pt 1): 805-821.
- Ashburner, J. & K. J. Friston (2005). "Unified segmentation." *Neuroimage* 26(3): 839-851.
- Ashburner, J. e. a. (2013). *SPM12 Manual*.
- Atlas, S. W. (2008). *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, 4th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Barnes, J., G. R. Ridgway, J. Bartlett, S. M. Henley, M. Lehmann, N. Hobbs, M. J. Clarkson, D. G. MacManus, S. Ourselin & N. C. Fox (2010). "Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance?" *Neuroimage* 53(4): 1244-1255.
- Barnes, J., R. I. Scahill, R. G. Boyes, C. Frost, E. B. Lewis, C. L. Rossor, M. N. Rossor & N. C. Fox (2004). "Differentiating AD from aging using semiautomated measurement of hippocampal atrophy rates." *Neuroimage* 23(2): 574-581.
- Bland, J. M. & D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." *Lancet* 1(8476): 307-310.
- Bozzali, M., M. Cercignani & C. Caltagirone (2008). "Brain volumetrics to investigate aging and the principal forms of degenerative cognitive decline: a brief review." *Magn Reson Imaging* 26(7): 1065-1070.
- Bozzali, M., M. Filippi, G. Magnani, M. Cercignani, M. Franceschi, E. Schiatti, S. Castiglioni, R. Mossini, M. Falautano, G. Scotti, G. Comi & A. Falini (2006). "The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment." *Neurology* 67(3): 453-460.
- Burton, E. J., G. Karas, S. M. Paling, R. Barber, E. D. Williams, C. G. Ballard, I. G. McKeith, P. Scheltens, F. Barkhof & J. T. O'Brien (2002). "Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry." *Neuroimage* 17(2): 618-630.
- Burton, E. J., I. G. McKeith, D. J. Burn, E. D. Williams & J. T. O'Brien (2004). "Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls." *Brain* 127(Pt 4): 791-800.
- Cabezas, M., A. Oliver, X. Llado, J. Freixenet & M. B. Cuadra (2011). "A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images." *Comput Methods Programs Biomed* 104(3): e158-177.

- Callaert, D. V., A. Ribbens, F. Maes, S. P. Swinnen & N. Wenderoth (2014). "Assessing age-related gray matter decline with voxel-based morphometry depends significantly on segmentation and normalization procedures." *Front Aging Neurosci* 6: 124.
- Collier, D. C., S. S. Burnett, M. Amin, S. Bilton, C. Brooks, A. Ryan, D. Roniger, D. Tran & G. Starkschall (2003). "Assessment of consistency in contouring of normal-tissue anatomic structures." *J Appl Clin Med Phys* 4(1): 17-24.
- DeCarli, C., J. Massaro, D. Harvey, J. Hald, M. Tullberg, R. Au, A. Beiser, R. D'Agostino & P. A. Wolf (2005). "Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal." *Neurobiol Aging* 26(4): 491-510.
- Despotovic, I., B. Goossens & W. Philips (2015). "MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications." *Comput Math Methods Med* 2015: 450341.
- Fotinos, A. F., A. Z. Snyder, L. E. Girton, J. C. Morris & R. L. Buckner (2005). "Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD." *Neurology* 64(6): 1032-1039.
- Ge, Y., R. I. Grossman, J. S. Babb, M. L. Rabin, L. J. Mannon & D. L. Kolson (2002). "Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis." *AJNR Am J Neuroradiol* 23(8): 1327-1333.
- Girden, E. R. (1992). *ANOVA: Repeated measures*, Sage.
- Glasser, M. F. & D. C. Van Essen (2011). "Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI." *J Neurosci* 31(32): 11597-11616.
- Good, C. D., I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. Henson, K. J. Friston & R. S. Frackowiak (2001). "A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains." *Neuroimage* 14(1 Pt 1): 21-36.
- Grover, V. P., J. M. Tognarelli, M. M. Crossey, I. J. Cox, S. D. Taylor-Robinson & M. J. McPhail (2015). "Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians." *J Clin Exp Hepatol* 5(3): 246-255.
- Hanagasi, H. A., B. Bilgic & M. Emre (2013). "Neuroimaging, biomarkers, and management of dementia with lewy bodies." *Front Neurol* 4: 151.
- Hedman, A. M., N. E. van Haren, H. G. Schnack, R. S. Kahn & H. E. Hulshoff Pol (2012). "Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies." *Hum Brain Mapp* 33(8): 1987-2002.
- Helms, G., B. Draganski, R. Frackowiak, J. Ashburner & N. Weiskopf (2009). "Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps." *Neuroimage* 47(1): 194-198.

- Huang, Y. & L. C. Parra (2015). "Fully automated whole-head segmentation with improved smoothness and continuity, with theory reviewed." *PLoS One* 10(5): e0125477.
- Huppertz, H. J., J. Kroll-Seger, S. Kloppel, R. E. Ganz & J. Kassubek (2010). "Intra- and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures." *Neuroimage* 49(3): 2216-2224.
- Iglesias, J. E., K. Van Leemput, P. Bhatt, C. Casillas, S. Dutt, N. Schuff, D. Truran-Sacrey, A. Boxer, B. Fischl & I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI." *Neuroimage* 113: 184-195.
- Jouvent, E., A. Viswanathan & H. Chabriat (2010). "Cerebral atrophy in cerebrovascular disorders." *J Neuroimaging* 20(3): 213-218.
- Kalbe, E., J. Kessler, P. Calabrese, R. Smith, A. P. Passmore, M. Brand & R. Bullock (2004). "DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia." *Int J Geriatr Psychiatry* 19(2): 136-143.
- Kruer, M. C., N. Boddaert, S. A. Schneider, H. Houlden, K. P. Bhatia, A. Gregory, J. C. Anderson, W. D. Rooney, P. Hogarth & S. J. Hayflick (2012). "Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation." *AJNR Am J Neuroradiol* 33(3): 407-414.
- Lambert, C., A. Lutti, G. Helms, R. Frackowiak & J. Ashburner (2013). "Multiparametric brainstem segmentation using a modified multivariate mixture of Gaussians." *Neuroimage Clin* 2: 684-694.
- Lee, D. K., U. Yoon, K. Kwak & J. M. Lee (2015). "Automated Segmentation of Cerebellum Using Brain Mask and Partial Volume Estimation Map." *Comput Math Methods Med* 2015: 167489.
- Lindig, T., R. Kotikalapudi, D. Schweikardt, P. Martin, F. Bender, U. Klose, U. Ernemann, N. K. Focke & B. Bender (2018). "Evaluation of multimodal segmentation based on 3D T1-, T2- and FLAIR-weighted images – the difficulty of choosing." *Neuroimage* 170: 210-221.
- Lockhart, S. N. & C. DeCarli (2014). "Structural imaging measures of brain aging." *Neuropsychol Rev* 24(3): 271-289.
- Lorio, S., S. Fresard, S. Adaszewski, F. Kherif, R. Chowdhury, R. S. Frackowiak, J. Ashburner, G. Helms, N. Weiskopf, A. Lutti & B. Draganski (2016). "New tissue priors for improved automated classification of subcortical brain structures on MRI." *Neuroimage* 130: 157-166.
- Lorio, S., A. Lutti, F. Kherif, A. Ruef, J. Dukart, R. Chowdhury, R. S. Frackowiak, J. Ashburner, G. Helms, N. Weiskopf & B. Draganski (2014). "Disentangling in vivo the effects of iron content and atrophy on the ageing human brain." *Neuroimage* 103: 280-289.
- Maillard, P., N. Delcroix, F. Crivello, C. Dufouil, S. Gicquel, M. Joliot, N. Tzourio-Mazoyer, A. Alperovitch, C. Tzourio & B. Mazoyer (2008). "An automated



- procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases." *Neuroradiology* 50(1): 31-42.
- Mak, E., L. Su, G. B. Williams & J. T. O'Brien (2014). "Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies." *Alzheimers Res Ther* 6(2): 18.
- Malone, I. B., K. K. Leung, S. Clegg, J. Barnes, J. L. Whitwell, J. Ashburner, N. C. Fox & G. R. Ridgway (2015). "Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance." *Neuroimage* 104: 366-372.
- Mandell, J. G., J. W. Langelaan, A. G. Webb & S. J. Schiff (2015). "Volumetric brain analysis in neurosurgery: Part 1. Particle filter segmentation of brain and cerebrospinal fluid growth dynamics from MRI and CT images." *J Neurosurg Pediatr* 15(2): 113-124.
- Mathalon, D. H., E. V. Sullivan, J. M. Rawles & A. Pfefferbaum (1993). "Correction for head size in brain-imaging measurements." *Psychiatry Res* 50(2): 121-139.
- Mauchly, J. W. (1940). "Significance Test for Sphericity of a Normal  $n$ -Variate Distribution." 204-209.
- Mayer, A. & H. Greenspan (2009). "An adaptive mean-shift framework for MRI brain segmentation." *IEEE Trans Med Imaging* 28(8): 1238-1250.
- Mechelli, A. P., C.J; Friston, KJ; Ashburner, J (2005). "Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications." *Current Medical Imaging Reviews* 1(2): 105-113.
- Mugler, J. P., 3rd (2014). "Optimized three-dimensional fast-spin-echo MRI." *J Magn Reson Imaging* 39(4): 745-767.
- Mugler, J. P., 3rd & J. R. Brookeman (1990). "Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE)." *Magn Reson Med* 15(1): 152-157.
- Mugler, J. P., 3rd & J. R. Brookeman (1991). "Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence." *J Magn Reson Imaging* 1(5): 561-567.
- Murray, A. D., R. T. Staff, S. D. Shenkin, I. J. Deary, J. M. Starr & L. J. Whalley (2005). "Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people." *Radiology* 237(1): 251-257.
- Park, M. T., J. Pipitone, L. H. Baer, J. L. Winterburn, Y. Shah, S. Chavez, M. M. Schira, N. J. Lobaugh, J. P. Lerch, A. N. Voineskos & M. M. Chakravarty (2014). "Derivation of high-resolution MRI atlases of the human cerebellum at 3T and segmentation using multiple automatically generated templates." *Neuroimage* 95: 217-231.

- Raz, N., U. Lindenberger, K. M. Rodrigue, K. M. Kennedy, D. Head, A. Williamson, C. Dahle, D. Gerstorf & J. D. Acker (2005). "Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers." *Cereb Cortex* 15(11): 1676-1689.
- Raz, N. & K. M. Rodrigue (2006). "Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers." *Neurosci Biobehav Rev* 30(6): 730-748.
- Ridgway, G., Barnes, J., Pepple, T., Fox, N (2011). "Estimation of total intracranial volume; a comparison of methods." *Alzheimer's and Dementia* 7(4): S62-S63.
- Scarpazza, C., S. Tognin, S. Frisciata, G. Sartori & A. Mechelli (2015). "False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: Should we be worried?" *Neurosci Biobehav Rev* 52: 49-55.
- Sperling, R. A., P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack, Jr., J. Kaye, T. J. Montine, D. C. Park, E. M. Reiman, C. C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M. C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M. V. Wagster & C. H. Phelps (2011). "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement* 7(3): 280-292.
- Stahlberg, F., A. Ericsson, B. Nordell, C. Thomsen, O. Henriksen & B. R. Persson (1992). "MR imaging, flow and motion." *Acta Radiol* 33(3): 179-200.
- Stoessl, A. J. (2012). "Neuroimaging in the early diagnosis of neurodegenerative disease." *Transl Neurodegener* 1(1): 5.
- Streitburger, D. P., A. Pampel, G. Krueger, J. Lepsien, M. L. Schroeter, K. Mueller & H. E. Moller (2014). "Impact of image acquisition on voxel-based-morphometry investigations of age-related structural brain changes." *Neuroimage* 87: 170-182.
- Traynor, C. R., G. J. Barker, W. R. Crum, S. C. Williams & M. P. Richardson (2011). "Segmentation of the thalamus in MRI based on T1 and T2." *Neuroimage* 56(3): 939-950.
- van der Kouwe, A. J., T. Benner, D. H. Salat & B. Fischl (2008). "Brain morphometry with multiecho MPRAGE." *Neuroimage* 40(2): 559-569.
- Whitwell, J. L., S. D. Weigand, M. M. Shiung, B. F. Boeve, T. J. Ferman, G. E. Smith, D. S. Knopman, R. C. Petersen, E. E. Benarroch, K. A. Josephs & C. R. Jack, Jr. (2007). "Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease." *Brain* 130(Pt 3): 708-719.
- Xiao, Y., V. S. Fonov, S. Beriault, I. Gerard, A. F. Sadikot, G. B. Pike & D. L. Collins (2015). "Patch-based label fusion segmentation of brainstem structures with dual-contrast MRI for Parkinson's disease." *Int J Comput Assist Radiol Surg* 10(7): 1029-1041.



## 7. Anhang

### 7.1. Material und Methoden

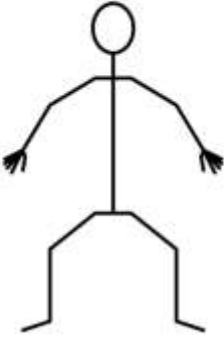
Untersuchungsbogen:



Radiologische Klinik  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle  
Neuroradiologie  
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. U. Ernemann  
Hoppe-Seyler-Str. 3, D-72076 Tübingen  
Studie zur Erstellung eines Normalkollektives für die Untersuchung  
altersabhängiger Effekte in der gesunden Normalbevölkerung  
mittels MR-Bildgebung

#### *Befund der körperlichen Untersuchung*

Proband:		Datum:		Untersucher:	
<b>Ausschlusskriterien</b>					
	Erkrankungen der Nerven oder des Gehirns, aktuell oder in der Vergangenheit	trifft zu		trifft nicht zu	
	Psychiatrische Erkrankung, Demenz, Depression				
	Einnahme von Medikamenten, die auf das Gehirn wirken				
	Angeborenes Fehlen von Sinnesorganen oder fehlende Gliedmaßen				
	Allgemeine MRT-Ausschlusskriterien				
			o.p.B.		
<b>Allgemeines</b>					
	Vigilanz				
	Orientierung				
	Sprache				
<b>Koordination</b>					
	Gangbild				
	Romberg				
	Finger-Nase-Versuch				
	Diadochokinese				
	Feinmotorik				
<b>Hirnnerven</b>					
	Geruch + Geschmack				
	Visus + Gesichtsfeld				
	Augenmotorik				
	Pupillen				
	Trigeminus				
	Facialis				
	Gehör				
	Accessorius				
	Zunge + Gaumensegel				

Muskelkraft + Reflexe + Sensibilität		
Muskeleigenreflexe:		
• BSR		
• TSR		
• PSR		
• ASR		
Babinski-Zeichen		
Muskelkraft:		
• Schulter		
• Ellenbogen		
• Finger		
• Hüfte		
• Knie		
• Sprunggelenk		
Sensibilität:		
• epikritisch		
• protopathisch		
Bilder		
T1 + T2 + Flair		
Diffusion		
DTI		
ep2d		
Spinal T1		
Spinal ep2d		
falls auffällig: weiteres Vorgehen		

Segmentierungsparameter:

<i>Parameter bei „Segment“ von SPM12</i>	
Parameter	Wert
Bias regularisation	0.001
Bias FWHM	60mm cutoff
Num. Gaussians (GM)	1
Num. Gaussians (WM)	1
Num. Gaussians (CSF)	2
MRF Parameter	1
Clean Up	Light Clean
Warping Regularisation	0 0.001 0.5 0.05 0.2
Affine Regularisation	ICBM – European brains
Smoothness	0
Sampling distance	3

*Anmerkung.* Alles standardgemäß eingestellte Werte.

## 7.2. Ergebnisse der VBM und Bildsubtraktion

*Errechnete Abweichungen der VBM und Bildsubtraktion nach Lokalisation*

	x	y	z	T	$\Delta D$	Beschreibung	
<i>Flair <math>\leftrightarrow</math> T1</i>							
GM	0,0	-55,5	-12,0	37,47	0,1142	Vermis	
	-6,0	25,5	-27,0	36,01	0,0935	Fossa canii anterior	
	-1,5	51,0	1,5	26,31	0,1040	Falx	
	-21,0	-22,5	-4,5	-37,27	-0,0360	nahe Hippokampus	
	22,5	-22,5	-4,5	-36,18	-0,0468	nahe Hippokampus	
	-30,0	-22,5	57,0	-34,84	-0,1963	Gyrus praecentralis	
	31,5	-21,0	57,0	-29,67	-0,1796	Gyrus praecentralis	
	-30,0	-51,0	-19,5	-22,66	-0,1040	Tentorium links	
	28,5	-39,0	-22,5	-29,73	-0,1257	Tentorium rechts	
	-15,0	3,0	-40,5	-23,25	-0,1328	Fossa cranii media	
	18,0	1,5	-46,5	-19,72	-0,1120	Fossa cranii media	
	WM	-22,5	-24,0	-9,0	51,44	0,1047	Hippokampus links
		22,5	-24,0	-7,5	51,45	0,1019	Hippokampus rechts
		-28,5	-25,5	58,5	42,03	0,2738	Gyrus praecentralis
		31,5	-24,0	57,0	39,8	0,2463	Gyrus praecentralis
-37,5		-37,5	-30,0	35,43	0,0234	Tentorium links	
33,0		-33,0	-30,0	36,16	0,0249	Tentorium rechts	
-15,0		-34,5	-48,0	34,71	0,0451	am Hirnstamms links	
16,5		-37,5	-51,0	31,37	0,0297	am Hirnstamms rechts	
0,0		-54,0	-15,0	-22,00	-0,1064	Vermis	
1,5		4,5	-22,5	-19,10	-0,0360	Hypophysenstiel	
0,0		-43,5	-63,0	-18,43	-0,2472	Hirnstamm	
-3,0		-22,5	-12,0	-9,54	-0,0755	Mittelhirn	
-33,0		9,0	-9,0	-10,81	-0,0492	Insula links	
36,0		3,0	-10,5	-5,24	-0,0328	Insula rechts	
-34,5		-3,0	-43,5	-9,18	-0,0341	Fossa cranii media	
31,5	1,5	-43,5	-8,47	-0,0395	Fossa cranii media		

	-21,0	-100,5	1,5	-8,42	-0,0887	Okzipitallappen links
	28,5	-96,0	7,5	-8,24	-0,0717	Okzipitallappen rechts
CSF	-21,0	-37,5	-21,0	18,47	0,0495	Tentorium links
	27,0	-37,5	-22,5	23,29	0,0587	Tentorium rechts
	-7,5	-12,0	-9,0	16,4	0,0880	Mittelhirn links
	9,0	-12,0	-9,0	15,59	0,0822	Mittelhirn rechts
	0,0	-34,5	24,0	11,82	0,0301	dritter Ventrikel
	-12,0	7,5	-6,0	10,35	0,0548	Globus pallidus links
	13,5	6,0	-10,5	10,11	0,0377	Putamen rechts
	-49,5	-30,0	46,5	-43,23	-0,0961	Parietallappen links
	-60,0	0,0	4,5	-32,39	-0,1485	Temporallappen
	61,5	4,5	1,5	-36,99	-0,1596	Temporallappen
	-52,5	-9,0	39,0	-30,93	-0,0776	Gyrus praecentralis
	43,5	-13,5	43,5	-34,87	-0,0773	Gyrus praecentralis
	1,5	60,0	-9,0	-35,82	-0,1477	Falx

---

*T2 ↔ T1*

GM	-12,0	-40,5	-61,5	25,86	0,0478	am Hirnstamm, links
	12,0	-39,0	-60,0	22,1	0,0496	am Hirnstamm, rechts
	-6,0	24,0	-22,5	23,74	0,0601	Gyrus rectus links
	-55,5	-33,0	-21,0	20,48	0,0685	Temporallappen
	64,5	-18,0	-15,0	20,31	0,0469	Temporallappen
	-22,5	21,0	-9,0	16,92	0,0370	am Putamen, links
	31,5	12,0	-4,5	10,11	0,0322	Putamen, rechts
	1,5	49,5	6,0	15,14	0,0576	anteriore Falx
	-27,0	-25,5	58,5	-50,28	-0,2425	Gyrus praecentralis
	27,0	-25,5	60,0	-43,18	-0,2272	Gyrus praecentralis
	4,5	-72,0	-4,5	-37,26	-0,2338	Tentorium medial
	-6,0	-87,0	-3,0	-31,41	-0,2146	Sulcus calcarinus
	9,0	-87,0	0,0	-34,97	-0,2563	Sulcus calcarinus
	-21,0	-25,5	-6,0	-30,79	-0,0648	Hippokampus links
	22,5	-24,0	-7,5	-34,52	-0,0808	Hippokampus rechts
	-18,0	-25,5	19,5	-26,45	-0,0641	periventrikulär links

	19,5	-25,5	16,5	-33,63	-0,0927	periventrikulär rechts
WM	-24,0	-28,5	60,0	53,43	0,2359	Gyrus praecentralis
	25,5	-27,0	60,0	47,51	0,2158	Gyrus praecentralis
	-6,0	-87,0	-6,0	33,62	0,1773	Sulcus calcarinus
	12,0	-85,5	-3,0	34,59	0,1903	Sulcus calcarinus
	-48,0	-46,5	-33,0	21,51	0,0116	Tentorium links
	46,5	-49,5	-30,0	24,93	0,0135	Tentorium rechts
	-6,0	0,0	-19,5	-29,75	-0,0365	am Hypophysenstiel
	6,0	1,5	-19,5	-30,38	-0,0407	am Hypophysenstiel
	-10,5	24,0	-25,5	-28,07	-0,0659	Gyrus rectus links
	0,0	-43,5	-64,5	-25,36	-0,3338	Hirnstamm
	-33,0	0,0	-40,5	-20,95	-0,0859	Temporallappen
	34,5	0,0	-40,5	-24,34	-0,1020	Temporallappen
	1,5	-18,0	19,5	-22,78	-0,0715	Corpus callosum
	-6,0	-60,0	-31,5	-18,56	-0,0778	Cerebellum
CSF	-15,0	-34,5	12,0	49,16	0,0737	periventrikulär links
	18,0	-31,5	12,0	55,23	0,0720	periventrikulär rechts
	-25,5	-12,0	-15,0	42,49	0,0842	Hippokampus links
	27,0	-10,5	-18,0	45,87	0,0876	Hippokampus rechts
	0,0	-54,0	-7,5	34,6	0,1275	Vermis
	-13,5	-34,5	-57,0	-62,92	-0,3905	am Hirnstamm, links
	13,5	-36,0	-60,0	-53,37	-0,4124	am Hirnstamm, rechts
	0,0	-15,0	-43,5	-61,56	-0,4228	ventral am Hirnstamm
	1,5	-54,0	72,0	-24,39	-0,2656	Falx

---

*Flair+T1 ↔ T1*

GM	0,0	-54,0	-15,0	25,42	0,0736	Cerebellum
	-9,0	13,5	-7,5	17,71	0,0126	Caudatum links
	9,0	16,5	-6,0	13,95	0,0030	Caudatum rechts
	-15,0	3,0	-39,0	-29,88	-0,1767	Fossa cranii media
	16,5	1,5	-42,0	-29,23	-0,1875	Fossa cranii media



	-28,5	-36,0	-25,5	-24,13	-0,1148	Tentorium links
	28,5	-33,0	-25,5	-29,59	-0,1262	Tentorium rechts
	-27,0	-27,0	57,0	-22,44	-0,0706	Gyrus praecentralis
	31,5	-25,5	54,0	-19,58	-0,0732	Gyrus praecentralis
WM	-21,0	-21,0	-3,0	26,04	0,0130	Capsula interna
	22,5	-21,0	-3,0	22,53	0,0134	Capsula interna
	-28,5	-19,5	42,0	19,44	0,0066	sublobar links
	34,5	-19,5	36,0	17,31	0,0035	sublobar rechts
	-6,0	-22,5	-25,5	11,21	-0,0092	Pons links
	7,5	-24,0	-25,5	12,21	-0,0096	Pons rechts
	6,0	-18,0	-46,5	9,14	0,0070	am Hirnstamm
	-1,5	-54,0	-10,5	-27,28	-0,0532	Cerebellum
	-16,5	3,0	-34,5	-24,27	-0,0154	am Canalis caroticus
	13,5	6,0	-31,5	-18,36	-0,0098	am Canalis caroticus
	-31,5	-9,0	-48,0	-21,21	-0,0143	Fossa cranii media
	30,0	-4,5	-51,0	-18,21	-0,0159	Fossa cranii media
CSF	-19,5	-36,0	-18,0	31,09	0,0910	Tentorium links
	27,0	-34,5	-24,0	35,56	0,0990	Tentorium rechts
	1,5	-7,5	12,0	33,32	0,0805	periventrikulär
	1,5	-45,0	-28,5	22,6	0,0270	vierter Ventrikel
	-19,5	-4,5	-40,5	14,95	0,0558	am Sinus cavernosus
	19,5	-4,5	-40,5	18,97	0,0716	am Sinus cavernosus
	0,0	67,5	-3,0	-21,64	-0,1084	Sinus sagitalis sup.
	-55,5	-49,5	-42,0	-21,10	-0,1611	Sinus sigmoideus
	43,5	-45,0	-57,0	-17,02	-0,1314	Sinus sigmoideus

---

*Flair+T2 ↔ T1*

GM	0,0	-43,5	-64,5	21,39	0,2393	Hirnstamm
	-6,0	22,5	-22,5	15,56	0,0407	Gyrus rectus links
	0,0	-52,5	-22,5	11,24	0,0483	Vermis
	-57,0	-36,0	-21,0	10,24	0,0318	Temporallappen
	52,5	-22,5	-25,5	9,01	0,0230	Temporallappen

	-33,0	-21,0	54,0	-42,20	-0,2073	Gyrus praecentralis
	33,0	-21,0	55,5	-38,91	-0,2120	Gyrus praecentralis
	-19,5	-49,5	-13,5	-33,56	-0,1596	Tentorium links
	19,5	-51,0	-12,0	-39,09	-0,1772	Tentorium rechts
	-24,0	-24,0	-9,0	-36,28	-0,1003	am Hippokampus
	25,5	-22,5	-9,0	-37,24	-0,1051	am Hippokampus
	-10,5	-34,5	9,0	-33,22	-0,1089	periventrikulär links
	13,5	-33,0	9,0	-34,93	-0,1350	periventrikulär rechts
	-15,0	3,0	-40,5	-30,91	-0,1714	Fossa cranii media
	18,0	0,0	-43,5	-28,58	-0,1876	Fossa cranii media
	-34,5	-81,0	-45,0	-26,25	-0,0837	Sinus sigmoideus
	42,0	-73,5	-48,0	-34,50	-0,1086	Sinus sigmoideus
WM	-31,5	-21,0	54,0	45,02	0,1733	Gyrus praecentralis
	33,0	-21,0	54,0	34,67	0,1709	Gyrus praecentralis
	-6,0	0,0	-18,0	-32,46	-0,0464	am Hypophysenstiel
	6,0	1,5	-18,0	-34,41	-0,0468	am Hypophysenstiel
	3,0	-16,5	-19,5	-29,42	-0,1065	ventrales Mittelhirn
	3,0	-4,5	24,0	-23,61	-0,0863	Corpus callosum
	-21,0	-45,0	6,0	-24,10	-0,0706	periventrikulär links
	22,5	-43,5	6,0	-26,89	-0,0747	periventrikulär rechts
	0,0	-54,0	-10,5	-25,14	-0,0611	Vermis
	-10,5	22,5	-27,0	-23,25	-0,0497	Gyrus rectus links
CSF	-30,0	-39,0	-25,5	37,59	0,1368	Tentorium links
	27,0	-36,0	-24,0	47,83	0,1429	Tentorium rechts
	-16,5	-36,0	7,5	45,21	0,1258	periventrikulär links
	16,5	-33,0	10,5	47,38	0,1356	periventrikulär rechts
	1,5	-24,0	28,5	40,58	0,1172	Cingulum
	-13,5	-36,0	-58,5	-53,50	-0,3717	am Hirnstamm
	15,0	-36,0	-58,5	-44,04	-0,3473	am Hirnstamm
	0,0	-12,0	-42,0	-43,64	-0,3518	am Hirnstamm

---

*T1+T2 ↔ T1*

GM	-22,5	10,5	-4,5	27,88	0,0215	Putamen links
	24,0	12,0	-4,5	24,78	0,0155	Putamen rechts
	-52,5	-33,0	-19,5	18,61	0,0360	Gyrus temporalis inf.
	54,0	-24,0	-21,0	17,58	0,0332	Gyrus temporalis inf.
	-24,0	-66,0	-39,0	14,77	0,0230	Pyramis links
	24,0	-66,0	-40,5	13,5	0,0196	Pyramis rechts
	13,5	-4,5	-1,5	11,97	0,0080	Globus pallidus med.
	-16,5	-6,0	3,0	11,51	0,0046	Globus pallidus med.
	-22,5	-94,5	-4,5	10,58	0,0375	Okkzipitallappen inf.
	27,0	-93,0	-3,0	10,15	0,0384	Okkzipitallappen inf.
	-24,0	-13,5	-15,0	-27,24	-0,0950	Hippocampus links
	25,5	-12,0	-15,0	-29,44	-0,1006	Hippocampus rechts
	46,5	-70,5	-43,5	-28,17	-0,0967	Sinus sigmoideus
	-49,5	-70,5	-39,0	-17,10	-0,0568	Sinus sigmoideus
	0,0	-64,5	-18,0	-25,00	-0,1234	Vermis
	-31,5	-31,5	-31,5	-20,44	-0,0866	Tentorium links
	31,5	-30,0	-31,5	-23,36	-0,0948	Tentorium rechts
WM	-30,0	-24,0	30,0	21,28	-0,0027	sublobar links
	30,0	-19,5	31,5	17,96	-0,0044	sublobar rechts
	-6,0	-28,5	-60,0	15,5	0,0089	am Hirnstamm
	1,5	-16,5	-22,5	-30,39	-0,0800	Mittelhirn
	0,0	-48,0	-52,5	-29,73	-0,0643	Medulla oblongata
	-18,0	3,0	-34,5	-27,04	-0,0144	Fossa cranii media
	21,0	16,5	-39,0	-21,16	-0,0153	Fossa cranii media
CSF	3,0	-3,0	10,5	40,07	0,0816	3ter Ventrikels
	-24,0	-12,0	-15,0	37,86	0,0827	Hippocampus links
	25,5	-12,0	-15,0	36,86	0,0953	Hippocampus rechts
	0,0	-24,0	4,5	32,85	0,0480	nahe Corpus pineale
	-15,0	-36,0	-57,0	-58,24	-0,3362	Medulla oblongata
	15,0	-34,5	-55,5	-41,08	-0,3248	Medulla oblongata

0,0	-16,5	-45,0	-50,38	-0,3932	ventral der Pons
-----	-------	-------	--------	---------	------------------

---

*Flair+T1+T2 ↔ T1*

GM	0,0	-51,0	-22,5	16,96	0,0457	Vermis
	-3,0	-30,0	-13,5	13,86	0,0742	Mittelhirn
	-52,5	-31,5	-18,0	11,79	0,0220	Gyrus temporalis med.
	52,5	-22,5	-21,0	10,09	0,0189	Gyrus temporalis inf.
	-27,0	10,5	-6,0	15,45	0,0460	Putamen links
	31,5	10,5	-4,5	8,64	0,0201	Putamen rechts
	-10,5	34,5	-1,5	7,73	0,0092	anteriores Cingulum
	10,5	31,5	-7,5	9,87	0,0123	anteriores Cingulum
	-19,5	-99,0	-1,5	6,26	0,0375	occipitaler Cuneus
	19,5	-99,0	4,5	5,41	0,0313	Gyrus occipitalis med.
	-19,5	-43,5	-16,5	-35,39	-0,1645	Tentorium links, Falx
	21,0	-45,0	-15,0	-40,06	-0,1783	Tentorium rechts, Falx
	-24,0	-13,5	-15,0	-29,35	-0,1236	Hippocampus links
	24,0	-12,0	-15,0	-29,78	-0,1311	Hippocampus rechts
	-16,5	3,0	-40,5	-33,58	-0,2021	am Sinus cavernosus
	16,5	1,5	-40,5	-31,49	-0,2051	am Sinus cavernosus
	-27,0	-27,0	57,0	-31,04	-0,0965	Gyrus praecentralis
	31,5	-25,5	55,5	-25,41	-0,1027	Gyrus praecentralis
	WM	-31,5	-25,5	25,5	23,19	0,0023
21,0		-16,5	46,5	20,07	0,0026	subkortikal rechts
40,5		-48,0	-19,5	13,32	0,0168	Gyrus fusiformis
-3,0		-18,0	-51,0	10,08	0,0074	am Hirnstamm
-4,5		-40,5	-16,5	-31,60	-0,0534	Hirnstamm
4,5		1,5	-18,0	-31,05	-0,0434	am Chiasma opticum
0,0		-12,0	19,5	-24,71	-0,0919	periventrikulär
-30,0		-10,5	-46,5	-23,23	-0,0161	Fossa cranii media
28,5		-4,5	-51,0	-21,60	-0,0222	Fossa cranii media
CSF		-31,5	-40,5	-25,5	39,3	0,1487
	25,5	-36,0	-22,5	47,54	0,1531	Tentorium rechts

1,5	-24,0	28,5	45,53	0,1245	Cingulum
-1,5	0,6	12,0	41,55	0,0996	periventrikulär
-42,0	-16,5	37,5	30,4	0,0601	Gyrus praecentralis
42,0	-15,0	39,0	28,84	0,0594	Gyrus praecentralis
-13,5	-36,0	-58,5	-53,88	-0,3691	am Hirnstamm
13,5	-36,0	-58,5	-42,84	-0,3651	am Hirnstamm
0,0	-13,5	-43,5	-45,21	-0,3608	am Hirnstamm

---

*Anmerkung.* Positionsangaben (x, y und z) im MNI-(Montreal Neurological Institute)-Raum. T entspricht dem T-Wert der VBM bei einem FDR = .0001.  $\Delta D$  entspricht der Voxeldifferenz der Bildsubtraktion. Auf die Seitenangabe wurde auf Grund der Übersicht z.T. verzichtet, diese kann an Hand der x-Koordinate ermittelt werden.

### 7.3. Vergleiche der Bildausschnitte unterschiedlicher Lokalisationen

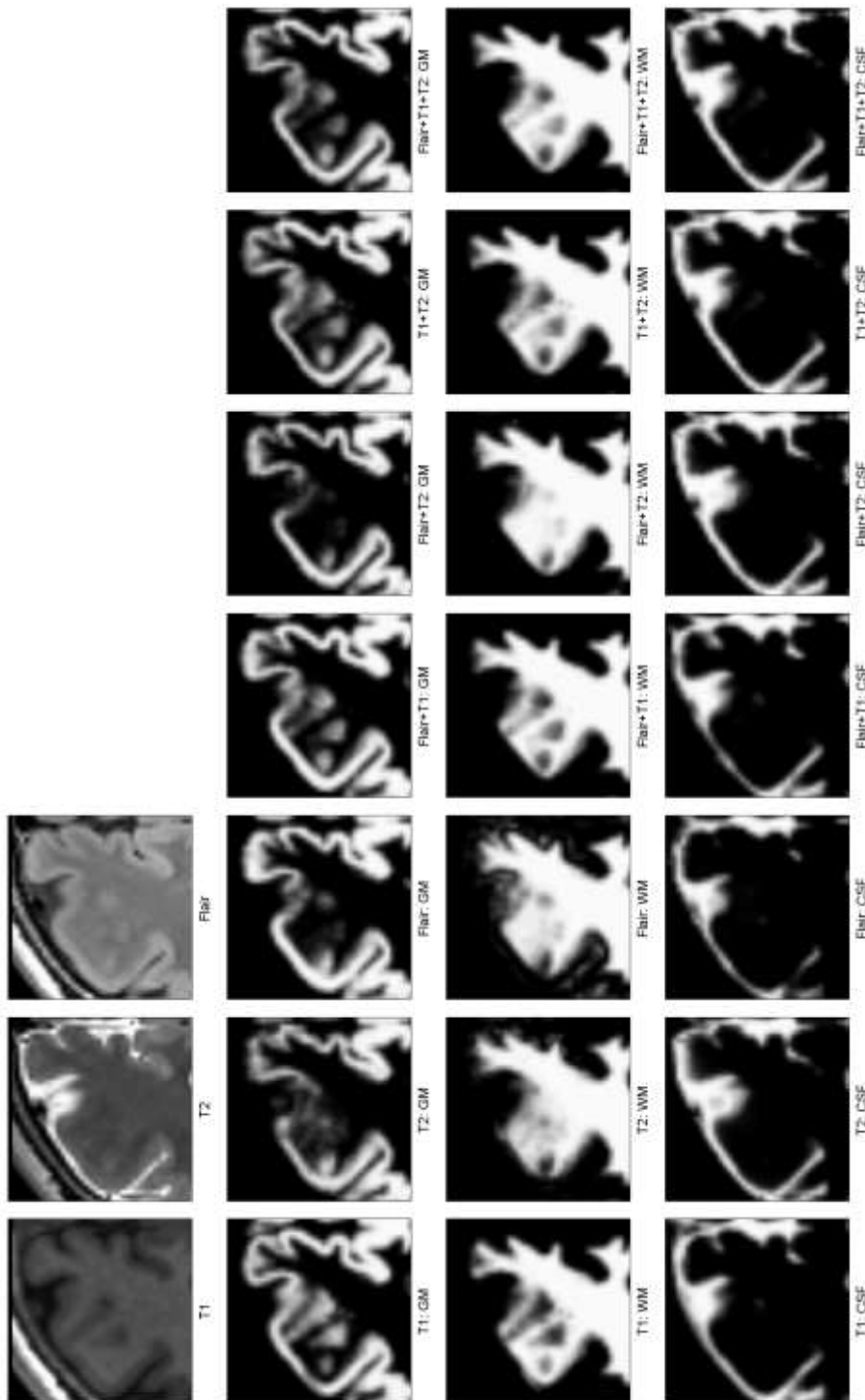


Abbildung 7.1. Vergleich von Bildausschnitten am Gyrus praecentralis.

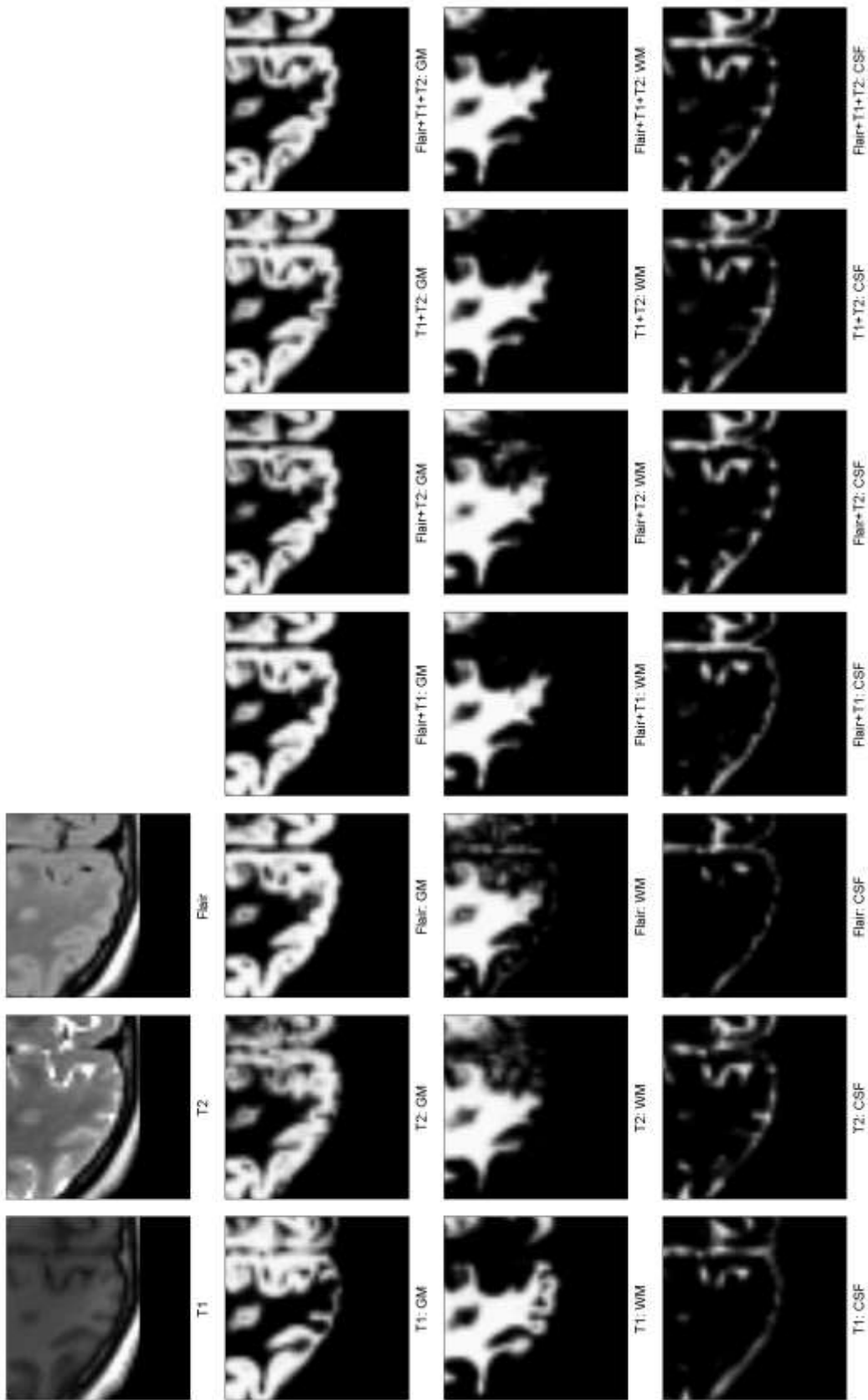


Abbildung 7.2. Vergleich von Bildausschnitten am Gyrus occipitalis.

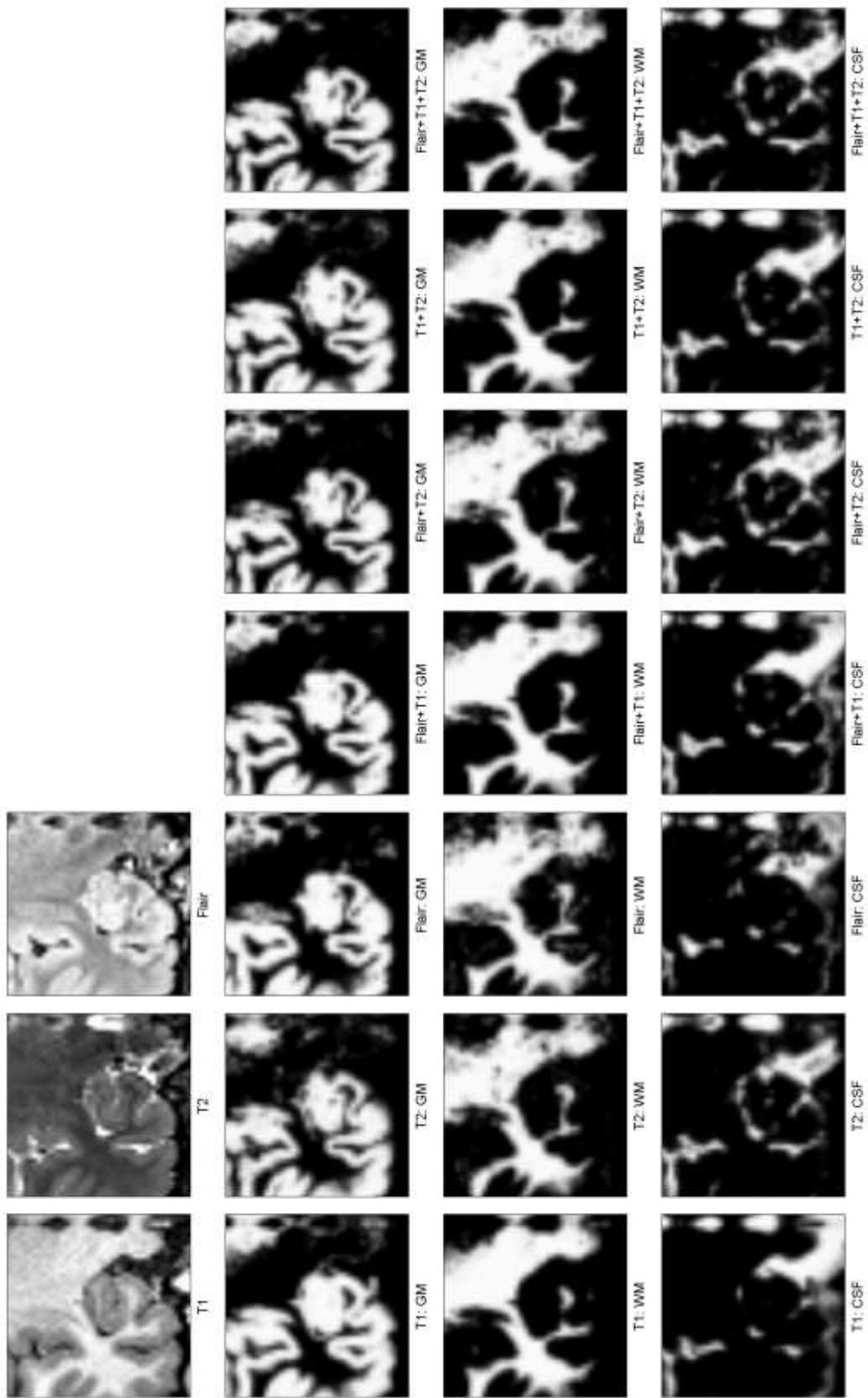


Abbildung 7.3. Vergleich von Bildausschnitten am Hippocampus.



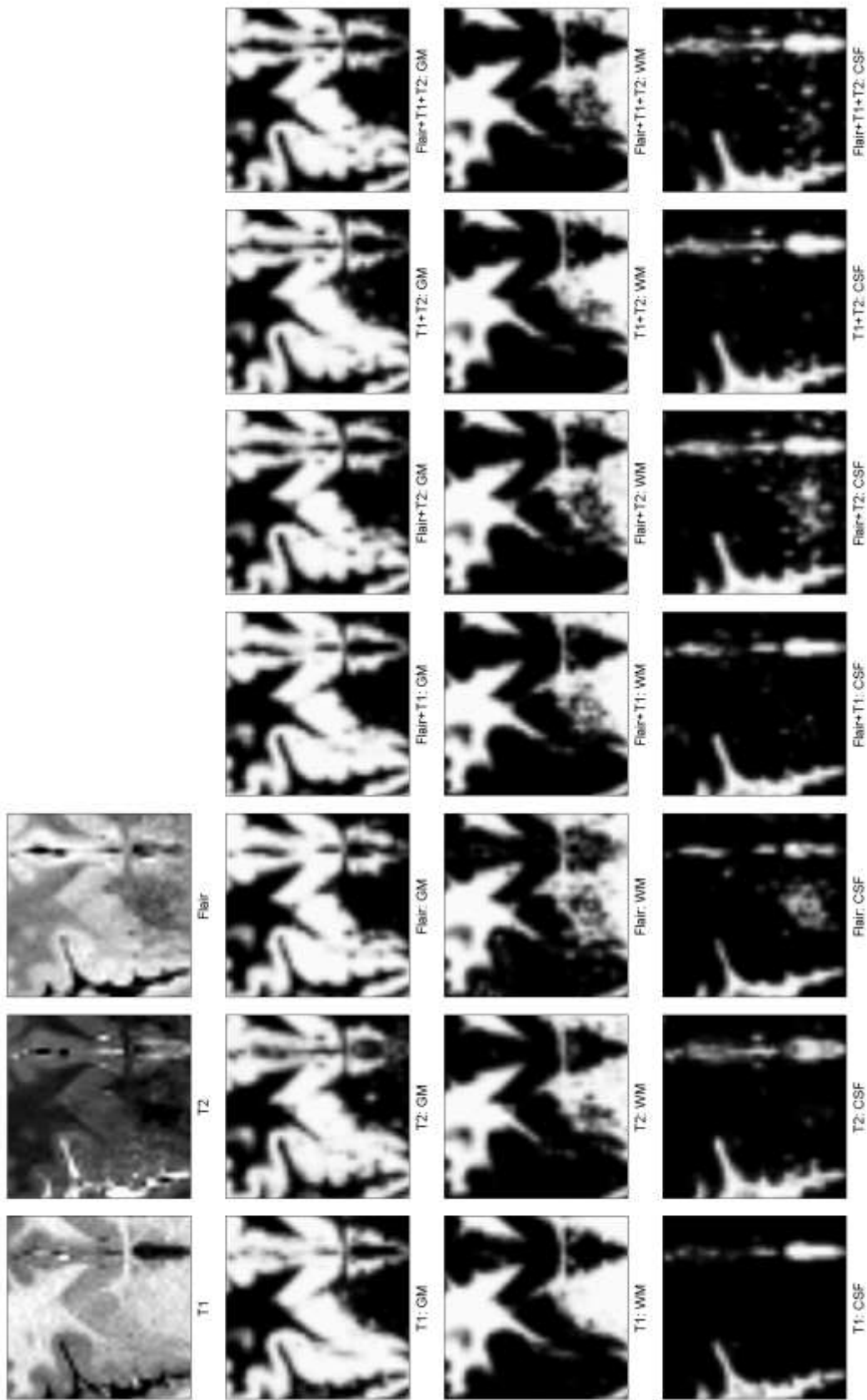


Abbildung 7.4. Vergleich von Bildausschnitten am Putamen.

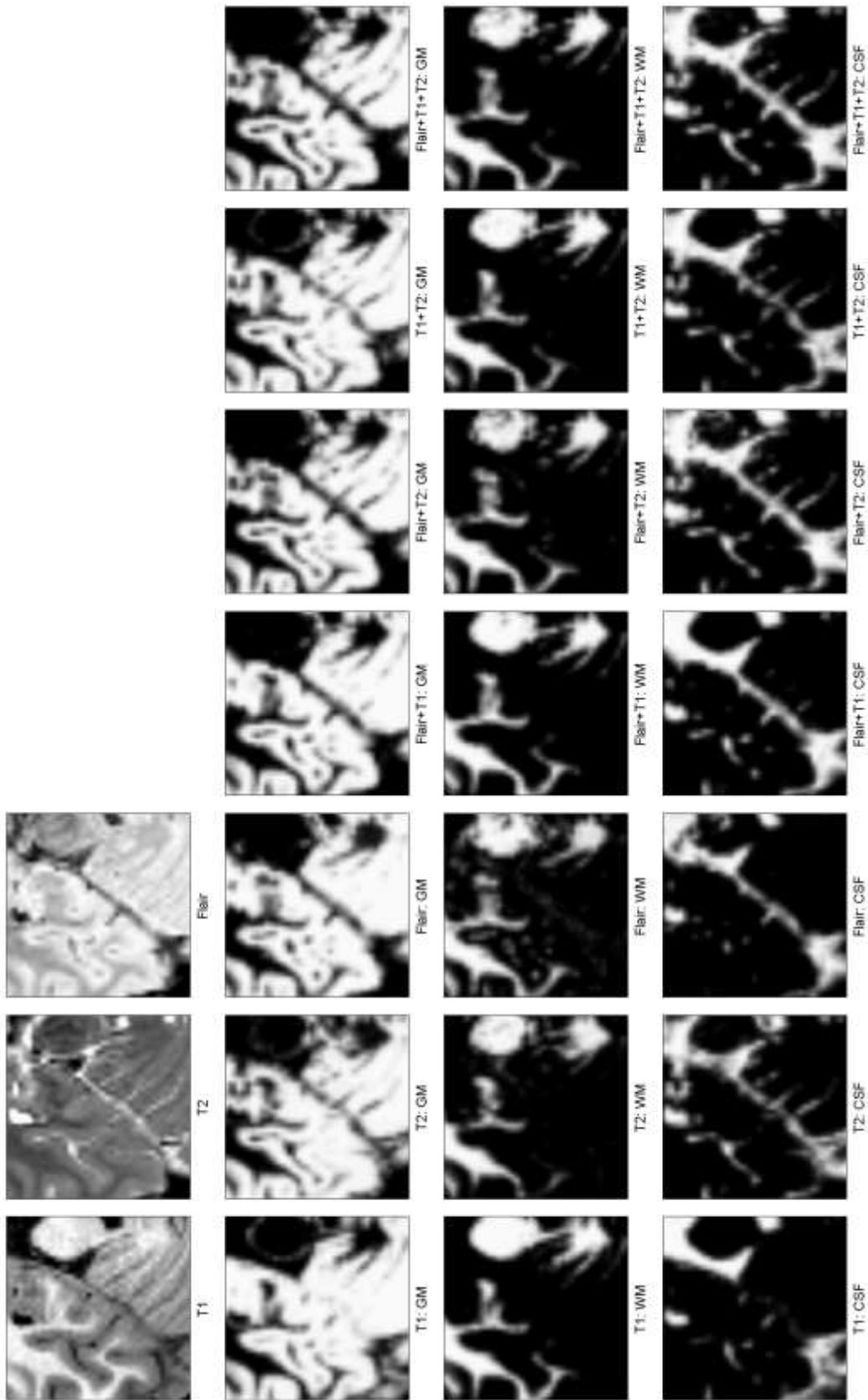


Abbildung 7.5. Vergleich von Bildausschnitten am Tentorium.

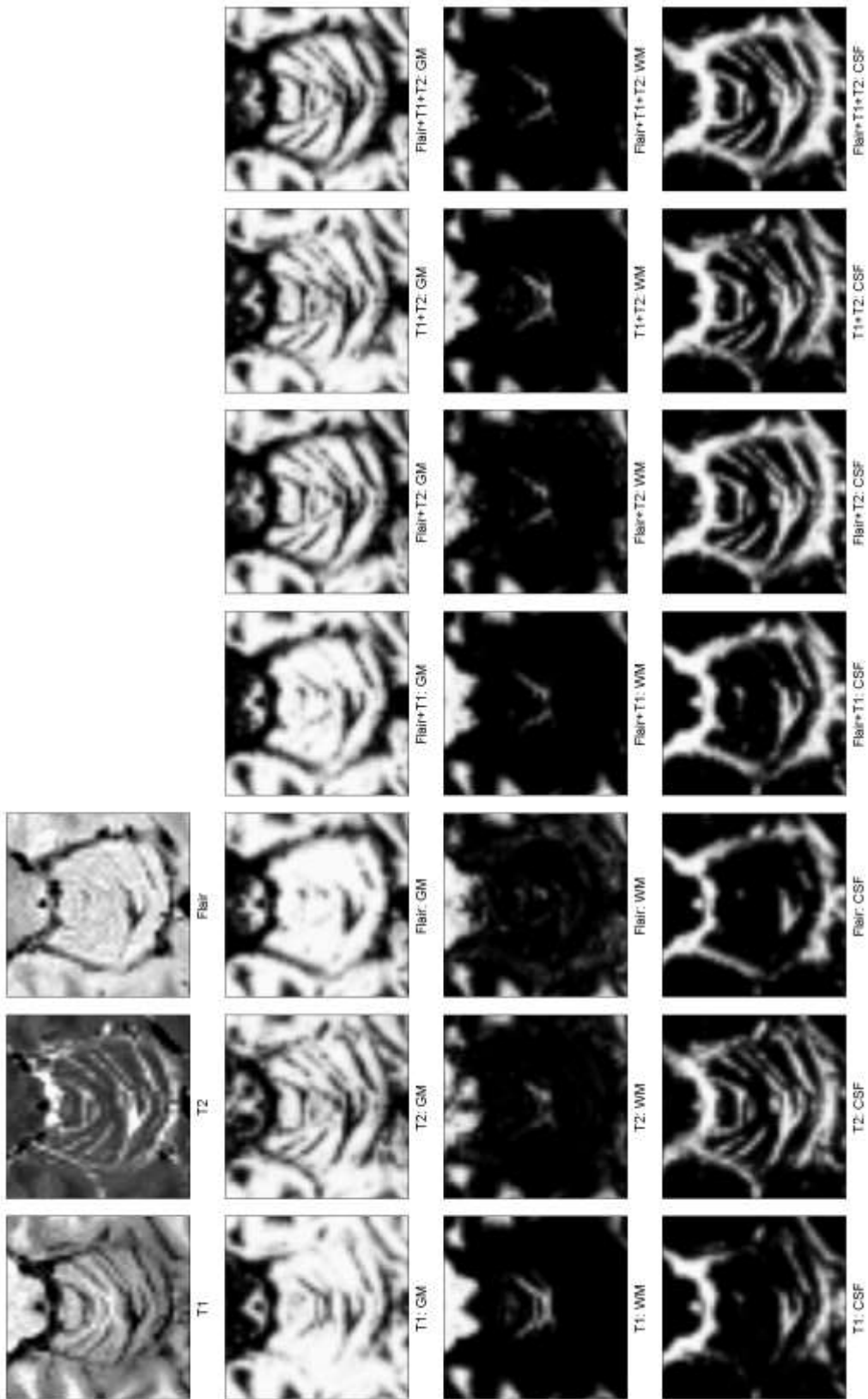


Abbildung 7.6. Vergleich von Bildausschnitten an der Vermis.

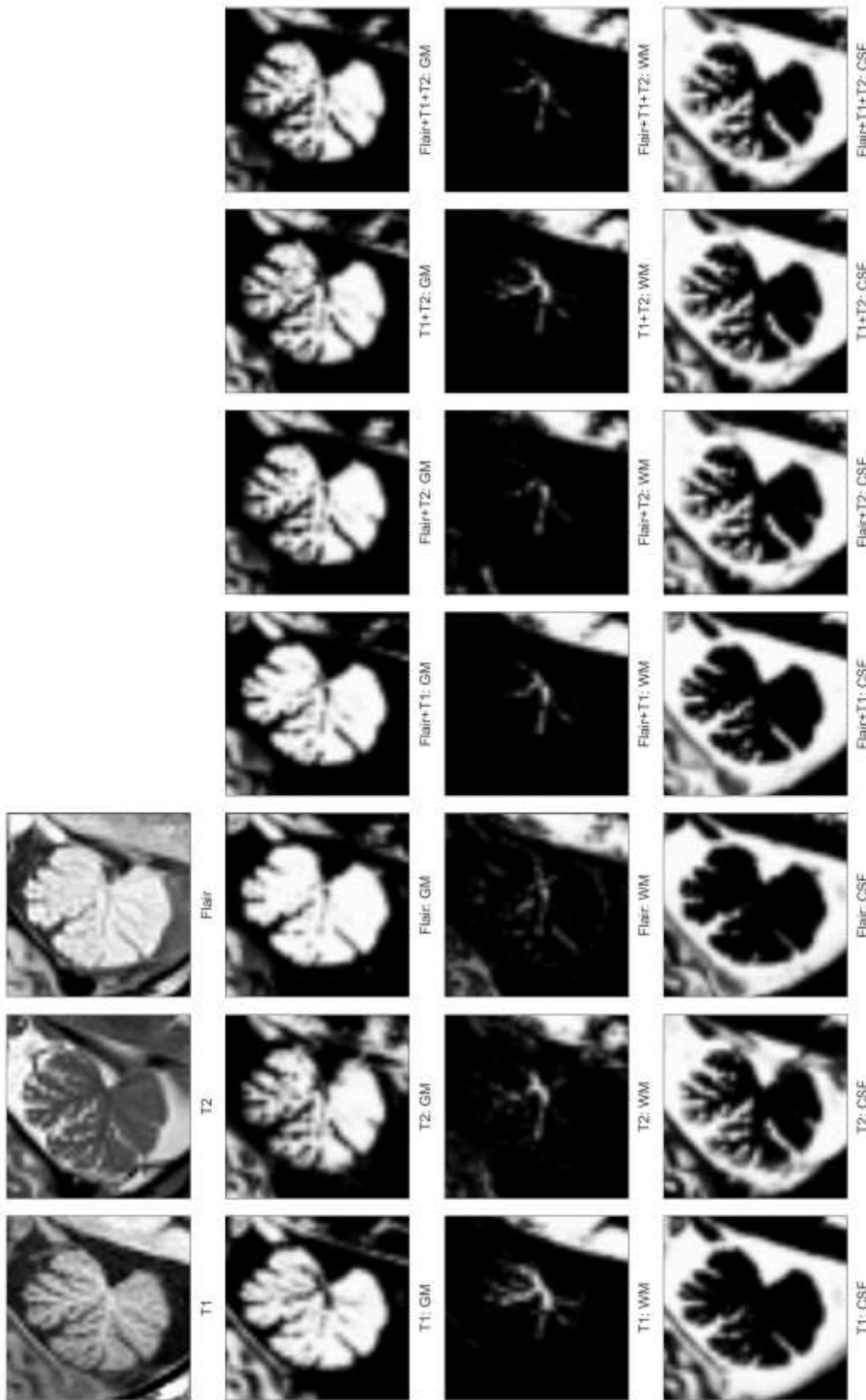


Abbildung 7.7. Vergleich von Bildausschnitten am Kleinhirn.

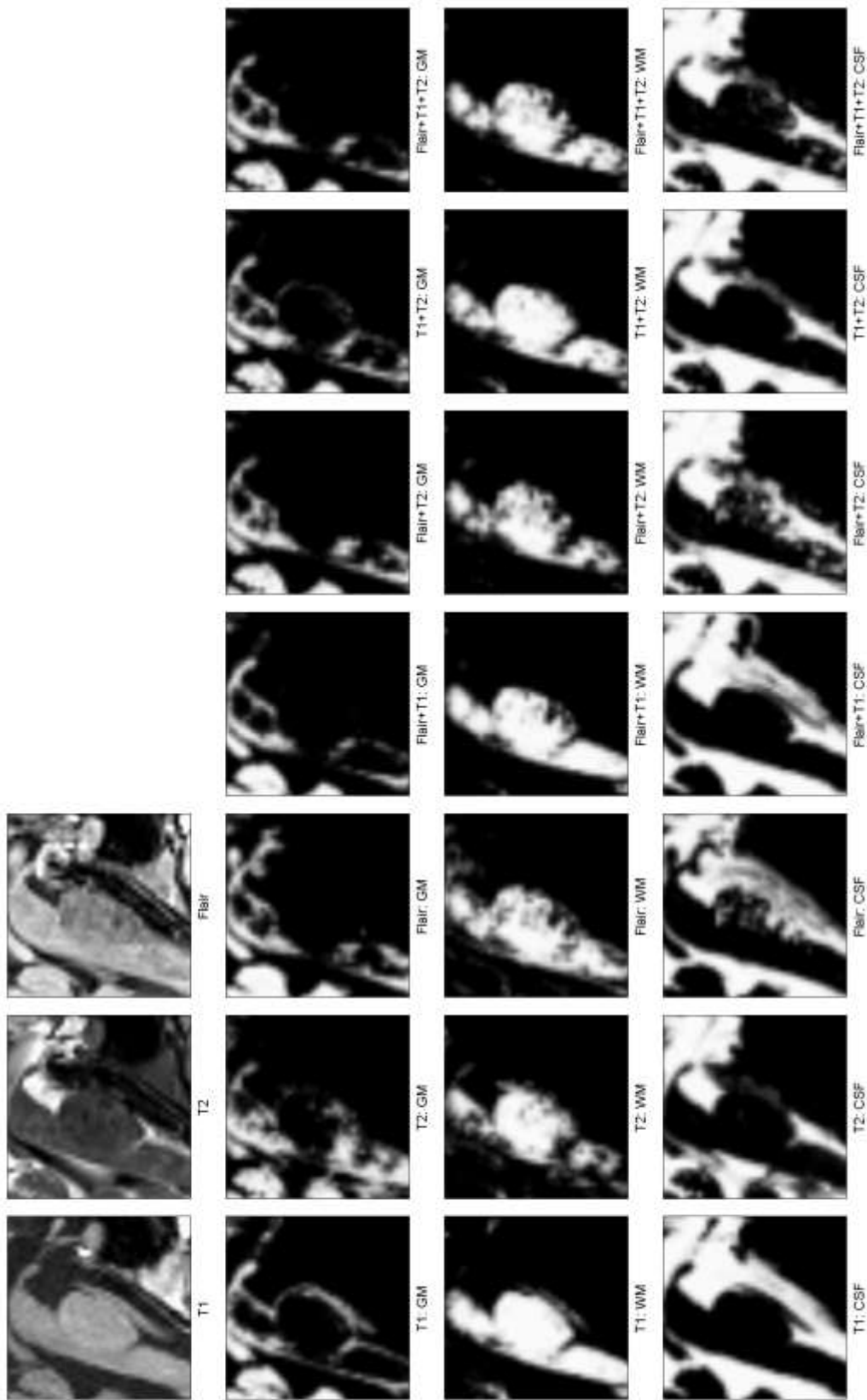


Abbildung 7.8. Vergleich von Bildausschnitten an der Pons.

## 7.4. Werte der Hirnvolumen korrigierte Gewebeanteile

Tabelle 7.4.1

*Relative graue Substanz und Differenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	0,478	0,047		
Flair	0,487	0,052	0,009	n.s.
T2	0,444	0,059	-0,035	p < .001
Flair+T1	0,474	0,038	-0,004	n.s.
Flair+T2	0,426	0,044	-0,052	p < .001
T1+T2	0,467	0,047	-0,012	p < .001
Flair+T1+T2	0,443	0,038	-0,036	p < .001

Tabelle 7.4.2

*Relative weiße Substanz und Differenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	0,318	0,019		
Flair	0,371	0,030	0,052	p < .001
T2	0,345	0,033	0,027	p < .001
Flair+T1	0,323	0,022	0,004	n.s.
Flair+T2	0,338	0,027	0,020	p < .001
T1+T2	0,305	0,022	-0,014	p < .001
Flair+T1+T2	0,309	0,023	-0,009	p < .001

Tabelle 7.4.3

*Relative Liquoranteile und Differenzen in Bezug auf die T1-Segmentierung*

Segmentierung	Mittelwert	SD	Differenz zu T1	Signifikanz
T1	0,203	0,048		
Flair	0,142	0,040	-0,061	p < .001
T2	0,211	0,043	0,008	n.s.
Flair+T1	0,203	0,037	0,000	n.s.
Flair+T2	0,236	0,034	0,033	p < .001
T1+T2	0,229	0,045	0,026	p < .001
Flair+T1+T2	0,248	0,035	0,045	p < .001

## 7.5. Werte und Parameter der Regressionen zur Altersabhängigkeit

Tabelle 7.5.1

*Alterskorrelation der absoluten Volumina und lineare Regressionen*

Segmentierung	lineare Regression $f(x) = ax + b$		Bestimmtheitsmaß	
	a	b	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>kor</sub>
<b>Graue Substanz</b>				
T1	-3,044	824	0,38	0,37
Flair	-3,150	813	0,35	0,34
T2	-4,019	788	0,50	0,49
Flair+T1	-2,199	761	0,24	0,23
Flair+T2	-2,852	720	0,31	0,30
T1+T2	-3,084	786	0,39	0,38
Flair+T1+T2	-2,334	723	0,26	0,25
<b>Weiße Substanz</b>				
T1	0,679	442	0,08	0,06
Flair	1,698	458	0,15	0,14
T2	2,129	406	0,26	0,25
Flair+T1	0,655	434	0,05	0,04
Flair+T2	1,477	423	0,16	0,14
T1+T2	0,991	395	0,11	0,09
Flair+T1+T2	0,952	403	0,08	0,06
<b>Liquor</b>				
T1	3,802	150	0,43	0,42
Flair	2,793	92	0,32	0,31
T2	2,821	189	0,26	0,25
Flair+T1	2,662	184	0,31	0,30
Flair+T2	2,274	246	0,23	0,22
T1+T2	3,263	197	0,34	0,34
Flair+T1+T2	2,405	259	0,25	0,24
<b>TIV</b>				
T1	1,437	1.415	0,02	0,01
Flair	1,341	1.363	0,02	0,00
T2	0,931	1.383	0,01	-0,01
Flair+T1	1,118	1.379	0,01	-0,00
Flair+T2	0,899	1.390	0,01	-0,01
T1+T2	1,169	1.378	0,01	-0,00
Flair+T1+T2	1,023	1.385	0,01	-0,01

Tabelle 7.5.2

*Alterskorrelation der relativen Volumina und lineare Regressionen*

Segmentierung	lineare Regression $f(x) = ax + b$		Bestimmtheitsmaß	
	a	b	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>korrr</sub>
Relative graue Substanz				
T1	-2,499×10 <sup>-3</sup>	0,5781	0,74	0,74
Flair	-2,638×10 <sup>-3</sup>	0,5923	0,72	0,71
T2	-3,086×10 <sup>-3</sup>	0,5668	0,71	0,70
Flair+T1	-1,886×10 <sup>-3</sup>	0,5494	0,63	0,63
Flair+T2	-2,230×10 <sup>-3</sup>	0,5149	0,69	0,69
T1+T2	-2,503×10 <sup>-3</sup>	0,5663	0,71	0,71
Flair+T1+T2	-1,919×10 <sup>-3</sup>	0,5191	0,66	0,65
Relative weiße Substanz				
T1	1,827×10 <sup>-4</sup>	0,3111	0,10	0,09
Flair	8,738×10 <sup>-4</sup>	0,3358	0,31	0,30
T2	1,296×10 <sup>-3</sup>	0,2932	0,51	0,50
Flair+T1	2,395×10 <sup>-4</sup>	0,3133	0,09	0,08
Flair+T2	8,383×10 <sup>-4</sup>	0,3047	0,32	0,31
T1+T2	4,712×10 <sup>-4</sup>	0,2859	0,20	0,19
Flair+T1+T2	4,682×10 <sup>-4</sup>	0,2905	0,14	0,13
Relativer Liquor				
T1	2,317×10 <sup>-3</sup>	0,1108	0,55	0,54
Flair	1,764×10 <sup>-3</sup>	0,0719	0,42	0,41
T2	1,790×10 <sup>-3</sup>	0,1400	0,36	0,35
Flair+T1	1,646×10 <sup>-3</sup>	0,1373	0,44	0,44
Flair+T2	1,392×10 <sup>-3</sup>	0,1803	0,34	0,34
T1+T2	2,032×10 <sup>-3</sup>	0,1478	0,47	0,46
Flair+T1+T2	1,451×10 <sup>-3</sup>	0,1904	0,37	0,36

Regressionen ersten in Abhängigkeit des Alters wurden sowohl für die absoluten als auch die relativen Volumina aller Segmentierungen und aller Gewebearten berechnet.



Tabelle 7.5.3

*Altersabhängigkeit der absoluten Volumina mit quadratischen Regressionen*

Segmentierung	quadratische Regression $f(x) = ax^2 + bx + c$			Bestimmtheitsmaß	
	a	b	c	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>korrr</sub>
<b>Graue Substanz</b>					
T1	0,023	-5,086	863	0,38	0,36
Flair	-0,019	-1,513	782	0,36	0,34
T2	-0,020	-2,227	755	0,52	0,50
Flair+T1	0,003	-2,441	766	0,24	0,22
Flair+T2	-0,017	-1,316	691	0,33	0,31
T1+T2	0,002	-3,246	789	0,39	0,38
Flair+T1+T2	-0,011	-1,394	705	0,27	0,25
<b>Weiße Substanz</b>					
T1	-0,047	4,855	363	0,10	0,07
Flair	-0,024	3,851	417	0,15	0,13
T2	-0,035	5,198	348	0,26	0,23
Flair+T1	-0,043	4,448	362	0,07	0,04
Flair+T2	-0,023	3,468	386	0,16	0,13
T1+T2	-0,035	4,077	337	0,11	0,09
Flair+T1+T2	-0,025	3,150	362	0,08	0,06
<b>Liquor</b>					
T1	0,031	1,105	201	0,44	0,42
Flair	0,066	-3,034	202	0,37	0,35
T2	0,073	-3,637	311	0,28	0,26
Flair+T1	0,052	-1,943	271	0,32	0,30
Flair+T2	0,056	-2,662	340	0,24	0,22
T1+T2	0,052	-1,307	284	0,36	0,34
Flair+T1+T2	0,051	-2,130	345	0,27	0,25
<b>TIV</b>					
T1	0,006	0,875	1.426	0,02	-0,01
Flair	0,023	-0,696	1.401	0,02	-0,01
T2	0,018	-0,667	1.414	0,01	-0,02
Flair+T1	0,012	0,064	1.399	0,01	-0,02
Flair+T2	0,016	-0,510	1.416	0,01	-0,02
T1+T2	0,019	-0,476	1.409	0,01	-0,02
Flair+T1+T2	0,016	-0,374	1.412	0,01	-0,02

Zur besseren Übersicht werden die Regressionen für die absoluten und relativen Volumen in getrennten Tabellen dargestellt.

Tabelle 7.5.4

*Altersabhängigkeit der relativen Volumina mit quadratischen Regressionen*

Segmentierung	quadratische Regression $f(x) = ax^2 + bx + c$			Bestimmtheitsmaß	
	a	b	c	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>korrr</sub>
Relative graue Substanz					
T1	1,53×10 <sup>-5</sup>	-3,85×10 <sup>-3</sup>	0,604	0,74	0,73
Flair	-1,73×10 <sup>-5</sup>	-1,11×10 <sup>-3</sup>	0,563	0,73	0,73
T2	-1,50×10 <sup>-5</sup>	-1,76×10 <sup>-3</sup>	0,542	0,72	0,71
Flair+T1	-5,25×10 <sup>-7</sup>	-1,84×10 <sup>-3</sup>	0,549	0,63	0,62
Flair+T2	-1,39×10 <sup>-5</sup>	-1,01×10 <sup>-3</sup>	0,492	0,70	0,70
T1+T2	-1,27×10 <sup>-6</sup>	-2,39×10 <sup>-3</sup>	0,564	0,72	0,71
Flair+T1+T2	-1,01×10 <sup>-5</sup>	-1,02×10 <sup>-3</sup>	0,502	0,67	0,66
Relative weiße Substanz					
T1	-3,27×10 <sup>-5</sup>	3,07×10 <sup>-3</sup>	0,256	0,17	0,15
Flair	-2,34×10 <sup>-5</sup>	2,94×10 <sup>-3</sup>	0,297	0,33	0,31
T2	-2,91×10 <sup>-5</sup>	3,87×10 <sup>-3</sup>	0,244	0,51	0,50
Flair+T1	-3,18×10 <sup>-5</sup>	3,05×10 <sup>-3</sup>	0,260	0,13	0,11
Flair+T2	-1,98×10 <sup>-5</sup>	2,59×10 <sup>-3</sup>	0,272	0,32	0,30
T1+T2	-2,78×10 <sup>-5</sup>	2,93×10 <sup>-3</sup>	0,239	0,21	0,19
Flair+T1+T2	-2,02×10 <sup>-5</sup>	2,25×10 <sup>-3</sup>	0,257	0,16	0,13
Relativer Liquor					
T1	1,73×10 <sup>-5</sup>	7,84×10 <sup>-4</sup>	0,140	0,56	0,55
Flair	4,06×10 <sup>-5</sup>	-1,83×10 <sup>-3</sup>	0,140	0,49	0,47
T2	4,41×10 <sup>-5</sup>	-2,11×10 <sup>-3</sup>	0,214	0,39	0,37
Flair+T1	3,24×10 <sup>-5</sup>	-1,21×10 <sup>-3</sup>	0,191	0,46	0,45
Flair+T2	3,37×10 <sup>-5</sup>	-1,59×10 <sup>-3</sup>	0,237	0,38	0,36
T1+T2	2,91×10 <sup>-5</sup>	-5,41×10 <sup>-4</sup>	0,196	0,49	0,48
Flair+T1+T2	3,03×10 <sup>-5</sup>	-1,23×10 <sup>-3</sup>	0,241	0,41	0,39

## 7.6. Schaubilder zu den Altersabhängigkeiten

Dargestellt ist die Altersabhängigkeit der absoluten Volumenwerte für die Segmentierungen. Die durchgezogene Linie entspricht der quadratischen Regression.

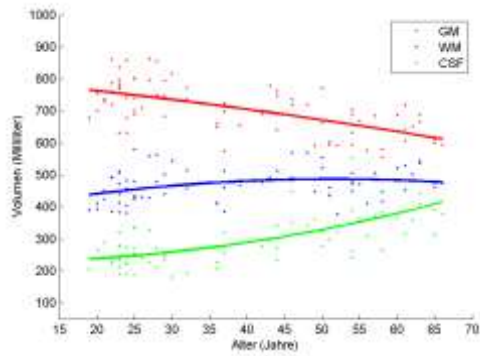


Abbildung 7.9. T1-Segmentierung.

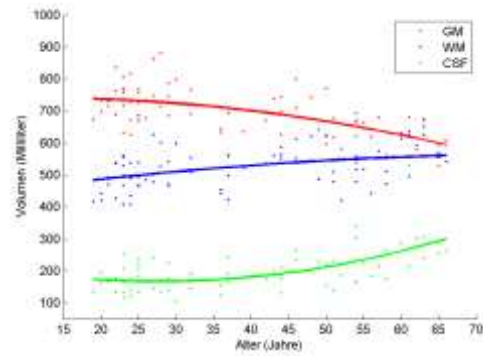


Abbildung 7.10. Flair-Segmentierung.

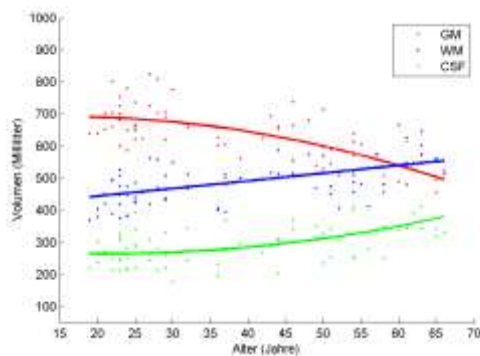


Abbildung 7.11. T2-Segmentierung.

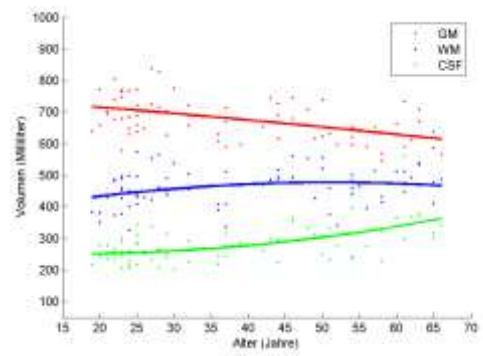


Abbildung 7.12. Flair+T1-Segmentierung.

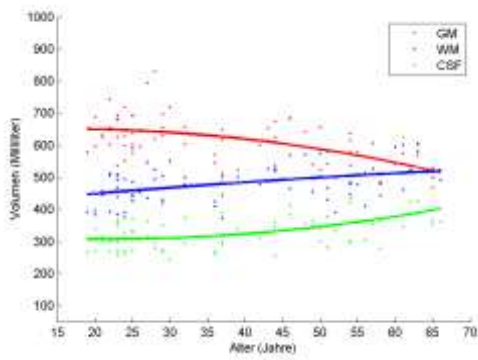


Abbildung 7.13. Flair+T2-Segmentierung.

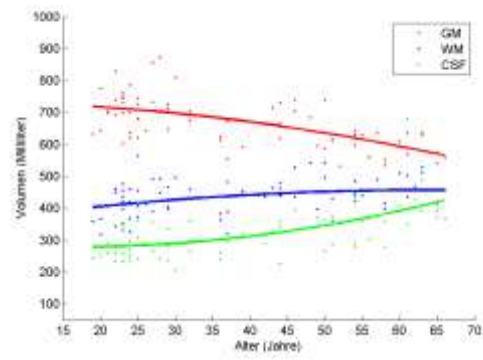


Abbildung 7.14. T1+T2-Segmentierung.

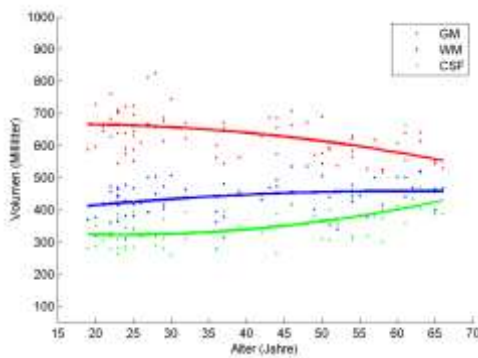


Abbildung 7.15. Flair+T1+T2-Segmentierung.

Im Folgenden findet sich die Altersabhängigkeit der relativen Volumenwerte für die Segmentierungen.

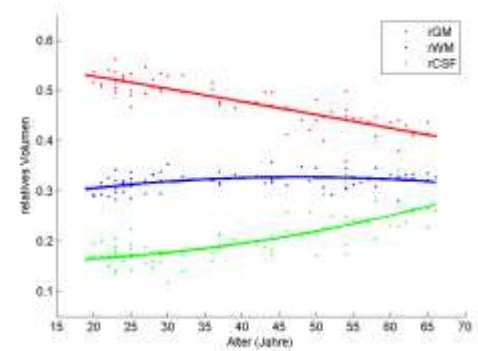


Abbildung 7.16. Flair+T1+T2-Segmentierung.

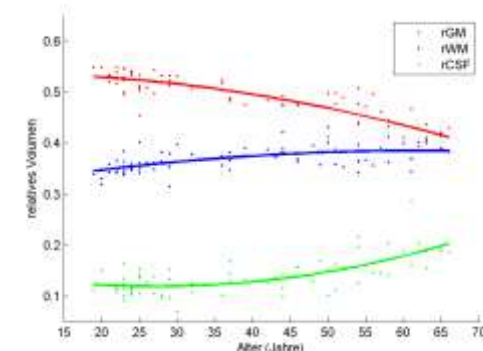


Abbildung 7.17. Flair -Segmentierung.

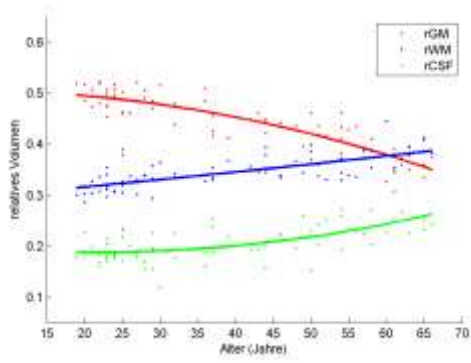


Abbildung 7.18. T2-Segmentierung.

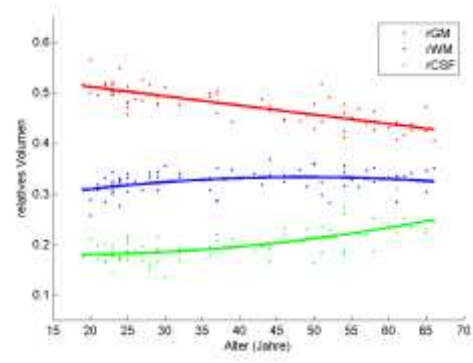


Abbildung 7.19. Flair+T1-Segmentierung.

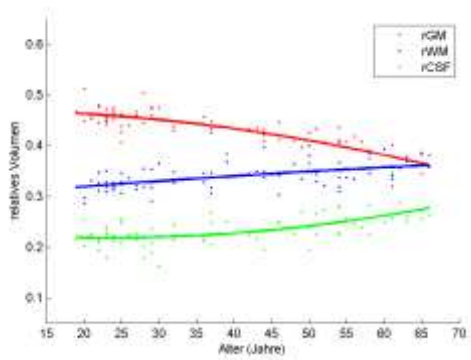


Abbildung 7.20. Flair+T2-Segmentierung.

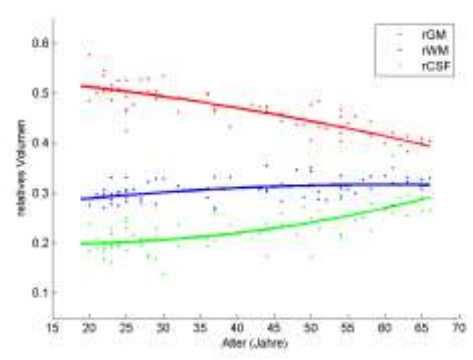


Abbildung 7.21. T1+T2-Segmentierung.

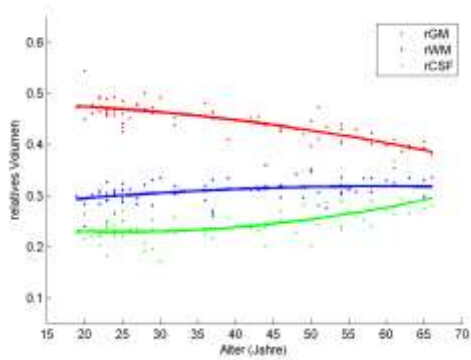


Abbildung 7.22. Flair+T1+T2-Segmentierung.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Uwe Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Tobias Lindig, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Tübingen und Dr. Benjamin Bender, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Tübingen.

Die Erhebung der MR-Daten und der klinischen Daten wurde nach Einarbeitung durch die oben genannten Personen von mir mit Unterstützung durch Herrn Friedemann Bender durchgeführt.

Die statistische Auswertung einschließlich der Datenvorverarbeitung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## **Veröffentlichung**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Lindig, T., R. Kotikalapudi, D. Schweikardt, P. Martin, F. Bender, U. Klose, U. Ernemann, N. K. Focke & B. Bender (2018). "Evaluation of multimodal segmentation based on 3D T1-, T2- and FLAIR-weighted images – the difficulty of choosing." *Neuroimage* 170: 210-221.

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für die viele Unterstützung und Motivation bei dieser Doktorarbeit.