

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Die directionale Diffusionskurtosis als neuer Parameter zur
Bewertung diffusionsgewichteter
MR-Bildgebung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Engel, Adrian
2023**

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Ethofer

Tag der Disputation: 13.01.2023

Abkürzungsverzeichnis

bWK	b-Wert-Kurtosis
CT	Computertomographie
DK	Direktionale Diffusionskurtosis
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
FA	Fraktionale Anisotropie
FB	frontobasal
FT	Fibre Tracking
GPE	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
GS	graue Substanz
HF	hochfrontal
MRT	Magnetresonanztomographie
PUT	Putamen
ROI	region of interest
THA	Thalamus
WS	weiße Substanz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
1. Einleitung	1
1.1 Neuroradiologische Bildgebung und ihre Bedeutung in der Praxis	2
1.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung	4
1.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)	6
1.4 Q-Ball Imaging	10
1.5 Diffusion Kurtosis Imaging	11
1.6 Direktionale Diffusionskurtosis (DK)	12
1.7 Mikroskopische Anatomie.....	13
1.8 Polarisationsmikroskopie	15
1.9 Hauptfragestellung.....	16
1.10 Weitere Fragestellungen:.....	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Datenerhebung und Verarbeitung.....	18
2.1.1 Verwendete Atlanten zur automatisierten Kartierung	19
2.1.2 Datenverarbeitung	20
2.2. Verwendete Methoden.....	22
2.2.1 Fraktionale Anisotropie	22
2.2.2 Direktionale Diffusionskurtosis.....	23
2.3 Statistik.....	25
3. Ergebnisse.....	26
4. Diskussion	54
4.1 Schlüsselergebnisse	54
4.2 Interpretation der Erkenntnisse.....	55
4.3 Mögliche zukünftige Anwendungen	59
4.4 Limitationen dieser Arbeit.....	63
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	68
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	71
8. Appendix	72
8.1 Tabellenverzeichnis	72

8.2 Abbildungsverzeichnis	73
9. Danksagung	74

1. Einleitung

Seit der Einführung der diffusionsgewichteten Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) im Bereich der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich viele neue Anwendungsbereiche dieser Technik. Während die Standard MRT-Sequenzen sich eher auf den makroskopisch-anatomischen Aufbau fokussieren, ermöglicht die DWI die gezielte Untersuchung des mikroskopischen Aufbaus und der funktionellen Verbindung von Hirnarealen. Trotz aller Fortschritte der letzten Jahrzehnte werden weiterhin Daten bei jeder Untersuchung erfasst, deren volles diagnostisches Potential mutmaßlich noch nicht ausgeschöpft ist.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, eine neue Methode zur Verarbeitung und Analyse der standardmäßig erhobenen DWI-Daten in der zerebralen Bildgebung vorzustellen und mit der fraktionellen Anisotropie, einem bereits etablierten Verfahren, zu vergleichen.

1.1 Neuroradiologische Bildgebung und ihre Bedeutung in der Praxis

Mit der Einführung der Computer Tomographie (CT) in den 70er Jahren und der MRT in den 80er Jahren konnten plötzlich Pathologien im Bereich des Hirnparenchyms einfach und nicht invasiv dargestellt werden. Zuvor wurde vor allem das Schädelröntgen zur Darstellung von Frakturen oder auch der Darstellung von indirekten Hinweisen auf Pathologien mittels zum Beispiel Pneumoventrikulographie und Pneumocephalographie verwendet. Seit ihrer Einführung sind beide Techniken, sowohl die CT als auch die MRT mittlerweile seit Jahrzehnten flächendeckend in der täglichen Routine integriert (1). Mit diesen Verfahren stehen uns Methoden zur anatomischen Bildgebung und zur Darstellung von Tumoren, Blutungen oder anderen Pathologien zur Verfügung. Auch ist die operative Planung in den chirurgischen Fächern mittels dieser schichtweisen Darstellung deutlich vereinfacht und die Eingriffe selbst sind dadurch deutlich sicherer geworden.

In den letzten Jahrzehnten haben sich diese Methoden so weit verbessert, dass sie über die rein anatomischen Sequenzen hinaus auch einen einfachen Zugang zur funktionellen Diagnostik darstellen. Im Bereich der neuroradiologischen Bildgebung hat hier sicherlich die MRT einen äußerst hohen Stellenwert, da sie ihre Stärken vor allem bei der Darstellung des Hirnparenchyms und der assoziierten Weichteilstrukturen mit ihren relativ hohen Wasseranteilen ausspielt. Die Auswertung verschieden gewichteter Sequenzen zur Diagnosestellung und Therapieentscheidung ist aus der heutigen klinischen Routine nicht mehr wegzudenken. Des Weiteren sind MRT-Untersuchungen ohne größere Risiken häufig wiederholbar, während die CT, aber auch Techniken wie zum Beispiel die Positronen-Emissions-Tomographie eine Strahlenbelastung bedeutet und somit zusätzliche Risiken birgt. Die fehlende Strahlenbelastung macht das MRT vor allem im Bereich der Forschung zu einem wertvollen Werkzeug, welches einen Einblick sowohl in die anatomisch-pathologischen Veränderungen des Gehirns als auch in die funktionellen Aspekte gibt, ohne eine erhöhte Strahlenbelastung zu verursachen. Im Bereich der Untersuchung der zerebralen Funktionen spielt die MRT sicherlich eine der größten Rollen. Hier erhalten wir nicht nur anatomische Aufnahmen, sondern auch Informationen über interne Vernetzung der Hirnareale untereinander oder die Aktivierung von Hirnarealen bei bestimmten Tätigkeiten oder in bestimmten

Situationen. Diese Informationen sind vor allem im Bereich der neurochirurgischen Operationsplanung und bei der Differentialdiagnostik von neurologischen und neurochirurgischen, aber auch psychiatrischen Pathologien von essenzieller Natur. Zusätzlich ist es möglich, unter anderem den Liquorfluss darzustellen, eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke nachzuweisen oder Informationen über Beschränkungen der freien Diffusion im Rahmen der diffusionsgewichteten Bildgebung sichtbar zu machen. Die stete Weiterentwicklung dieser Techniken bietet immer höhere Auflösungen und lässt immer genauere Rückschlüsse auf Pathologien, aber auch neurophysiologische Prozesse zu.

1.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung

In der MRT macht man sich die Anregbarkeit von Wasserstoffprotonen zu Nutze. Wasserstoffprotonen haben einen eigenen Kernspin, welcher sich durch ein starkes Magnetfeld polarisieren, also uniform ausrichten lässt. Diese Wasserstoffprotonen wiederum unterliegen den normalen Naturgesetzen, somit auch der Brownschen Molekularbewegung, welche als Grundlage für die stattfindende Diffusion dient. In der DWI ist es uns möglich, die Eigenbewegung von Wasserprotonen in jedem untersuchten Voxel zu erfassen (2). Die initial in Phase gebrachten Protonen innerhalb eines untersuchten Voxels werden während einer DWI-Bildgebung mittels eines applizierten Feldgradienten dephasiert, und es kommt zu einem Verlust der initialen Signalantwort. Mit Hilfe eines, den ersten Feldgradienten exakt kompensierenden zweiten Feldgradienten, kommt es in einem Modell mit ortsständigen Protonen zu einer vollständigen Rephasierung und – abgesehen von der auftretenden T2-Relaxation - Wiederherstellung der initialen Signalantwort. Haben sich die Protonen jedoch bewegt, zum Beispiel im Rahmen von Diffusion, kann der zweite Feldgradient nicht zu einer vollständigen Rephasierung führen und es kommt zu einer Abschwächung des zweiten Signals im Vergleich zur initialen Signalantwort. Je stärker diese Abschwächung ist, desto stärker haben sich die Protonen während der Wirkungsdauer der Feldgradienten bewegt, desto weniger einschränkende Faktoren, wie zum Beispiel Zellwände, Membranen oder sonstige Mikrostrukturen befinden sich im untersuchten Bereich. Die Diffusion ist somit weniger eingeschränkt. Im menschlichen Körper wird die Diffusion in unterschiedlichen Geweben und Strukturen unterschiedlich eingeschränkt. Genau genommen wird die Molekularbewegung durch umgebende Mikrostrukturen eingeschränkt, während der Diffusionskoeffizient gleichbleibt. Zur Vereinfachung wird diese Einschränkung der Molekularbewegung im Weiteren jedoch als Diffusionsrestriktion bezeichnet. Um diese unterschiedlichen Diffusionsrestriktionen in unterschiedlichen Geweben und Flüssigkeiten, welche mehr oder weniger diffusionsrestringiert sind, nachweisen zu können, wird klinisch in der Regel ein b-Wert von 1000 s/mm^2 angewendet. Der b-Wert hängt von der Zeit, die zwischen den verwendeten Feldgradienten vergeht und der Größe der Amplitude dieser ab. Ein Bild mit einem b-Wert von 0 s/mm^2 ist eine T2* gewichtete Sequenz und dient als

Ausgangssequenz, in welcher noch keine Diffusion detektiert werden kann. Auch wenn wir immer von Wasserprotonen und deren Diffusion sprechen, gibt es Unterschiede, je nachdem wo sich diese Wasserprotonen im Gehirn aufhalten. Während im Liquor cerebrospinalis, in den Ventrikeln oder den basalen Zisternen die Diffusion nahezu vollkommen uneingeschränkt in alle Richtungen gleichermaßen stattfindet, ist die Diffusion im intrazellulären Kompartiment eher eingeschränkt. Die Zellarchitektur, wie Zellmembranen und andere mikroskopische Strukturen, restringieren die Diffusion oder beeinflussen die Richtung, in der sich die Moleküle weiter von ihrer Ursprungsposition wegbewegen können. Vor allem die dicht gepackten Myelinscheiden um die Axone scheinen im Gehirn die Diffusion besonders stark einzuschränken und nahezu ausschließlich in Richtung der Axone unbeschränkt zuzulassen (3). Aus diesen diffusionsbeschränkenden Effekten lassen sich Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des zerebralen Parenchyms ziehen. Auch funktionelle Informationen können so gewonnen werden. Der direkte klinische Nutzen der DWI zeigt sich zum Beispiel in der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls. Die ischämischen Gebiete zeigen sich in der DWI deutlich diffusionsgestört, verglichen mit der normal zu erwartenden Diffusion in diesem Gebiet. Diese Diffusionsrestriktion ist erklärbar durch den Zusammenbruch des Zellmembranpotentials. Dadurch wird Wasser entlang des zusammenbrechenden Konzentrationsgradienten aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum geführt. In diesem scheint die Zellarchitektur die Molekularbewegung deutlich stärker einzuschränken, als dies im extrazellulären Raum der Fall ist. Es kommt somit zu einer deutlichen Verminderung des extrazellulären Volumens im untersuchten Voxel und zu einer Reduktion der unbeschränkten Molekularbewegung. Daher wird diese Region in der DWI dann als diffusionsgestört angezeigt (4). Die DWI macht es somit sehr einfach, auch kleinere ischämische Gebiete anhand ihrer Diffusionsbeschränkung zu detektieren. Diese Veränderungen sind bereits ab einer Zeitspanne von minimal 14 Minuten im Tiermodell detektierbar (5), während im CT oder in den restlichen MRT Sequenzen Ischämie-typische Veränderungen erst Stunden später erkennbar werden. Des Weiteren findet die DWI auch Anwendung bei verschiedenen anderen Pathologien, welche mit einer Diffusionsrestriktion einhergehen, wie zum Beispiel manchen Tumoren, besonders mit Tumornekrosen und auch bei Enzephalitiden.

1.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Um eine Diffusionsrestriktion zu untersuchen, muss die DWI hochsensitiv für die Bewegung von Wasserstoffprotonen sein. Diese Eigenschaft der DWI macht es auch möglich, die Hauptrichtung der Diffusion in einem Voxel zu detektieren. Um dies zu erreichen, werden richtungssensitive Feldgradienten verwendet. Der richtungssensitive Feldgradient mit der schwächsten Signalantwort entspricht am ehesten der Hauptrichtung der Diffusion, da sich in dieser Richtung die Wasserstoffprotonen am stärksten von ihrem Ursprungsort wegbewegt haben. Eine ungerichtete Diffusion, wie sie zum Beispiel inmitten des Liquor cerebrospinalis auftritt, wird als isotrop bezeichnet. Isotropie bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Diffusion in alle Richtungen gleich stark ausgeprägt ist. In Gebieten mit einer gerichteten Diffusion herrscht eine sogenannte Anisotropie. Mit Hilfe der DTI kann also die Diffusion mittels ihrer Anisotropie beurteilt werden. Hierfür werden die Stärken der Diffusion in mehreren, aber mindestens 6 Richtungen, wie oben beschrieben, evaluiert und als Vektoren beschrieben. Diese Vektoren sind ein Maß für die Stärke der Diffusion in eine bestimmte Richtung innerhalb eines Voxels (6). Mit Hilfe dieser Vektoren kann ein sogenanntes Tensor-Modell ermittelt werden. Hierzu werden die mindestens 6 verschiedenen ermittelten Vektoren, welche die Stärke der Diffusion in die jeweilige gemessene Richtung beschreiben, kombiniert und es wird ein Ellipsoid bestimmt, dessen Oberfläche von allen Vektorendpunkte möglichst wenig entfernt ist. Das bestimmte Ellipsoid wird durch 3 orthogonale Eigenvektoren charakterisiert. Diese 3 Eigenvektoren sind nicht gleichzusetzen mit den gemessenen Richtungen, sondern ergeben sich aus der Bestimmung des Tensors. Wenn alle Eigenvektoren gleich lang sind, entspricht das Ellipsoid einer Kugel. Je stärker ausgeprägt ein Eigenvektor im Vergleich zu den anderen Eigenvektoren ist, desto länglicher wird das Ellipsoid. Aus diesem Tensor-Modell lässt sich die fraktionelle Anisotropie (FA) berechnen. Die FA ist ein Wert zwischen 0 und 1. In dem Fall, dass alle Eigenvektoren exakt gleich groß sind, somit das Ellipsoid einer Kugel entspricht, handelt es sich um eine isotrope Diffusion und die FA nimmt den Wert 0 an. Bei einem sehr dominanten Eigenvektor und sonst nur sehr schwachen Eigenvektoren, also einer starken Anisotropie in eine Richtung, nimmt die FA einen Wert von annähernd 1 an und das Ellipsoid ist in die dominante Richtung gestreckt. Somit gibt die FA zwar einen Wert für die lokale

Diffusion an, jedoch geht bei der Berechnung dieser die im Tensor-Modell noch enthaltene Information der Richtung einer Diffusion verloren.

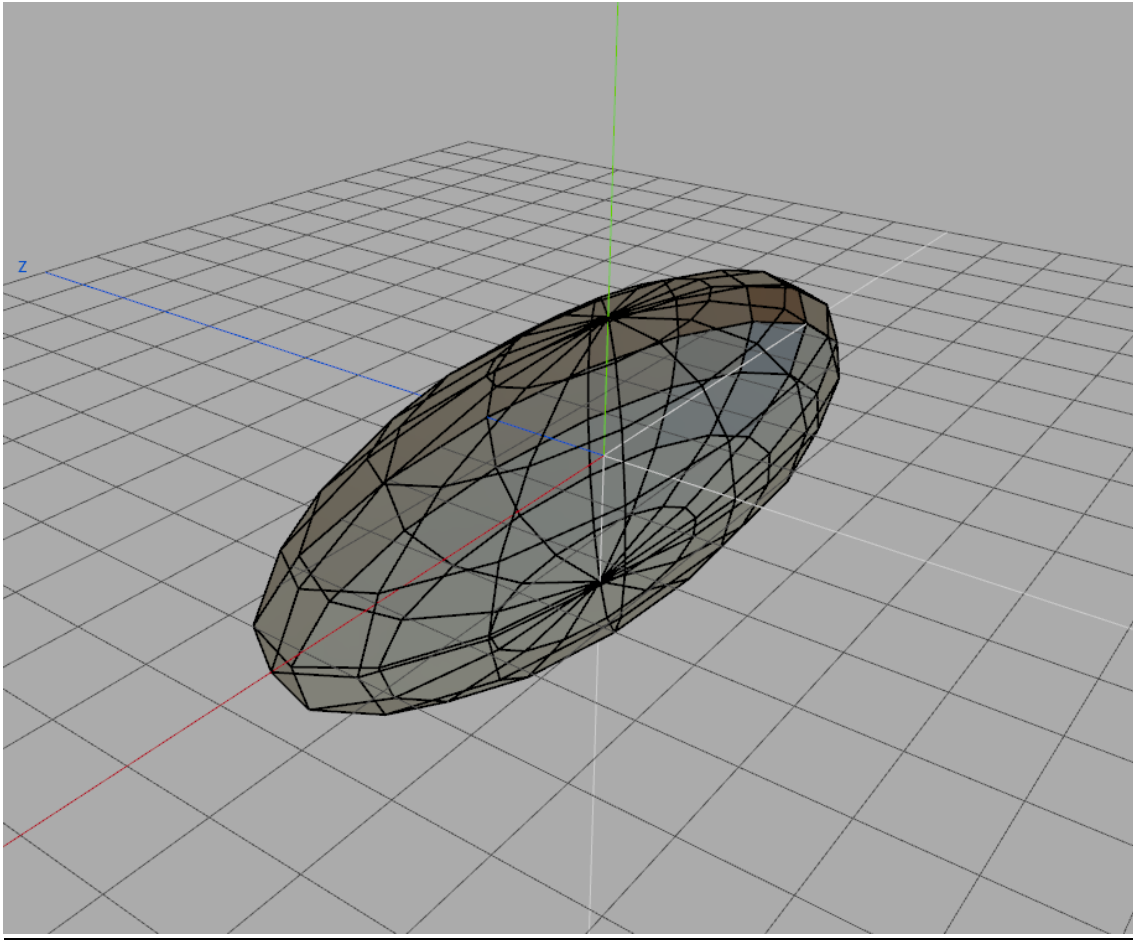
Eine praktische Anwendung dieses Tensor-Modells ist das Registrieren und Darstellen von Faserbahnen (Fibre Tracking (FT)). Beim FT wird versucht, mit Hilfe der DTI einer Faserbahn zu folgen. Wie oben schon beschrieben gibt es verschiedene Strukturen, welche die Diffusion unterschiedlich stark einschränken. Hervorzuheben sind hier die Myelinscheiden, welche die Axonen der Neuronen umhüllen. Diese schränken die Diffusion besonders stark ein. Dies hat zur Folge, dass die Hauptrichtung der Diffusion in den Axonen nahezu ausschließlich entlang der Achse des jeweiligen Axons stattfindet (3). Während des FT legt man eine gewünschte Startregion fest und folgt der Richtung der Hauptdiffusion. In dieser Richtung wird nun erneut eine Messung der gerichteten Diffusion durchgeführt und die nächste Hauptrichtung ermittelt. Mit dieser Methode ist es beispielsweise möglich, die Radiatio optica darzustellen, in dem als Startpunkt der visuelle Kortex festlegt wird. Dies ermöglicht einen Einblick in die Verbindungen der verschiedenen Regionen in vivo und deren Zusammenspiel. Es kann hier zu einem verbesserten Verständnis der Funktionen der verschiedenen Hirnareale beitragen, indem es die jeweiligen Verbindungen in vivo darstellt. Zusätzlich hat das FT einen besonderen Wert in der Neurochirurgie. Die Darstellung wichtiger Faserbahnen ermöglicht es hier, die genaue Lage dieser im Bezug zu Pathologien zu bestimmen und das operative Vorgehen den individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten anzupassen. Insbesondere bei durch raumfordernde Pathologien verschobener Anatomie kann so trotzdem der optimale operative Zugangsweg geplant werden, unter gleichzeitiger Schonung der Faserbahnen. Aber nicht nur das FT ist eine Anwendungsoption für das DTI.

Auch die FA selbst wurde in mehreren Studien bei verschiedenen Pathologien als verändert beschrieben. Bei Schädelhirntraumata zeigten sich in mehreren Studien Veränderungen der FA (7). Diffuse axonale Verletzungen scheinen beim Schädelhirntrauma mit Hilfe der FA darstellbar zu sein. Des Weiteren sind mehrere Studien zu Pathologien, welche die Anzahl von Axonen und den Grad der

Myelinisierung modifizieren, zu erwähnen. Beispiele solcher Pathologien, bei denen die FA Veränderungen zeigt, sind die Schizophrenie (3), die Multiple Sklerose (8), der Morbus Parkinson (9), sowie die Alzheimer Demenz (10). Manche dieser Studien zeigten eine hohe Korrelation zwischen der Klinik dieser Erkrankungen und der FA, andere zeigten nur einen potenziellen Nutzen. Hier zeigt sich der Bedarf an der genaueren wissenschaftlichen Untersuchung dieser Technik, inklusive ihrer Weiterentwicklung, beziehungsweise der Weiterentwicklung alternativer oder ergänzender Techniken.

So vielversprechend die FA auch klingt hat sie jedoch starke Limitationen. Die Berechnung der FA, mit Hilfe des Ellipsoids und den drei Eigenvektoren, liefert gute Ergebnisse in Bereichen mit einer klaren Ausrichtung der Diffusion. In Regionen mit vielen parallel verlaufenden Fasern und in Regionen mit einer homogen in eine Hauptrichtung verlaufenden, also homogen anisotropen Diffusion, funktioniert dieses Modell daher sehr gut. Sobald man sich jedoch Regionen mit einer nicht homogen ausgerichteten Diffusion annimmt, erreicht das Modell mit den 3 Vektoren seine Limitation. Im Bereich von Faserbahnkreuzungen sind in der Realität zwei oder mehr messbare Diffusionsrichtungen an einem Ort entlang der Faserbahnen vorhanden. Wegen der Berechnung und Vereinfachung mittels Ellipsoids und Tensor-Modell kommt es hier, anstatt eine klare Anisotropie in mehrere Richtungen zu zeigen, zu einer erniedrigten FA. Im Extremfall mit drei in etwa gleich starken Eigenvektoren und drei stark ausgeprägten Diffusionsrichtungen an einer Faserbahnkreuzung könnte es zu einer FA von annähernd 0 kommen, obwohl tatsächlich eine hohe Anisotropie in verschiedene Richtungen vorliegt. Auch in Bereichen, in denen Faserbahnen zusammen mit Zellkörpern vorliegen, also eine Anisotropie gleichzeitig mit einer Isotropie besteht, erreicht die FA ihre Limitationen. Hier benötigt man genauere Modelle oder Messungen, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Abbildung 1: Tensor-Modell mit Ellipsoid mit Hauptdiffusionsrichtung entlang der X-Achse (rot). Erstellt mit Wings 3D 2.2.4.



1.4 Q-Ball Imaging

Durch die im letzten Absatz genannten Limitierungen der DTI wurden im Laufe der Zeit weitere Methoden zur Untersuchung der Diffusion und der anatomischen Mikrostruktur entwickelt. Eine dieser Techniken ist das Q-Ball Imaging. Mit Hilfe des Q-Ball Imaging gelingt es, auch in Regionen mit Faserbahnkreuzungen und in Regionen mit Einschüben von weißer Substanz in die grauen Substanz, die Diffusion und den Verlauf der Fasern realitätsnah darzustellen (11). Im Q-Ball Imaging wird die Diffusion direkt komplexer und in mehr Richtungen erfasst als es bei dem Tensor-Modell erfolgt. Daher lassen sich vor allem in Regionen mit einem erhöhten Aufkommen von Faserbahnkreuzungen innerhalb eines Voxels, wie etwa im Corpus Callosum, mit Hilfe des Q-Ball Imaging mehrere gleichzeitig vorliegende Diffusionsrichtungen erfassen. Diese sind daher deutlich besser nachverfolgbar. Das in der DTI erstellte Tensor-Modell gibt hier nur eine Hauptdiffusionsrichtung an und vereinfacht diese Voxel deutlich zu stark (12). Jedoch hat das Q-Ball Imaging Limitationen, welche die Anwendungsgebiete im klinischen Alltag stark einschränken. Durch die Erfassung von deutlich mehr Richtungen im dreidimensionalen Raum dauert eine solche Messung deutlich länger als eine DTI. Zusätzlich werden Messungen mit sehr starken Feldgradienten benötigt, um valide Ergebnisse zu erzielen (12). Diese starken Feldgradienten sind nicht flächendeckend an allen MRT-Geräten verfügbar und werden im klinischen Alltag nur selten verwendet.

1.5 Diffusion Kurtosis Imaging

Das Diffusion Kurtosis Imaging ist eine Methode, mit welcher die Unterschiede zwischen den verschiedenen b-Werten erfasst werden. Diese werden dann mit Hilfe der Kurtosis ausgewertet. Die Kurtosis ist ein Parameter, der die Wölbung einer Kurve angibt. Bei höheren Werten ist die Kurve spitzer, bei niedrigen Werten eher flacher. Das DKI evaluiert die Form des Signalabfalls bei der Verwendung aufsteigender b-Werte mittels der Kurtosis. Da die Unterschiede nur sehr gering ausfallen, reicht es nicht aus, die in der Klinik standardmäßig erfassten b-Werte (b_0 , b_{500} , b_{1000}) zu vergleichen, sondern es werden für valide Ergebnisse deutlich höhere und deutlich mehr b-Werte benötigt. Im Allgemeinen ist für eine ausreichende Genauigkeit ein Vergleich von mindestens 6 b-Werten, die den b_{1000} -Wert deutlich übersteigen, nötig. Die so erstellten Bilder enthalten Informationen über die Mikrostruktur (13). Nachteil ist, dass diese hohen b-Werte nicht standardmäßig erhoben werden und eine standardmäßige Erhebung dieser wiederum die Zeit der Messung deutlich verlängern würde. Somit ist die klinische Anwendbarkeit, bei der knappen Ressource „MRT-Untersuchungszeit“, stark limitiert. Da die Diffusions-Kurtosis ausschließlich verschiedene b-Werte miteinander vergleicht, könnte man diese auch als b-Wert-Kurtosis (bWK) bezeichnen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden wir diese Bezeichnung verwenden um die Abgrenzung zu einer von uns etablierten Kurtosisbildgebung, welche im nächsten Abschnitt beschrieben wird, klarer zu gestalten.

1.6 Direktionale Diffusionskurtosis (DK)

In unserer Arbeitsgruppe wurde eine weitere Auswertungsmethode für DTI-Datensätze entwickelt, welche die Kurtosis als statistisches Verfahren zur Analyse der Datensätze heranzieht. Wir analysieren bei der DK sämtliche, während einer DTI-Messung erfassten Richtungen und werten die Diffusionsunterschiede in die verschiedenen Richtungen mittels der Kurtosis aus. Während eine höhere Kurtosis, also eine spitzer zulaufende Kurve, eine stärker gerichtete Diffusion anzeigt, zeigt eine Abschwächung der Kurvenwölbung eine schwächer gerichtete Diffusion an. Die DK basiert somit auf exakt denselben Rohdaten, auf denen auch eine FA basiert, ohne jedoch eine Reduzierung auf die Richtungen der drei Eigenvektoren vorzunehmen. Stattdessen wertet die Kurtosis sämtliche erfassten Richtungen aus.

Nach der Erstellung der DK-Karten fiel bei einem Vergleich mit den FA-Karten eine deutliche Ähnlichkeit beider Bildgebungen auf, welche zu dieser Dissertation, und der Frage nach Gemeinsamkeiten und Unterschieden beider Verfahren führte.

1.7 Mikroskopische Anatomie

Im zerebralen Parenchym des Großhirns können schon makroskopischer Ansicht grob zwei Regionen strukturell unterschieden werden: die graue und die weiße Substanz. In der grauen Substanz finden sich hauptsächlich Perikaryen. Dagegen besteht die weiße Substanz nahezu ausschließlich aus Axonen und verbindet die verschiedenen Hirnregionen miteinander und mit der Peripherie. Als repräsentatives Beispiel der grauen Substanz, welche die äußere Oberfläche des Großhirns bildet, wurde in dieser Untersuchung der insuläre Kortex verwendet. Er liegt lateral der Basalganglien und kann am Boden der sylvischen Fissur dargestellt werden. Bei der makroskopischen Sicht auf das Gehirn von lateral ist er durch die im Vergleich deutlich vergrößerten Temporal- und Frontallappen verdeckt. Als Beispiel für die weiße Substanz eignet sich die Capsula interna. Sie besteht aus Fasern welche den zerebralen Kortex mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark verbinden (14). Auch gibt die Capsula interna Fasern ab, welche in den Thalamus einstrahlen. Anatomisch liegt die Capsula interna zwischen dem Putamen und dem Nucleus caudatus und trennt diese beiden Strukturen unvollständig voneinander.

Das Putamen beschreibt eine Region der Basalganglien, welche lateral der Capsula interna liegt und zusammen mit ihr das Pallidum einschließt. Mikroskopisch zeigen sich hier hauptsächlich Zellen mit einem mittelgroßen Zellvolumen und ein paar große Zellen mit einem Verhältnis von 171:1. Von hier ausgehend verlaufen verschiedene Fasern zum Globus pallidus und zur Substantia nigra. (15) (16).

Der Thalamus ist eine weitere untersuchte Region. Er ist eiförmig und liegt posteromedial der Crus posterior der Capsula interna. Nach Medial wird er durch den dritten Ventrikel begrenzt, in welchem er auch den kontralateralen Thalamus in der Adhaesio interthalamica berührt. Mikroskopisch besteht er hauptsächlich aus kleinen Zellen. Durchkreuzt wird der Thalamus von Faserbahnen aus der Capsula interna in

Form der Lamina medullaris interna. Diese Faserbahnen teilen ihn in einen anterioren, einen medialen und einen lateralen Anteil ein (17).

Wie weiter oben schon erwähnt wird das Pallidum von der Capsula interna und dem Putamen eingeschlossen. Er kann in den Globus pallidus externus (mehr lateral gelegen) und den Globus pallidus internus (mehr medial gelegen) unterteilt werden. Der externe Anteil hat mit 465.000 bis 540.000 Zellen eine deutlich höhere Zellzahl als der interne Anteil mit nur 143.000 bis 171.000 Zellen. Daher besteht in etwa ein 3:1 Verhältnis der Zellzahl und -Dichte vom externen zum internen Anteil (18) (15).

1.8 Polarisationsmikroskopie

Das Wissen über die mikroskopische Anatomie wurde hauptsächlich aus dem Wissen aus makroskopisch anatomischer Dissektionen, kombiniert mit histologischen Schnitten generiert. Ergänzend zu diesem Wissen kamen Einflüsse aus der MR-Bildgebung und der funktionellen MR-Bildgebung (19). Jedoch ist die Auflösung der MRT nicht hoch genug, um tatsächlich mikroskopische Strukturen darstellen zu können. Mit oben beschriebenen Verfahren der DTI ist es bereits möglich Faserbahnen darzustellen und diese zu evaluieren. Jedoch wollten wir in dieser Arbeit eine Technik zum Vergleich heranziehen, welche eine höhere Auflösung als die auf der DWI- basierenden DTI- Bildgebung hat. Somit bietet sich das Polarisationsmikroskop an, welches ursprünglich aus der Industrie zu Untersuchung von festen Materialien, von optischen Kommunikationstechniken und aus der biomedizinischen Optik kommt.

Diese Art der Mikroskopie basiert auf der optischen Darstellung von anisotropen Effekten innerhalb von Materialien, wie sie zum Beispiel bei optischen Kommunikationstechniken über Glasfaserbahnen zum Einsatz kommt. Daher eignet sich diese Technik ebenso hervorragend zur Evaluation und Darstellung partieller anisotroper Effekte in histologischen Schnitten durch das Cerebrum. Benachbarte Fasertrakte mit unterschiedlichen räumlichen Orientierungen können hier ausgezeichnet voneinander differenziert werden (20). Diese Darstellung erfolgt durch linear polarisiertes Licht, welches in anisotropen Materialien zu Doppelbrechungen führt. Diesen Effekt können wir in der Neuroanatomie im Bereich der Faserbahnen mit ihrem umhüllenden Myelin nutzen, um hier die Anisotropie mit einer mikroskopischen Auflösung darzustellen, welche deutlich über der Auflösung der DWI-Bildgebung liegt (21).

1.9 Hauptfragestellung

Durch die initiale Beobachtung, dass sich die DK und die FA im Bildeindruck deutlich ähneln, stellt sich die Frage, ob sich die Mittelwerte beider Parameter in den jeweiligen untersuchten Regionen nicht signifikant unterscheiden (Nullhypothese, H_0) oder ob es einen signifikanten Unterschied gibt (alternative Nullhypothese, H_1). Diese signifikanten Unterschiede könnten Hinweise auf eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten geben. Im Fokus dieser Arbeit steht dementsprechend die Ausarbeitung der Unterschiede zwischen den beiden Parameterbildern, die aus identischen Rohdaten berechnet wurden, und die Interpretation dieser Unterschiede.

1.10 Weitere Fragestellungen:

- Verhält sich die FA zur DK linear in allen analysierten Regionen des Hirnparenchyms zueinander, mit Ausnahme des Globus pallidus internus? Passend zu der initialen Beobachtung ist vor allem im Globus pallidus internus ein Unterschied zu erwarten.
- Wie verhalten sich die FA und die DK in den Großhirnstrukturen im Vergleich zu den Basalganglien, welche quer einstrahlende Faserbahnen aufweisen?
- Wie verhält sich die FA zur DK im Globus pallidus externus im Vergleich zum Globus pallidus internus? Gibt es ein strukturelles Korrelat zu den Beobachtungen?
- Wo liegen die Unterschiede der directionale Diffusionskurtosis zur fraktionellen Anisotropie? Wo liegen die Gemeinsamkeiten im Cerebrum? Wie ergänzen sich beide Verfahren?

2. Material und Methoden

Ziel dieser Studie war es, eine neue auf Kurtosis basierende Auswertungsmethode der Datensätze, welche im Rahmen einer DWI erfasst werden, vorzustellen. Die neu eingeführte direktionale Diffusionskurtosis soll verglichen werden mit der bereits etablierten FA. Es sollten die Gemeinsamkeiten und Unterschiede herausgearbeitet und die potenziellen Anwendungen diskutiert werden. Des Weiteren wurden Ergebnisse unserer neuen Methode mit anatomischen Mikrostrukturen verglichen, um hier eine mögliche Aussagekraft bezüglich der tatsächlichen Anatomie darzustellen. Um den Vergleich zur tatsächlichen Mikrostruktur zu ziehen, wurden die erhobenen Bilder mit Aufnahmen eines Polarisationsmikroskops verglichen.

2.1 Datenerhebung und Verarbeitung

Die Auswertung basiert auf anonymisierten Probandendaten, welche nach positivem Votum der lokalen Ethikkommission (**Nummer: 115/2013BO2**) und informiertem Einverständnis der Probanden erhoben wurden. Es wurden Datensätze von 128 gesunden Probanden analysiert. Alle Probanden wurden klinisch-neurologisch untersucht und auf das Vorliegen von neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen befragt und galten somit zum Zeitpunkt der Untersuchung als gesund. Die Messungen wurden bei allen Probanden in einem 3 Tesla MAGNETOM Skyra MRT von Siemens durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte mit schriftlich dokumentierter Einwilligung jedes Probanden. Es wurde eine T1 MPRAGE (0,9 x 0,9 x 0,9 mm³, sagittale Aufnahme, TE 2,32 ms, TR 2300 ms, TI 900 ms) und eine DTI Sequenz mit 80 axialen Schichten, 64 Diffusionsrichtungen ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$, TE 91 ms, TR 13100 ms, Bandbreite 1685 Hz/Px, Auflösung 2 x 2 x 2 mm³) erfasst.

2.1.1 Verwendete Atlanten zur automatisierten Kartierung

Wir verwendeten den Multi-contrast PD25 Atlas (22) (23) (24), welcher uns eine automatisierte Kartierung von verschiedenen Regionen der Basalganglien ermöglichte. Diese Automatisierung der Kartierung verschiedener Hirnregionen ist möglich über eine Normalisierungsmatrix, welche aus den gesamten Datensätzen aller Probanden generiert wird. Mit Hilfe dieser Normalisierungsmatrix kann ein normalisiertes Gehirn für das Probandenkollektiv erstellt werden, in welchem diese Kartierung stattfindet. Diese Normalisierungsmatrix konnten wir mit Hilfe von SPM 12 v6225 erstellen. Zusätzlich erstellten wir mit Hilfe von MRICron (25) in dem normalisierten Gehirn einen weiteren Atlas zur automatisierten Kartierung weiterer Hirnregionen. Diese Atlanten ermöglichen eine zuverlässige, objektive Methode zur automatisierten Kartierung, vor allem bei hohen Probandenzahlen.

2.1.2 Datenverarbeitung

Nach Erfassung des Kopfes erstellten wir einen FA- und einen Kurtosis-Datensatz, aus welchem wir die jeweiligen MR-Bilder generierten. Nun subtrahierten wir die extrakraniellen Anteile der Bilder und erhielten Bilder, welche nur das Gehirn mit teilweise umgebendem Liquor darstellten. Die Bilddatensätze prüften wir auf Vollständigkeit. In Einzelfällen musste hier die Subtraktion bei dem individuellen Datensatz etwas angepasst werden, um das gesamte Gehirn abzubilden. Danach erstellten wir mit Hilfe von SPM12 v6225 die schon weiter oben beschriebene Normalisierungsmatrix aus den Datensätzen des gesamten Probandenkollektives. Diese Normalisierungsmatrix verwendeten wir invers um den Multi-contrast PD25 Atlas (22) (23) (24) aus dem normalisierten Raum auf die jeweiligen individuellen FA- und Kurtosis-Datensätze anwenden zu können. Hier erfolgte eine Kartierung des Thalamus, des Putamen, des Globus pallidus internus und des Globus pallidus externus. Nach der automatisierten Kartierung wurden erneut die markierten Regionen auf Plausibilität geprüft, welche bei allen Datensätzen vorhanden war. Zusätzlich wurden mit der Hilfe von MRICron der insuläre Kortex, als Beispiel der grauen Substanz, die Capsula interna, als Beispiel für die weiße Substanz und zwei Mischregionen aus grauer und weißer Substanz jeweils hochfrontal und frontobasal beidseitig markiert und ein Atlas erstellt. Diese zusätzlich markierten Regionen (region of interest (ROI)) wurden ebenso mit Hilfe der inversen Normalisierungsmatrix auf die erhobenen FA- und Kurtosis-Datensätze angewendet, um auch die graue und weiße Substanz automatisiert zu kartieren. Diese Kartierungen wurden ebenso auf Plausibilität geprüft. Nach der Prüfung musste ein Proband wegen fehlerhafter Kartierung der grauen und weißen Substanz ausgeschlossen werden. Nach der Verarbeitung der Daten blieben 127 plausible Datensätze.

Die graue Substanz wurde wegen des großen Anteils an Zellkörpern und dem geringen Anteil an Axonen als Beispiel einer eher isotropen Diffusion gewählt. Wegen des hohen Anteils an Faserbahnen wurde die weiße Substanz gewählt, um eine Region mit einer möglichst gerichteten Diffusion und somit hohe Anisotropie in der FA darzustellen. Des Weiteren verfügt die weiße Substanz über wenige Faserbahnkreuzungen in dem Bereich der Capsula interna. Die graue und die weiße Substanz dienten jeweils als Extrembeispiele der Diffusion um die FA mit den Kurtosis-Datensätzen grundsätzlich

vergleichen zu können. Die Mischregionen hochfrontal und frontobasal wurden als Übergangsregionen zwischen den beiden Extremen gewählt. Das Putamen und der Thalamus wurden ausgewählt, um heterogenere Region der Basalganglien miteinander zu vergleichen und weil sie einfach standardisiert, lokalisierbar sind. Der Globus pallidus internus und externus wurden zusätzlich ausgewählt, da bei dem ersten Vergleich der beiden Datensätze Unterschiede bei der visuellen Darstellung der FA-Bilder und der Kurtosis-Bilder in diesen beiden Regionen auffielen. Vor diesem Hintergrund beschäftigten wir uns auch mit dem mikrostrukturellen Aufbau dieser Regionen in der bereits vorhandenen Literatur. Hier wurde die bereits in der Einleitung erwähnte dreifach höhere Zellzahl des Globus pallidus externus zum internus beschrieben (15). Diese Erkenntnis setzten wir um, indem wir unsere Kurtosis-Bilder und die FA Bilder mit bereits vorhandenen Polarisationsmikroskop Aufnahmen dieser Regionen verglichen.

2.2. Verwendete Methoden

2.2.1 Fraktionale Anisotropie

Die FA, als Maß der Anisotropie wurde in den automatisiert erfassten Regionen beidseitig registriert. Die Berechnung der FA erfolgt über die Länge der drei Eigenvektoren λ_1 , λ_2 und λ_3 , welche in definierte Richtungen zeigen (Formel 1). Die FA entspricht dem etablierten Verfahren, welches aktuell auch klinische Anwendung findet.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (1)$$

2.2.2 Direktionale Diffusionskurtosis

Die Kurtosis k ist das standardisierte Moment 4. Ordnung. Es wird für eine Verteilung von n Werten y_1 bis y_n berechnet nach Formel 2, wobei m der Mittelwert und s die Standardabweichung ist.

$$k = \frac{1}{n} \sum \frac{(y_i - m)^4}{s^4} \quad (2)$$

Bei einer diffusionsgewichteten Messung mit Diffusionsgradienten in n unterschiedlichen Richtungen ergeben sich für jeden Bildpunkt n Meßwerte, für die jeweils ein Kurtosiswert K berechnet werden kann.

Bei einer ausreichend großen Zahl von Diffusionsrichtungen (z.B. 64) ergeben sich in einer axialen Schicht des Gehirns Kurtosiswerte mit einem großen Variationsbereich. Die berechneten Werte für die Kurtosis liegen für Voxel mit isotroper Signalverteilung wie im Liquor cerebrospinalis bei über 100, während sie in Voxeln, die eine hohe Anisotropie aufweisen wie innerhalb der Nervenfasern des Balkens, mit Werten um 2 sehr gering sind. Diese Unterschiede in den berechneten Werten führen zu sehr harten Bildkontrasten, die deutlich abgewächt werden können, wenn für die weiteren Auswertungen der Logarithmus der ermittelten Kurtosiswerte verwendet wird. Dadurch liegen die höchsten ermittelten Werte bei etwa 5. Durch Division der erhaltenen Werte durch 5 wurde ein Wertebereich von 0 bis 1 (wenige Werte über 1 wurden auf 1 gesetzt) und so eine Vergleichbarkeit mit FA-Parameterbildern erreicht, die auch nur Werte im Bereich zwischen 0 und 1 enthalten. In den so weit modifizierten Kurtosis-Parameterbildern wurden im Bereich des Liquors hohe Werte und im Bereich der Nervenfasern sehr niedrige Werte erhalten. Um den Bildkontrast an den der üblichen Parameterbilder der fraktionellen Anisotropie FA anzupassen, wurde durch Subtraktion aller Werte von 1 eine Kontrastumkehr vorgenommen. Die beschriebenen Umrechnungen der nach Formel (2) berechneten Werte k für die Kurtosis in die in der Folge verwendeten Werte K werden durch die Formel (3) beschrieben.

$$K = 1 - \min(\log(k)/5, 1) \quad (3)$$

Wie in der Einleitung beschrieben, bezieht die DK jede gemessene Richtung in ihre Berechnung mit ein, unabhängig vom Tensor-Modell. Im Rahmen dieser Studie wurden standardmäßig bei jedem Probanden die Diffusion in 64 Richtungen erfasst und auf deren Grundlage die DK berechnet. Die Auswertung erfolgt über die Kurtosis und gibt einen Hinweis auf eine eher gerichtet oder eine eher ungerichtet stattfindende Diffusion. Die Rohdaten, aus denen die DK berechnet wurde, entsprechen exakt den Rohdaten, aus denen die FA berechnet wurde.

2.3 Statistik

Bei angenommenen nicht normalverteilten Datensätzen wurde der Wilcoxon-Rang-Test und der Vorzeichen-Test für alle Hypothesen zum Vergleich der DK und FA gewählt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov und mit dem Shapiro-Wilk. Wegen der höheren Teststärke des Shapiro-Wilk wurden diese Ergebnisse als Grundlage der Entscheidung zur Testung herangezogen.

Es wurde kein multiples Testen durchgeführt, da die untersuchten Regionen einzeln ausgewertet und interpretiert wurden.

Die Darstellung der Daten erfolgte mittels Streudiagrammen und visuell im Vergleich zu Aufnahmen aus dem Polarisationsmikroskop.

3. Ergebnisse

Nach erfolgter Kartierung der zu untersuchenden Regionen aus den Diffusionsdatensätzen der errechneten FA- und DK-Bilddatensätze erfolgte die Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk. In Tab. 1 zeigt der Kolmogorov-Smirnov dass in 9 von 14 Fällen ein nicht normalverteilter Datensatz vorliegt. Im Shapiro-Wilk zeigen sich sogar in 10 von 14 Fällen nicht normalverteilte Datensätze. Zur besseren und einheitlichen Vergleichbarkeit der verwendeten Tests gehen wir von hauptsächlich nicht normalverteilten Datensätzen aus und legen die statistischen Testungen hierauf aus.

Tabelle 1: Test auf Normalverteilung der FA und DK Datensätze in den Bereichen des Globus pallidus externus (GPE), Globus pallidus internus (GPI), Thalamus (THA), Putamen (PUT) und der grauen Substanz (GS) und weißen Substanz (WS), sowie des Sukortex hochfrontal (HF) und frontobasal (FB).

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	N	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GPE	FA	0,109	128	0,001	0,939	128	0,000
	DK	0,098	128	0,004	0,980	128	0,062
GPI	FA	0,067	128	0,200	0,985	128	0,178
	DK	0,062	128	0,200	0,983	128	0,101
THA	FA	0,110	128	0,001	0,949	128	0,000
	DK	0,067	128	0,200	0,984	128	0,125
PUT	FA	0,064	128	0,200	0,980	128	0,052
	DK	0,081	128	0,041	0,966	128	0,003
GS	FA	0,108	127	0,001	0,752	128	0,000
	DK	0,148	127	0,000	0,665	128	0,000
WS	FA	0,067	127	0,200	0,916	128	0,000
	DK	0,081	127	0,038	0,933	128	0,000
Subkortex FB	FA	0,137	127	0,000	0,820	128	0,000
	DK	0,100	127	0,003	0,918	128	0,000
Subkortex HF	FA	0,083	127	0,031	0,972	128	0,009
	DK	0,046	127	0,200	0,989	128	0,389

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Der initial rein visuelle Vergleich der DK mit der FA in der Abb. 2.1 und der Abb. 2.2 zeigte bereits eine deutliche Ähnlichkeit der beiden Bildgebungen. Vor allem bei der Betrachtung der Basalganglien fällt eine sehr ähnliche Darstellung dieser auf. Hier fällt aber auch insbesondere der Unterschied des Globus pallidum externus (GPE) zum Globus pallidum internus (GPI) auf. In der FA zeigt sich der GPE deutlich hyperintens, während der GPI deutlich hypointens zur Darstellung kommt. In der DK wird der GPE zwar auch deutlich hyperintens dargestellt, jedoch der GPI weniger hypointens, aber vor allem stark inhomogen. Auch bei der Betrachtung der kortikalen und subkortikalen Areale sowie der Faserbahnen fällt eine große Ähnlichkeit auf. Die graue Substanz scheint zwar in der DK deutlich dunkler, allerdings sind die Kontraste zueinander als ähnlich zu beschreiben. Diese Erkenntnis war überraschend, da sich beide Verfahren zwar auf die gleichen Datensätze stützen, jedoch völlig verschieden berechnet werden und die Basisinformationen völlig verschieden verarbeitet wurden. Weitere Regionen, in denen ein Unterschied zwischen beiden Bildgebungen deutlich werden, ist der Verlauf der Faserbahnen im Cerebellum.

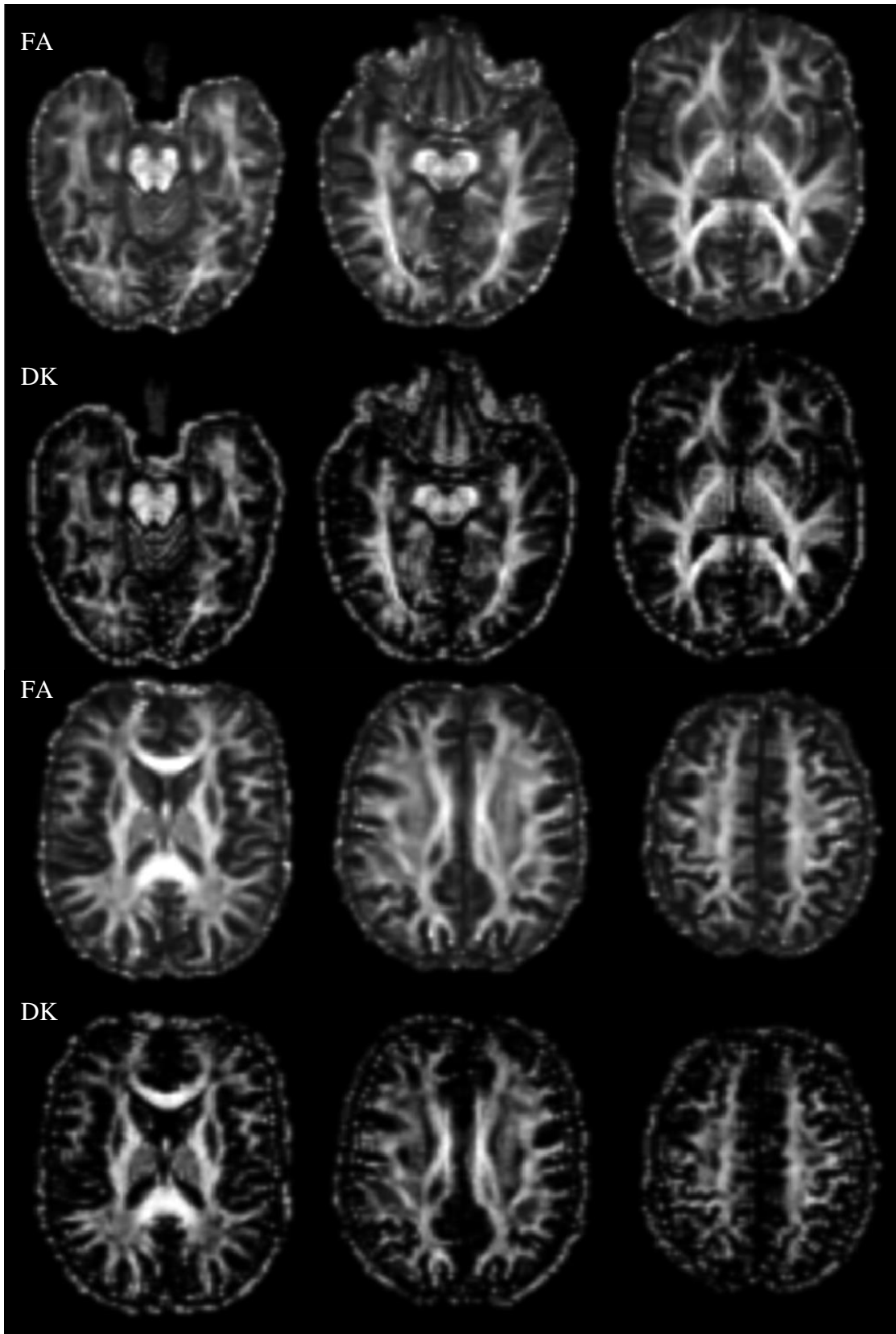


Abbildung 2.1: DK und FA im direkten visuellen Vergleich, vor allem im Bereich des Großhirns.

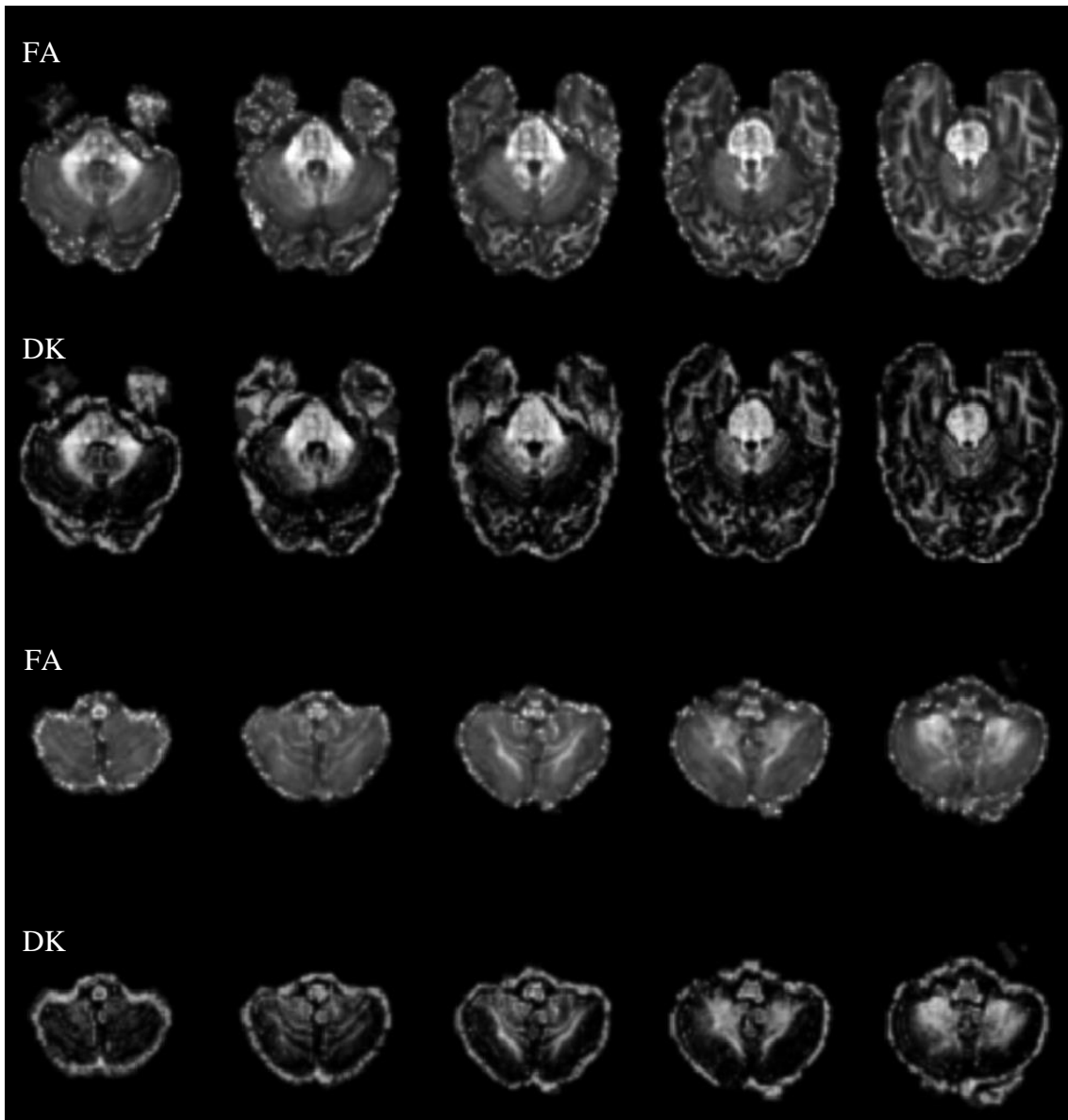


Abbildung 2.2: DK und FA im direkten visuellen Vergleich, vor allem im Bereich des Cerebellums mit Anteilen des Temporal- und Okzipitallappens

Mit der rein deskriptiven Auswertung der FA und DK in Tab. 2 zeigt sich bereits ein deutlicher Unterschied beider Verfahren. Bei der Betrachtung der Mittelwerte zeigt sich keine Tendenz ob die DK zur FA höher, niedriger oder gleich ist. Selbes gilt bei der Betrachtung der bei fehlender Normalverteilung besser geeigneten Mediane. Hier scheint es starke Unterschiede zu geben, je nach Zusammensetzung der jeweiligen Regionen und Ausrichtung der Hauptdiffusionsrichtungen. Nur die Standardabweichung scheint bei der DK konstant erhöht zu sein im Vergleich zur FA.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der FA und DK mit Mittelwerten und Medianen

		N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum	Maximum	Quartile		
							25.	50. (Median)	75.
Globus pallidus externus	FA	128	239,23	39,010	177	378	213,00	232,50	258,75
	DK	128	329,83	81,366	173	547	272,25	317,50	388,75
Globus pallidus internus	FA	128	329,41	40,103	248	428	300,25	324,50	359,75
	DK	128	463,27	68,607	230	607	413,50	472,50	517,00
Thalamus	FA	128	345,16	23,092	276	433	332,25	342,00	356,75
	DK	128	328,45	47,353	190	481	296,00	324,00	355,75
Putamen	FA	128	269,37	29,806	215	368	245,25	271,00	287,75
	DK	128	249,58	58,365	133	406	204,00	239,50	289,50
Graue Substanz	FA	127	149,39	23,560	92	333	137,25	147,00	160,00
	DK	127	65,84	27,643	26	293	51,00	62,00	76,00
Weiße Substanz	FA	127	656,50	45,009	411	740	632,25	662,50	684,75
	DK	127	659,64	50,965	409	760	632,00	663,00	693,75
Subkortex FB	FA	127	271,44	34,947	46	411	259,00	273,50	289,75
	DK	127	203,48	52,465	32	409	170,25	198,00	225,75
Subkortex HF	FA	127	435,23	29,950	348	530	419,25	432,00	451,00
	DK	127	365,08	51,941	184	499	334,25	366,50	402,75

Die Tab. 3.1 stellt die dem Wilcoxon-Rang-Test zu grunde liegenden Ränge dar. Die negativen Ränge stehen für die Ränge die eine höhere FA als DK ergeben haben, die positiven vice versa. Bindungen sind jene Fälle in welchen sich kein Unterschied zwischen der FA und der DK ergeben hat. Die Ränge haben hier nur Relevanz bei der Erstellung des Wilcoxon-Rang-Tests.

In Tab. 3.2 werden die errechneten Z-Werte mit den p-Werte der 2-seitigen Signifikanz angegeben. Hier zeigt sich, dass sich die FA und die DK nur in der weißen Substanz im Wilcoxon-Rang-Test nicht signifikant unterscheiden ($p = 0,121$). Alle weiteren Regionen zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Methoden ($p < 0,01$).

Die Differenzen zwischen der DK und der FA mit den positiven Differenzen bei $DK > FA$ und vice versa im Vorzeichen-Test werden in Tab. 4.1 dargestellt. Wir entschieden uns für eine zusätzliche Testung mittels Vorzeichen-Test, für einen zentralen Unterschied zwischen den Methoden in allen Regionen darzustellen, bei in der aktuellen Untersuchung etwas eingeschränkter Probandenanzahl.

In Tab. 4.2 werden erneut die Z-Werte und die p-Werte der 2-seitigen Signifikanz angegeben, diesmal für den Vorzeichen-Test. Auch hier zeigt sich weiterhin kein signifikanter Unterschied in der weißen Substanz ($p = 0,063$), während alle anderen untersuchten Areale signifikante Unterschiede aufweisen ($p < 0,01$).

Die statistische Auswertung in Tab. 3.1, 3.2, 4.1 und 4.2 der Mittelwerte jeder untersuchten Region in jedem individuellen Probanden über den Wilcoxon-Rang-Test und den Vorzeichen-Test bestätigt die schon in der deskriptiven Statistik beschriebene Beobachtung, dass sich die Werte der DK und FA signifikant voneinander unterscheiden. Die einzige Ausnahme ist die weiße Substanz, hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Insbesondere ist auch der signifikante Unterschied der beiden

Methoden in der grauen Substanz, in welcher erwartungsgemäß eher isotrope Diffusionsverhältnissen vorliegen sollten, hervorzuheben.

Tabelle 3.1: Wilcoxon-Rang-Test für die DK und FA der einzelnen Regionen mit positiven (FA<DK), negativen FA>DK) Rängen und Bindungen (FA=DK)

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
GPE	Negative Ränge	7 ^a	5,79	40,50
	Positive Ränge	121 ^b	67,90	8215,50
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	128		
GPI	Negative Ränge	2 ^d	3,00	6,00
	Positive Ränge	126 ^e	65,48	8250,00
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	128		
THA	Negative Ränge	96 ^g	66,57	6390,50
	Positive Ränge	31 ^h	56,05	1737,50
	Bindungen	1 ⁱ		
	Gesamt	128		
PUT	Negative Ränge	89 ^j	68,90	6132,50
	Positive Ränge	37 ^k	50,50	1868,50
	Bindungen	2 ^l		
	Gesamt	128		
GS	Negative Ränge	127 ^m	64,50	8256,00
	Positive Ränge	0 ⁿ	0,00	0,00
	Bindungen	0 ^o		
	Gesamt	127		
WS	Negative Ränge	52 ^p	65,58	3475,50
	Positive Ränge	75 ^q	63,74	4780,50
	Bindungen	0 ^r		
	Gesamt	127		
Subkortex frontobasal (FB)	Negative Ränge	122 ^s	65,63	8072,00
	Positive Ränge	5 ^t	36,80	184,00
	Bindungen	0 ^u		
	Gesamt	127		
Subkortex hochfrontal (HF)	Negative Ränge	127	64,50	8256,00
	Positive Ränge	0	0,00	0,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	127		

Tabelle 3.2: p-Werte im Wilcoxon-Rang-Test für die DK und FA der einzelnen Regionen

	GPE	GPI	THA	PUT	GS	WS	Subkortex FB	Subkortex HF
Z	-9,721 ^a	-9,803 ^a	-5,598 ^b	-5,191 ^b	-9,818 ^b	-1,552 ^a	-9,380 ^b	-9,817 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,121	0,000	0,000

a. Basiert auf negativen Rängen.

b. Basiert auf positiven Rängen.

Tabelle 4.1: Vorzeichen-Test Ränge für die DK und FA der einzelnen Regionen positiven (FA<DK), negativen (FA>DK) Differenzen und Bindungen (FA=DK)

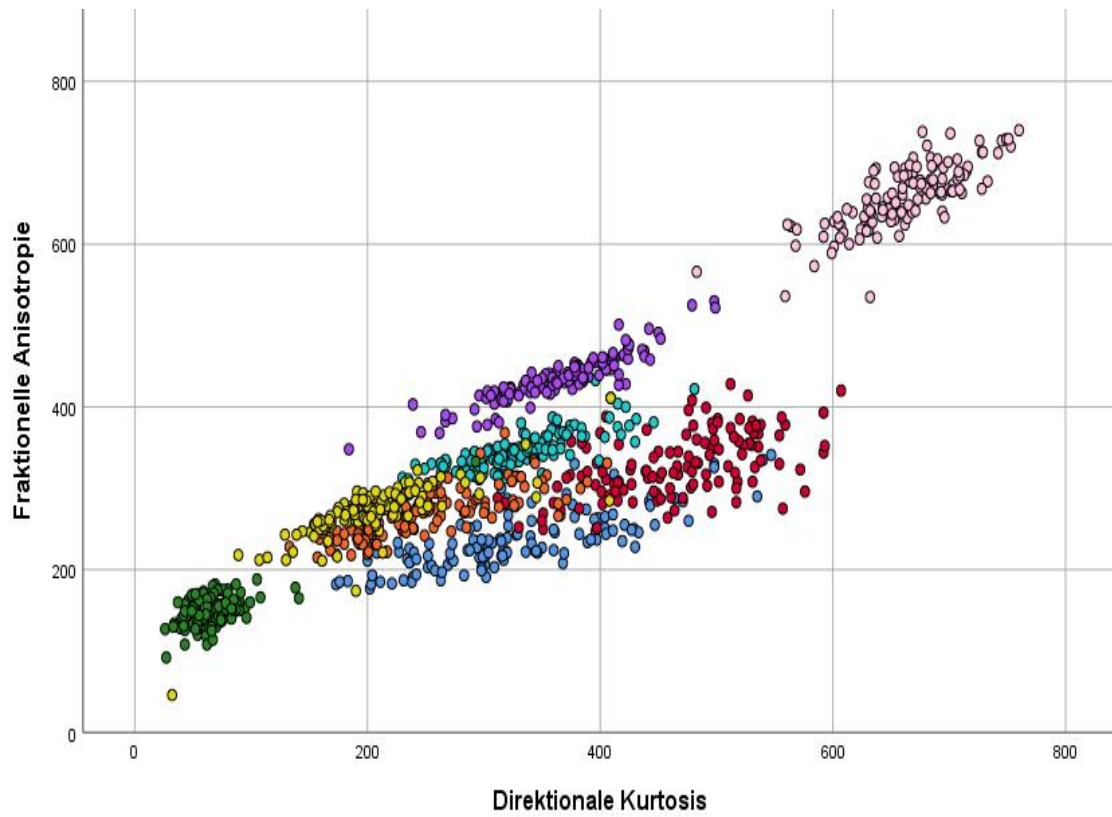
		N
Globus pallidus externus	Negative Differenzen	7
	Positive Differenzen	121
	Bindungen	0
	Gesamt	128
Globus pallidus internus	Negative Differenzen	2
	Positive Differenzen	126
	Bindungen	0
	Gesamt	128
Thalamus	Negative Differenzen	96
	Positive Differenzen	31
	Bindungen	1
	Gesamt	128
Putamen	Negative Differenzen	89
	Positive Differenzen	37
	Bindungen	2
	Gesamt	128
Graue Substanz	Negative Differenzen	127
	Positive Differenzen	0
	Bindungen	0
	Gesamt	127
Weiße Substanz	Negative Differenzen	52
	Positive Differenzen	75
	Bindungen	0
	Gesamt	127
Subkortex frontobasal (FB)	Negative Differenzen	122
	Positive Differenzen	5
	Bindungen	0
	Gesamt	127
Subkortex hochfrontal (HF)	Negative Differenzen	122
	Positive Differenzen	5
	Bindungen	0
	Gesamt	127

Tabelle 4.2: p-Werte im Vorzeichen-Test für die DK und FA der einzelnen Regionen

	GPE	GPI	THA	PUT	GS	WS	Subkortex FB	Subkortex HF
Z	-9,988	-10,872	-5,679	-4,543	-11,225	-1,856	-10,341	-11,225
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,063	0,000	0,000

In Abb. 3 wurden die Mittelwerte der DK und FA aller Regionen in einem Histogramm gegeneinander aufgetragen.. Bei der genaueren Betrachtung von Abb. 3 fällt bei den Werten der Basalganglien auf, dass diese sich in Richtung höherer DK-Werte von einer gedachten Linie durch den Kortex, Subkortex und die weiße Substanz entfernt. Der Kortex, Subkortex und die weiße Substanz sind vom Aufbau her ähnlich zu betrachten und bestehen auf Zellkörpern und Axonen bzw. Faserbahnen in unterschiedlichen Anteilen. Dies spiegelt sich in der linearen Zunahme der Werte zwischen den beiden unterschiedlichen Bildgebungen in Richtung der weißen Substanz wieder, während die Basalganglien hiervon abzuweichen scheinen.

Abbildung 3: FA und DK gegeneinander aufgetragen, aufgeteilt nach den verschiedenen Regionen.



Legende

- Globus pallidus externus
- Globus pallidus internus
- Graue Substanz
- Putamen
- Subkortex frontobasal
- Subkortex hochfrontal
- Thalamus
- Weiße Substanz

Bei näherer Betrachtung der Basalganglien fällt schon in Abb. 4.1 auf, dass sich die einzelnen Regionen hier voneinander abgrenzen lassen. Die Steigung der einzelnen linearen Anpassungsgeraden scheint auch in dieser Gruppe annähernd parallel zu verlaufen, mit Ausnahme des Globus pallidus internus. Hier scheint die Steigung der Anpassungsgerade geringer zu sein als bei den übrigen Regionen. Um die Differenzierbarkeit der einzelnen Regionen der Basalganglien untereinander zu verbessern, entschieden wir uns dafür, eine Achsentransformation mit einem Winkel von $a = 20^\circ$ durchzuführen, bei der modifizierte Parameter FA_{rot} und DK_{rot} nach den Gleichungen (4) und (5) verwendet werden.

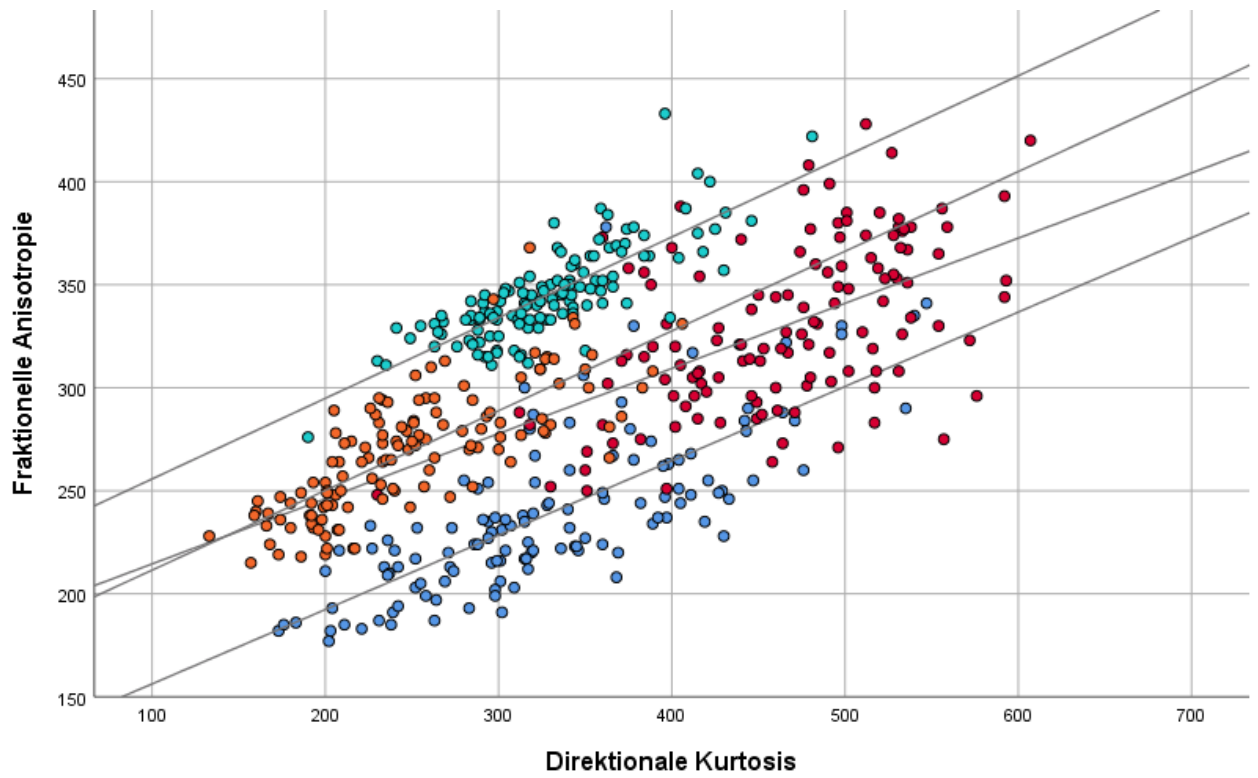
$$DK_{rot} = DK * \cos(a) + FA * \sin(a) \quad (4)$$

$$FA_{rot} = FA * \cos(a) - DK * \sin(a) \quad (5)$$

In einer solchen um 20° gedrehten Darstellung in Abb. 4.2 zeigt sich die gegenseitige Abgrenzbarkeit noch einmal deutlicher.

Bei der näheren Betrachtung von Abb. 4.2 und der Mittelwerte in Tab. 2 wird deutlich, dass weder in der FA noch in der DK jeweils für sich genommen eine deutliche Differenzierung der einzelnen Regionen möglich ist. Nur in der gemeinsamen Betrachtung beider Parameter wird diese Unterscheidung deutlich. Somit scheint in der DK nicht nur ein Mehr an Informationen vorhanden zu sein, sondern auch ein gewisser Informationsverlust über den oben beschriebenen Verlust der Richtungsinformation hinaus, verglichen zur FA , einzutreten. Um die in Abb. 4.3. durch die Datenpunkte der gesamten Basalganglien gelegte lineare Anpassungsgerade streuen die Werte der Basalganglien deutlich. Generell gibt es eine klare Tendenz, höhere DK -Werte bei mäßig hohen FA -Werten zu erhalten. Dies könnte auf die deutliche Heterogenität der Basalganglien zurückzuführen sein, welche mit der DK deutlich realitätsnäher dargestellt werden kann.

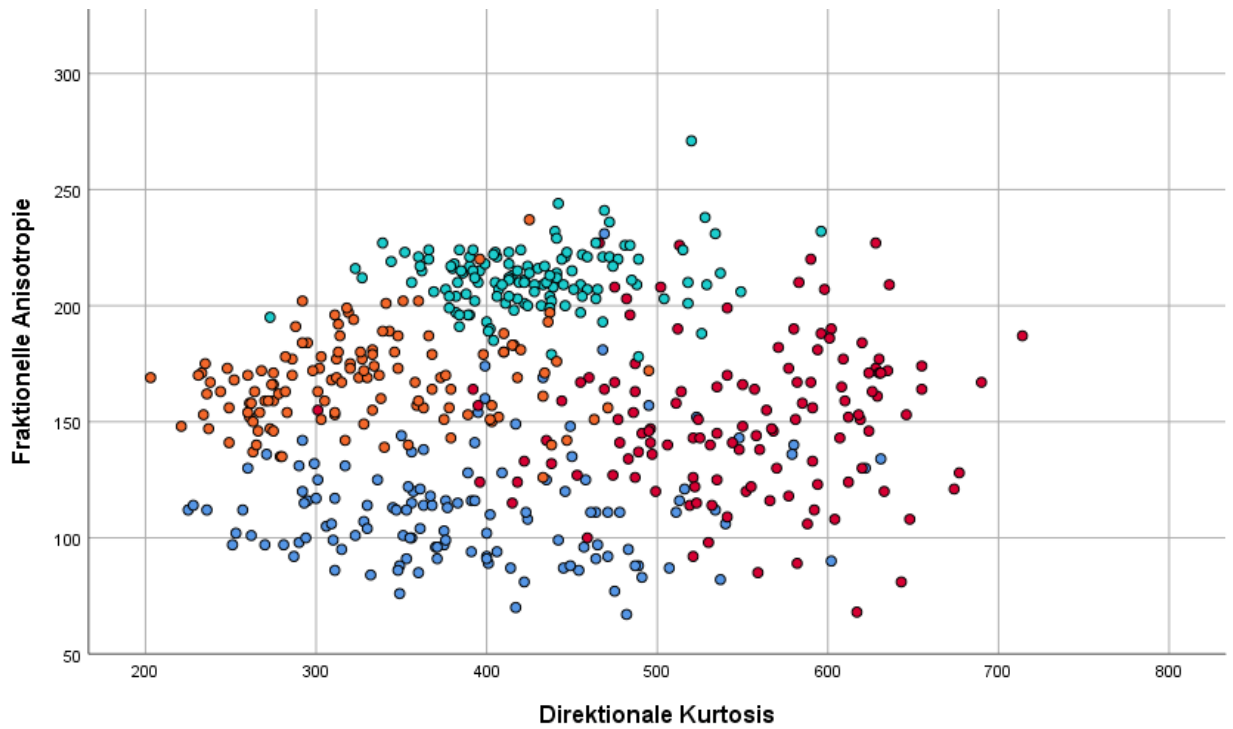
Abbildung 4.1: FA gegen DK mit Anpassungsgerade der Basalen Hirnregionen.



Legende

- Globus pallidus externus
- Globus pallidus internus
- Putamen
- Thalamus

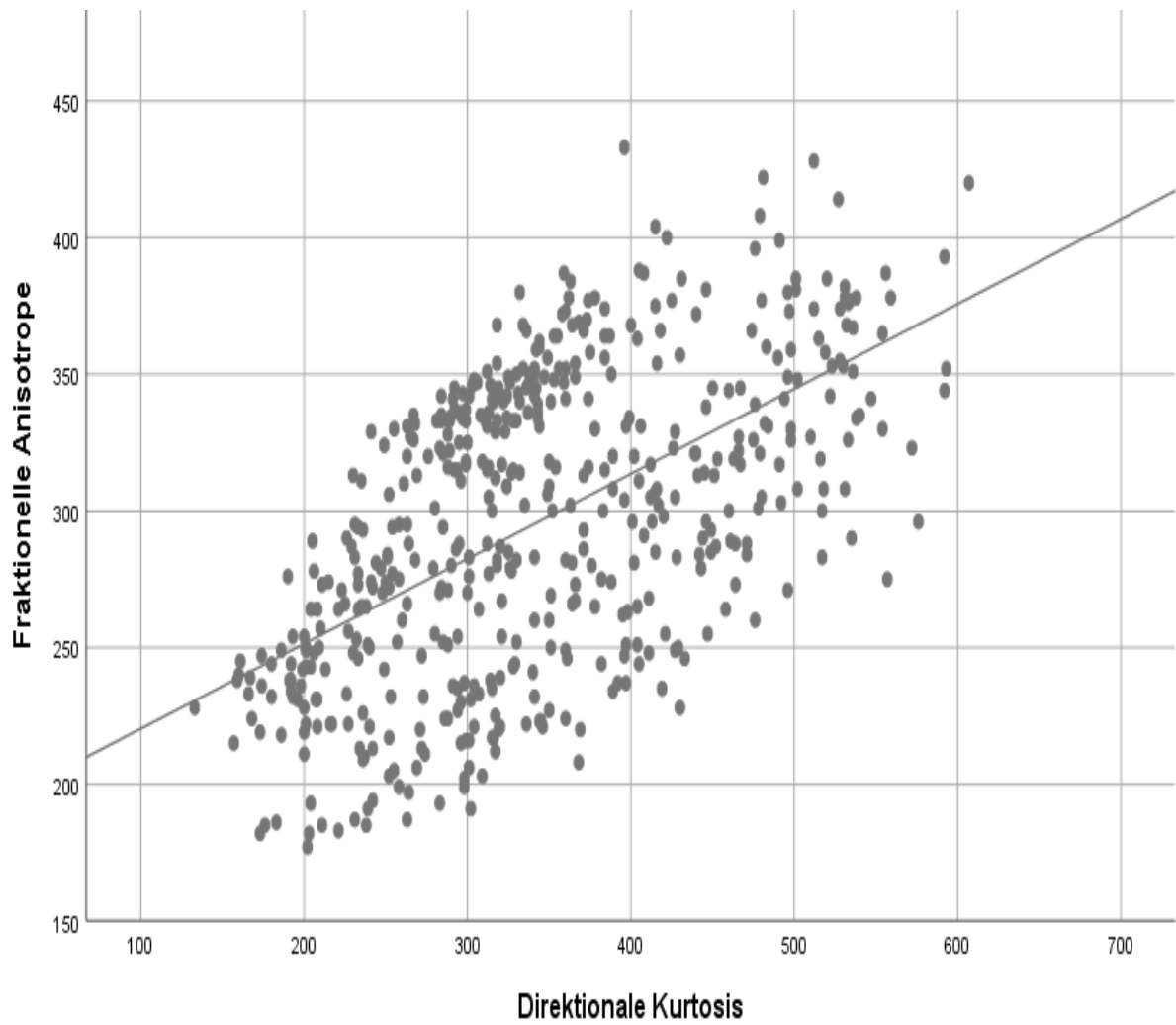
Abbildung 4.2: Vergleich der Parameter FA_rot gegen DK_rot der basalen Hirnregionen. Diese ergeben sich aus den um 20° rotierten Parametern FA und DK



Legende

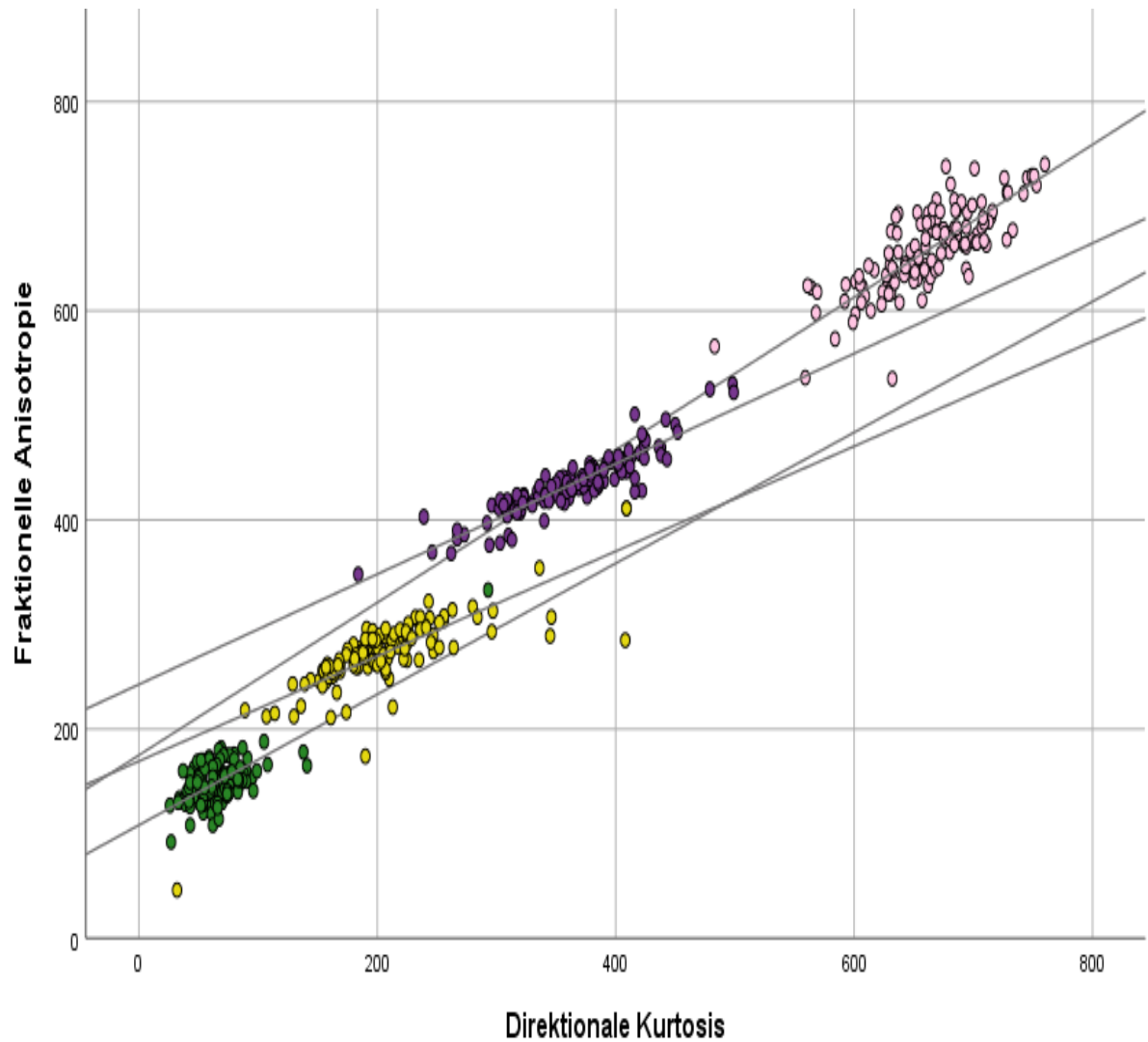
- Globus pallidus externus
- Globus pallidus internus
- Putamen
- Thalamus

Abbildung 4.3: FA gegen DK mit gemeinsamer Anpassungsgerade durch alle erfassten Regionen der Basalganglien



In Abb. 5.1 zeigt sich in den linearen Anpassungsgeraden ein ähnliches Verhalten in den Regionen des Kortex, Subkortex und der Capsula interna, wie bereits in Abb. 3 vermutet werden konnte. Sie scheinen einen ähnlichen, teils nahezu parallelen Verlauf zueinander zu haben. Diese Ähnlichkeit wird noch einmal deutlicher in Abb. 5.2 mit einer durch alle Datenpunkte des Kortex, Subkortex und der weissen Substanz gelegten linearen Anpassungsgerade, welche die initiale Beobachtung stützt, dass sich diese Punkte linear zueinander verhalten und ein Anstieg in der FA zu einem linearen Anstieg der DK führt, wenn man nur die genannten Regionen untereinander vergleicht.

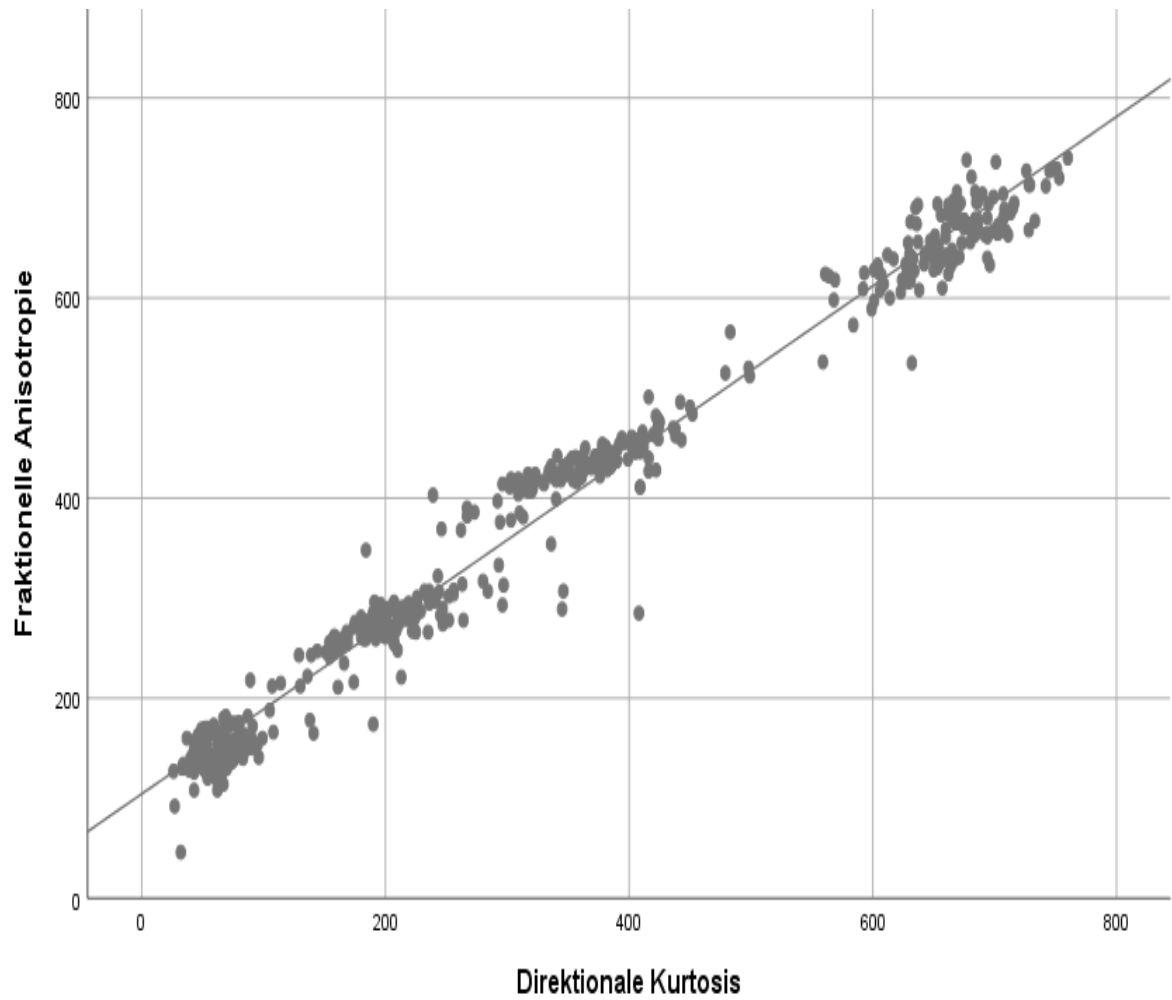
Abbildung 5.1: FA gegen DK in der grauen und weißen Substanz und subkortikal mit Anpassungsgerade.



Legende

- Graue Substanz
- Subkortex frontobasal
- Subkortex hochfrontal
- Weiße Substanz

Abbildung 5.2: FA gegen DK mit gemeinsamer Anpassungsgerade durch alle erfassten Regionen des Kortex und Subkortex



Die in Tab. 5 verglichenen Steigungen der linearen Anpassungsgerade bestärken diese Vermutung. Sie zeigen, dass die Basalganglien mit Steigungen von 0,3 bis 0,39 in einem deutlich niedrigen Bereich liegen, als die der restlichen untersuchten Regionen, welche alle $\geq 0,5$ sind. Bei der näheren Betrachtung überrascht es auch nicht sonderlich, den Thalamus mit der niedrigsten Steigung, somit höchsten Tendenz in Richtung DK, zu sehen. Die deutliche Inhomogenität des Thalamus mit seinen verschiedenen Kerngebieten und seinen von der Capsula interna einstrahlenden Faserbahnen wird durch die DK deutlich realitätsnäher dargestellt. Währenddessen kann die FA mit den zu Grunde liegenden drei Eigenwerten des ermittelten Tensors eine solche Komplexität nicht abbilden.

Tabelle 5: Achsenabschnitte und Steigungen aller Anpassungsgeraden

Hirnregion	Formel Anpassungsgerade
Graue Substanz	$y = 108 + 0,63 \cdot x$
Weiße Substanz	$y = 175 + 0,73 \cdot x$
Frontobasales Parenchym	$y = 169 + 0,5 \cdot x$
Hochfrontales Parenchym	$y = 243 + 0,53 \cdot x$
Thalamus	$y = 217 + 0,3 \cdot x$
Putamen	$y = 173 + 0,39 \cdot x$
Globus pallidus externus	$y = 120 + 0,36 \cdot x$
Globus pallidus internus	$y = 183 + 0,32 \cdot x$
Kortex und Subkortex gesamt	$y = 104 + 0,85 \cdot x$
Gesamten Basalganglien	$y = 189 + 0,31 \cdot x$

Der von uns initial wahrgenommene visuelle Unterschied zwischen dem GPE und GPI und den restlichen Regionen in der FA und der DK (Abb. 6.1), wird in unserer Abb. 3 deutlich. Hier zeigt sich eine deutliche Separation der beiden Gebiete von den restlichen Basalganglien. Des Weiteren zeigt sich ein deutlicher Anstieg der DK im Bereich des Globus pallidus internus. Vergleichen wir diese deutlich höhere DK mit den aus der mikroskopischen Anatomie vorhandenen Kenntnissen, dann ist die Zelldichte im Globus pallidus internus deutlich herabgesetzt mit nur etwa einem Drittel der Zellen im Vergleich zum Globus pallidus externus (18) (15). Hier zeigt sich erneut die Einstrahlung von Faserbahnen aus anderen Kerngebieten. Vergleichen wir dies mit den Aufnahmen aus dem Polarisationsmikroskop in Abb. 6.2, so zeigt sich im GPI eine deutlich zum GPE differierende Struktur. Im GPI sind starke lokale, teils diffus konfigurierte Anisotropien zu sehen, welche den hohen Wert in der DK verglichen mit der FA erklären könnten. Auch ist hier sehr schön die Heterogenität der räumlichen Anordnung der einzelnen Faserbahnen dargestellt. In Abb. 6.3 sieht man deutlich die von GPE aus verlaufenden Faserbündel, wie sie durch das GPI und durch Anteile der Capsula interna, zusammen mit von hier aus verlaufenden Faserbahnbündeln, in den Thalamus einstrahlen. Im Vergleich zu den anderen Regionen zeigt sich im Polarisationsmikroskop in Abb. 6.2 eine relative Homogenität des Putamen und des Caput nucleus caudatus. Die Untersuchungen der FA und DK zeigen auch hier ein geringeres Maß an Anisotropie im Putamen. In Zusammenschau der beschriebenen Verhaltensweisen zeigt sich die initiale Hypothese der besseren Darstellung, vor allem komplexerer räumlicher Anordnungen durch die DK, als bestätigt.

Abbildung 6.1: Die FA und die DK im Vergleich vergrößert mit dem Bildausschnitt der Polarisationsmikroskopaufnahmen der Basalganglien (rot) aus Abb. 6.2 und 6.3

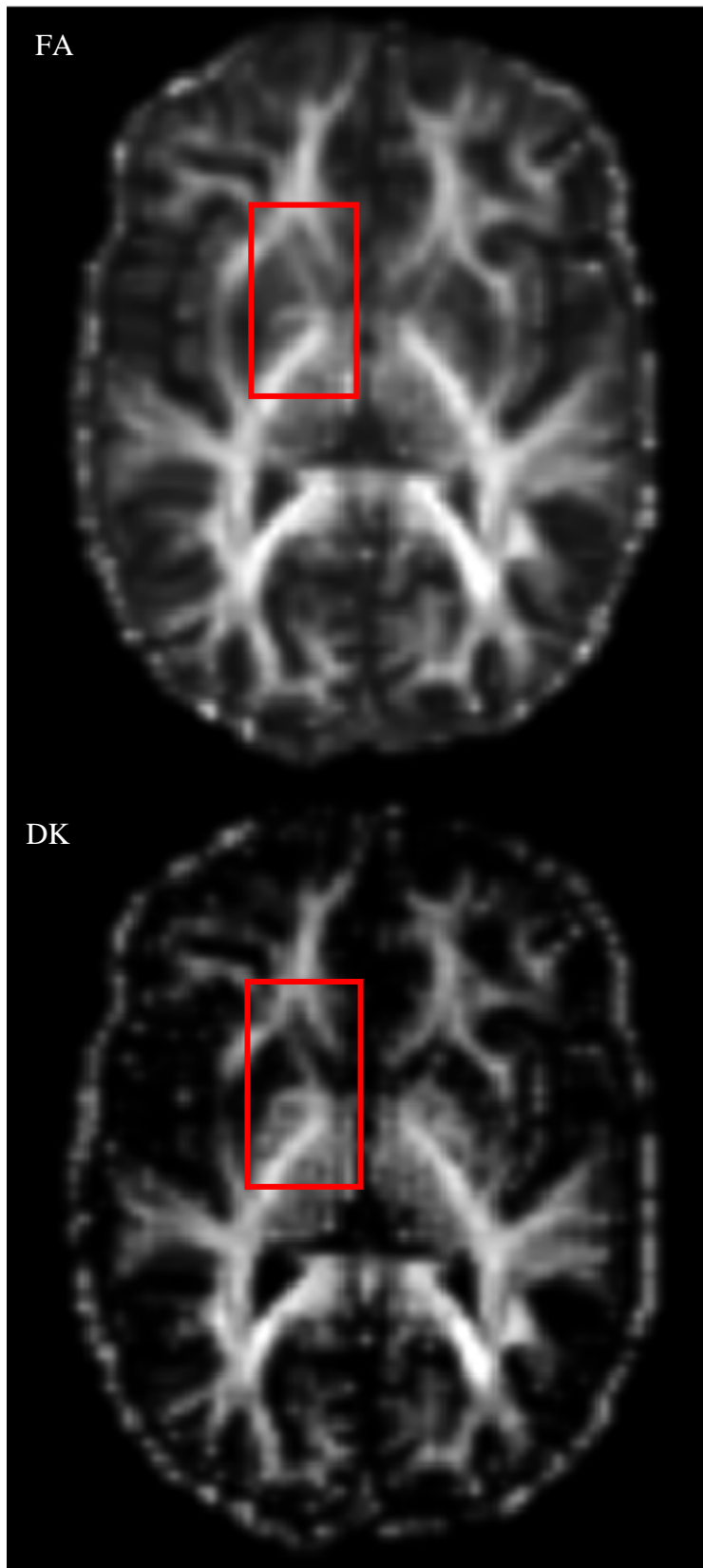


Abbildung 6.2: Polarisationsmikroskopaufnahmen der Basalganglien (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Oliver Krüger)

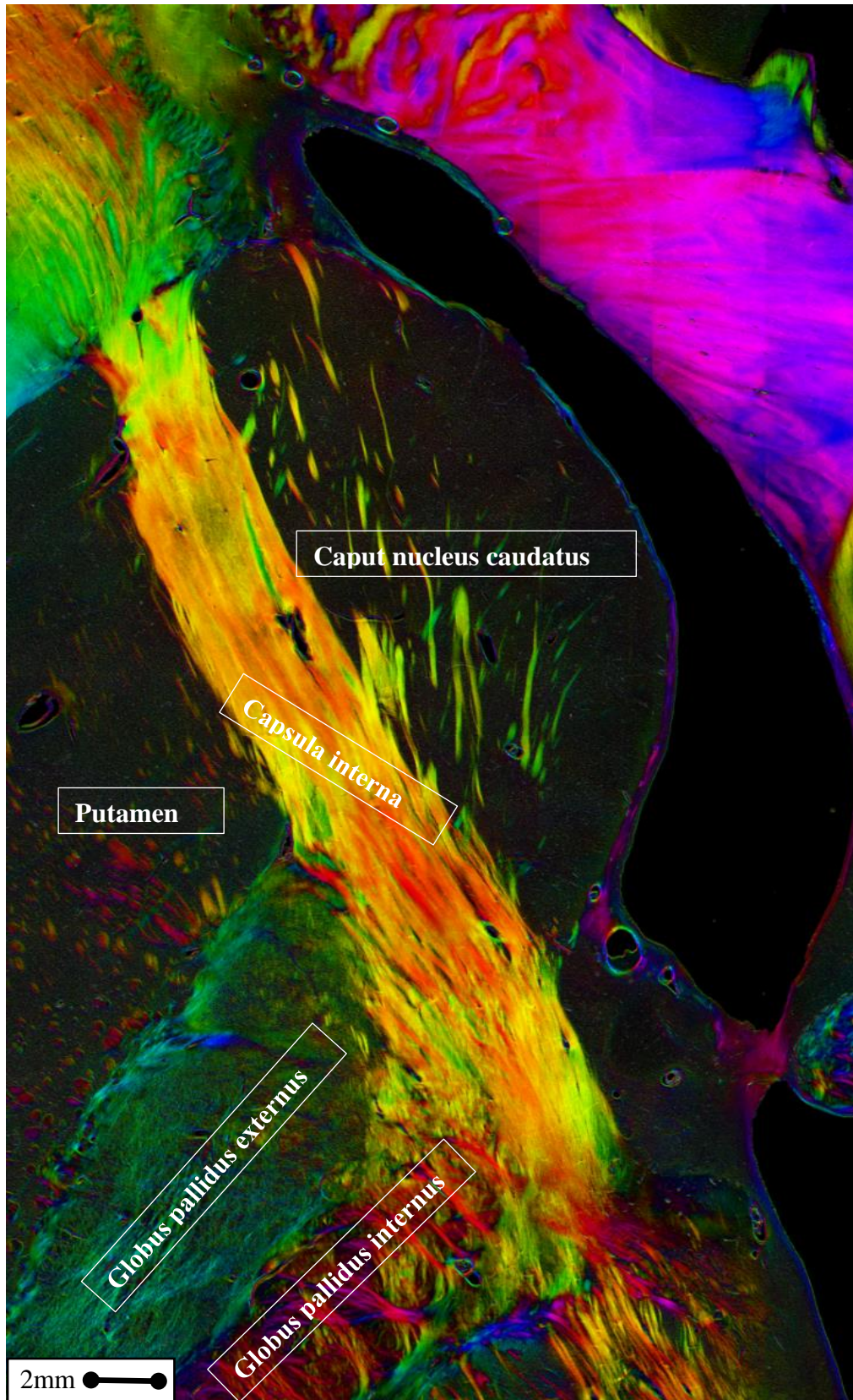
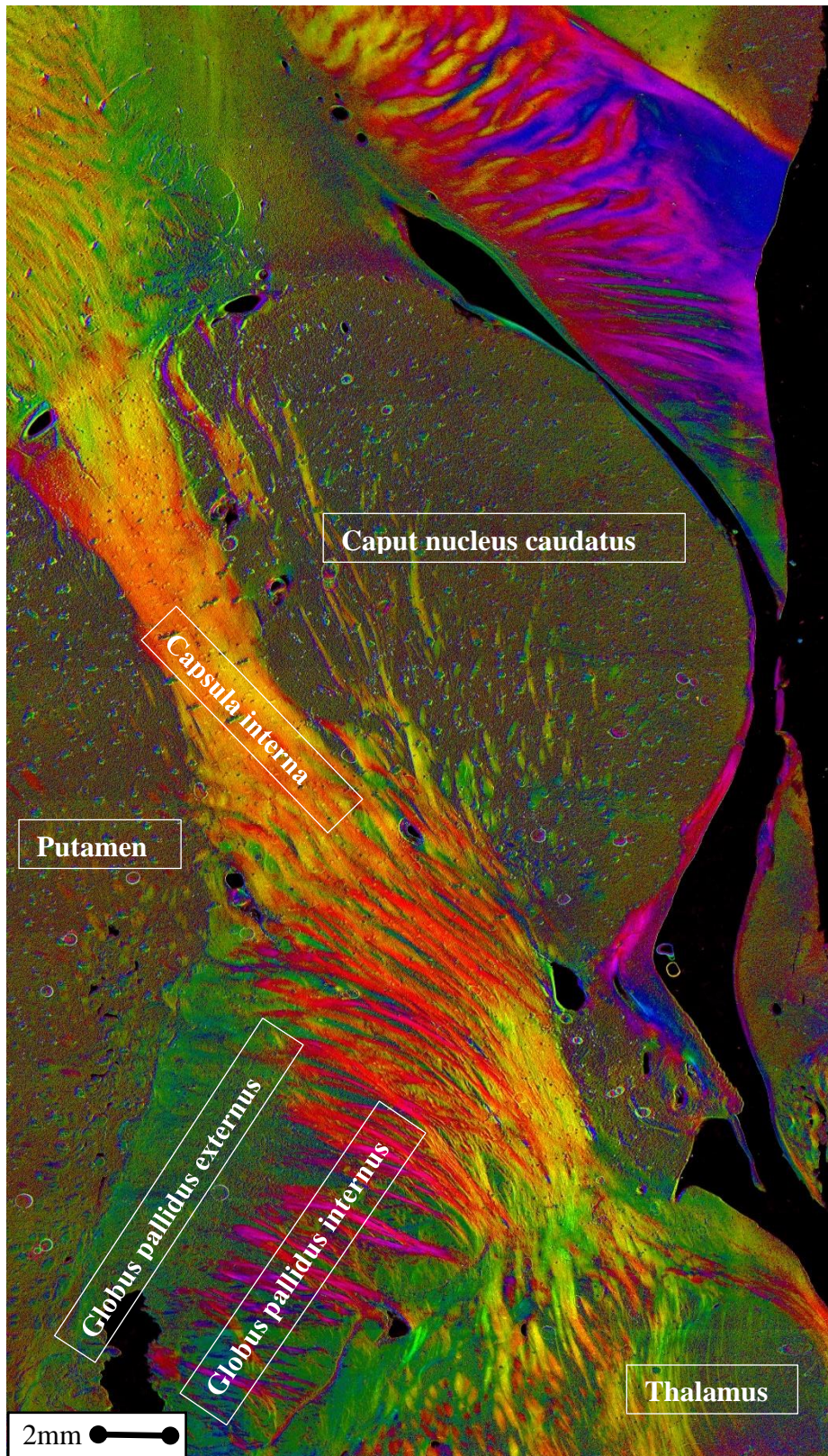


Abbildung 6.3: Polarisationsmikroskopaufnahmen der Basalganglien inklusive des Thalamus (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Oliver Krüger)



4. Diskussion

Bei dem Vergleich der etablierten FA und der neuen DK konnte ein Informationsgewinn im Bezug auf anisotrope Effekte der lokalen Diffusion durch Verwendung der DK gezeigt werden. Jedoch zeigte sich vor allem in der Kombination der FA und DK eine Möglichkeit der genaueren Analyse der Diffusionseffekte. Im folgenden werden die Vor- und Nachteile der neuen DK diskutiert.

4.1 Schlüsselergebnisse

Trotz des initialen Eindrucks der großen Ähnlichkeit der FA zur DK Abb. 2.1 und 2.2, fielen bei der genaueren Betrachtung bereits Unterschiede zwischen den Verfahren in den Basalganglien, insbesondere im Bereich des Globus pallidus externus und internus auf. Auch fielen größere Unterschiede im Cerebellum auf. Unsere erfassten und analysierten Daten bestärken diese Unterschiede zwischen beiden Auswertungsmethoden. Insbesondere der Vergleich zwischen den Basalganglien und dem sonstigen Kortex und Subkortex zeigt ein deutlich differierendes Signalverhalten zwischen den beiden Methoden. Die FA und die DK weisen rein bildgebend einige Ähnlichkeiten auf, jedoch konnten wir zeigen, dass die Verfahren nicht identisch sind, obwohl beide aus denselben Rohdaten generiert wurden. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass sich vor allem mit der Kombination beider Verfahren die untersuchten Regionen deutlich voneinander abgrenzen ließen. Dies zeigt sich insbesondere in der deutlich voneinander abweichenden Steigung der Anpassungsgeraden der Basalganglien im Vergleich zu den sonstigen cerebralen Arealen. Im Bereich der Basalganglien scheinen die gemessenen DK-Werte deutlich höher als die vergleichbaren FA-Werte zu sein, während in den sonstigen untersuchten Regionen beide Werte in etwa linear zueinander anzusteigen scheinen. Somit können wir die gestellte Nullhypothese ablehnen, da sich die DK- und die FA-Werte der jeweilig untersuchten Regionen alle signifikant voneinander unterscheiden, bis auf die Werte der weißen Substanz.

Auch bei den weiteren Fragestellungen konnten wir einige neue Erkenntnisse gewinnen. In den gesamten Basalganglien verhalten sich die FA- und DK-Werte nicht linear zueinander. Wenn überhaupt kann man nur für die sonstigen untersuchten Regionen (Kortex, Subkortex, weiße Substanz) eine annähernde Linearität statuieren. Der initial beobachtete Unterschied des Globus pallidus internus zum externus bestätigt sich auch in unseren Analysen. Insbesondere in der Abb. 4.1 zeigt sich eine deutlich weitere Streuung der Datenpunkte beider Regionen in Richtung der DK im Vergleich zur FA. Insbesondere die Werte des Globus pallidus externus streuen nochmals deutlich weiter in Richtung der DK, als dies bei den FA-Werten der Fall ist. Hier ist auch eindrücklich zu sehen, dass der Globus pallidus internus deutlich höhere DK-Werte annehmen kann als die FA dies abbildet. Dies korreliert mit unseren Erkenntnissen aus der Polarisationsmikroskopie in Abb. 6.2 und 6.3, welche eine klar erhöhte Ausrichtung der Diffusion durch die den Globus pallidus internus durchkreuzenden Faserbahnen zeigt. Auch die generell höheren FA- und DK-Werte im GPI im Verhältnis zum GPE lassen sich durch diese einstrahlenden Faserbahnen und eine erhöhte Richtung der Diffusion erklären. Es zeigten sich in den Polarisationsmikroskopieaufnahmen eine homogen niedrige Anisotropie im Putamen und im Caput nucleus caudatus. Diese homogen niedrigen Anisotropie konnte auch in der DK und der FA im Putamen nachgewiesen werden. Hier könnte es interessant sein, den Caput nucleus caudatus zusätzlich mittels FA und DK auszuwerten und diese zwei Areale miteinander zu vergleichen, um hier mögliche mikrostrukturelle Unterschiede heraus zu arbeiten.

4.2 Interpretation der Erkenntnisse

Nun bleibt die Frage nach einer Erklärung. Man könnte davon ausgehen, dass die Relation zwischen anisotropen (vor allem Faserbahnen (3)) und isotropen (z.B. Zellkörper) Anteilen der Haupteinflussfaktor für sowohl die FA, als auch die DK sei und sie sich linear zueinander verhalten müssten. Die Beobachtung der einzelnen Werte aus Tab. 2 zeigt jedoch einzelne Gebiete mit größerer DK im Vergleich zur FA (GPE, GPI). In anderen Gebieten ist die FA größer als die DK (Thalamus, Putamen, Subkortex FB und Subkortex HF, graue Substanz) und in der weißen Substanz sind

beide Werte annähernd gleich. Da eine Linearität der beiden Werte klar nicht gegeben ist, scheint hier ebenso die räumlich Anordnung der Faserbahnen entscheidend zu sein. Die DK erfasst, durch die rein statistische Auswertung der einzelnen Richtungen, eine sensitivere Abstufung zwischen einer Hauptdiffusionsrichtung und mehreren gleich starken Diffusionsrichtungen. Jedoch ab dem Punkt, an dem „zu viele“ Diffusionsrichtungen vorliegen, gelingt es der DK nicht, zwischen diesen Diffusionsrichtungen und einer annähernd isotropen Diffusion zu unterscheiden. Die FA hingegen schafft es in der Theorie schon bei drei orthogonal zueinander stehenden, in etwa gleich starken Diffusionsrichtungen, nicht mehr, zwischen einer mehrfach anisotropen oder einer annähernd isotropen Diffusion zu unterscheiden. Die konstant erhöhte Standardabweichung der DK zur FA kann vermutlich ebenso durch den oben beschriebenen Effekt der Simplifizierung der Realität, durch die Einführung eines Modelles zur Berechnung der FA, zu erklären sein, da dieses die FA-Werte automatisch mehr mittelt, als dies bei der DK der Fall ist. Da die Situation der Faserbahnkreuzungen (26) jedoch mehr der Normalität als der Ausnahme entspricht, je nach Quelle zwischen einem bis zwei Drittel der Fälle, ist hier jedoch von einer zu starken Simplifizierung mit konsekutiven Informationsverlust auszugehen, welcher durch unsere DK zum Teil aufgefangen werden könnte.

Die einzige Region, in der die DK und die FA keinen signifikanten Unterschied zeigten, ist die weiße Substanz. Eine Erklärung hier für könnte die hohe Dichte der Nervenfasern und relativen Homogenität der räumlichen Anordnung dieser sein. In einer solchen Konstellation ist auch bei der FA mit ihrem simplifizierenden Modell ein hoher Grad der Anisotropie zu erwarten. Die DK bildet diese Anisotropie erwartungsgemäß ab. Mit derselben Argumentation sollte in der Theorie die DK und die FA keinen signifikanten Unterschied in Gebieten mit sehr niedriger Anisotropie oder gar isotropen Verhältnissen zueinander haben. Bei der statistischen Auswertung der grauen Substanz ist jedoch auch ein signifikanter Unterschied sowohl im Wilcoxon-Rang-Test, als auch im Vorzeichen-Test beschrieben. Dies liegt aller Wahrscheinlichkeit nach am Grundrauschen der MRT-Bildgebung und der DWI (27). Dieses Grundrauschen tritt bei Bildgebungen dieser Art immer mit auf und ist bei höheren Werten nicht sonderlich relevant. Bei niedrigen Werten, wie sie in der grauen Substanz mit einem nur sehr geringen Anteil an

Faserbahnen vorliegt, tritt das Grundrauschen jedoch in den Vordergrund und erschwert eine genaue Messung hier rein technisch. Daher ist von einer artefaktbedingten Unverwertbarkeit der sehr niedrigen Werte und einer am ehesten statistischen Fehlinterpretation auszugehen. Alternativ kann der histologische Aufbau des Kortex mit seinen unterschiedlichen Schichten für diesen Effekt verantwortlich sein. In den Schichten des Kortex liegen zum Teil isotrope Verhältnisse und teilweise deutlich anisotrope Verhältnisse, durch diffus von benachbarten Schichten einstrahlende Axone, dicht nebeneinander vor. Die adäquate Differenzierung der Schichten liegt im Subvoxelbereich und ist daher nicht adäquat abbildbar. Die endgültige Ursache ist hier nicht abschließend erklärbar.

Bei der Betrachtung der Abb. 4.1 und 5.1, sowie der Tab. 5 fällt der annähernd lineare Verlauf der Anpassungsgerade der FA-Werte zu den DK-Werten in der grauen und weißen Substanz und dem subkortikalen Parenchym frontobasal und hochfrontal untereinander auf. Dasselbe zeigt sich bei den Anpassungsgeraden der Region aus den Basalganglien untereinander. Vergleicht man jedoch diese beiden Gruppen miteinander, verlaufen die Anpassungsgerade der beiden Gruppen nicht linear zueinander.

Diese Abweichung des Diffusionssignals der Basalganglien von der Linearität des übrigen Hirnparenchym gibt einen Hinweis auf einen grundlegend etwas differierenden strukturellen Aufbau dieser. Im restlichen Cerebrum ist von einer linearen Steigung des Verhältnisses der Faserbahnen zu den Zellkörpern auszugehen. Je distaler wir vom Zellkörper messen, desto mehr Nervenfasern bündeln sich bis zur weißen Substanz. Im Bereich der Basalganglien ist eher mit einem Einstrahlen von Nervenfasern von benachbarten Strukturen zu rechnen, welche ihren Nervenzellkörper in kortikalen und subkortikalen Bereichen haben, weswegen ein klarer linearer Anstieg zwischen dem Verhältnis von Nervenfasern und Zellkörpern in diesen Regionen zu verneinen ist. Hier ist das Verhältnis eher auf der Seite der diffus von außerhalb einstrahlenden Nervenfasern zu sehen. Diese diffusen Faserbahnverläufe wiederum können eher von der DK erfasst werden als von der vereinfachenden FA. Das könnte eine Erklärung liefern, warum die Basalganglien sich nicht den restlichen untersuchten Regionen in ihrer Linearität anpassen. Auch ist die räumliche Anordnung der Faserbahnen vom

Kortex über den Subkortex bis zur Capsula interna eher homogener angeordnet, während in den Basalganglien die einstrahlenden Fasern zu einer deutlich diffuseren räumlichen Anordnung dieser führt und hier sicherlich weniger adäquat von der FA erfasst werden kann.

Zusammenfassend findet sich die naheliegendste Erklärung für die deutlichen Unterschiede der DK zur FA, trotz derselben Rohdaten, am ehesten in deren Berechnung und in der mikrostrukturellen Anatomie der untersuchten Regionen. Das Tensor-Modell versucht, eine modellhafte Vereinfachung der teils sehr komplexen Diffusionsprozesse in den untersuchten Voxeln anzuwenden und ermöglicht somit, eine Haupttrichtung im untersuchten Voxel zu bestimmen. Dies hat Vorteile insbesondere im Fibertracking. Die FA hingegen, welche auf dem Tensor-Modell basiert, verliert bei ihrer Berechnung die Information der Hauptdiffusionsrichtung und analysiert eher die mikrostrukturellen Effekte. Bei der Untersuchung dieser Effekte fällt die Vereinfachung der Diffusionsrichtungen auf drei Basisrichtungen deutlich ins Gewicht. Dahingegen analysiert die DK alle erfassten Richtungen, ohne ein Modell zwischenschalten. Da bei der Messung der Diffusion kein absoluter Wert ermittelt werden kann, sondern stets ein Verhältnis von schwächeren Diffusionen in bestimmte Richtungen zu stärkeren Diffusionen in andere Richtungen gebildet wird, ist eine Analyse möglichst vieler Richtungen notwendig, um näher an die Komplexität der mikrostrukturellen Realität zu kommen. Dies fällt insbesondere bei Regionen mit einer deutlich erhöhten mikrostrukturellen Komplexität auf, wie sie innerhalb der Basalganglien im Vergleich zur grauen und weißen Substanz vorhanden ist. Hier zeigt die DK eine deutlich höhere Inhomogenität und, insbesondere in den Bereichen wie dem Globus pallidus internus, höhere Werte an. Die Art der Berechnung der DK ergibt die Möglichkeit, gerichtete Diffusionen in bestimmte Richtungen besser zu detektieren, da jede einzelne untersuchte Richtung die Kurtosis in ihrem Endergebnis beeinflusst. Die hohe Ähnlichkeit der DK und FA im Bereich der weißen Substanz ist durch den histologisch extrem hohen Anteil an Faserbahnen zu erklären. Hier handelt es sich größtenteils um eine sehr homogene, stark gerichtete Diffusion. Diese kann sowohl von der

vereinfachenden FA als auch von der komplexeren DK in ähnlichem Maße bestimmt werden.

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass in den DWI Datensätzen mehr Informationen über die Mikrostruktur versteckt sind, als die FA zeigen kann. Als Beispiel sei hier der Unterschied im Bereich des GPE und des GPI genannt. Die gesteigerte Komplexizität des GPIs, durch durchkreuzende Faserbahnen in Richtung Thalamus und Capsula interna, zeigt sich vor allem auf den Polarisationsmikroskopaufnahmen. Diese Erkenntnisse spiegeln sich deutlich in den im Vergleich zu den FA-Werten erhöhten DK-Werten wider. Auch bestätigt sich dieses Erkenntnis in den bereits in der Einleitung erwähnten, histologischen Unterschieden mit der deutlich erhöhten Zelldichte im GPE im Vergleich zum GPI. Im GPE ist durch die erhöhte Zelldichte eine weniger stark ausgeprägte Ausrichtung der Diffusion nachzuweisen.

4.3 Mögliche zukünftige Anwendungen

In Zeiten der immer besser werdenden MRT-Bildgebung erweitern sich auch die potentiellen Anwendungen. Die DK ist eine neue Möglichkeit, die mikrostrukturelle Anatomie besser darzustellen, als es mit der bereits bekannten FA möglich ist. Jedoch zeigen sich in unseren Ergebnissen auch Trends, die eine Kombination beider Verfahren, der FA und der DK, sinnvoll erscheinen lassen. Dies wird besonders deutlich bei der Betrachtung der Abb. 4.1, in der man eine Abgrenzung der verschiedenen untersuchten Regionen innerhalb der Basalganglien erst klar erkennt, wenn man beide Verfahren miteinander kombiniert. Der beschriebene Effekt wird noch deutlicher in Abb. 4.2 nach Rotation der Datenpunkte um 20° . Dieser Effekt zeigt, dass die beiden Techniken vor allem in Kombination angewendet werden sollten.

Die Erforschung, Diagnostik und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen gewinnen in den Industrienationen, aber auch weltweit, bei stetig steigender Lebenserwartung immer weiter an Wichtigkeit. Vor allem ist hier die Alzheimer-Demenz zu nennen, welche eine immer weiter ansteigernde Prävalenz hat. Hier kommt der frühzeitigen Diagnostik eine immer größere Rolle zu (28). In der bildgebenden Diagnostik zeigen sich bereits in der strukturellen, makroanatomischen Bildgebung Veränderungen im Sinne einer Atrophie des medialen Temporallappens. Jedoch ist die reine Darstellung der makrostrukturellen Anatomie hier nicht ausreichend, da sich hier vor allem in den frühen Phasen der Erkrankung eine niedrige Sensitivität und Spezifität zeigt (28). Ergänzt man jedoch die Bildgebung mit der DTI, zeigen sich in einigen Bereichen bereits pathologische Signaländerungen, während in den sonstigen Bildgebungen noch kein pathologischer Befund erfasst werden kann. In den betroffenen Regionen wurde ein Absinken der FA beobachtet. Des Weiteren wurde ein Absinken der Dichte von Neuronen in pathologisch veränderten Regionen beobachtet, dies könnte auch dem pathologische Absinken der FA zu Grunde liegen (29). Mit Hilfe der DK in Kombination mit der FA könnte es möglich sein, die Erkrankung in einem noch frühzeitigeren Stadium durch die sensitivere Erfassung von Veränderungen zu erkennen oder auch neue Aspekte der Krankheit zum Vorschein zu bringen.

Die Anwendungen der FA konnte auch im Bereich von Veränderungen der Substantia nigra (SN) bei Morbus Parkinson beschrieben werden (30). Jedoch konnte hier keine klare Schlussfolgerung gezogen werden, was die Steigerung der FA im Bereich der SN verursachte und ob es sich eventuell um ein einfaches Zusammenziehen der Faserbahnen um die schrumpfende SN handelt oder ob sich tatsächlich Veränderungen im Bereich dieser erkennen lassen (30). Durch die Darstellung von Inhomogenitäten und Darstellung von verschiedenen Diffusionsstärken durch die DK könnte sich auch hier ein Mehrwert durch die erneute Untersuchung und Ergänzung um eine DK-Bildgebung zeigen und zu neuen Erkenntnissen führen. Die DK könnte hier ihre Stärke ausspielen und zusammen mit der FA diffusionseingeschränkte oder -veränderte Areale identifizieren, die nicht mit der alleinigen Anwendung der FA identifizierbar wären.

In Untersuchungen zur Multiplen Sklerose zeigte sich bereits eine hohe Signifikanz in der Anwendung der FA im Vergleich von Erkrankten zu Gesunden. Hier zeigte sich in verschiedenen Regionen ein Zusammenhang zwischen der ermittelten FA und dem Progress, aber auch dem Grad der Behinderung im Alltag (31). Die DK könnte hier, besonders in Regionen mit komplexerer räumlicher Struktur, der FA überlegen sein. Dies könnte auch hier zu einem besseren Krankheitsverständnis und neuen Therapieansätzen führen, insbesondere da es hier bereits einen beschriebenen Zusammenhang zwischen der beobachteten Klinik und der Veränderungen von Signalverhalten gibt.

Bei Erkrankungen, welche das obere oder untere Motoneuron betreffen, wie zum Beispiel der Amyotrophen Lateralsklerose, zeigt sich die Wichtigkeit der Weiterentwicklung des MRTs und der Bedeutung der DWI in der cerebralen, aber auch in der spinalen Bildgebung bei dieser Pathologie (32). Hier könnte ein frühzeitiges Erkennen der Pathologien zu einem rechtzeitigen Einschluss in geeignete klinische Studien führen und neue Therapiemöglichkeiten eröffnen. Hierzu sind weitere Untersuchungen der DK, vor allem in der spinalen Anwendung nötig. Auch bei isolierten Schäden am Rückenmark ist eine mögliche Anwendung der FA in Kombination mit der DK denkbar, um diese weiter zu quantifizieren, unter Umständen Prognosen stellen zu können und dementsprechend Therapien einzuleiten.

Hartmann et al beschrieben eine Veränderung der FA vor allem im Cerebellum bei Patienten mit Zwangsstörungen (33). Diese Veränderungen ließen sich nicht in sonstigen Wichtungen abgrenzen. Hier ist eine Ergänzung durch die DK, zur Erweiterung des Erkenntnisgewinnes, aber auch zur eventuellen Identifikation weiterer pathologischen Areale denkbar. Die DK scheint etwas sensitiver für Änderungen der Diffusionsverhalten zu sein, als dies die FA ist. Somit könnte die Anwendung der DK weitere Regionen identifizieren, in denen die Signalveränderungen noch nicht von der FA erfasst werden kann. Da sich diese Studie ausschließlich auf Areale des Großhirns fokussiert hat, ist hier noch keine sichere Aussage zu treffen, wie genau sich die DK im Bereich der hinteren Schädelgrube auswerten lässt. Jedoch fiel bereits bei der

Betrachtung der DK- und FA-Bilder ein Unterschied im Bereich des Cerebellums zwischen den Techniken auf. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Bedeutung der DK in diesem Bereich darzustellen.

Peterson et al haben Veränderungen der FA im Bereich der Diagnostik des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms, vor allem im Temporallappen beschrieben (34) und auch hier die Relevanz der DWI in der Diagnostik hervorgehoben. In Kombination mit der FA könnte die DK eine ergänzende Methode in der psychiatrischen Diagnostik sein.

Das schlichte Vorhersagen von Outcome und Erholung von nervalen Strukturen spielt in der Neurochirurgie, vor allem in der Indikationsstellung, eine wichtige Rolle. Bei der mikrovaskulären Dekompression des N. trigeminus im Rahmen der Trigeminalneuralgie zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem chirurgischen Outcome und den präoperativ ermittelten FA-Werten (35). Hier könnte eine Ergänzung mittels DK eine Erhöhung der Sensibilität und Spezifität liefern und zukünftig auch bei anderen Nervenkompressionssyndromen eine Hilfestellung zur Indikationsstellung liefern. Auch ist eine Untersuchung und Bewertung von spinalen Nervenwurzeln oder des Rückenmarks im Rahmen von Kompressionen durch Bandscheibenvorfälle, Facettengelenkshypertropien, Tumoren und sonstigen raumfordernden Prozessen denkbar und eine Einschätzung des Erholungspotentials der jeweiligen Nervenwurzeln unter Umständen möglich.

Bei der Untersuchung des alternden Gehirns wurde bereits eine signifikante Differenzierbarkeit des alten zum jungen Gehirn gezeigt. Die FA spielt hier eine der wichtigsten Rollen, noch vor dem Volumen des Liquor cerebrospinalis und dem Volumen der weißen Substanz. Daher scheinen mikrostrukturelle Veränderungen im alternden Gehirn im Vordergrund zu stehen (36). In zukünftiger Forschung am alternden Gehirn erscheint auch eine Ergänzung der DK sinnvoll, da die hier beschriebenen Vorgänge über Jahrzehnte am ehesten schleichend vonstattengehen und sich mit Hilfe der DK frühzeitige Veränderungen zeigen könnten. Auch stellt sich die Frage, ob durch eine Ergänzung der DK eventuell verschieden stark betroffene

Faserbahnen im Alterungsprozess identifiziert werden können und somit ein komplexeres Verständnis des alternden Gehirnes möglich ist .

Die Anwendung der DK in der wissenschaftlichen Forschung scheint nach dieser Arbeit ein viel versprechendes Werkzeug zu sein. Die Kombination der DK mit der FA bietet sich zur weiteren Differentialdiagnostik und zum besseren Verständnis von Pathologien in Zukunft an. Jedoch wird es hier zukünftig noch weitere Untersuchungen benötigen, um den tatsächlichen Nutzen der DK darzustellen und zu beschreiben.

4.4 Limitationen dieser Arbeit

Diese Arbeit zeigt die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der DK zur FA auf und führt in zukünftige Anwendungsmöglichkeiten ein. Jedoch sind hier auch Limitationen der Technik und dieser Arbeit zu diskutieren. Zuerst ist die Betrachtung von bestimmten Hirnarealen, beziehungsweise fehlende Untersuchungen zu den restlichen Hirnarealen anzuführen. Es sind zur vollständigen Evaluierung dieser neuen Methode noch weitere Untersuchungen in anderen zerebralen Regionen durchzuführen. Insbesondere in solchen Regionen, in denen schon bei dem einfachen Vergleich der beiden Bildgebungen Unterschiede auffallen, wie in Abb. 2.2. zum Beispiel im Cerebellum zu sehen ist. Hier zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen der DK und der FA beim Vergleich des cerebellären Kortex zu den verlaufenden Faserbahnen. Auch sind keinerlei Untersuchungen an Regionen des Rückenmarks oder an peripheren Nerven durchgeführt worden. Eine weitere Limitierung der Aussagekraft dieser Studie ist die ausschließliche Betrachtung von gesunden Probanden. Wir können keine sichere Aussage zum Wert der neuen Bildgebung beim Einsatz mit Pathologien treffen und hier nur Mutmaßungen über einen möglichen Mehrwert aufstellen, auch wenn dieser als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Auch wäre eine Aufschlüsselung zwischen Subgruppen mit generell gesteigerter Fallzahl sinnvoll, um Unterschiede zwischen Männern und Frauen, verschiedenen Altersgruppen oder auch bei verschiedenen hier nicht erfassten unspezifischen Vorerkrankungen herauszustellen. Der Vergleich der DTI

basierten Werte mit dem Polarisationsmikroskop ist sicherlich eine Annäherung der Realität. Jedoch basiert das Polarisationsmikroskop auf einem optischen Phänomen und die DWI auf den magnetischen Signalalterationen durch die Diffusion. Daher ist die direkte Vergleichbarkeit der verschiedenen Modalitäten nicht sicher zu beurteilen. Auch wurden die Daten aus dem Polarisationsmikroskop technikbedingt von einem post-mortem Gehirn erhoben und sind somit auch nicht vorbehaltlos mit dem in vivo gemessenen Diffusionsmessungen vergleichbar. Aktuell gibt es keinen Goldstandard zum Vergleich von in vivo Diffusionsdaten. Daher ist der Vergleich der Daten deutlich erschwert.

Des Weiteren sind auch der MRT-Bildgebung allgemein Limitierungen gesetzt, welche vor allem die klinische Verfügbarkeit, aber auch die Verfügbarkeit zu wissenschaftlichen Untersuchungen einschränkt. Die Untersuchungsdauer im MRT ist deutlich länger und der Untersuchungsaufwand ist dementsprechend deutlich erhöht im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten, wie zum Beispiel dem CT. Daher ergibt sich auch die schlechtere Verfügbarkeit im Vergleich zum CT. Auch sind die Geräte sehr kostspielig und müssen daher auch aus ökonomischen Gründen im Krankenhausbetrieb voll ausgelastet werden. Zusätzlich eignet sich nicht jeder Patient zur Durchführung einer Untersuchung im MRT. Insbesondere Patienten mit nicht MRT-gängigen Implantaten (z.B. alte ferromagnetische Implantate) sind nicht oder nur mit großem Aufwand untersuchbar (z.B. Explantation mit Replantation, oder Reposition bei Cochlea-Implantaten). Auch bei klaustrophobischen Patienten ist eine Untersuchung nicht oder nur bei harter Indikationsstellung unter einer Sedierung durchführbar.

Sollte sich in weiteren Untersuchungen ein Vorteil der DK auch in anderen Regionen und vor allem in der Anwendung an Patienten zur Untersuchung von Pathologien zeigen, sind die o.g. Limitationen jedoch als akzeptabel zu beurteilen. Des Weiteren ist ein großer Vorteil der Technik, dass die DK aus denselben Daten wie die FA berechnet werden kann und somit bei jeder FA-Untersuchung standardisiert erhoben werden kann. Auch ist eine retrospektive Berechnung der DK-Werte und -Bilder denkbar zur Ergänzung bereits durchgeführter MR-Untersuchungen. Diese retrospektive Ergänzung

der bereits vorhandenen FA-Bilder um die DK-Bilder könnte zu einer schnellen Erforschung dieser neuen Methode und somit schnellen Etablierung im klinischen Alltag führen.

5. Zusammenfassung

Einführung: Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Einführung der direktionalen Diffusionskurtosis (DK) als neue Methode zur Auswertung der in der Diffusionsbildgebung erfassten Daten. Mit der FA haben wir bereits ein klinisch etabliertes Tool zur Evaluation der mikrostrukturellen Anatomie, welches zum Vergleich der neuen DK hinzugezogen wurde. Obwohl die FA bereits in der klinischen Praxis etabliert ist, bietet diese dennoch weiteres Potential in der Forschung. Berechnet wird die FA im Rahmen eines Tensormodells, welches aus erfassten Diffusionsrichtungen berechnet wird und somit zu einer gewissen Vereinfachung der erfassten Daten führt. Die hier neu beschriebene DK berechnet ihren Wert aus sämtlichen erfassten Richtungen und wertet diese mittels der Kurtosis als statistisches Instrument aus. In dieser Arbeit haben wir die Vor- und Nachteile der neuartigen DK zur Auswertung diffusionsgewichteter Bilder als Alternative zur FA untersucht.

Methodik: Insgesamt wurden die Datensätze von 128 gesunden Probanden analysiert. Nach Berechnung der Bilddatensätze mittels FA und DK erfolgte die automatisierte Kartierung des Thalamus, des Putamen, des Globus pallidus internus und externus, der grauen und der weißen Substanz, sowie des hochfrontalen und des frontobasalen Subkortex. Nun führten wir, nach Testung auf Normalverteilung, eine statistische Analyse mittels Wilcoxon-Rang-Test und mittels Vorzeichen-Test durch. Des Weiteren wurden die erfassten Werte der DK und FA in den jeweiligen Regionen in Histogrammen graphisch gegeneinander aufgetragen.

Ergebnisse: Es zeigten sich sowohl im Wilcoxon-Rang-Test als auch im Vorzeichen-Test signifikante Unterschiede in allen untersuchten Regionen, außer in der weißen Substanz. Des Weiteren zeigte die graphische Darstellung der DK-Werte gegen die FA-Werte, dass sich die einzelnen untersuchten Regionen, insbesondere durch die Kombination beider Verfahren gegeneinander abgrenzen ließen. Zusätzlich zeigte sich, dass die DK vor allem den Globus pallidus internus deutlich heterogener im Vergleich zur FA darstellt und im Vergleich mit Polarisationsmikroskopieaufnahmen hier näher an die mutmaßliche Realität herankommt.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die DK ein einfach anwendbares Tool zur zusätzlichen Analyse von Diffusionsdatensätzen ist, welches vor allem in Ergänzung zur FA seine Stärken ausspielt. Die Darstellung von inhomogen anisotropen Arealen gelingt deutlich besser, als dies durch die alleinige Verwendung der FA möglich ist. Dies zeigt sich deutlich im direkten Vergleich zu den Polarisationsmikroskopieaufnahmen. Die FA findet bereits bei verschiedensten, vor allem neurodegenerativen, aber auch sonstigen neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen Anwendung. Die DK könnte nach unseren gewonnenen Erkenntnissen eine sinnvolle Ergänzung sein, da sie möglicherweise eine ähnliche Sensitivität, jedoch eine höhere Spezifität aufweist. Dies muss jedoch noch durch Folgestudien belegt werden. Hierbei bietet die DK den Vorteil, dass schon bestehende Kollektive einfach retrospektiv erneut ausgewertet werden können. Dies kann zur schnelleren Untersuchung und Etablierung dieses Verfahrens beitragen.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit die DK als neues, einfaches und effektives Tool zur ergänzenden Auswertung von Diffusionsdatensätzen vorgestellt und ein Erkenntnisgewinn im Vergleich zur FA herausgearbeitet. Die klinische Validierung steht jedoch weiterhin aus und muss im Rahmen von Folgestudien vorgenommen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, et al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. *JAMA*. 2012;307(22):2400-9.
2. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
3. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2007;41(1-2):15-30.
4. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage*. 2012;61(2):324-41.
5. Li TQ, Chen ZG, Hindmarsh T. Diffusion-weighted MR imaging of acute cerebral ischemia. *Acta Radiol*. 1998;39(5):460-73.
6. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-67.
7. Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(11):2064-74.
8. Lipp I, Jones DK, Bells S, Sgarlata E, Foster C, Stickland R, et al. Comparing MRI metrics to quantify white matter microstructural damage in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2019.
9. Mishra VR, Sreenivasan KR, Zhuang X, Yang Z, Cordes D, Walsh RR. Influence of analytic techniques on comparing DTI-derived measurements in early stage Parkinson's disease. *Heliyon*. 2019;5(4):e01481.
10. Zhang X, Sun Y, Li W, Liu B, Wu W, Zhao H, et al. Characterization of white matter changes along fibers by automated fiber quantification in the early stages of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101723.
11. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Wedeen VJ. Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron*. 2003;40(5):885-95.
12. Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med*. 2004;52(6):1358-72.
13. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005;53(6):1432-40.
14. Brodal P. *The Central Nervous System*. 4 ed: Oxford University Press; 2010.
15. Voith S. *Morphometrische Untersuchung der Basalganglien bei Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson*. [Monography]: Ludwigs-Maximilian-University; 2002.
16. Schroder KF, Hopf A, Lange H, Thorner G. *Morphometrisch-statistische Strukturanalysen des Striatum, Pallidum und Nucleus subthalamicus beim Menschen*. *J Hirnforsch*. 1975;16(4):333-50.
17. Brodal P. *The Central Nervous System*. 4 ed: Oxford University Press; 2010. 87 p.

18. Carpenter MB. *The Central Nervous System: Structure and function*. New York: Oxford University Press; 1991.
19. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Gerhard S, Grant PE, Wedeen V, et al. MR connectomics: Principles and challenges. *J Neurosci Methods*. 2010;194(1):34-45.
20. Axer H, Berks G, Keyserlingk DG. Visualization of nerve fiber orientation in gross histological sections of the human brain. *Microsc Res Tech*. 2000;51(5):481-92.
21. Axer H, Beck S, Axer M, Schuchardt F, Heepe J, Flucken A, et al. Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy. *Front Neuroinform*. 2011;5:28.
22. Xiao Y, Beriault S, Pike GB, Collins DL. Multicontrast multiecho FLASH MRI for targeting the subthalamic nucleus. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(5):627-40.
23. Xiao Y, Fonov V, Beriault S, Al Subaie F, Chakravarty MM, Sadikot AF, et al. Multi-contrast unbiased MRI atlas of a Parkinson's disease population. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2015;10(3):329-41.
24. Xiao Y, Fonov V, Chakravarty MM, Beriault S, Al Subaie F, Sadikot A, et al. A dataset of multi-contrast population-averaged brain MRI atlases of a Parkinson's disease cohort. *Data Brief*. 2017;12:370-9.
25. Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(7):1081-8.
26. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*. 2007;34(1):144-55.
27. Papadakis NG, Xing D, Huang CL, Hall LD, Carpenter TA. A comparative study of acquisition schemes for diffusion tensor imaging using MRI. *J Magn Reson*. 1999;137(1):67-82.
28. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD009628.
29. Blamire AM. MR approaches in neurodegenerative disorders. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2018;108:1-16.
30. Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Forsgren L. Fractional anisotropy in the substantia nigra in Parkinson's disease: a complex picture. *Eur J Neurol*. 2015;22(10):1408-14.
31. Cercignani M, Inglese M, Pagani E, Comi G, Filippi M. Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(5):952-8.
32. de Albuquerque M, Branco LM, Rezende TJ, de Andrade HM, Nucci A, Franca MC, Jr. Longitudinal evaluation of cerebral and spinal cord damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017;14:269-76.
33. Hartmann T, Vandborg S, Rosenberg R, Sorensen L, Videbech P. Increased fractional anisotropy in cerebellum in obsessive-compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2016;28(3):141-8.
34. Peterson DJ, Ryan M, Rimrodt SL, Cutting LE, Denckla MB, Kaufmann WE, et al. Increased regional fractional anisotropy in highly screened attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2011;26(10):1296-302.
35. Wu M, Qiu J, Jiang X, Li M, Wang SD, Dong Q, et al. Diffusion tensor imaging reveals microstructural alteration of the trigeminal nerve root in classical trigeminal

neuralgia without neurovascular compression and correlation with outcome after internal neurolysis. *Magn Reson Imaging*. 2020;71:37-44.

36. Garcia-Lazaro HG, Becerra-Laparra I, Cortez-Conradis D, Roldan-Valadez E. Global fractional anisotropy and mean diffusivity together with segmented brain volumes assemble a predictive discriminant model for young and elderly healthy brains: a pilot study at 3T. *Funct Neurol*. 2016;31(1):39-46.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie unter Betreuung von Herrn Prof Dr. Uwe Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Uwe Klose, Leiter des Bereiches MR-Forschung und PD Dr. Benjamin Bender, Oberarzt Neuroradiologie.

Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgte durch mich mit Unterstützung von Herrn PD Dr. Benjamin Bender und Herrn Prof. Dr. Uwe Klose.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Uwe Klose.

Die Abbildungen 6.2 und 6.3 auf Seite 52 und 53 aus der Polarisationsmikroskopie wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. Oliver Krüger zur Verfügung gestellt.

Die methodische Beschreibung der Berechnung der direktionalen Diffusionskurtosis im Abschnitt verwendete Methoden erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Uwe Klose.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, nach Anleitung durch Herrn PD Dr. Benjamin Bender und Herrn Prof. Dr. Uwe Klose verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Adrian Engel

8. Appendix

Verwendete Programme: Word, Excel, MRICron, SPM 12 v6225, IBM SPSS Statistics V25, Wings 3D 2.2.4.

8.1 Tabellenverzeichnis

Seite	Bezeichnung	Titel
27	Tabelle 1	Test auf Normalverteilung der FA und DK Datensätze in den Bereichen des Globus pallidus externus (GPE), Globus pallidus internus (GPI), Thalamus (THA), Putamen (PUT) und der grauen Substanz (GS) und weißen Substanz (WS), sowie des Sukortex hochfrontal (HF) und frontobasal (FB).
32	Tabelle 2	Deskriptive Statistik der FA und DK mit Mittelwerten und Medianen
35	Tabelle 3.1	Wilcoxon- Rang-Test für die DK und FA der einzelnen Regionen mit positiven (FA>DK), negativen FA<DK) Rängen und Bindungen (FA=DK)
36	Tabelle 3.2	p-Werte im Wilcoxon- Rang-Test für die DK und FA der einzelnen Regionen
37	Tabelle 4.1	Vorzeichen-Test Ränge für die DK und FA der einzelnen Regionen positiven (FA>DK), negativen FA<DK) Differenzen und Bindungen (FA=DK)
38	Tabelle 4.2	p-Werte im Vorzeichen-Test für die DK und FA der einzelnen Regionen
49	Tabelle 5	Es werden die Formel und Steigungen aller Anpassungsgerade verglichen

8.2 Abbildungsverzeichnis

Seite	Bezeichnung	Titel
9	Abbildung 1	Tensor-Modell mit Ellipsoid
21	(1)	Formel FA
29	Abbildung 2.1	DK und FA im direkten visuelle Vergleich, vor allem Großhirn
30	Abbildung 2.2	DK und FA im direkten visuelle Vergleich, vor allem Cerebellum mit Anteilen des Temporal- und Okzipitallappens
40	Abbildung 3	FA und DK gegeneinander aufgetragen, aufgeteilt nach den verschiedenen Regionen.
42	Abbildung 4.1	FA gegen DK mit Anpassungsgerade der Basalen Hirnregionen.
43	Abbildung 4.2	FA gegen DK der Basalen Hirnregionen rotiert um 20°.
44	Abbildung 4.3	FA gegen DK mit gemeinsamer Anpassungsgerade durch alle erfassten Regionen der Basalganglien
46	Abbildung 5.1	FA gegen DK in der grauen und weißen Substanz und subkortikal mit Anpassungsgerade.
47	Abbildung 5.2	FA gegen DK mit gemeinsamer Anpassungsgerade durch alle erfassten Regionen des Kortex und Subkortex
51	Abbildung 6.1	Die FA und die DK im Vergleich vergrößert mit dem Bildausschnitt der Polarisationsmikroskopaufnahmen der Basalganglien (rot) aus Abb. 6.2 und 6.3
52	Abbildung 6.2	Polarisationsmikroskopaufnahmen der Basalganglien (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Oliver Krüger)
53	Abbildung 6.3	Polarisationsmikroskopaufnahmen der Basalganglien inklusive des Thalamus (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Oliver Krüger)

9. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Uwe Klose und Herrn PD Dr. Benjamin Bender bedanken, für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation. Ohne das stets konstruktive Feedback, ohne die Hilfe zum Einstieg in dieses komplexe Thema und ohne die stets offenen Türen bei jeglicher Art von Fragen wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Vielen Dank!

Auch möchte ich mich ausdrücklich bei Frau Professor Dr. Ulrike Ernemann für die freundliche Vermittlung des Themas und für die Bereitstellung der notwendigen Ressourcen zur Bearbeitung dieser Dissertation bedanken.

Ebenso gilt mein Dank den vielen Mitarbeitern der Neuroradiologie Tübingen, die stets helfend oder aufmunternd zur Seite standen. Insbesondere ist Herr Dr. Oliver Krüger zu erwähnen, für die Überlassung der Polarisationsmikroskopieaufnahmen.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei meiner Lebenspartnerin Catherine Hunter, meiner Mutter Michaela Engel und meinem Studienkollegen und Freund Raimund Huf für die stets offenen Ohren, während aller Höhen und Tiefen, und das wertvolle Feedback bedanken.