

**Darstellung des Lemniscus medialis
mittels Deterministischer Traktographie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Stefanie Schilling

aus Bonn

2015

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Volker A. Coenen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.11.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
2. Grundlagen	10
2.1 Kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)	10
2.2 Diffusion	19
2.3 Diffusionsgewichtete MRT	20
2.4 Diffusions-Tensor-MRT	22
2.4.1 Scheinbarer Diffusions-Koeffizient-ADC	24
2.4.2 Mittlere Diffusivität-MD	25
2.4.3 Fraktionelle Anisotropie-FA	25
2.5 Traktographie	27
2.5.1 Deterministisches Fibertracking /Streamline Algorithmen	27
2.5.2 Probabilistisches Fibertracking	28
2.6 Die Tiefe Hirnstimulation-DBS (am Beispiel des Morbus Parkinson)	29
2.7 Lemniscus medialis (LM) und sein anatomischer Verlauf	31
3. Material und Methoden	34
3.1 Patientenkollektiv und Datensammlung	34
3.2 Datenverarbeitung, Tensorberechnung	34
3.3 Deterministisches Fibertracking, Trackingparameter	35
3.4 Wahl geeigneter Startregionen (VOIs) für das Tracken	35
3.5 Lineare und elastische Registrierung	37
3.6 Statistische Auswertung der Diffusionsparameter	38
4. Ergebnisse	39
4.1 Darstellung und Verlauf des Lemniscus medialis	39
4.2 Individuell deterministisches Fibertracking des Lemniscus medialis	40
4.2.1 Auswertung von Faserbahnvolumen, Konsistenz, Ausdehnung	41
4.2.2 Analyse der Fraktionellen Anisotropie und des Mittleren Diffusions- koeffizienten	46
4.3 Statistische Ausarbeitung der deterministischen Faserbahnergebnisse im MNI 152	51
4.3.1 Registrierung der Ergebnisse im MNI 152: Vorteile und Nachteile	51

4.3.2	Volumenanalyse des linken und rechten LM im Standardgehirn MNI 152	52
4.4	Inter-/intraindividueller Vergleich des Lemnicus medialis	52
5.	Diskussion	54
5.1	Wahl der Startregionen (VOIs)	54
5.2	LM-Darstellung	55
5.3	Konsistenz des LM in Bezug auf FA, MD, Alter, Geschlecht	56
5.4	Klinische Relevanz des LM und seiner Darstellung	57
6.	Zusammenfassung und Aussicht	58
7.	Anhang	60
	Tabellen	60
8.	Literaturverzeichnis	62
9.	Danksagung	70

Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
ATR	Anterior thalamic radiation=Vordere Thalamusstrahlung
CT	Computertomographie
DBS	deep brain stimulation=THS-Tiefe Hirnstimulation
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion weighed Imaging/Diffusionsgewichtete Bildgebung
DRT	Dentato Rubro Thalamischer Trakt
FA	Fraktionelle Anisotropie
FACT	Fiber Assignment by Continuous Tracking
FSL	Functional Software Library
FT	fibertracking
HARDI	High angular resolution diffusion imaging
LM	Lemniscus medialis
MD	Mittlerer Diffusionskoeffizient
MFB	Mid Forebrain Bundle, Mittleres Vorderhirnbündel
MRT	Magnetresonanztomographie
RF	Radiofrequency-pulse, Hochfrequenzpuls
ROI	region of interest
T ₁	Längsrelaxationszeit
T ₂	Querrelaxationszeit
TE	time to echo, Echozeit
TR	time to repeat, Repetitionszeit
VOI	volume of interest

1. Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist die 3-dimensionale Darstellung des Lemniscus medialis mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (Diffusions Tensor Imaging-DTI) und die statistische Auswertung der Ergebnisse, vor allem der Fraktionellen Anisotropie (FA) und der Mittleren Diffusivität (MD). Damit soll die anatomische Lage der Faserbahn verifiziert und ihre individuelle Variabilität geprüft werden, um es unter Umständen zu ermöglichen den Lemniscus medialis auch bei Patienten, bei denen zum Beispiel ein MRT nicht möglich ist, stereotaktisch aufzusuchen.

Im klinischen Alltag ist die visuelle Darstellung des Lemniscus medialis vor allem in der funktionserhaltenden und funktionellen Neurochirurgie praktisch anwendbar. Die Stereotaxie wird bei Erkrankungen des Nervensystems (wie zum Beispiel Morbus Parkinson, Tremor, Dytonie, Epilepsie), die medikamentös austherapiert sind, angewendet. Das Wort Stereotaxie entstammt aus dem Griechischen: taxein = fixieren; stereo = beidseitig. Bildgesteuerte (MRT) und computerassistierte Systeme ermöglichen hierbei eine exaktere Lokalisation der Zielstruktur im Gehirn. Der Kopf des Patienten ist während des Vorgangs, wie zum Beispiel einer OP oder Bestrahlung, in einem Rahmen fixiert. Es werden Elektroden in bestimmte zerebrale Zielregionen implantiert (Coenen et al., 2011). Deterministisches Fibertracking mittels DTI wird in den letzten Jahren eingesetzt, um Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation-DBS) mit der Aktivierung von verschiedenen Nervenbahnen zu interpretieren und die zugrunde liegende Pathophysiologie zu verstehen. Die Zielregion der Elektrode, zum Beispiel bei der Behandlung von Tremor mittels DBS, ist der Dentatorubrothalamische Trakt (DRT). Durch das entstehende elektrische Feld der Elektrode ist es möglich, dass die den DRT umgebenden Strukturen durch das elektrische Feld der Elektrode mit beeinflusst werden. Dies kann zum Teil zu erheblichen und nicht tolerierbaren Nebenwirkungen für den Patienten führen. Zu diesen Strukturen gehören unter anderem Faserbahnen wie der Lemniscus medialis (LM), das mediale Vorderhirnbündel (MFB), die vordere Thalamustrahlung (anterior thalamic radiatio = ATR) und die Pyramidenbahn (s. Abb. 1) (Coenen et al., 2011). Inhaltlich soll in dieser Arbeit näher auf den LM eingegangen werden. In einem klinischen Beispiel hat sich für die Stimulation des DRT gezeigt, dass je nach Lage der Elektrode, sowie der aktiven Kontakte und ihrer Stimulationsparameter

Ataxie und Kribbelparästhesien auftreten können. Grund hierfür ist vermutlich eine "Mistimulation" des Lemniscus medialis (Coenen et al., 2011).

DTI verhilft zu einer besseren Visualisierung von weißen Faserbahnen im Gehirn und ermöglicht deren Konnektivität zu untersuchen. Dadurch ist unter Umständen eine exaktere Platzierung von Elektroden im Rahmen der tiefen Hirnstimulation erreichbar. Das bedeutet einen Fortschritt nicht nur für die Therapie von Bewegungserkrankungen, sondern auch in der chirurgischen Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen sowie der Epilepsie (Cacciola et al., 2010).

Überdies können die traktographisch gewonnenen Daten der Nervenfasern bei der Erstellung eines neurochirurgischen Atlas für Stereotaxie genutzt werden.

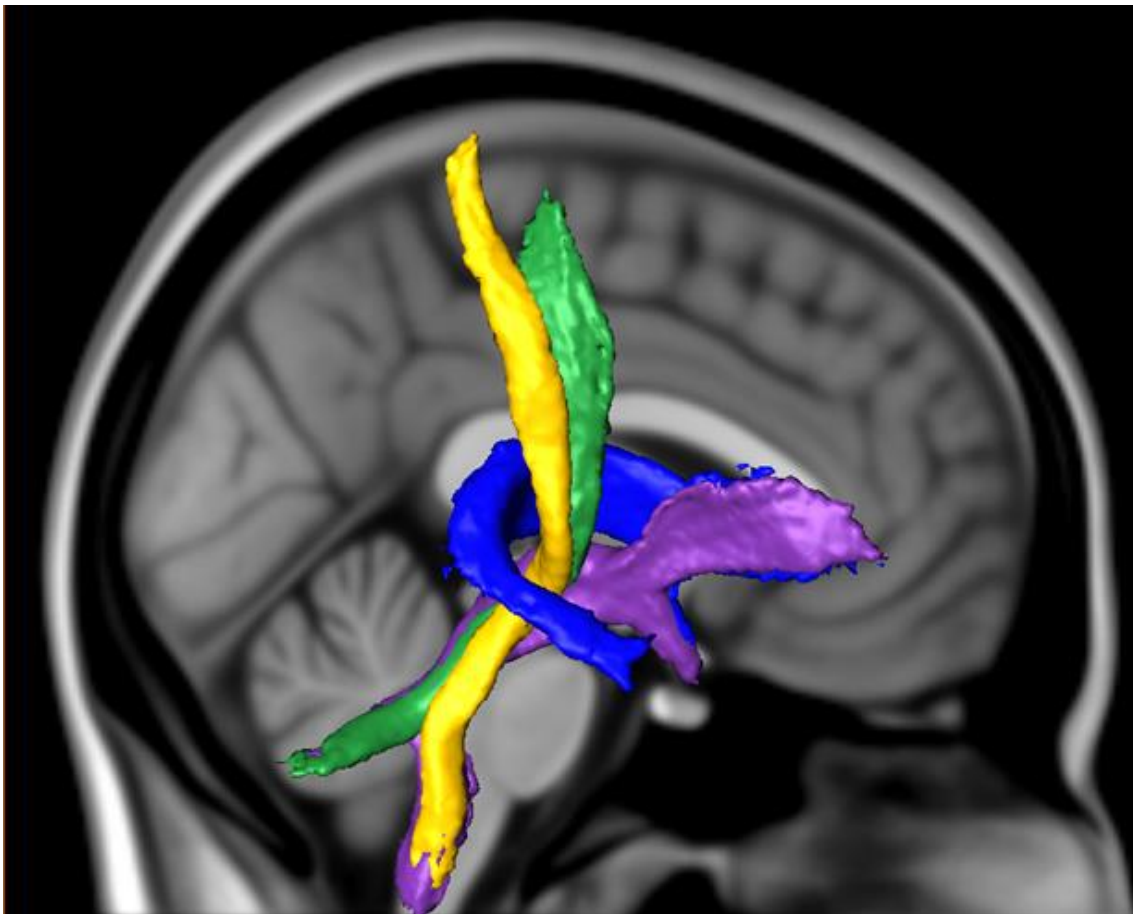


Abb. 1: Sagittalschnitt des Standardgehirns MNI 152. Der Sagittalschnitt des Standardgehirns MNI 152 zeigt die statistische Verteilung der Fasern (75 % Wahrscheinlichkeit). Gelb: Lemniscus medialis, grün: Dentato-Rubro-Thalamischer Trakt, blau: ATR (vordere Thalamustrahlung), lila: MFB (Mediales Vorderhirnbündel). Aufgrund ihrer Größe wird auf die Darstellung der Pyramidenbahn in dieser Abbildung verzichtet, da die Pyramidenbahn den Großteil der anderen Fasern verdecken würde.

Die Anfänge zur Erforschung der Anatomie des menschlichen Gehirns beruhen auf post mortem Studien. Patienten wurden nach ihrem Tode obduziert und die dabei gewonnenen makroskopischen Daten mit den bisherigen anatomischen Kenntnissen in Zusammenhang gebracht. Des Weiteren wurden Gehirnschnitte mit bestimmten Färbetechniken weiterverarbeitet, um mikroskopische Informationen über das Gehirn zu erlangen. Die Gehirnpräparate werden zum Beispiel durch die Weigert'sche Markscheidenfärbung oder Gefrierpräparationstechnik bearbeitet um Faserbahnen sichtbar zu machen (Klinger und Gloor, 1960). Auf ein detailliertes Eingehen der histologischen Methoden wird an dieser Stelle verzichtet. Es soll lediglich der Vorteil in der Möglichkeit der Darstellung der Faserbahnen in vivo und nicht invasiv mittels DTI verdeutlicht werden, da die mikroskopisch-histologischen Aufarbeitung zum einen die Nachteile einer zeitaufwändigen Aufbereitung des Gehirns und zum anderen einer unzulänglichen Einsetzbarkeit im klinischen Alltag mit sich führt.

Heutzutage ist die Untersuchung des Gehirns bei bestimmten Krankheiten, zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose und Akutsituationen (Epiduralblutung, Ischämien) in vivo zum Beispiel durch die Magnetresonanztomographie (MRT) möglich.

Bildgebende Verfahren, wie Röntgen, Computertomographie und Magnetresonanztomographie haben sich so weit entwickelt, dass sie sowohl zur prä- und postoperativen Vorbereitung und sogar zur intraoperativen Kontrolle eingesetzt werden können.

Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) handelt es sich um eine Erweiterung der Diffusionsgewichteten Bildgebung (Diffusion weighed Imaging-DWI). DWI wiederum ist schon fast ein Standardverfahren bei der Diagnostik eines ischämischen Hirninfarkts in der Akutphase (Moseley et al., 1990; Warach et al., 1992).

Die Hauptanwendung des DTI-Verfahrens liegt derzeit noch in funktionellen Hirnstudien ("Connectomics"). Fiber Tracking mittels DTI findet aber auch Anwendung in der Neurochirurgie, bei der präoperativen Planung der DBS von Patienten mit essenziellem Tremor, sowie bei der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus von Patienten, die an M. Parkinson leiden. Des Weiteren zeigen sich erste Erfolge bei der experimentellen Therapie von Depressionen mittels tiefer Hirnstimulation (DBS). Hier wird in einem in der hiesigen Arbeitsgruppe entwickelten Zielpunkt (slMFB = superolateral branch of the medial forebrain bundle) das DTI-Verfahren ebenfalls zur prä-operativen Vorbereitung genutzt (Schläpfer, 2013).

Das DTI-Verfahren ist nicht mehr nur ein Teil der Grundlagenforschung, sondern findet in zunehmendem Maße Anwendung bei der Diagnostik und Therapieplanung von Patienten mit Erkrankungen der Weißen Substanz (demyelinisierende Erkrankungen), bei neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen und in der Onkologie (Nucifora et al., 2007).

Die direkte in vivo Darstellung von Faserbahnen (fibertracking-FT) kann sowohl präoperativ der Planung neurochirurgischer Operationen dienen, als auch intraoperativ bei der Navigation zur Tumorexstirpation eingesetzt werden (Holodny et al., 2001; Coenen et al., 2001). Fibertracking ermöglicht eine detaillierte Darstellung von Faserbahnen in der thalamischen/ subthalamischen Region (s. Abb. 1). Damit kann das Risiko einer Fehllage der Stimulationselektrode oder das Risiko einer Faserbahnverletzung verringert werden. Zusätzlich bieten die genannten Methoden Ansätze für neue Studien.

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung birgt noch einige Probleme wie Bewegungsartefakte und Verzerrungen, die bei der Datengewinnung und -verarbeitung entstehen können, plus schlechte Signal-Rauschverhältnisse bei der Tensorberechnung, die allesamt zur fehlerhaften Faserbahndarstellung führen können (LeBihan et al., 2006). Deshalb ist es notwendig, die erzielten Resultate auch in diesem Kontext in ihrer Variabilität zu hinterfragen.

Ferner kann sich auch die Bestimmung der Vorzugsrichtung der Faserbahnen (basierend auf dem größten Eigenvektor des Tensors) bei sich kreuzenden, eng beieinander oder in steilem Winkel verlaufenden Fasern schwierig gestalten. Die Bestimmung eines dominanten Eigenvektors ist dann in der Regel nicht mehr möglich (LeBihan et al., 2001).

Ziel dieser Arbeit war es den Verlauf der Nervenbahn (Lemniscus medialis) mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung zu identifizieren und mittels deterministischer Traktographie zu visualisieren. Des Weiteren konnte durch die Ermittlung und den inter- und intraindividuellen Vergleich der Fraktionellen Anisotropie und der Mittleren Diffusivität der Lemniscus medialis näher quantifiziert werden. Gleichzeitig sollte hiermit ein Grundstein gelegt werden, um diese Daten mit zukünftigen Kohorten von Normalprobanden oder Patienten anderer Krankheiten zu vergleichen.

Außerdem wurden statistische Wahrscheinlichkeitskarten in einem Referenzgehirn (MNI Brain 152) für den Lemniscus medialis erstellt, die wiedergeben mit welcher Wahrscheinlichkeit der Lemniscus medialis in welcher hirnanatomischen Region liegt. Die Darstellung des LM erfolgte mittels eines deterministischen Fibertrackingverfahrens auf zwei Wegen: 1. individuell und 2. statistisch.

2. Grundlagen

2.1 Kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren zur Anfertigung von Schnittbildern mittels eines starken Magnetfeldes und Hochfrequenzimpulsen.

Die Bilddarstellung mittels MRT erfolgt in groben Schritten folgendermaßen (Schild, 1990):

1. ein Patient befindet sich in einem Magnetfeld ("Röhre")
2. eine Radiowelle wird zum Patienten gesendet, so dass ein sogenannter Kernspin-Resonanz erzeugt wird
3. die Radiowelle wird wieder ausgeschaltet
4. der Patient emittiert ein elektromagnetisches Signal, welches empfangen wird
5. das empfangene Signal wird zur Rekonstruktion eines Bildes genutzt

Das Fundament für die Magnetresonanztomographie bildet das Wasserstoffatom, beziehungsweise exakter ausgedrückt das Proton des Wasserstoffatoms: H^+ . Protonen besitzen eine positive Ladung. Im Modell kann man Protonen wie kleine Kugeln betrachten, die sich konstant um ihre eigene Achse drehen, diese Form der Bewegung wird Spin genannt. Da Protonen positiv geladen sind, erzeugen sie durch ihre kontinuierliche Bewegung um die eigene Achse, einen elektrischen Strom. Dieser elektrische Strom ist wiederum begleitet von einem Magnetfeld (Induktion). Somit besitzt ein Proton sein eigenes Magnetfeld, ähnlich einem kleinen Stabmagneten (magnetischer Moment oder auch Spin).

In einem Magnetfeld hat das magnetische Moment eines Protons (H^+ -Molekül) nun zwei Möglichkeiten sich auszurichten: parallel oder antiparallel zum äußeren statischen Magnetfeld B_0 . Diese zwei Möglichkeiten der Ausrichtung entsprechen unterschiedlichen

Energieniveaus, wobei die parallele Ausrichtung diejenige mit dem geringeren Energieniveau beschreibt und der bevorzugten Ausrichtungen der Spins entspricht (s. Abb. 2).

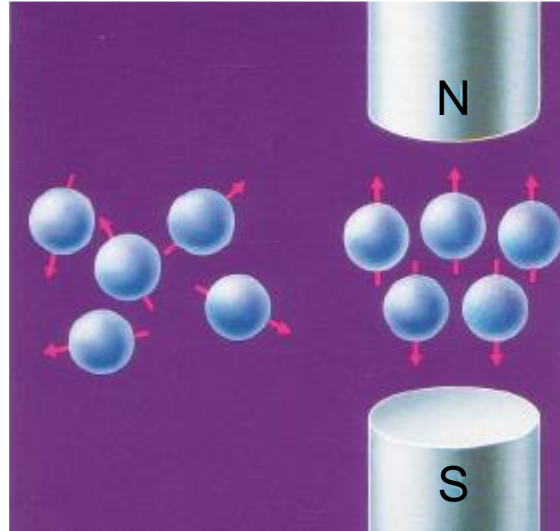


Abb. 2: Ausrichtungsmöglichkeiten der Protonen im Magnetfeld. Ohne Magnetfeld ist die Ausrichtung der Protonen zufällig (links im Bild). Im Magnetfeld richten sich die Protonen parallel oder antiparallel aus (rechts im Bild) (Schild, 1990).

Das magnetische Moment der Protonen richtet sich aber nicht nur "einfach" im Magnetfeld aus, sondern bewegt sich in diesem Magnetfeld wie ein Kreisel, was *Präzession* genannt wird (s. Abb. 3). Dabei ist zu beachten, je stärker das Magnetfeld, umso schneller die Präzessionsrate und umso höher die Präzessionsfrequenz. Die Präzessionsfrequenz beschreibt, wie oft die Protonen pro Sekunde präzedieren und ist durch die Larmor-Gleichung zu berechnen:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Dabei beschreibt ω_0 die Präzessionsfrequenz in Hz oder MHz, B_0 die Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla (T) und γ ist der sogenannte gyromagnetische Faktor (eine für jeden Kern charakteristische Konstante).

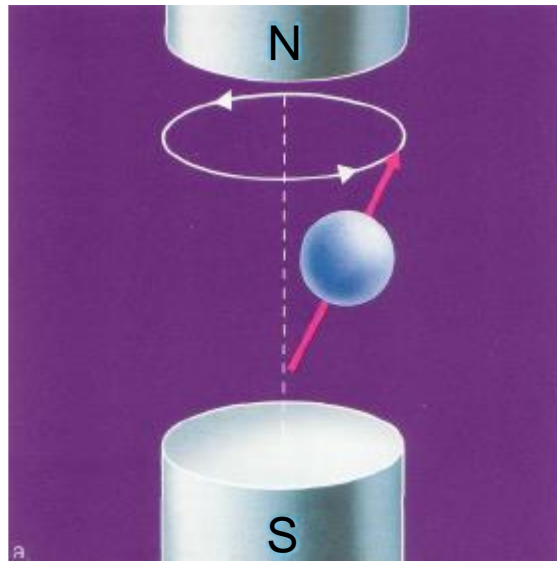


Abb. 3: Bewegung der Protonen im Magnetfeld. Protonen bewegen sich im Magnetfeld wie ein sich drehender Kreisel (Schild, 1990).

Betrachtet man nun das beschriebene Modell in einem dreidimensionalen Koordinatensystem, in der die z-Achse in Richtung der magnetischen Feldlinien verläuft und die Magnetisierung der Protonen als Vektoren dargestellt sind, erhält man Vektoren, die in alle Richtungen zeigen können. Dabei gleichen sich bezüglich eines Summenvektors diejenigen Komponenten aus, die nach vorne und hinten zeigen (x-Achse) und diejenigen, die nach links und rechts zeigen (y-Achse). Dies gilt jedoch nicht entlang der z-Achse, dem externen Magnetfeld. In dieser longitudinalen Richtung addieren sich die Vektoren, die in Richtung z-Achse zeigen zu einem magnetischen Summenvektor auf (s. Abb. 4).

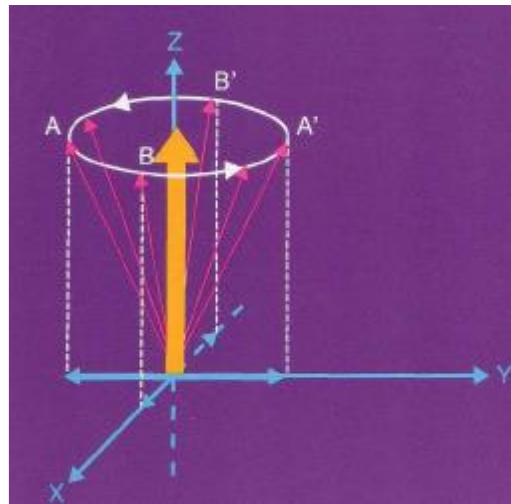


Abb. 4: Entstehung des Summenvektors. Vektoren, die entlang der z-Achse in dieselbe Richtung zeigen, addieren sich zu einem Summenvektor auf (Schild, 1990). Die Summe der Spins entspricht der Magnetisierung.

Befindet sich nun ein Patient in einem Magnetresonanztomographen, besitzt der Patient sein eigenes Magnetfeld longitudinal zum externen Magnetfeld des MRs. Da dieser Vektor entlang dem externen Magnetfeld verläuft, ist er jedoch nicht direkt messbar.

Im darauf folgenden Schritt wird ein kurzer Puls von Radiowellen (eine elektromagnetische Welle im Frequenzbereich der Funkwellen eines Radios) eingesendet, ein sogenannter Hochfrequenzimpuls (RF-Puls). Die Frequenz des Hochfrequenzimpulses muss derjenigen, mit der die Protonen präzedieren, entsprechen, da die Protonen die Energie nur dann aufnehmen können. Dieses Phänomen bezeichnet man als Resonanz.

Der Hochfrequenzimpuls hat nun zwei Effekte auf die Protonen: Zum einen führt der Energieaustausch dazu, dass sich einige Protonen auf ein höheres Energieniveau begeben, was wiederum zur Folge hat, dass die Magnetisierung entlang der z-Achse abnimmt. Zum anderen präzedieren die Protonen durch den RF-Puls nun nicht mehr zufällig sondern synchron, in Phase. Daraus folgt eine neue transversale Magnetisierung entlang der xy-Ebene (s. Abb. 5). Die makroskopische Magnetisierung wird also durch den RF-Puls um den Winkel α in die x-y-Ebene gekippt oder um die x-Achse gedreht.

Durch den Hochfrequenzimpuls nimmt also die longitudinale Magnetisierung zugunsten einer neuen transversalen Magnetisierung ab.

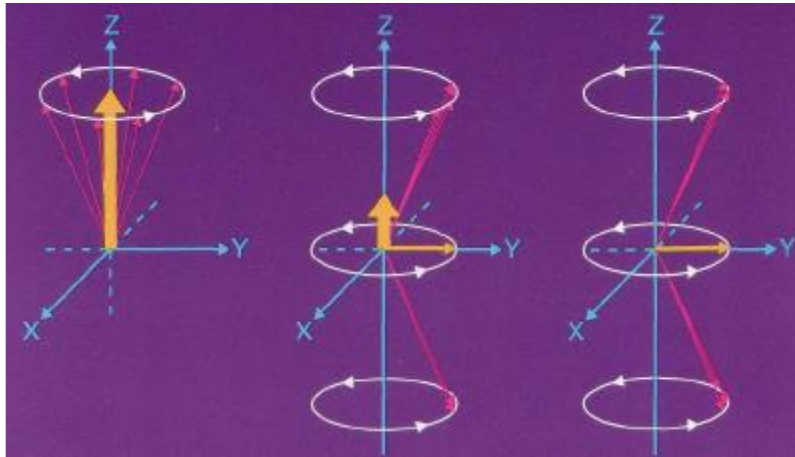


Abb. 5: Transversale Magnetisierung. Durch den Hochfrequenzimpuls entsteht eine neue transversale Magnetisierung (Schild, 1990).

Die neu begründete transversale Magnetisierung bewegt sich in Phase mit den präzedierenden Protonen und induziert durch seine Bewegung einen elektrischen Strom in den Empfangsspulen, die den Patienten umgeben. Dieser Strom wird gemessen in ein elektrisches Signal übertragen und durch verschiedene Rekonstruktionsalgorithmen in ein Bild umgewandelt.

Sobald der RF-Puls jedoch wieder ausgeschaltet wird, bewegt sich das beschriebene System wieder in sein Gleichgewicht zurück. Die Magnetisierung in der x-y-Ebene wird weniger, bis sie ganz verschwindet. Dieser Prozess wird transversale Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) genannt. Gleichzeitig wächst die longitudinale Magnetisierung langsam wieder zu ihrer Ausgangsgröße an, was longitudinale Relaxation genannt wird. Dies geschieht, da die Protonen ohne den Hochfrequenzimpuls das Bestreben haben sich im niedrigeren Spin-Energieniveau zu bewegen. Die zuvor von den Protonen aufgenommene Energie wird dabei an die Umgebung, das sogenannte Gitter, abgegeben, weshalb der Prozess longitudinalen Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation genannt wird.

Trägt man die longitudinale Magnetisierung gegen die Zeit in ein Koordinatensystem ein, erhält man die T_1 -Kurve (s. Abb. 6).

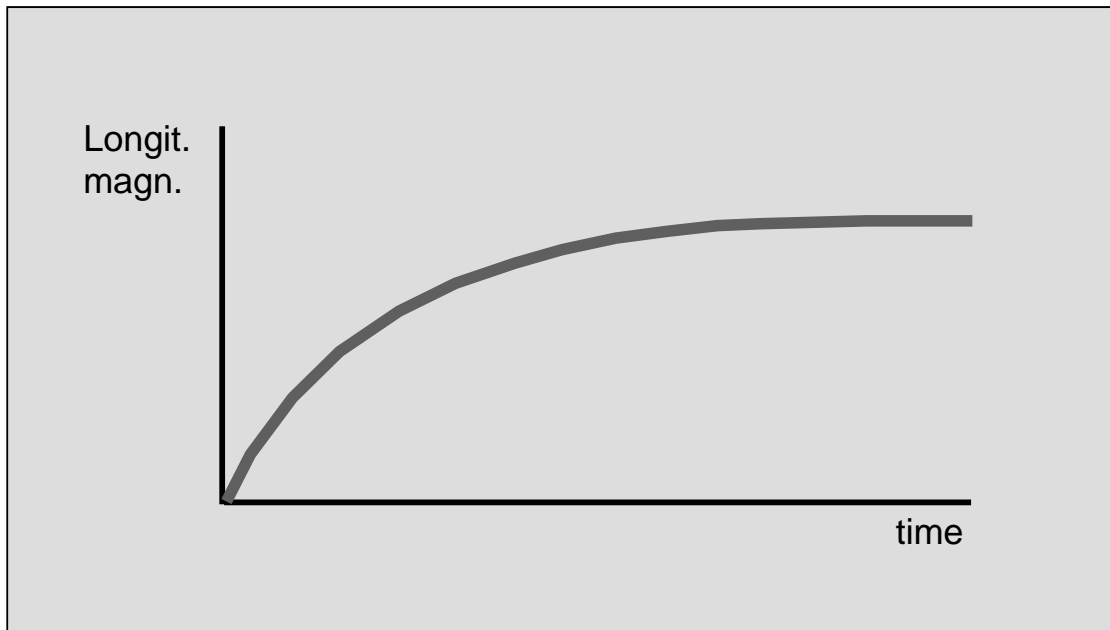


Abb. 6: T_1 -Kurve. Trägt man die longitudinale Magnetisierung gegen die Zeit auf, so erhält man die T_1 -Kurve (Schild, 1990)

Nach der Gleichung $S=S_0(1-F \exp(-t/T_1))$ beschreibt T_1 , die Zeit t , in der die Signalamplitude um den Faktor $1/e$ abgefallen ist.

Das Nachlassen der transversalen Magnetisierung lässt sich damit erklären, dass zum Einen das externe und das lokale Magnetfeld nicht homogen sind und zum Anderen, dass nachdem der Hochfrequenzimpuls ausgeschaltet wird, die Protonen nun wieder außer Phase geraten und nicht mehr synchron präzedieren. Sie breiten sich aus und zeigen immer weniger in dieselbe transversale Richtung. Trägt man nun die transversale Magnetisierung gegen die Zeit in ein Koordinatensystem ein, erhält man die T_2 -Kurve (s. Abb. 7).

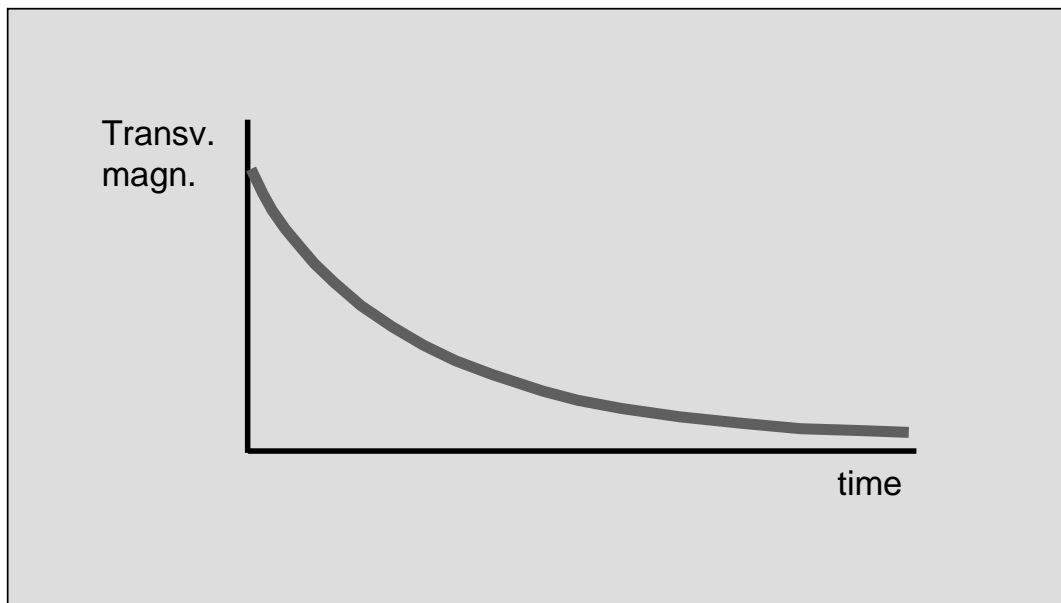


Abb. 7: T₂-Kurve. Die Transversale Magnetisierung gegen die Zeit aufgetragen ergibt die T₂-Kurve (Schild, 1990).

T₂ beschreibt die Querrelaxationszeit oder auch Spin-Spin-Relaxation. Sie ist daher eine Zeitkonstante, die beschreibt, wie schnell die transversale Magnetisierung verschwindet. Auf das menschliche Gewebe bezogen zeigt sich eine lange T₁- und T₂-Zeit für Flüssigkeiten wie Wasser und eine kürzere T₁- und T₂-Zeit für Fett. Man spricht auch davon, dass Fett in T₁-gewichteten Bildern hyperintens (=hell) erscheint. Einen kleinen Überblick zeigt Tab.1.

Gewebe / Befund	T1-Wichtung	T2-Wichtung
Liquor	Hypointens	Hyperintens
Weißer Hirnschicht	Hyperintens	Leicht hypointens
Graue Hirnschicht	Leicht hypointens	Leicht hyperintens
Kontrastmittel	Hyperintens	---

Tab. 1: Signalintensitäten im MRT-Bild

Außerdem ist T₁ noch von der Gewebezusammensetzung, -struktur und der Umgebung abhängig. Die Protonen können ihre Energie nur effektiv an das Gitter abgeben, wenn die Bewegung des Magnetfeldes im Gitter nahezu der Larmorfrequenz entspricht. Besteht

das Gitter nur aus Flüssigkeiten/Wasser, ist es für die Protonen schwerer, die Energie an die Wassermoleküle abzugeben, da diese klein sind und sich sehr schnell bewegen. Da Protonen die Energie also nur langsam an das Gitter abgeben können, begeben sie sich somit auch nur langsam in ihren Ausgangszustand, die longitudinale Ausrichtung, zurück, und somit braucht es seine Zeit, bis die longitudinale Magnetisierung wieder hergestellt ist: Flüssigkeiten/Wasser haben eine lange T_1 -Zeit. Besteht das Gewebe aber aus Molekülen mit intermolekularen starken Wechselwirkungen entsteht eine Magnetisierung nahe der Larmorfrequenz und die Energie kann schneller abgegeben werden, so dass T_1 somit kurz ist.

Die lange T_2 -Zeit in Flüssigkeiten/Wasser erklärt sich damit, dass Wassermoleküle sich schnell bewegen, aber ihr lokales Magnetfeld ebenfalls. Es bestehen keine großen Unterschiede in der Stärke des Magnetfeldes innerhalb des Gewebes, so dass die Protonen länger in Phase verbleiben und somit T_2 länger ist. Inhomogenes Wasser dagegen zeigt unterschiedliche lokale Magnetfelder und damit auch größere Unterschiede in der Präzessionsfrequenz, so dass die Protonen schneller aus der Phase geraten und T_2 somit kürzer ist.

Da der eingesendete RF-Puls zu einer transversalen Magnetisierung führt und diese, übertragen ins Koordinatensystem, den vorher longitudinalen Vektor um 90° in die x-y-Ebene kippt, spricht man von einem 90° -Puls. Durch die Geometrie der Spulen kann die transversale Komponente als ein messbares Signal empfangen werden. Sendet man nun nach der transversalen Relaxation einen zweiten 90° RF-Puls erhält man wieder ein Signal. Die Stärke des zweiten Signals ist dabei unter anderem von der Höhe der wieder erreichten longitudinalen Magnetisierung abhängig. Wartet man eine lange Zeit (TR : time to repeat- TR_{long}) bis man den zweiten Puls einsendet, ist die Ausgangssituation der longitudinalen Magnetisierung von vor dem ersten 90° RF-Puls wieder erreicht. Sendet man den zweiten 90° RF-Puls jedoch früher (TR_{short}), hat die longitudinale Magnetisierung ihre Ausgangsgröße noch nicht erreicht und man erhält ein anderes Signal. So zum Beispiel hat die Graue und Weiße Substanz des Gehirns eine kürzere Längsrelaxationszeit als Liquor. Verwendet man nun eine kurze TR , lassen sich die Signale von Gehirn und Liquor durch einen höheren Gewebekontrast besser voneinander unterscheiden als nach einer längeren Wiederholungszeit. Man erhält ein T_1 -gewichtetes Bild.

Um ein T_2 -gewichtetes Bild zu erhalten wird zuerst ebenfalls ein 90° -Puls eingesendet. Der zweite RF-Puls wird dann nach einer bestimmten Zeit ($TE/2$, TE :time to echo) eingesendet. Dabei handelt es sich aber nicht wie bei T_1 -gewichteten Bildern um einen 90° Puls, sondern um einen 180° Puls. Der 180° -Puls lässt die Protonen in umgekehrter Richtung als zuvor präzedieren, so dass sie wieder in Phase geraten. Es resultiert ein starkes Signal: das Spin-Echo. Die Methode, um dieses Signal zu erhalten wird Spin-Echo-Sequenz genannt (s. Abb. 8). Die Zeit zwischen dem 90° -Puls und dem Spin-Echo wird TE (time to echo) genannt. Diese Zeit kann beliebig gewählt werden. Dabei ist zu beachten, dass man bei der Wahl einer kurzen TE -Zeit zwar ein starkes Signal erhält, jedoch die unterschiedliche Signalintensität, um unterschiedliche Gewebe voneinander zu unterscheiden, sehr gering ist. Möchte man einen besseren Kontrast zwischen den unterschiedlichen Gewebearten in den T_2 -gewichteten Bildern erreichen, empfiehlt sich eine längere TE . Das wiederum birgt das Problem, dass bei einem zu großen Abstand zwischen dem ersten und dem zweiten Puls das zu empfangene Signal schwächer wird und damit das Bild verrauscht erscheint. Das Signal-Rauschverhältnis wird kleiner: ($SNR = \langle \text{Signal} \rangle / \text{Standardabweichung}$).

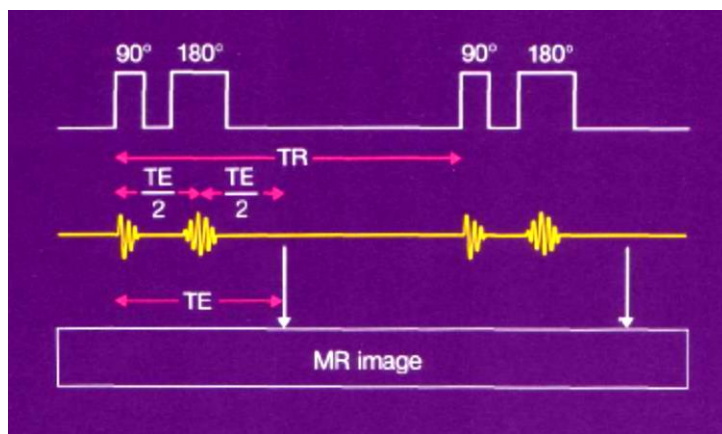


Abb. 8: Spin-Echo-Sequenz. TR: time to repeat-Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten 90° Puls, TE: time to echo/Zeit zwischen dem 90° Puls und dem empfangenen Signal (Schild, 1990)

Man kann die Abfolge von 180° -Pulsen beliebig oft wiederholen und damit multiple Echos erzeugen. Auffallend dabei ist, dass die Signalintensität mit der Zeit aufgrund von T_2 -Effekten abnimmt. Unter T_2 -Effekten versteht man nichthomogene Eigenschaften des

lokalen Magnetfeldes im Gewebe, die durch den 180°-Puls nicht ausgeglichen werden können.

Würde man nun auf einen 180°-Puls verzichten, würde die Magnetisierung der Protonen größere Unterschiede in der Stärke des Magnetfeldes erfahren, wenn der Puls ausgeschaltet wird. Darauf beruhend würden sie schneller außer Phase geraten und man würde eine kürzere transversale Relaxationszeit erhalten. Um diese kürzere Querrelaxationszeit von derjenigen nach einem 180°-Puls unterscheiden zu können, wurde der Begriff T^*_2 (T_2 -Stern) eingeführt.

Von der Spin-Echo-Sequenz unterschieden wird also das Gradientenecho. Beim Gradientenecho wird anstatt eines 180°-Pulses ein magnetischer Feldgradient hinzugefügt, der das existierende magnetische Feld überlagert. Der magnetische Feldgradient wird für eine kurze Zeit eingeschaltet, was dazu führt dass man noch größere Feldinhomogenitäten erhält. Durch diese stärkeren Feldinhomogenitäten, verschwindet die transversale Magnetisierung schneller und somit auch das Signal, es erfolgt eine schnellere Dephasierung. Der magnetische Gradient wird ausgeschaltet und nach kurzer Zeit wieder angeschaltet, aber diesmal in umgekehrter Richtung. Es resultiert eine Rephasierung und das Signal wächst zu einem gewissen Maximum an, welches als Gradienten-Echo bezeichnet wird. Nach diesem Echo wird das Signal wieder schwächer (Schild, 1990).

2.2 Diffusion

Die Brownsche Molekularbewegung beschreibt die zufällige temperaturabhängige Bewegung von Teilchen in Flüssigkeiten oder Gasen. Diffusion basiert auf dieser Bewegung der Teilchen. Beeinflussende Faktoren der Diffusion, zum Beispiel in einer Lösung, sind dabei neben dem Konzentrationsgradienten und der Temperatur das Molekulargewicht und die Viskosität, in gasförmigen Stoffen die Dichte. In einer Lösung, in der die Diffusion von Teilchen durch keinerlei Umgebungsbedingungen eingeschränkt wird, erfolgt diese gleichmäßig in alle Richtungen, isotrop. Im Gewebe des Menschen, in diesem Fall das Gehirn, wird die Diffusion von Wasser durch Barrieren, wie dem Axolemm, Zellmembranen, Neuronen und Gliazellen eingeschränkt. Man spricht von eingeschränkter oder behinderter Diffusion. Kommt nun noch eine Richtungsabhängigkeit hinzu spricht man von anisotroper Diffusion.

Die Anisotropie kann sich hierbei direkt auf die Geometrie des Gewebes beziehen, zum Beispiel dem linearen Verlauf der axonalen Nervenfasern (Beaulieu, 2002). Durch die quantitative Messung, sowohl der Einschränkung als auch der Richtungsabhängigkeit der Diffusion wird es ermöglicht, Rückschlüsse auf die Struktur des Gewebes zu ziehen, in der das Wasser diffundiert. Die Wassermoleküle spielen hierbei die Rolle eines nicht invasiven geometrischen Tracers mikroskopischer und zellulärer Strukturen. Modellhaft lässt sich erklären, dass die Hauptdiffusionsrichtung entlang der Nervenfasern verläuft.

2.3 Diffusionsgewichtete MRT

Die Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) beruht auf den Kenntnissen der Brownschen Molekularbewegung (Beaulieu 2002) und der Gleichung nach Einstein:

$$\langle r^2 \rangle = 2Dt \quad \text{Gl.:1}$$

Wobei $\langle r^2 \rangle$ = mittlerer quadratischer Diffusionsweg (r ist ein Maß dafür, wie weit sich ein Teilchen (Partikel, Molekül etc.) im Mittel durch Diffusion bewegt hat), D = Diffusionskonstante und t = Diffusionszeit darstellt. Dies bedeutet: je länger die Diffusionszeit ist und je größer die Diffusivität ist, desto größer ist der mittlere Diffusionsweg (the mean squared displacement). Das Beobachten des Diffusionsverhaltens, der im Gewebe enthaltenen Wassermoleküle bzw. ihrer Protonen, lässt eine Aussage bezüglich der Gewebeeigenschaften treffen.

Die Effekte der Diffusion auf die Magnetresonanz wurden erstmals 1950 von Erwin Hahn beschrieben (Jones, 2009): Im Fall von Echo-Phänomenen wird das nukleare Signal nicht nur durch den Einfluss von T_1 und T_2 abgeschwächt, sondern ebenso durch die Eigendiffusion der Moleküle in verschiedenen lokalen Feldern, die entweder von externen Feldinhomogenitäten oder internen Inhomogenitäten gegründet wurden.

Exemplarisch lässt sich dies im Spin-Echo-Experiment zeigen, womit sich die Selbstdiffusion von Wasser untersuchen lässt (Abb. 9):

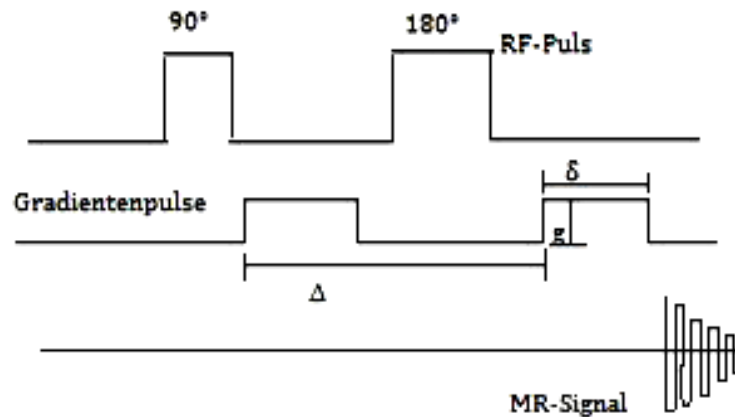


Abb. 9: Schematische Darstellung des Pulsdiagramms. Δ = zeitliche Trennung der Gradienten, δ = Impulsdauer.

Die Diffusionswichtung geschieht durch ein kurzzeitig geschaltetes Gradientenfeld, das die Feldstärke des äußeren Magnetfeldes in einer vorgegebenen Richtung variiert. Entlang dieser Richtung präzedieren die Kerne nun nicht mehr mit der gleichen Larmorfrequenz. Sie geraten aus der Phase und die in der Messspule induzierte Spannung verschwindet. Anschließend invertiert man mit einem erneuten HF-Puls die Drehrichtung der Kerne (180° Puls) und schaltet nochmals ein identisches Gradientenfeld. Dadurch kommt es zur Rephasierung. Es tritt erneut eine Spannung auf, das Spin-Echo. Das Spin-Echo ist aber schwächer als das Signal am Anfang, da nicht alle Kerne wieder in Phase geraten, sondern sich ein Teil der Kerne bewegt haben und dadurch an einen Ort anderer Resonanzbedingungen (Larmorfrequenz) gelangt sind. Diese Translationsbewegung von Molekülen entspricht einer mikroskopischen Eigendiffusion innerhalb eines Bild-Voxels (=Volumen-Pixel) zwischen den zwei Gradientenpulsen. Aus dem Grad der abgenommenen Magnetisierung und damit der gemessenen Spannung leitet sich das Diffusionsverhalten im einzelnen Voxel ab. Um diese Differenz berechnen zu können, muss eine zweite Aufnahme ohne Gradientenschaltung durchgeführt werden.

Die Abschwächung des Signals durch die Diffusion lässt sich durch die Stejskal-Tanner-Gleichung ausdrücken (Jones, 2009):

Hierbei gilt:

$$S_g = S_0 \cdot e^{-bDg}$$

Gl.:2

Δ =zeitliche Trennung der Gradientenpulse

δ =Dauer der Gradientenpulse

g =Gradientenamplitude

$(\Delta-\delta/3)$ =Diffusionszeit

b =charakterisiert die Diffusionsempfindlichkeit in s/mm^2 ($b=\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta-\delta/3)$) Gl.:3

Seit Anfang der 90er wird DWI im klinischen Bereich zur Diagnostik von Ischämien eingesetzt. Basierend auf Tierexperimenten von Moseley et al. (1990), weiß man, dass die Diffusion bei Durchblutungsstörungen abfällt. Dies ermöglicht heute vor allem die lokale Eingrenzung und den Umfang des Infarktareals bei Schlaganfallpatienten.

Die Stejskal-Tanner-Gleichung ist jedoch nur für isotrope Verhältnisse gültig. Für anisotrope Umgebung muss die Gleichung, wie im folgenden Abschnitt beschrieben, durch den Einsatz eines Diffusions-Tensors erweitert werden.

2.4 Diffusions-Tensor-MRT

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung ist eine Weiterentwicklung der DWI durch Basser et al. (1994). Wesbey et al. (1984) gefolgt von Le Bihan und Breton (1985), Taylor und Brushell (1985) sind die Pioniere in der diffusionsgewichteten Bildgebung. Sie ermöglicht die Messung von Diffusion im anisotropen Gewebe, wie dem des Gehirns. Wie schon in Abschnitt 2.3 geschildert, ist bei einer homogenen freien Flüssigkeit die Diffusion von Wassermolekülen ungerichtet, d.h. gleichmäßig in alle Richtungen (isotrop). Im anisotropen Gewebe muss die Änderung des Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit der Bewegungsrichtung berücksichtigt werden:

Es wird das Konzept des Tensors eingeführt, der die Richtungsempfindlichkeit des Diffusionsverhaltens von Wasser im Gewebe beschreibt und dadurch eine Differenzierung der Molekülbewegung in mehreren Raumrichtungen zulässt (Basser et al., 1994). Der Diffusions-Tensor wird beschrieben als eine symmetrische 3x3 Matrix:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{Gl.: 4}$$

Da der Tensor symmetrisch ist ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$), sind neben der ungewichteten mindestens sechs diffusionsgewichtete Messungen erforderlich, um mit den Gleichungen 2 und 3 den Diffusionstensor bestimmen zu können.

Der Diffusionstensor, die räumliche Darstellung des Diffusionsverhaltens, lässt sich durch ein Ellipsoid veranschaulichen (s. Abb. 10). Die drei Hauptachsen des Ellipsoids entsprechen den Eigenvektoren und Eigenwerten des Diffusionstensors. Die drei Eigenwerte λ_1 λ_2 λ_3 beschreiben die axiale Diffusion entlang der Hauptachse des Tensors. Die Richtung der Tensorachse wird durch die drei Eigenvektoren (E_1 E_2 E_3) bestimmt. Die Hauptrichtung entspricht der Richtung des Eigenvektors mit dem höchsten Eigenwert.

Bei der DTI wird für jeden Voxel ein Tensor berechnet, der die Diffusion in allen drei Richtungen des Raumes charakterisiert.

Im Falle von isotroper Diffusion (wie zum Beispiel im Liquor cerebrospinalis) sind die Eigenvektoren und -werte in allen drei Raumrichtungen gleich groß und spannen quasi eine Kugel auf. In myelinisiertem axonalem Gewebe erfolgt die Hauptbewegung der Diffusion entlang der Faserrichtung, die von dem Eigenvektor mit dem größten Eigenwert gekennzeichnet wird. Senkrecht zum Faserverlauf werden kleinere Diffusionswerte gemessen (kleinere Eigenwerte). Der zugrunde liegende Tensor weist also eine elliptische Form auf. Streckung und Form des Ellipsoids werden durch den Grad der Anisotropie und die entsprechenden Diffusionskoeffizienten entlang der Hauptrichtung bestimmt (Größe der Eigenwerte). Der Vergleich der Hauptrichtung des Tensors in diesem Voxel zu denen in benachbarten Voxeln ermöglicht nun eine Rekonstruktion der räumlichen Ausdehnung einer Faserbahn.

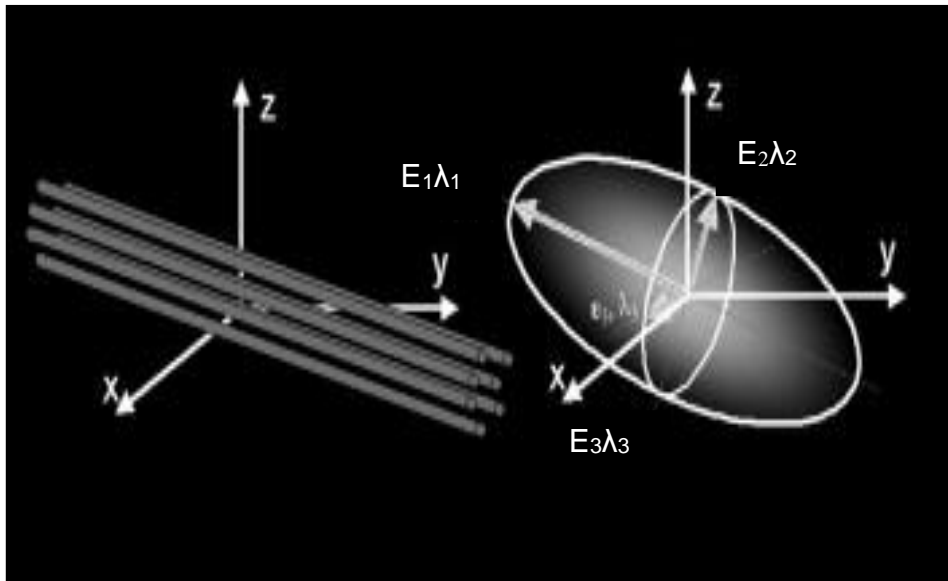


Abb. 10: Schematische Darstellung des Diffusions-Tensors. Das Ellipsoid beschreibt den Diffusionsweg. Im anisotropen Gewebe ist die Diffusion der Wassermoleküle richtungsabhängig. Das Ellipsoid hat drei Hauptachsen λ_1 , λ_2 , λ_3 . Die Richtung der größten Hauptachse charakterisiert die Orientierung des Faserverlaufs in einem Voxel an (Quelle: Alexander et al., 2007).

Um die Daten der verschiedenen Probanden quantitativ zu vergleichen wurden verschiedene Kennwerte eingeführt.

Aus den Diffusionseigenschaften des Hirngewebes lässt sich eine Aussage über dessen Integrität (zellulärer Zusammenhalt) ableiten. Die Messgrößen Mittlere Diffusivität (MD) und Fraktionelle Anisotropie (FA) können zur quantitativen Beschreibung der Diffusionseigenschaften in einem Volumen des Gewebes verwendet werden und ermöglichen eine visuelle Beurteilung der gewonnenen DTI-Daten. Sie sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

2.4.1 Scheinbarer Diffusions-Koeffizient-ADC

Die Diffusivität von Wasser in der Hirnflüssigkeit (Liquor) unterscheidet sich von derjenigen im Hirnparenchym, da die Bewegung der Wassermoleküle im Parenchym durch vorhandene Zellbarrieren eingeschränkt ist. Bezogen auf die Gleichung $\langle r^2 \rangle / t$ erscheint die Diffusivität reduziert. Um zu verdeutlichen, dass es sich bei der MR Diffusionsbildgebung nicht nur um den intrinsischen freien Eigendiffusionskoeffizienten von Wasser handelt, wurde der Begriff apparent diffusion coefficient-ADC (scheinbarer Diffusionskoeffizient)

eingeführt (Tanner, 1978; Le Bihan et al., 1986). Durch die Einschränkung der Diffusion in Nervenfasern, ist der Diffusionskoeffizient hier kleiner als derjenige von freiem Wasser (LeBihan, 1986; Jones, 2001).

Der ADC ist quadratisch abhängig von der Diffusionsstrecke (r^2), die in einer bestimmten Diffusionszeit t zurückgelegt wird:

$$ADC=r^2/t \quad \text{Gl.:5}$$

Ein hoher ADC-Wert bedeutet eine "schnelle" Diffusion.

Im klinischen Alltag wird der ADC in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt (Basser und Pierpaoli, 1996; Song et al., 2002). Bei akuter zerebraler Ischämie kommt es in schwer betroffenen Hirnarealen aufgrund des Energiemangels zu einem Versagen der energieabhängigen Ionenpumpen. Als Folge kommt es zu einem zytotoxischen Ödem. Durch die daraus resultierende Schrumpfung des Extrazellulärtraums kommt es zu einer Verminderung des Wasserdiffusionskoeffizienten ("apparent diffusion coefficient", ADC), welcher sich innerhalb von Minuten nach Beginn der Ischämie mittels DWI nachweisen lässt (Thomalla et al., 2009).

2.4.2 Mittlere Diffusivität-MD

Die Mittlere Diffusivität beschreibt den mittleren Diffusionskoeffizienten in einem Medium mit eingeschränkter und/-oder anisotroper Umgebung: zum Beispiel im Gehirn aufgrund von Zellbarrieren. Die Mittlere Diffusivität wird durch die folgende Gleichung aus dem Diffusionstensor berechnet:

$$MD=(D_{xx}+D_{yy}+D_{zz})/3 \quad \text{Gl.:6}$$

Es lassen sich hohe Werte der Mittleren Diffusivität im Liquor und entsprechend niedrige in der Weißen Substanz berechnen. Im klinischen Alltag hat sich dieser Wert bisher ebenfalls in der Schlaganfalldiagnostik als nützlich erwiesen (Mori et al., 1999).

2.4.3 Fraktionelle Anisotropie-FA

Die Fraktionelle Anisotropie ist ein Maß für die Gerichtetheit einer Diffusion, der Anisotropie, und gibt Informationen über die Faserintegrität (Basser und Pierpaoli, 1996).

Man kann den Grad der Anisotropie messen, indem man von den Differenzquadraten der Eigenwerte ausgeht.

Die FA repräsentiert das Verhältnis der anisotropen Komponente des Diffusionstensors zum Mittelwert des Tensors:

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

Gl.:7

Die FA kann nur Werte zwischen 0 (=Isotropie) und 1 annehmen. So erfolgt bei einer FA von 1 die Diffusion in nur eine Richtung. Dieser Wert ist im menschlichen Gehirn aber unter physiologischen Bedingungen nicht zu erwarten. Nach entsprechenden Studien liegen die Maximalwerte um 0,8 im Tractus corticospinalis und Corpus callosum. In der Grauen Substanz werden niedrigerere Werte bis maximal ca. 0,15 erreicht. Abweichungen von typischen Normalwerten können auf eine Schädigung hinweisen (Basser und Pierpaoli, 1996).

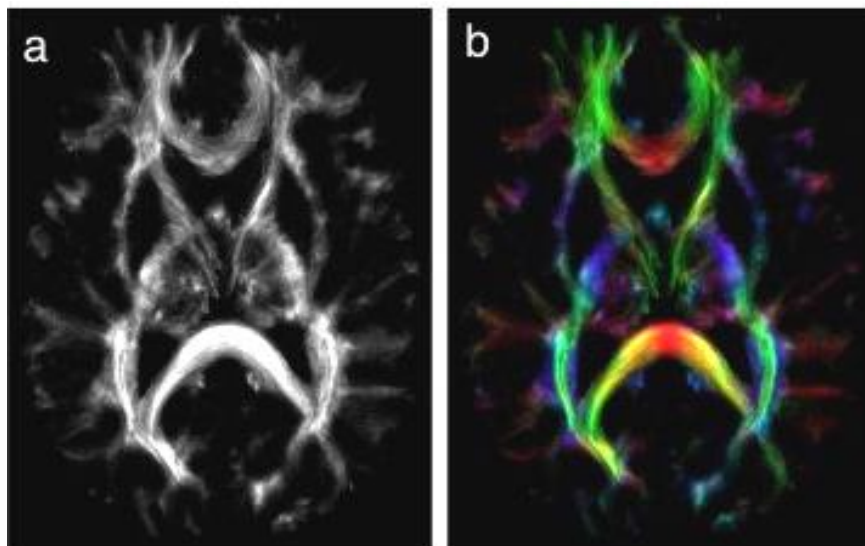


Abb. 11: Bildliche Darstellung des Diffusions-Tensors. Directional diffusion encoded colourmap (DEC). a: FA map, b: DEC. Die farbkodierte Darstellung zeigt sowohl die Diffusionsrichtung als auch die Stärke der Anisotropie. Die Farbintensität ist ein Maß für die Stärke der Anisotropie. Rot zeigt den Faserverlauf von rechts nach links an, grün steht für die anterior-posterior Achse und blau für die dorso-caudale Achse (Quelle: Calamante et al., 2010).

2.5 Traktographie

Mittels der aus der Richtungsabhängigkeit der Diffusion berechneten Nervenfaserbahnrichtungen kann der Verlauf der Axone im Gehirn rekonstruiert werden. Es sind mehrere unterschiedliche Ansätze bekannt, die in zwei Gruppen eingeteilt werden können:

1. Deterministisches Fibertracking
2. Probabilistisches Fibertracking

2.5.1 Deterministisches Fibertracking/Streamline Algorithmen

Die streamline Traktographie, als eine von mehreren möglichen Varianten der deterministischen Traktographie, startet an einem vom Untersucher definierten Areal, der als Volumen of Interest oder Region of Interest (VOI, ROI) bezeichnet wird. Es wird eine Startregion definiert und mindestens ein oder auch mehrere Wegepunkte. Vom Mittelpunkt dieses Ausgangsvoxels wird eine Linie rekonstruiert, die entlang der Richtung des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert des Diffusionstensors in diesem Voxel verläuft, bis sie auf das angrenzende Voxel stößt und dort erneut den Hauptvektor aufnimmt. Auf diese Weise wird Bildpunkt für Bildpunkt das 3D-Abbild einer Faserbahn erstellt. Zuvor werden vom Untersucher Tracking-Parameter festgelegt. Dazu gehören unter anderem ein minimaler FA-Wert, eine maximale Winkeländerung oder eine minimale Faserlänge. Das Tracking stoppt, wenn die Fraktionelle Anisotropie einen Grenzwert unterschreitet oder bei zu steilem Winkel zwischen zwei angrenzenden Voxeln (Basser und Pierpaoli, 1996).

Jedoch bringt dieses Verfahren noch Probleme und Limitationen mit sich. Die Faserdarstellung wird unpräzise, wenn sich Fasern kreuzen, in zu enger Kurve verlaufen oder eng benachbart liegen. Geringe Anisotropiewerte geben einen Hinweis auf eine geringe Wahrscheinlichkeit eines gerichteten Faserverlaufs. Zu große Winkeländerungen werden als unwahrscheinlich betrachtet und sind vermutlich ein Zeichen für nicht korrekt getrackte Faserbahnen.

Es gibt verschiedene mathematische Modelle, wie z.B. das High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI), mit denen man versucht, solche inkorrekten Faserbahndarstellungen zu verbessern (Mori et al., 2006; Jones et al., 1999).

Limitierend ist auch die Tatsache, dass sich die funktionelle Richtung der Nervenfasern mit diesem Verfahren nicht ermitteln lässt. Das bedeutet, afferente Fasern lassen sich nicht von efferenten Fasern unterscheiden, da die Diffusionsrichtung der Wassermoleküle nach Gleichung 1 nicht zwischen parallel und antiparallel unterscheiden kann (enthält nur das Verschiebungsquadrat r^2 aber nicht r). Des Weiteren ist die Glaubhaftigkeit der ermittelten Faserdarstellung zu überprüfen (Bürgel, 2009). Artefakte oder die geringe räumliche Auflösung können zu verzerrten Bildauflösungen führen. Ebenso können ungenau beschriebene VOIs zu partiellen Volumen-Artefakten führen, da Nachbarregionen fälschlicherweise miteinbezogen werden. Als offensichtliche Fehler sind Verbindungen zwischen den Hemisphären zu werten.

Die Limitationen des deterministischen Fibertrackings in der Anwendung liegen unter anderem darin, dass es bei einer Auflösung von 1-5 mm pro Dimension derzeit nicht möglich ist, Faserstränge in einzelne Axone von ungefähr 10 μm aufzutrennen. Außerdem liefert der Diffusionstensor bei sich kreuzenden Faserbahnen keine genauen Ergebnisse (Mori und van Zijl, 2002; Schahmann, 2007; Bürgel 2009). Diese Problematik kann zu Ungenauigkeiten in der Rekonstruktion von Faserbahnen führen.

2.5.2 Probabilistisches Fibertracking

Die probabilistische Traktographie entspricht ebenfalls einer speziellen Rechenmethode, die es ermöglicht Nervenfaserbündel im Gehirn darzustellen. Für jedes Hirnvoxel wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der eine entsprechende Faser ihren Weg nimmt. Anders als bei der deterministischen Traktographie, bei der mithilfe des größten Eigenwertes bzw. Eigenvektors die Faserbahn rekonstruiert wird, wird bei der probabilistischen Traktographie ein komplexer mathematischer Algorithmus angewendet (Markov Chain Monte Carlo-Sampling Verfahren, Behrens et al., 2003). Für jedes Voxel wird eine Wahrscheinlichkeit berechnet, für die eine Verbindung zu einem definierten Wegepunkt existiert. Es ist die Frage mit "Ja" oder "Nein" zu beantworten, ob eine Verbindung zwischen einem Voxel und dem Seedpunkt existiert oder nicht. Aufgrund der im Verhältnis zum Durchmesser der Axone (μm) groben Auflösung der diffusionsgewichteten MRT (mm) und der recht stark fehlerbehafteten Messmethode sind die Informationen über den

Verlauf der Fasern nicht eindeutig. Daraus folgt, dass die Sicherheit der Tracking-ergebnisse mit zunehmendem Abstand vom Seedpunkt abnimmt. Allgemein ist diese räumliche Varianz bei großen und stark ausgeprägten Nervenbahnen geringer als bei kleinen Bahnen. Die Interpretation von Wahrscheinlichkeitskarten gestaltet sich häufig aufgrund der Distanzabhängigkeit und der sehr intuitiven Bestimmung der seed-regions ohne Erfahrung als schwierig.

Ein Vorteil ist die berechnete statistische Wahrscheinlichkeit, welche angibt wie hoch die Annahme ist, dass die getrackte Faserbahn bei Probanden in genau dieser anatomischen Region aufzusuchen ist.

Das probabilistische Fibertracking findet in der klinischen Diagnostik noch keine Verwendung, ist aber zunehmend Bestandteil von Studien.

Grundlage dieser Arbeit war das Verfahren der deterministischen Traktographie, so dass an dieser Stelle das probabilistische Fibertracking nicht weiter thematisiert und auf entsprechende Literatur (Behrens et al., 2006) verwiesen wird.

2.6 Die Tiefe Hirnstimulation-DBS (am Beispiel des Morbus Parkinson)

Das Funktionsprinzip der tiefen Hirnstimulation (DBS=deep brain stimulation) beinhaltet die Stimulation, Inhibition oder Exzitation, einer ausgewählten Kernregion oder Nerven-faser im Gehirn mittels einer implantierten Mikroelektrode. Die Elektroden sind mit einem Kabel verbunden, das subkutan vom Kopf abwärts zum Nacken verläuft und zu einem Puls-generator führt. Der Puls-generator liegt, wie vom Herzschrittmacher bekannt, unter der Haut im Brustbereich unterhalb des Schlüsselbeins (Hardesty und Sackheim, 2006, s. Abb. 12). Mithilfe eines Programmiergeräts können Einstellungen am Neurostimulator von außerhalb des Körpers vorgenommen werden.

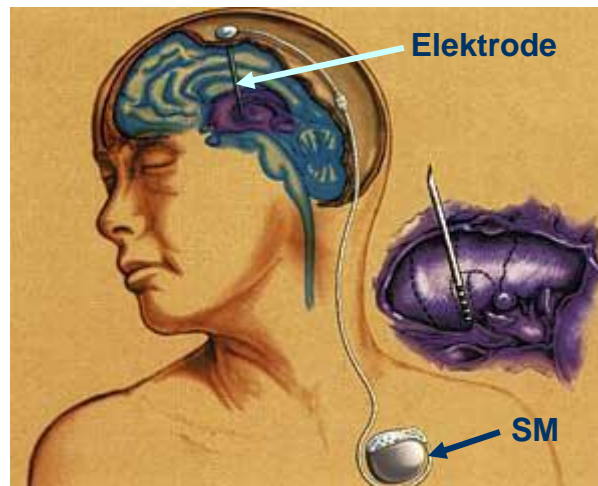


Abb. 12: Schematische Darstellung der Lage von Elektroden, Kabel und Nervenstimulator bei der tiefen Hirnstimulation. SM = implantierter Schrittmacher, welcher über ein Kabel mit der Elektrode verbunden ist. (Quelle: Ärztezeitung, 06.2005)

In ihren Anfängen wurde die tiefe Hirnstimulation in der Schmerztherapie eingesetzt. Mit der Entwicklung des Medikaments L-Dopa 1961 geriet das Verfahren der Tiefen Hirnstimulation in der Therapie der Parkinsonschen Erkrankung etwas in den Hintergrund, fand aber weitere Anwendung zur Behandlung von Bewegungsstörungen oder chronischen Schmerzen. Durch Benabid und Pollak wurde das stereotaktische Operationsverfahren 1986 aber schließlich wieder aufgegriffen, hat sich seitdem kontinuierlich weiterentwickelt und an Bedeutung vor allem in der Behandlung von neurologischen Bewegungserkrankungen wie Parkinson gewonnen (Hardesty und Sackheim, 2007). Dennoch ist diese Behandlungsweise aufgrund ihrer Invasivität nicht die Methode der Ersten Wahl, sondern wird erst eingesetzt, wenn bei den Patienten medikamentös kein ausreichender Effekt mehr erzielt werden kann (Kern und Kumar, 2007).

Im Vordergrund stehen bei der therapeutischen Behandlung des Parkinsons mittels DBS die folgenden Zielgebiete: 1. Nucleus subthalamicus zur Behandlung der drei Kardinalsymptome (Rigor, Tremor, Akinese), 2. Globus pallidus bei Dyskinesien und 3. Nucleus ventralis intermedius bei tremordominantem Parkinson. Tatsächlich kommt es aber nicht nur zur Aktivierung der Zielregionen, sondern auch zu einer Co-Aktivierung der umliegenden Strukturen und Nervenfasern (Lemniscus medialis, mediales Vorderhirnbündel, Pyramidenbahn etc.). Daraus wiederum ergeben sich unerwünschte Nebenwirkungen wie Parästhesien durch lemniscale Stimulation oder Geschmacksstörungen durch Co-Stimulation der Geschmacksbahn, welche in räumlich nahem Bezug zum LM verläuft

(Sajonz et al., 2011). Um die unerwünschten Symptome und Nebenwirkungen zu minimieren werden die genannten Fasern prä- und postoperativ mit Hilfe von DTI im Gehirn des Betroffenen dargestellt. Dies erlaubt eine genauere Lokalisation des Faserbahnverlaufs und verringert das Risiko, dass die unerwünschten Bahnen mitstimuliert werden (Arbeitsgemeinschaft Coenen, 2011).

Der genaue Wirkmechanismus von DBS ist noch nicht hinreichend verstanden. Es bestehen folgende Thesen:

- 1) Aktivierung inhibitorischer/exzitatorischer Afferenzen des stimulierten Nucleus (Hammond et al., 2008)
- 2) Kerninhibition durch Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle an der Nervenzellmembran nahe der Stimulationselektrode (Beurrier et al., 2001)
- 3) die gesendeten Signale der stimulierten Region werden in nicht verständliche Informationen umgesetzt, die vom Gehirn ignoriert werden (Hammond et al., 2008)

2.7 Lemniscus medialis (LM) und sein anatomischer Verlauf

Der Lemniscus medialis gehört zu denjenigen Strukturen (neben der Pyramidenbahn und dem Dentatorubrothalamischen Trakt), die sich in der anatomischen Nähe einiger Zielregionen (Nucleus ventralis intermedius thalami, Globus pallidus internus, Nucleus subthalamicus) bei der Behandlung von Bewegungsstörungen mittels DBS befinden und somit von den oben genannten Nebenwirkungen dieser Behandlungsform betroffen sein können. Ausreichende Kenntnisse über ihren anatomischen Verlauf und die synaptischen Verschaltungen sind notwendig um zum einen im Falle von Nebenwirkungen differenzieren zu können, welche Faserbahn betroffen ist und zum anderen soll die Möglichkeit den Lemniscus medialis präoperativ als einheitliche Struktur mittels deterministischen Fibertrackings darzustellen, dazu beitragen dass solche Nebenwirkungen zunehmend vermieden werden können.

Der Lemniscus medialis ist Teil des somatosensiblen Systems. Insgesamt gibt es 3 Nervenbahnen, die somatosensible Impulse aus der Körperperipherie ins zentrale Nervensystem weiterleiten (s. Abb. 13).

- 1) Kleinhirn-Seitenstrangbahn (ausgehend von den Muskelspindeln, Tractus spinocerebellaris anterior et posterior)
- 2) Hinterstrangbahn (Fasciculus cuneatus et gracilis)
- 3) sensible Vorderseitenstrangbahn (Tractus spinothalamicus anterior et lateralis)

Der Lemniscus medialis ist eine Nervenbahn, welche im Hirnstamm von den Hinterstrangkernen (Ncl. cuneatus und Ncl. gracilis) zum Thalamus verläuft und epikritische Informationen vermittelt.

Die Nervenfasern enthalten die wichtigsten, aufsteigenden Bahnen für feine Berührungen, Vibration, Druck aus dem Rückenmark und der Medulla oblongata. Der LM bildet das zweite Neuron der Hinterstrangbahn. Man unterteilt den Lemniscus medialis in den Lemniscus spinalis und den Lemniscus trigeminalis. Dabei umfasst der Lemniscus spinalis den eigentlichen Lemniscus medialis. Er enthält die Fasern für Rumpf und Extremitäten (Tractus bulbothalamicus, spinothalamicus, spinotectalis). Der Lemniscus trigeminalis führt die sensiblen Fasern und die Schmerzfasern für das Gesicht (Trepel, 1999).

Epikritische Informationen, Vibrations-/Druckempfindung, werden von Rezeptoren aufgenommen und über Spinalnerven in das Rückenmark geleitet. Im Hinterhorn erfolgt noch keine direkte Umschaltung, sondern die Fasern steigen als Hinterstrangbahnen weiter zu den Nuclei cuneatus und gracilis. Dort erfolgt die Umschaltung auf das 2. Neuron. Die Fasern der zweiten Neurone bilden zusammen den Lemniscus medialis und kreuzen in der Decussatio lemniscorum auf die kontralaterale Gegenseite, um dann weiter zum Thalamus zu laufen.

Der Gesichtsbereich wird vom Nervus trigeminus versorgt. Seine 3 Äste entspringen dem Ganglion trigeminale, dem Sitz der Perikarya der somatosensiblen Neurone. Sie leiten Erregungen zu einem Kernkomplex, bestehend aus dem Nucleus spinalis, dem Nucleus principalis und Ncl. mesencephalicus, weiter. Dort erfolgt die Umschaltung. Anschließend lagern sich die Leitungsbahnen an den LM an, kreuzen auf die Gegenseite und ziehen weiter zum Thalamus. Nach Umschaltung auf das 3. Neuron im Thalamus ziehen die Fasern weiter zum primären somatosensiblen Cortex in den Gyrus postcentralis (s. Abb. 13) (Kahle und Frotscher, 2005).

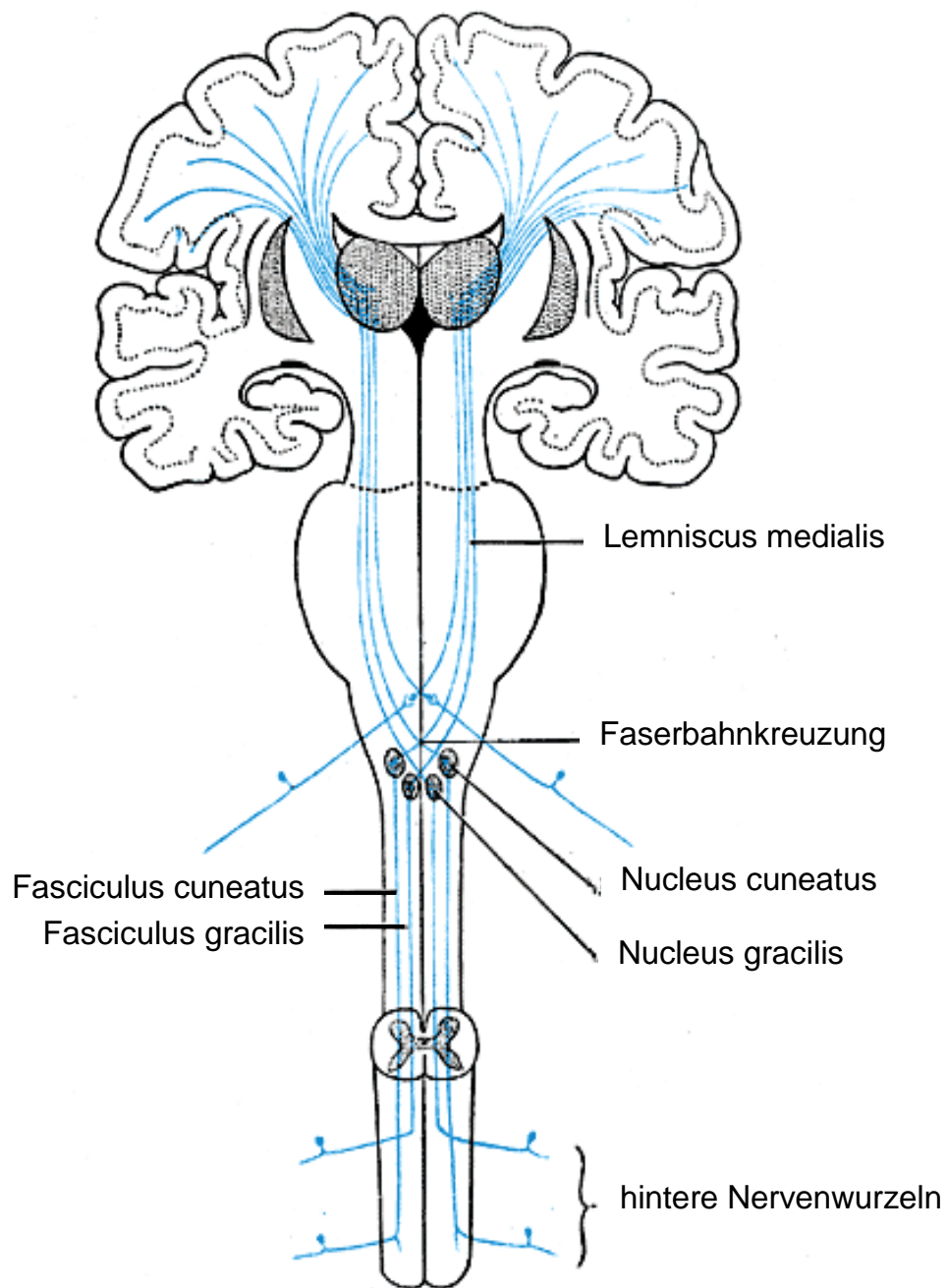


Abb. 13: Verlauf des Lemniscus medialis. Der LM ist die Fortsetzung der Fasciculi gracilis und cuneatus, nachdem sie auf das 2. Neuron verschaltet wurden und auf die kontralaterale Seite gekreuzt sind. (Quelle: Gray's Anatomy, 1918)

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datensammlung

Ein Kollektiv von 44 Patienten zwischen 25 und 77 Jahren (24 Männer, 20 Frauen, Mittelwert: 62,4 Lebensjahre, Standardabweichung: 14 Lebensjahre) wurde zur Darstellung des Lemniscus medialis untersucht. Die Probanden sind Patienten, welche sich zur stationären Behandlung von Bewegungsstörungen in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn befanden. Im Rahmen dieser Behandlungen erfolgte die Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation. Präoperativ wurden die Patienten dafür einem um eine DTI Sequenz ergänzten kranialen MRT Scan unterzogen. Eine Einverständniserklärung der Probanden wurde eingeholt. Die Durchführung und Auswertung der Studie erfolgte innerhalb der von der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn festgelegten Vereinbarung.

Die Patienten leiden unter anderem an fortgeschrittenem, medikamentös austherapiertem Morbus Parkinson oder essenziellem Tremor. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gab es keine Literaturhinweise auf mögliche Einflüsse der genannten Krankheitsbilder auf die morphologische oder funktionelle Beeinträchtigung des LM.

Die MRT-Untersuchung der Probanden erfolgte in einem Philips 3.0 Tesla Intera Ganzkörpertomograph mit einer maximalen Gradientenamplitude von 66 mT/m in der Neuro-radiologie der Universitätsklinik Bonn. Das MRT-Protokoll bestand aus T2-gewichteten Schichten (120 Schichten), Flair-Sequenz und T1-gewichteten Schichten (160 Schichten) mit und ohne Kontrastmittel. Es wurden DTI-Scans mit 32 Gradientenrichtungen und ein b_0 -Bild (ohne Diffusionswichtung) erstellt. Wegen der Untersuchungsdauer von 45 Minuten erhielten die Patienten mit ausgeprägtem Ruhetremor eine leichte Sedierung.

3.2 Datenverarbeitung, Tensorberechnung

Die erhobenen Rohdaten der DTI wurden zur Analyse und zur Darstellung der Faserbahnen in eine stereotaktische Planungsstation der Firma Medtronic StealthVizDTI Version 1.2. (Medtronic Navigation, Louisville, USA) eingelesen.

Die Datensätze der Probanden wurden wie folgt für das Fiber Tracking vorbereitet:

- 1) Registrierung der 32 Diffusionsdatensätze auf den b_0 -Datensatz mittels einer linearen Transformation mit 12 Freiheitsgraden (Eddy Current Korrektur)

- 2) Die aus 1. erhaltenen Ergebnisse wurden visuell geprüft und ggf. manuell korrigiert
- 3) Co-Registrierung der anderen MRT-Datensätze (T1, T2) auf den b_0 -Datensatz, diese Sequenzen dienten der Identifikation anatomischer Strukturen aufgrund ihrer höheren Auflösung
- 4) aus den DTI-Daten erfolgte die Tensorberechnung und außerdem die Bestimmung von FA und MD
- 5) Es erfolgte die anatomisch korrekte Ermittlung der VOIs und deren Markierung im b_0 -Datensatz.

3.3 Deterministisches Fibertracking, Trackingparameter

Die markierten VOI wurden als Start-/Mitte-/Endregion definiert und das Fibertracking mit folgenden Parametern ausgeführt:

- Fraktionelle Anisotropie=mindestens 0,2
- seed density=5,0
- minimale Faserlänge=20 mm
- maximale Winkeländerung der Faserbahnrichtung=45-55 Grad

Ist die Anisotropie in einem Voxel niedriger als der vorgegebene Wert, bricht das Programm den Trackingvorgang ab. Nach Mori und van Zijl ist es mit der Absicht der Visualisierung zu empfehlen für die Parameter einen Wertebereich zwischen 0 (Isotropie) und 1 (Anisotropie) zu wählen. Die FA der grauen Substanz liegt typischerweise in dem Wertebereich zwischen 0,1-0,2, was zu der Schlussfolgerung führt, den Schwellenwert für die Tracking-Einstellung bei 0,2 anzusetzen (Mori und van Zijl, 2002). Die Wahl der anderen Parameter hat sich durch andere Studien und Erfahrung als sinnvoll erwiesen.

3.4 Wahl geeigneter Startregionen (VOIs) für das Tracken

Zur Darstellung der Faserbahnen mussten geeignete Startareale (ROIs), von denen aus das Tracking beginnt, gewählt werden (siehe Kapitel Grundlagen Streamline Traktographie 2.5.1). Die ROIs wurden äquivalent in der linken und rechten Hemisphäre markiert. Für das Tracking des Lemniscus medialis hatte es sich bewährt, drei ROIs nach

anatomischen Kenntnissen im b_0 -Bild zu markieren. Zur besseren anatomischen Orientierung wurde der b_0 -Datensatz mit den T1 und T2 Datensätzen fusioniert. Das Startareal liegt beim LM im Gyrus postcentralis, der sich auf axialen Bildern gut identifizieren lässt, da er hinter dem Gyrus praecentralis liegt. Dieser lässt sich wiederum aufgrund der omega-förmigen Struktur, dem "Handknob" leicht zuordnen. Die "mid region" wurde im axialen Schnittbild, im anatomischen Bereich des Mesencephalons, gewählt. Die Endregion liegt in der Medulla oblongata (s. Abb. 14.1 und 14.2). Die Markierung der VOI erfolgte in mindestens drei Schnittebenen in der jeweiligen start-/mid-/end-region. Nachdem die einzelnen ROIs markiert und geeignete Parameter gewählt wurden, berechnete die Fiber Tracking Software StealthVizDTI den Verlauf der Faserbahnen.

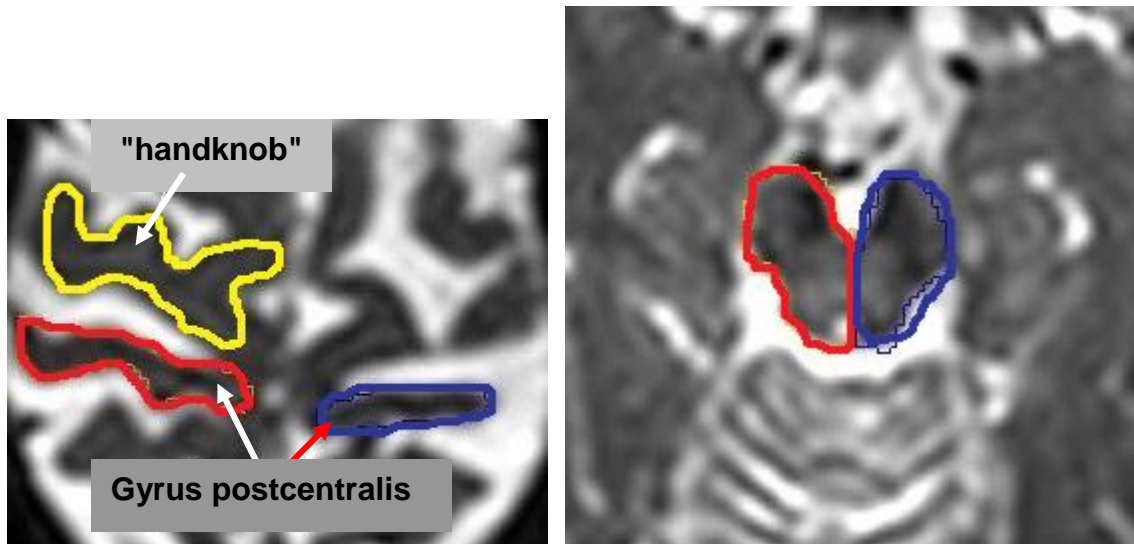


Abb. 14.1: Wahl der VOIs für das Tracking des LM. Die gewählten VOIs entsprechen aus der Anatomie bekannten Verlaufspunkten des LM. Links: seed region 1 Gyrus postcentralis, der "handknob" (gelbe Markierung) dient als Anhaltspunkt zur leichteren Aufsuchung des Gyrus postcentralis; rechts: seed region 2 im Mittelhirn; die rote Markierung steht jeweils für die rechte Seite, die blaue Markierung dem entsprechend für die linke Seite.

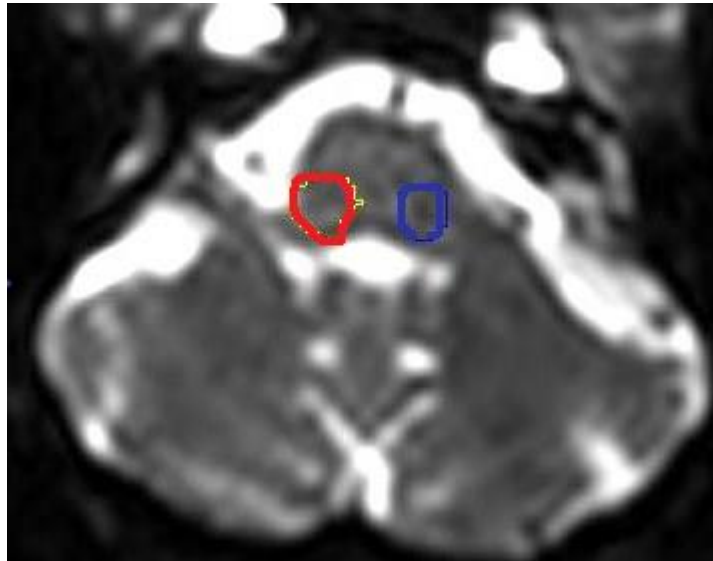


Abb. 14.2: seed region 3 in der Medulla oblongata; die rote Markierung steht für die rechte Seite, die blaue Markierung dem entsprechend für die linke Seite.

3.5 Lineare und elastische Registrierung

Die ermittelten Faserbahnergebnisse wurden auf ein gemittelttes Referenzgehirn (MNI 152 Brain, FMRIB Software Library) übertragen und genormt. Dieser Schritt diente dazu, aus den individuellen Ergebnissen der Probanden, eine möglichst allgemeine Aussage treffen zu können. Wegen der geringen anatomischen Auflösung der b_0 -Datensätze erfolgte zunächst ein Angleichen der b_0 -Daten auf T_1 -gewichtete Datensätze und anschließend die Registrierung der Datensätze in das MNI 152 Brain. Schließlich erfolgte die Koregistrierung der individuellen T_1 -Datensätze ins Standardgehirn MNI 152 Brain (ein gemittelttes Referenzgehirn) mit Hilfe von FSL-FLIRT (FMRIB, Oxford; GB). Das Angleichen der b_0 -Daten ist erforderlich, da das gemittelte Referenzgehirn T_1 -gewichtet ist und die Koregistrierung sonst nicht funktionieren würde. Unter Beachtung der aufgrund der inhomogenen Patientengruppe zum Teil großen Anomalien (Hirnatrophie und große Ventrikel), erfolgte eine zusätzliche elastische Registrierung durch FSL FNIRT. Die um die mittels deterministischem Streamline dargestellten Faserbahnen erzeugten Hüllstrukturen konnten dann auf das Referenzgehirn projiziert werden und wurden anschließend gemittelt, so dass man eine statistische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Lemniscus medialis an jeder Raumkoordinate des Normalhirns (MNI 152) erhält. Dieser Vorgang ermöglicht ein Angleichen der individuellen hirnanatomisch differenzierenden Bilder (mit unterschiedlichen Modalitäten und Verzerrungen) der Patienten auf das

Standard-Template MNI 152 und erlaubt somit eine bessere Registrierung für eine ausschlaggebende Analyse der zu untersuchenden Struktur (LM) sowie eine Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten. Das MNI 152 Standard Template entspricht einer Mittelung von 152 T₁-gewichteten Bildern zu einem Referenzgehirn (Johansen-Berg und Behrens, 2009).

3.6 Statistische Auswertung der Diffusionsparameter

Zur quantitativen Analyse des Lemniscus medialis wurden die Fraktionelle Anisotropie (FA) und der Mittlere Diffusionskoeffizient (MD) der beschreibenden Diffusionsdaten für eine weitergehende Auswertung untersucht.

FA und MD der gesamten Hüllstruktur wurden gemittelt und die Standardabweichungen bestimmt. Die tabellarische Zusammenfassung und Mittelung der Patientenkohorte erfolgte in Excel (Microsoft Office Excel 2003). Zum Nachweis eventuell vorhandener signifikanter Unterschiede, der zuerst individuell dann über die gesamte Kohorte gemittelten MD und FA Ergebnisse, wurde der unpaarige t-Test (mit der Frage nach jeweiligen Merkmalen bezüglich Geschlecht, Händigkeit, Alter) angewandt.

Als weiteres Auswertekriterium wurde die Volumenausdehnung der individuellen Faserstruktur herangezogen.

Entsprechend der Formel: $N \times A = \text{Volumen der Struktur}$ (N=Anzahl der Voxel, die eine Faserbahn einnimmt, A= Volumen eines Voxels im T₁-gewichteten MR-Bild) wurde die Volumenausdehnung der Trakte mit Hilfe der mit StealthVizDTI ermittelten Hüllstruktur berechnet, um eventuell vorhandene interindividuelle Unterschiede zu erfassen. Ein Voxel entspricht der Größe 1x1x1 mm³.

Der Vorteil einer Auswertung der Volumenausdehnung gegenüber der Faserbahnanzahl oder -dichte besteht im Wesentlichen darin, dass die arbiträre Rekonstruktion von Faserbahnen, welche lediglich auf Vorgaben des Trackingalgorithmus beruhen, durch die konkrete Angabe eines Strukturvolumens besseren Zugang zu einer quantitativen Auswertung und eines Vergleiches eröffnet. Durch die Normierung dieser Strukturvolumina im MNI152 lassen sich sogar individuelle anatomische Abweichungen und Eigenheiten nivellieren, die einer statistischen Auswertung entgegenstehen würden.

4. Ergebnisse

4.1 Darstellung und Verlauf des Lemniscus medialis

Wie schon in 3.4 erwähnt, wurden für die deterministische Darstellung des Lemniscus medialis drei ROIs gewählt: in der Hirnrinde, im Mittelhirn und im verlängerten Mark (s. Abb. 16). Bei denen mittels deterministischer Faserbahndarstellung ermittelten Trakten zeigt sich weitestgehend eine Äquivalenz zu der in der Literatur beschriebenen Anatomie. Bei allen Probanden ergibt sich eine gute lokale Übereinstimmung (s. Abb. 15.1 und 15.2). Trotzdem bestehen individuelle Variationen bezüglich der Faseranzahl und Strukturvolumen (s. Abb. 16).

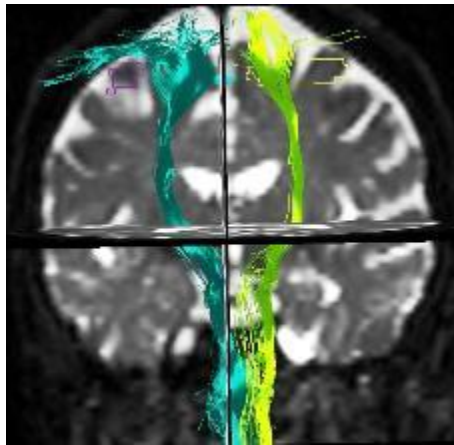


Abb. 15.1: Ansicht des linken (blau) und rechten (gelb) Lemniscus medialis im Frontalschnitt.

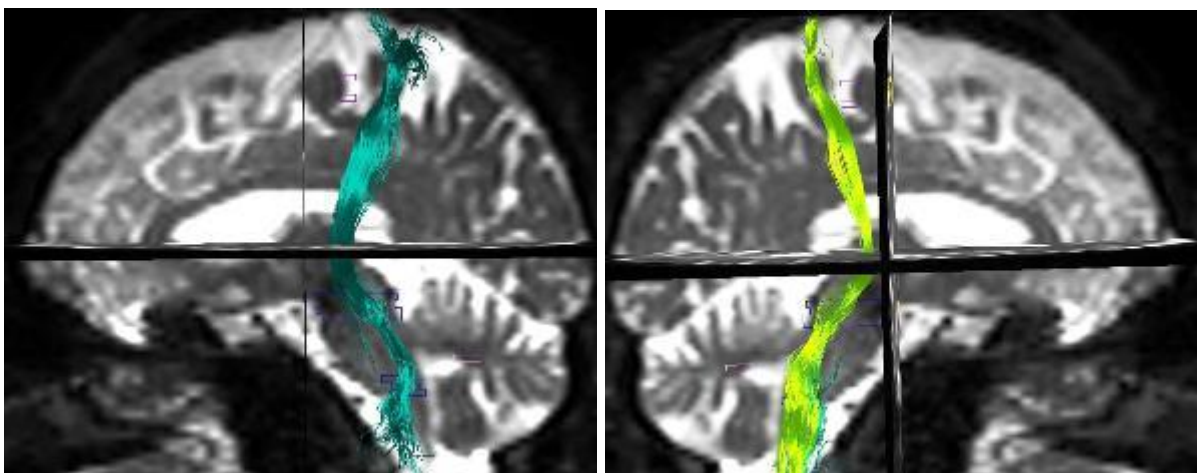


Abb. 15.2: Linker Lemniscus medialis (LM) (blau) und Rechter LM (gelb). Links: Ansicht des linken LMs im Sagittalschnitt; rechts: Ansicht des rechten LMs im Sagittalschnitt.

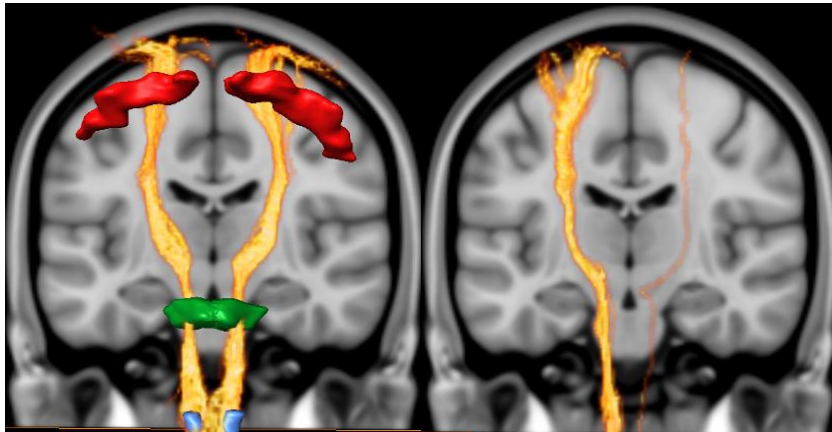


Abb. 16: Intra-/interindividuell unterschiedliche Ergebnisse bei der Faserbahndarstellung des Lemniscus medialis. Links: Darstellung des linken und rechten Lemniscus medialis desselben Probanden mit den seed regions: blau: ROI Medulla oblongata, grün: ROI Mesencephalon, rot: ROI Gyrus postcentralis. Darstellung im MNI Referenzatlas. Rechts: Lemniscus medialis eines weiteren Probanden. Es zeigen sich sowohl inter-/ als auch intraindividuelle Unterschiede: beim linken Probanden ist der LM beidseitig sehr ähnlich ausgeprägt, beim rechten Probanden zeigen sich dagegen gravierende Unterschiede im Trackingverhalten der Struktur.

4.2 Individuell deterministisches Fibertracking des Lemniscus medialis

Die mittels StealthVizDTI dargestellten Faserbahnen sind bei zwei Probanden für den LM auf der rechten Seite nicht darstellbar.

Verallgemeinert lässt sich sagen, dass bei fast allen Probanden Abweichungen im Faservolumen und Differenzen bezüglich der Faseranzahl bestehen (sowohl intra- als auch interindividuell). Im Mittel ergaben sich für die linke Hirnseite eine Faseranzahl des LM von 104,9 ($\pm 151,7$) Fasern und für die rechte Hirnseite 79,8 ($\pm 96,7$) Fasern. Für die linke Seite ergaben sich mindestens 1 Faser und maximal 703 Fasern, für die rechte Seite mindestens 0 (bei 2 Probanden) und maximal 501 Fasern (s. Abb. 17).

Zum einen verdeutlicht Abbildung 17 die enorme Schwankung in der Gesamtanzahl der Faserbahnen des LM für die unterschiedlichen Probanden (>1000 %), andererseits aber auch die starken Unterschiede zwischen dem linken und rechten LM desselben Patienten.

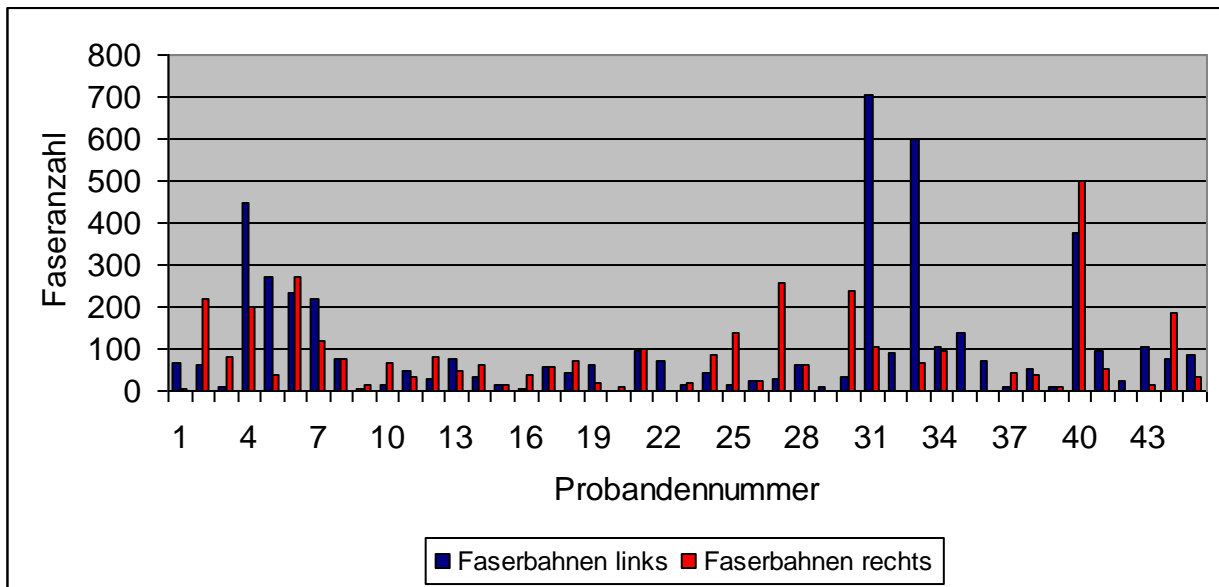


Abb. 17: Linke und rechte Faserbahnanzahlverteilung des Lemniscus medialis für alle Patienten. Es ist eine deutliche Schwankung in der Gesamtanzahl der Faserbahnen des LM für die unterschiedlichen Probanden, als auch zwischen dem linken und rechten LM desselben Patienten zu erkennen.

4.2.1 Auswertung von Faserbahnvolumen, Konsistenz, Ausdehnung

In der Volumenanalyse ergab sich für den Lemniscus medialis bei den Frauen auf der linken Seite ein mittleres Volumen von $2967 \text{ mm}^3 (\pm 1908 \text{ mm}^3)$ und bei den Männern $2843 \text{ mm}^3 (\pm 1376 \text{ mm}^3)$, auf der rechten Seite wurde bei den Frauen ein mittleres Volumen von $2755 \text{ mm}^3 (\pm 1862 \text{ mm}^3)$ und bei den Männern ein Wert von $2558 \text{ mm}^3 (\pm 1602 \text{ mm}^3)$ berechnet. Die geschlechterspezifische Auswertung ergibt keine Volumenunterschiede zwischen weiblichen und männlichen Gehirnen (s. Diagramme 18-21). Im unpaarigen t-Test ergibt sich im Vergleich der linken Hemisphäre zwischen Männer und Frauen ein p-Wert von 0,831 und für die rechte Hemisphäre ein p-Wert von 0,923. Es lässt sich allerdings ein Trend dahin gehend erkennen, dass das Volumen des rechten LM tendenziell etwas kleiner ist als das Volumen des linken LM.

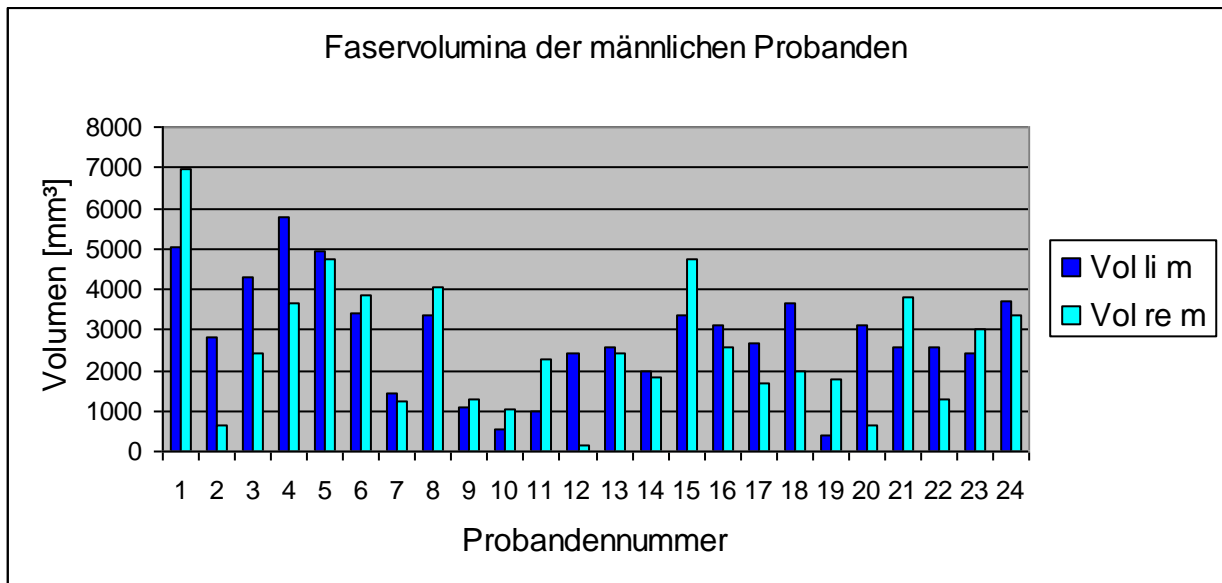


Abb. 18: Faservolumina des linken (=Vol li m) und des rechten (=Vol re m) LM aller männlichen Probanden.

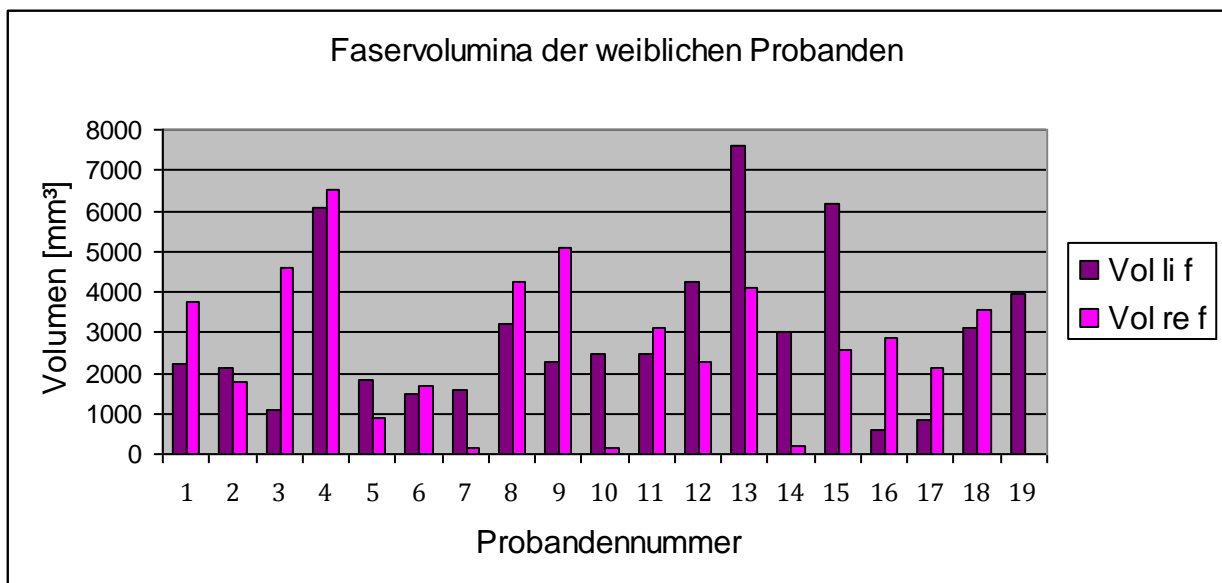


Abb. 19: Faservolumina des linken (=Vol li f) und des rechten (=Vol re f) Lemniscus medialis aller weiblichen Probanden. Bei einer Probandin konnte der LM auf der rechten Seite nicht dargestellt werden, deshalb fehlt hier auch Nr. 20. Es erfolgte der Geschlechtervergleich der Faserbahnvolumina des linken und rechten Lemniscus medialis (LM), somit Vergleich von Abb. 18 und 19: es konnten keine Volumenunterschiede ausgemacht werden.

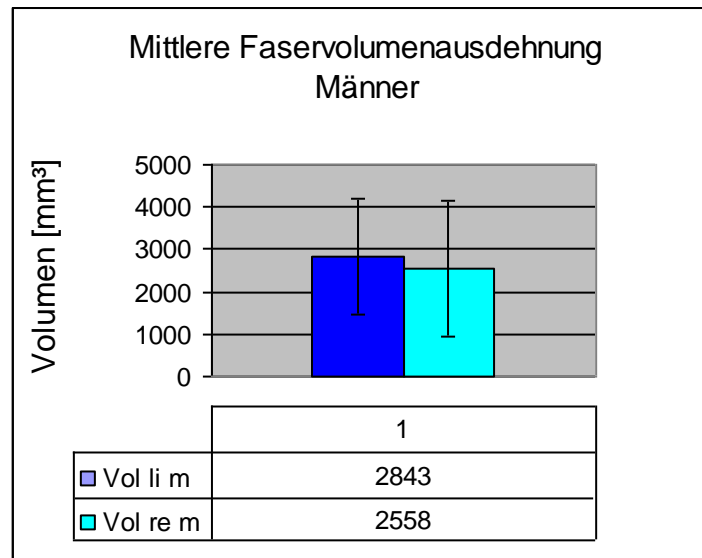


Abb. 20: Mittlere Faservolumenausdehnung des linken und rechten Lemniscus medialis (LM) für Männer. Vol li/re m = Volumen des linken/rechten LM der männlichen Probanden. Es wird die mittlere Faservolumenausdehnung der männlichen Patienten des linken und rechten LM im Vergleich dargestellt.

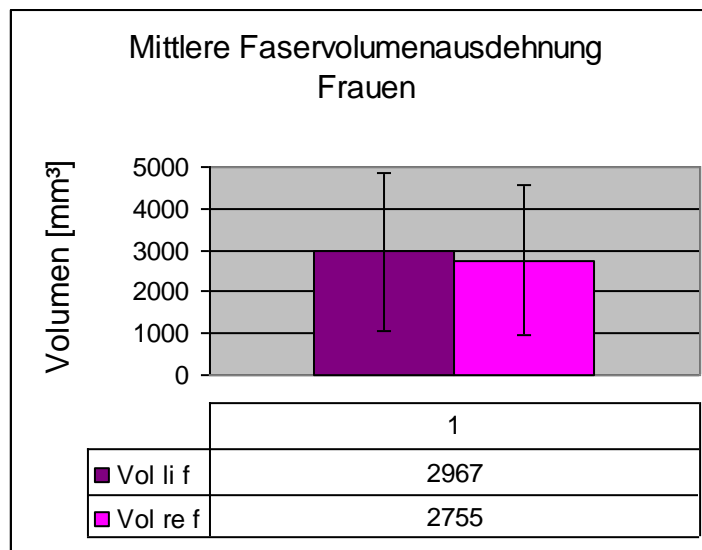


Abb. 21: Mittlere Faservolumenausdehnung des linken und rechten Lemniscus medialis (LM) für Frauen. Vol li/re f = Volumen des linken/rechten LM der weiblichen Probanden.. Die dargestellte Abbildung zeigt analog zu Abb. 20 die Faservolumenausdehnung des LM im Rechts-/Links-Vergleich für Frauen.

Zusätzlich wurde die Faservolumenausdehnung des linken und rechten Lemniscus medialis intersexuell im T-Test verglichen. Für die linke Seite ergab sich dabei ein p-Wert von $p=0,41$ und für die rechte Seite ein p-Wert von $p=0,46$. Folglich ist kein signifikanter Unterschied zwischen Männer und Frauen zu beschreiben.

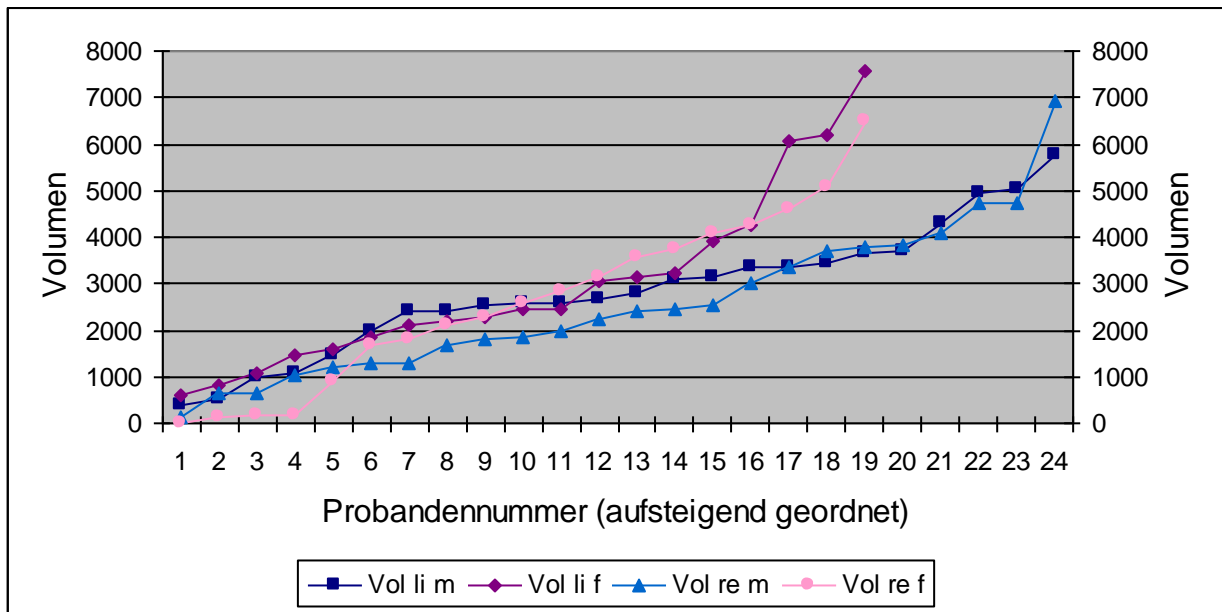


Abb. 22: Vergleich der linken und rechten Volumenausdehnung zwischen Männer und Frauen. Vol li/re f/m=Volumen des linken/rechten LM der weiblichen/männlichen Probanden.

Des Weiteren wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der Faseranzahl und dem Volumen besteht. Dabei wurde für die linke Seite ein Korrelationskoeffizient von $r=0,84$ und für die rechte Seite ein Wert von $r=0,78$ ermittelt (Excel Windows 2003). Somit ergibt sich eine signifikante Korrelation von Faseranzahl zu Volumen (s. Abb. 23/24).

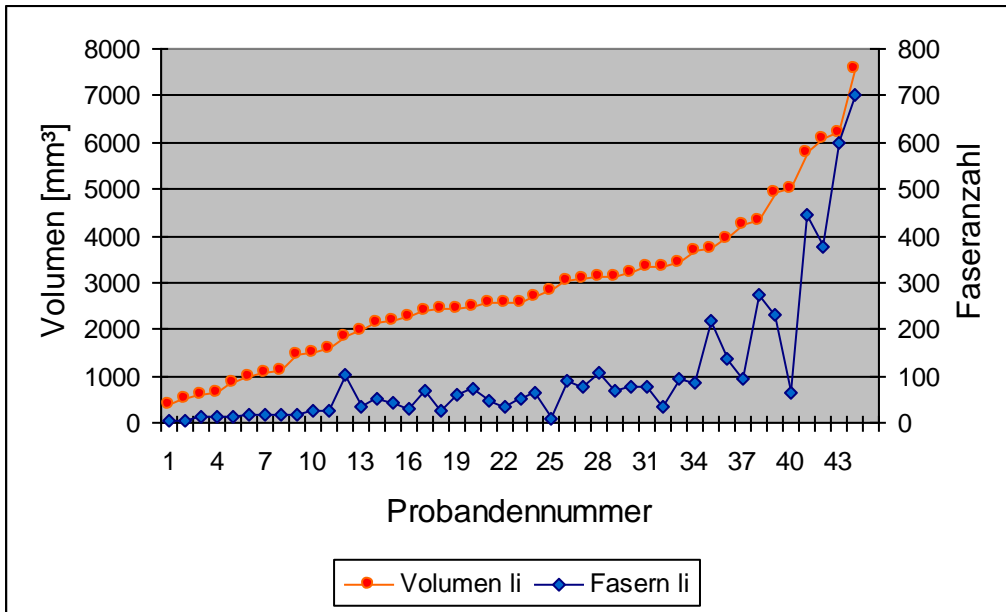


Abb. 23 : Korrelation von Faseranzahl und Volumen der linken Seite. Faseranzahl und Volumen korrelieren miteinander. Vol li= Volumen der linken Seite.

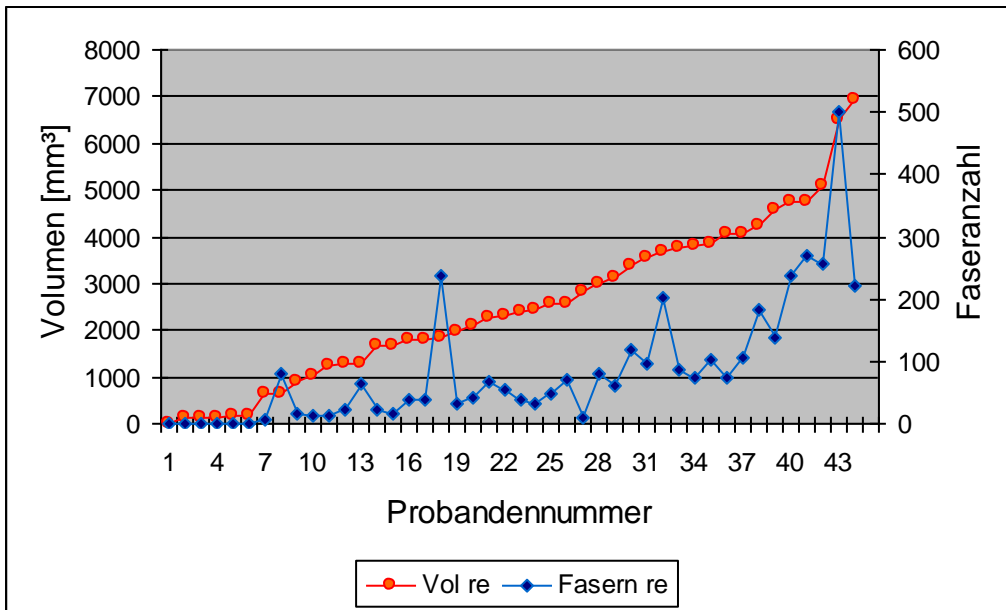


Abb. 24: Korrelation von Faseranzahl und Volumen der rechten Seite. Faseranzahl und Volumen korrelieren miteinander. Vol re = Volumen der rechten Seite.

4.2.2 Analyse der Fraktionellen Anisotropie und des Mittleren Diffusionskoeffizienten

Die Fraktionelle Anisotropie ist ein Maß für die scheinbare Integrität der weißen Substanz (verallgemeinert: wie dicht und homogen die makroskopischen Faserbahnen gepackt sind) und der Gerichtetheit der in ihr beobachteten Wasserdiffusion. Kleine FA-Werte ($<0,3$) sind ein Indikator für größere geometrische Unordnung der verschiedenen Zellstrukturen (Größe, Packung der Gliazellen, Anordnung, Größenverteilung der Axonbündel, Gerichtetheit etc.), weniger und/oder ungerichteter Diffusionsbarrieren oder generell weniger zellulärer Organellen (siehe Methodenteil).

Es wurde untersucht, ob es Unterschiede in den gemessenen Anisotropiewerten (Fraktionelle Anisotropie) und dem Mittleren Diffusionskoeffizienten zwischen den LM beider Hemisphären gibt (s. Abb. 25/26), sowie ob Unterschiede in den Anisotropiewerten (FA) und der Mittleren Diffusivität (MD) bezüglich Geschlecht (s. Abb. 29-32), Händigkeit (s. Abb. 33-36) und Alter (s. Abb. 27/28) bestehen.

Bei der Fraktionellen Anisotropie und der Mittleren Diffusivität handelt es sich um mathematische Invarianten des Diffusionstensors (unabhängig von Beobachtungsrichtung und Koordinatensystem). FA und MD sind skalare Größen, die aus dem Diffusionstensor ableiten und sensibel indikativ auf viele pathogene Veränderungen, gerade des ZNS, reagieren.

Zudem wurde ein T-Test zum Seitenvergleich des linken und rechten Lemniscus medialis bezüglich der Fraktionellen Anisotropie und der Mittleren Diffusivität durchgeführt. Im Vergleich ergab sich für die Fraktionelle Anisotropie ein p-Wert von $p=0,33$ und für die Mittlere Diffusivität ein p-Wert von $p=0,25$, das heißt es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der linken und rechten Seite.

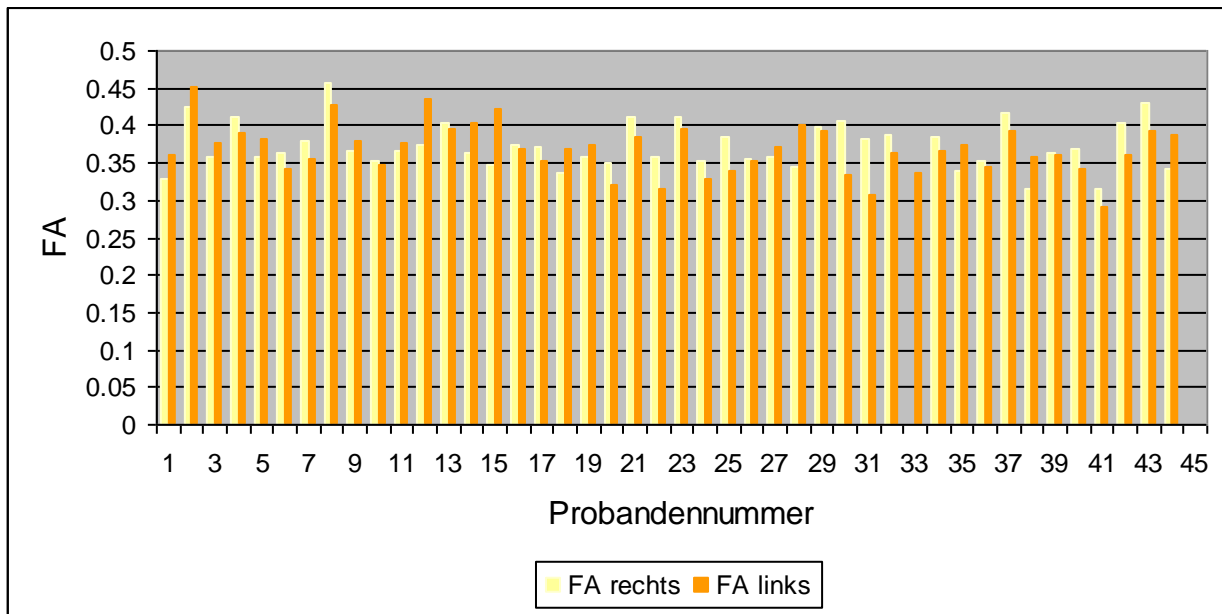


Abb. 25: Inter-individueller Vergleich der FA des linken und rechten Lemniscus medialis aller Probanden. FA=Fraktionelle Anisotropie.

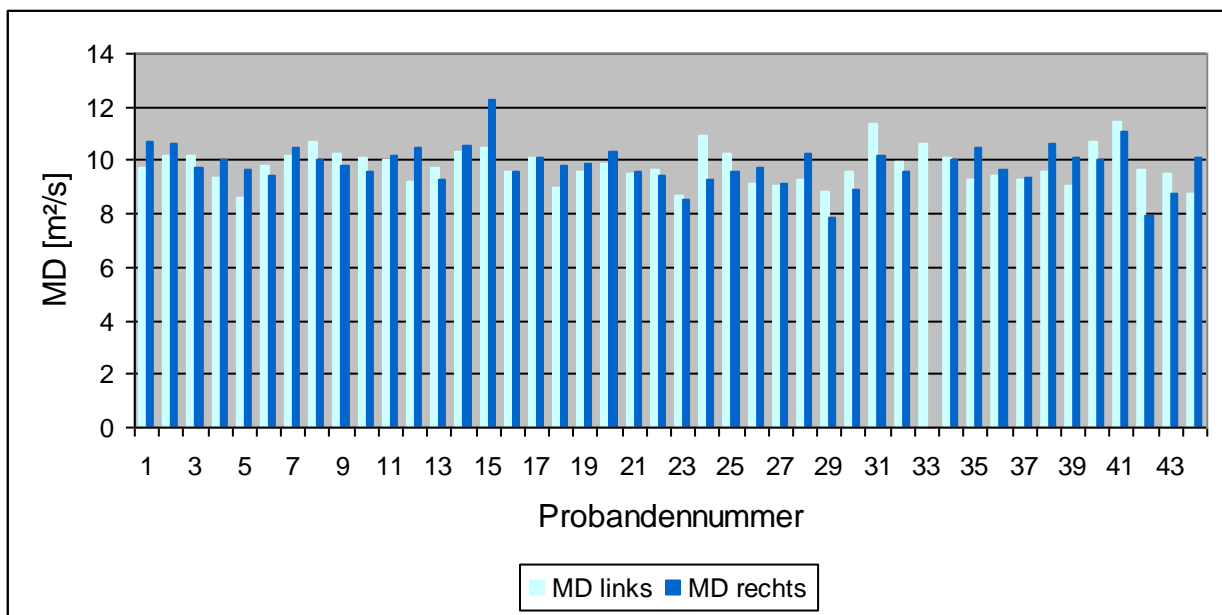


Abb. 26: Inter-individueller Vergleich der MD des linken und rechten Lemniscus medialis aller Probanden. MD = Mittlere Diffusivität.

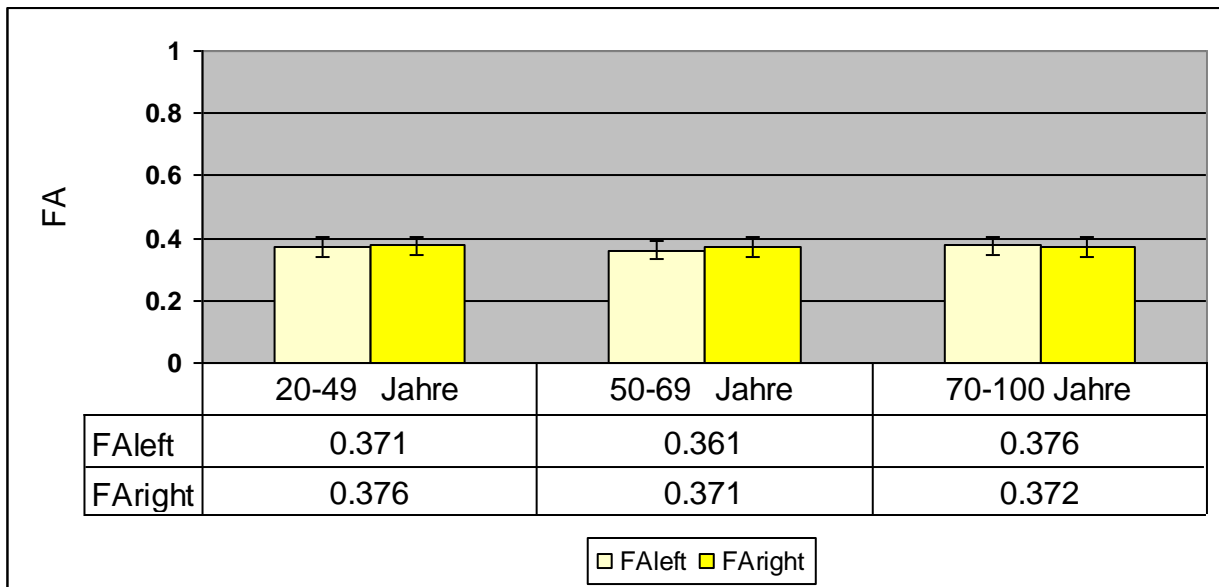


Abb. 27: Links-Rechts-Vergleich des Lemniscus medialis der drei willkürlich gewählten Altersklassen bzgl. Fraktioneller Anisotropie (=FA). Es sind keine ausgeprägten Unterschiede der FA in Bezug auf die Altersklassen zu erkennen.

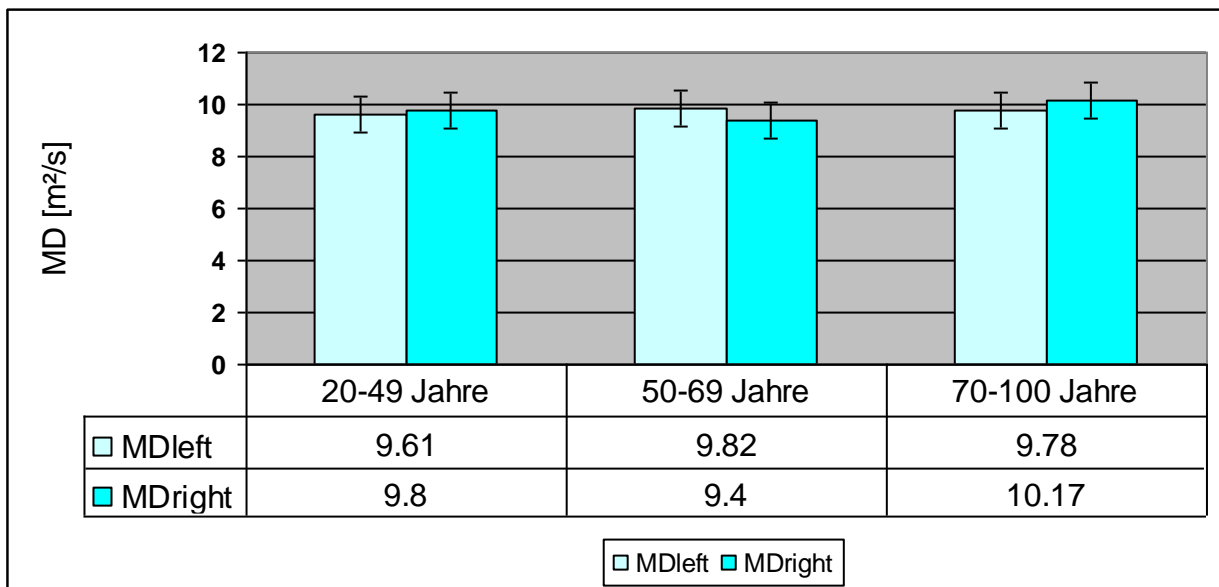


Abb. 28: Links-Rechts-Vergleich des Lemniscus medialis der drei willkürlich gewählten Altersklassen bzgl. Mittlerer Diffusivität (=MD). Es sind keine ausgeprägten Unterschiede der MD in Bezug auf die Altersklassen zu erkennen.

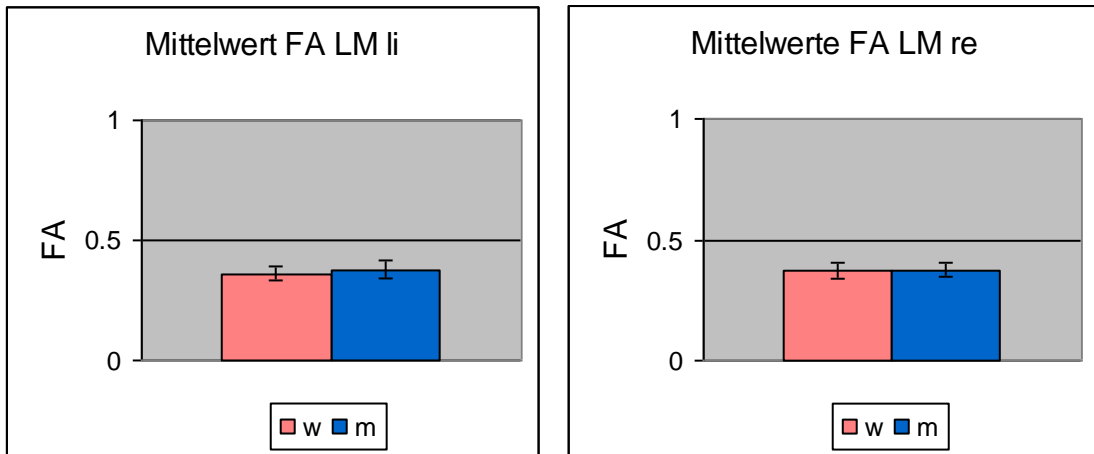


Abb. 29 (links) und 30 (rechts): Vergleich der Geschlechter bzgl. mittlerer Fraktioneller Anisotropie. FA=Fraktionelle Anisotropie; li=links; re=rechts; LM=Lemniscus medialis. Es sind keine ausgeprägten Unterschiede der FA zwischen Männern und Frauen zu erkennen.

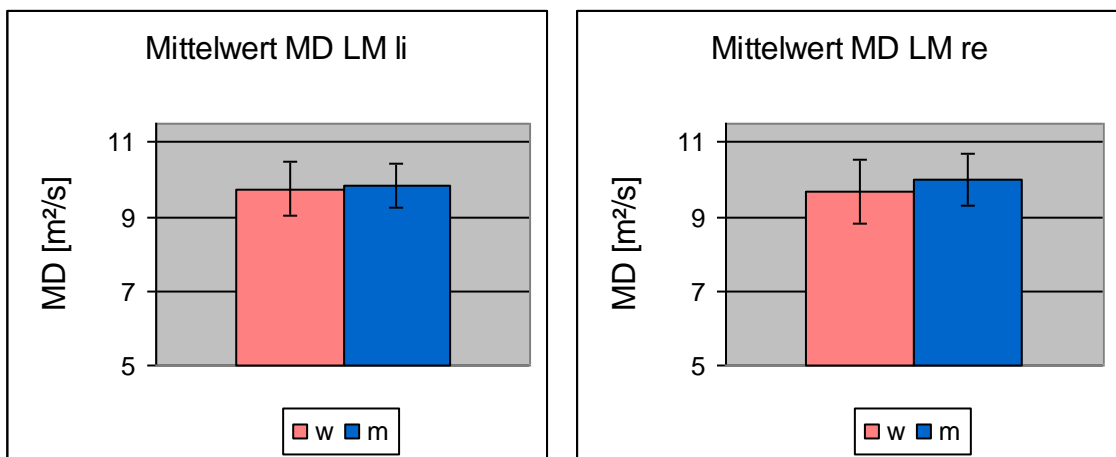


Abb. 31 (links) und 32 (rechts): Vergleich der Geschlechter bzgl. Mittlerer Diffusivität. MD=Mittlere Diffusivität; li=links; re=rechts; LM=Lemniscus medialis. Es sind keine ausgeprägten Unterschiede der MD in Bezug auf die MD zu erkennen.

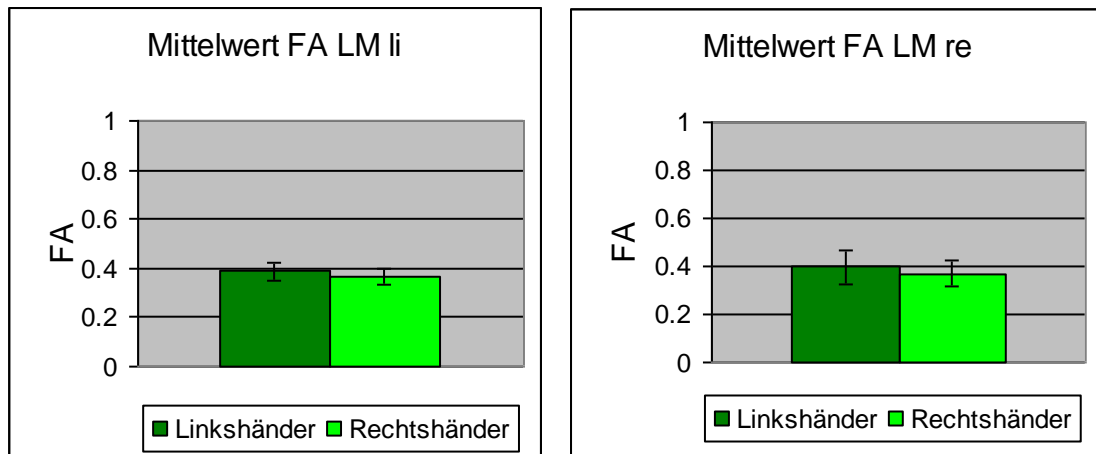


Abb. 33 (links) und 34 (rechts): Vergleich der Händigkeit bzgl. Fraktioneller Anisotropie. FA=Fraktionelle Anisotropie; li=links; re=rechts; LM=Lemniscus medialis. Es sind keine ausgeprägten Unterschiede in Bezug auf die Händigkeit zu erkennen.

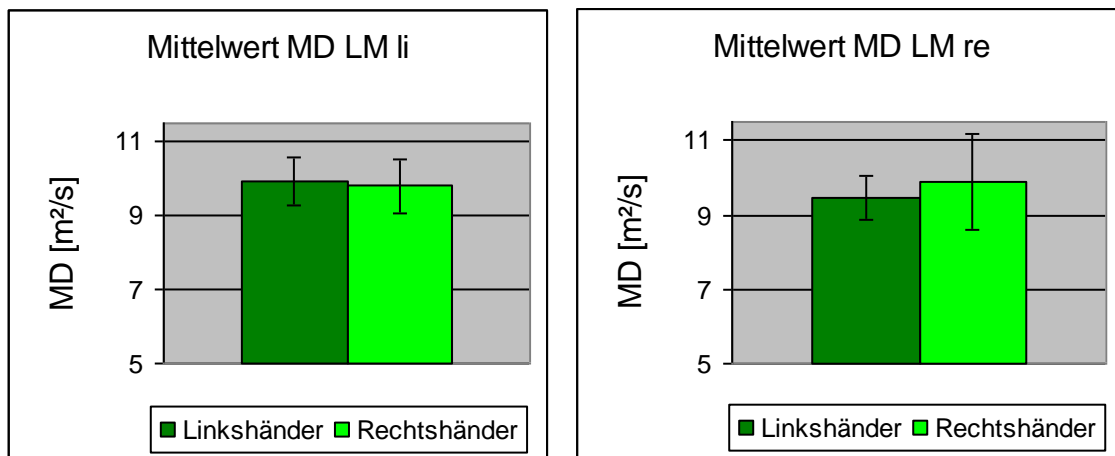


Abb. 35 (links) und 36 (rechts): Vergleich der Händigkeit bzgl. Mittlerer Diffusivität. MD=Mittlere Diffusivität; li=links; re=rechts; LM=Lemniscus medialis. Es sind keine ausgeprägten Unterschiede der MD in Bezug auf die Händigkeit zu erkennen.

Aus den Diagrammen ist zu entnehmen, dass sich keine ausgeprägten Unterschiede in den untersuchten Faktoren (Händigkeit, Alter, Geschlecht) in Bezug auf die FA und MD ergeben haben.

Im angewandten T-Test ließen sich bezüglich der genannten Kriterien folgende Ergebnisse ermitteln:

Geschlecht:

Die FA-Werte des linken und rechten LM wurden zusammengefasst, da zwischen dem linken und rechten LM kein Unterschied zu erwarten ist, analog für die MD-Werte.

FA-Analyse: $p=0,053$

MD-Analyse: $p=0,116$

Händigkeit:

Es erfolgte im T-Test der Vergleich zwischen den Links-/Rechtshänder jeweils für den linken und rechten LM:

Linker LM: FA-Analyse: $p=0,206$; MD-Analyse: $p=0,426$

Rechter LM: FA-Analyse: $p=0,183$; MD-Analyse: $p=0,332$

Altersklassen:

Es wurden zwei Gruppen von Altersklassen gebildet 1) 20-69 Jahre und 2) >70 Jahre. Es erfolgte der Vergleich von Gruppe 1) mit Gruppe 2) jeweils für den linken und rechten LM.

Linker LM: FA-Analyse: $p=0,132$; MD-Analyse: $p=0,453$

Rechter LM: FA-Analyse: $p=0,48$; MD-Analyse: $p=0,005$

4.3 Statistische Ausarbeitung der deterministischen Faserbahnergebnisse im MNI152

4.3.1 Registrierung der Ergebnisse im MNI152: Vorteile und Nachteile

Vorteile:

- Die Ergebnisse aller Probanden können in einem Standardgehirn dargestellt werden.
- Es lassen sich Verteilungswahrscheinlichkeiten für die Trakte (LM) angeben, auf deren Basis mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für jeden beliebigen Probanden die Lokalisation des LM angegeben werden kann.
- Ergebnisse darüber, wie stark eine Struktur an einem bestimmten Ort im Hirn zu finden ist, wie stark sie individuell variiert und auch wie konstant sie ist

Nachteile:

- Durch die Registrierung von stark anomalen Hirnen (Atrophie, Läsion etc.) erhöht sich die Lokalisationsungenauigkeit jeder Struktur.

4.3.2 Volumenanalyse des linken und rechten Lemniscus medialis im Standardgehirn MNI152

Abbildung 37 gibt die normierten Abweichungen für den linken und rechten LM aller Patienten wieder.

Durch die Darstellung im MNI 152 werden patientenindividuelle Unterschiede (Form, Größe, Volumen des Probandenhirns, Atrophie, Läsionen) ausgemittelt und durch die Transformation in das normierte Standardhirn MNI152 direkt vergleichbar sowohl was geometrische Lage als auch Verlauf und Volumen betrifft. Es zeigt sich, dass der linke LM bei der Mehrzahl der Probanden größer ist als der rechte LM.

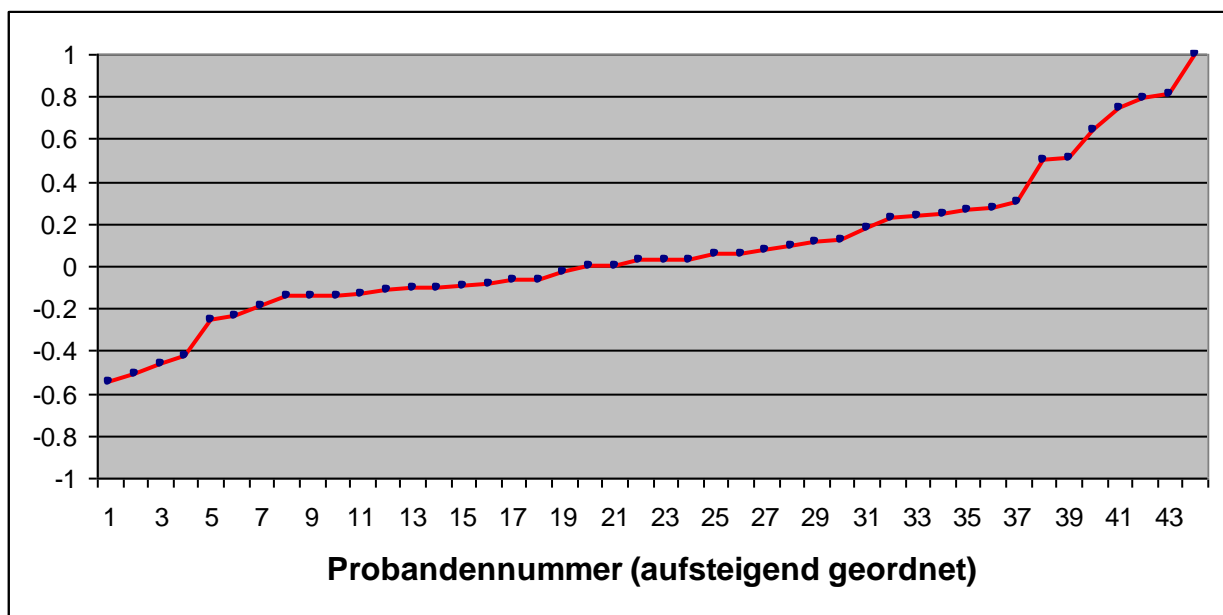


Abb. 37: Vergleich der normierten Volumina des LM (=Lemniscus medialis) der linken und rechten Hemisphäre (aufsteigend geordnet im MNI 152). 0=Vol. ist gleich groß; positive Zahlen bis max +1= links ist größer, negative Zahlen bis min. -1=rechts ist größer. Das Volumen des linken LM ist bei der Mehrzahl der Patienten grösser als der rechte LM.

4.4 Inter-/intraindividueller Vergleich des Lemniscus medialis

Der Lemniscus medialis ist zwar konsistent bzgl. seiner Position (Lage) als auch seiner Form darstellbar, weist aber Variationen in seiner Ausdehnung und im Verlauf in Konsistenz sowohl intraindividuell als auch interindividuell auf (s. Abb. 38.1-38.3).

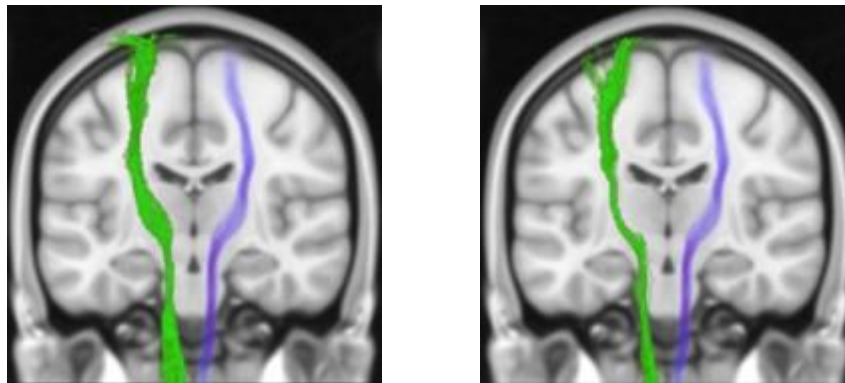


Abb. 38.1: Wahrscheinlichkeitskarten des Lemniscus medialis (LM). Interindividueller Vergleich des linken und rechten LM. Die Farbintensität spiegelt die Wahrscheinlichkeit wieder mit welcher der LM sich dort befindet.

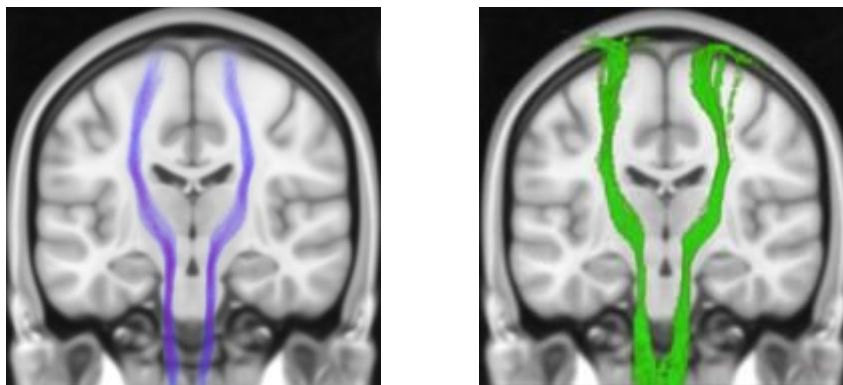


Abb. 38.2: Wahrscheinlichkeitskarten des Lemniscus medialis (LM). Interindividueller Vergleich. Die Farbintensität spiegelt die Wahrscheinlichkeit wieder, mit welcher sich der LM dort befindet. Diese Abbildung zeigt Beispiele für eine sehr gute Darstellbarkeit des Lemniscus medialis.

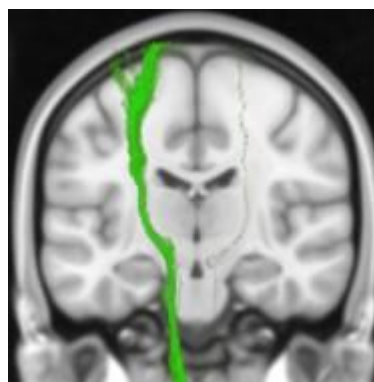


Abb. 38.3: Wahrscheinlichkeitskarten des Lemniscus medialis (LM). Intraindividueller Vergleich. Beispiel eines Probanden, bei dem die Darstellung des LM der rechten Hemisphäre gut möglich ist, jedoch der LM der linken Hemisphäre nur sehr diskret darstellbar ist. Die Farbintensität spiegelt die Wahrscheinlichkeit wieder, mit welcher der LM sich dort befindet.

5. Diskussion

5.1 Wahl der Startregionen (VOIs)

In dieser Arbeit wurde der LM mit der Anzahl von drei VOIs von der Medulla oblongata bis zum Cortex dargestellt, womit eine weitgehende konsistente Darstellung der Nervenfasern gelang. Mit der Einführung des MRT/DTI haben sich bereits vorher Arbeitsgruppen damit auseinandergesetzt den Verlauf des LM (3-dimensional) bis zum Cortex zu identifizieren. Dabei gelang es Stieltjes et al., 2001 den LM mit Hilfe von zwei gewählten ROIs (pons und medulla oblongata) zu identifizieren. Kamada et al., 2005 und 2007, gelang ebenfalls die Verlaufsdarstellung des LM in diesem Fall vom Hirnstamm bis zum Thalamus, aber mit der Wahl nur einer ROI, welche entweder in das Mittelhirn oder in der Medulla oblongata eingezeichnet wurde.

Die Ergebnisse der oben genannten Studien indizieren, dass ein Teil des darstellbaren LM-Verlaufs bis hin zum Cortex führt, obwohl dabei zu beachten ist, dass die Ergebnisse der supratheralischen Fasern nicht konsistent waren. Durch Yang et al., 2009, wurde dahingehend die Vermutung aufgestellt, dass diese supratheralische Uneinheitlichkeit an einer synaptischen Verschaltung im Thalamus liegen könnte.

Durch die Studien hat sich bisher ergeben, dass es für die Darstellung des LM vom Hirnstamm bis zur Hirnrinde sinnvoll ist, mindestens zwei ROIs zu wählen. (Yamada et al., 2007) haben diesen Ansatz übernommen, indem sie eine ROI in der sensorischen Region des Mittelhirns oder im Pons gewählt haben und die zweite ROI im primären sensorischen Cortex. Es ist anzumerken, dass Yamada et al., 2007, dabei nicht zwischen dem spinothalamischen Trakt und dem LM unterschieden haben.

Für den Gewinn von konsistenten Daten hat sich in dieser Arbeit, aufbauend auf den vorangegangenen Studien, die Wahl von drei ROIs (Medulla oblongata, Mittelhirn, Cortex), um den Verlauf des LM zu visualisieren, als sinnvoll erwiesen. Dennoch sollte man den Kritikpunkt von Yang et al., 2009, im Auge behalten, dass die Kenntnisse über die Darstellung des supratheralischen Verlaufs des LM mit der DTI noch nicht präzise genug sind.

5.2 LM-Darstellung

Nach Auswahl der VOI wurde versucht, den LM entsprechend seines anatomischen Verlaufs vom verlängerten Mark über das Mittelhirn zur Hirnrinde zu ermitteln. Auf diese Weise war es möglich, den LM auf der linken Seite bei allen Probanden und auf der rechten Seite mit Ausnahme von zwei Fällen mittels deterministischen Fibertrackings darzustellen.

Jedoch hat sich eine weite Spannbreite der ermittelten Faserbahnzahlen ergeben (auf der linken Seite 1-703 Fasern, auf der rechten Seite 0-501 Fasern). Die zusätzliche Ermittlung der Volumen ergab eine Normalisierung der Werte (Frauen: links 2967 mm³, rechts 2755 mm³, Männer: links 2843 mm³, rechts 2558 mm³).

Die Spannweite der Faserbahnanzahl im Vergleich zum Volumen lässt vermuten, dass die Anzahl der ermittelten Verbindungen nicht zwangsläufig mit der tatsächlichen Ausprägung einer Faserbahn korreliert.

Die genauen Ursachen für solche Missverhältnisse sind nicht geklärt. Eine bestehende Asymmetrie von neuronalen Faserbahnen ist nicht ungewöhnlich und wird in Studien näher untersucht (Nucifora et al., 2005).

Ein Zusammenhang zwischen Asymmetrie und funktioneller Lateralisation, z.B. im Sinne der Händigkeit wurde von Barrick et al. vermutet (Barrick et al., 2007, Imfeld et al., 2009). Entsprechende Zusammenhänge konnten in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Die Untersuchung von Geschlecht und Alter bezüglich der Faserausprägung zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Darstellung des Lemniscus medialis, weder in der strukturellen Darstellung noch in der Charakterisierung durch invariante DTI-Messgrößen (FA, MD), die für das Tracking von ausschlaggebender Bedeutung sind. Jedoch könnte das größere Volumen des linksseitigen Lemniscus medialis ein Indiz für die Händigkeit sein.

Die Unterschiede im Vergleich der Faserbahnanzahl könnten auch durch Qualitätsunterschiede in den Bilddaten oder durch willkürlich festgelegte Trackingparameter hervorgerufen werden. Wobei anzumerken ist, dass die gewählten Trackingparameter in vorangehenden Arbeiten zu den am meist robusten Ergebnissen geführt haben.

Der Verlauf der berechneten Fasern ergab konsistente Ergebnisse. Entsprechend seiner in der Literatur beschriebenen Anatomie verliefen die ermittelten Bahnen vom Hirnstamm über den Thalamus zum primären somatosensiblen Cortex in den Gyrus postcentralis.

5.3 Konsistenz des LM in Bezug auf FA, MD, Alter und Geschlecht

Die ermittelten Daten der FA und MD in Bezug auf die Händigkeit, das Geschlecht und das Alter geben einen Hinweis darauf, dass es sich bei dem Lemniscus medialis um eine robuste Faser handelt. Es konnten lediglich im T-Test in Bezug auf die FA-Analyse im Vergleich zwischen Männern und Frauen ($p=0,053$) und im Vergleich der Altersklassen bei der MD-Analyse ($p=0,005$) bezüglich des rechten LM ein Trend zur Signifikanz ermittelt werden. Des Weiteren konnten keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Faktoren Händigkeit, Geschlecht und Alter nachgewiesen werden. Weder im Vergleich von jüngeren zu älteren, atrophen Gehirnen, noch im Vergleich von Links- und Rechtshändern oder Frauen und Männern.

Dies gibt auch einen Anhaltspunkt dahingehend, dass die Wahl der ROIs und deren Einzeichnung angemessen waren.

Dennoch sind gewisse Limitationen nicht außer Acht zu lassen. Dazu gehört, dass es sich bei den Probanden um ein inhomogenes Patientenkollektiv (bezüglich Alter, Geschlecht und degenerativer Erkrankung) handelt, als auch dass die Einzeichnung der ROIs trotz grober anatomischer Anhaltspunkte eine individuelle Tätigkeit ist. Dazu zählen die Anzahl der Schichten, die markiert werden, in welchem Schnittbild man beginnt/endet, und auch die Begrenzung der ROIs sind nicht exakt definierbar.

Die spezifischen FA-Werte in der Weißen Substanz können sich bei Patientendaten unterscheiden. Der FA-Wert kann altersbasiert oder abhängig vom Entwicklungsstand variieren. Auch können verschiedene Krankheiten wie zum Beispiel Morbus Alzheimer den FA-Wert in den Daten beeinflussen (van der Knaap et al., 2005). Zudem liegen Studien vor, die ebenfalls mittels DTI durchgeführt worden sind, in denen eine Verringerung der FA-Werte des rechten Thalamus zum Beispiel bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom beschrieben wird (Sundgren et al., 2007). In einer weiteren Studie mit Patienten, die an posttraumatischer Belastungsstörung leiden, wird eine Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptomatik und der Höhe der FA-Werte beschrieben (Yamasue et al., 2006).

5.4 Klinische Relevanz des LM und seiner Darstellung

Die Kenntnis über einen robust darstellbaren Lemniscus medialis könnte in Zukunft im Fachbereich der Tiefen Hirnstimulation nützlich sein. Patienten, die an Morbus Parkinson leiden und medikamentös austherapiert sind, werden, unter Erfüllung bestimmter Kriterien, der Therapiemöglichkeit der Tiefen Hirnstimulation zugeführt. Die dabei mittels einer implantierten Elektrode stimulierten Kernregionen (Globus pallidus internus, Nucleus subthalamicus und Nucleus intermedius ventralis im Thalamus) liegen in anatomischer Nähe zur Pyramidenbahn, zum Dentato-rubro-thalamischen Trakt und dem in dieser Studie untersuchten Lemniscus medialis.

Der wahre Mechanismus der Tiefen Hirnstimulation ist noch nicht im Detail geklärt. Es hat sich aber in bisherigen Studien gezeigt, dass Marginalsymptome wie Rigor und Tremor durch die elektrische Stimulation der oben genannten Kerngebiete kontrollierbar werden. Aber auch ungewollte Nebeneffekte können auftreten. Darunter sind Dysarthrien, unkontrollierbare Gesichtskontraktionen, Blickparese oder Geschmacksverlust zu nennen. Erklärt werden diese Nebeneffekte unter anderem durch eine potenzielle Fehllage der Elektroden. Ziel ist es, die Elektrode so zu positionieren, dass man eine möglichst große Spannweite zwischen den gewollten therapeutisch nützlichen Effekten (Reduktion von Rigor, Verbesserung der Bradykinäsie) und den ungewollten aber möglichen Nebenwirkungen (Kribbelparästhesien) erlangt. Die genannten Nebeneffekte könnten vermutlich dadurch zustande kommen, dass durch die Stimulation nicht nur die gewünschten Kernregionen stimuliert werden, sondern auch die Nervenfasern in der Grenzregion. Für diese Studie von besonderem Interesse ist die ungewollte Stimulation des Lemniscus medialis.

Um das Ziel der besten therapeutischen Breite zu erreichen, werden in unserer Arbeitsgruppe die Nervenfasern mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung, kombiniert mit deterministischem Fibertracking, durch StealthVizDTI (Medtronic) dargestellt. Die gewonnenen Bilddaten werden mit postoperativen Bilddaten (helikales CT postoperativ) fusioniert, so dass die Nervenfasern und die implantierten Elektroden (mit elektrischem Feld) in einem Bild sichtbar sind. Der therapeutisch beste räumliche Abstand zwischen Elektrode/stimulierter Zielregion (Nucleus subthalamicus, Globus pallidus, Nucleus ventralis intermedius) und Nervenfasern (LM), der die neurologischen Nebeneffekte minimiert, kann so ermittelt werden.

6. Zusammenfassung und Aussicht

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (BW-MRT) hat sich bereits in der radiologischen Diagnostik von Schlaganfällen, Hirntumoren, Schädelhirntumoren, demyelinisierenden oder degenerativen entzündlichen Erkrankungen des ZNS, aufgrund von jeweils zu Grunde liegenden veränderten Diffusionsbedingungen etabliert. Ihre Erweiterung, die Diffusions-Tensor-Bildgebung, bietet die Möglichkeit, Faserbahnen darzustellen. Die Visualisierung der Faserbahnen erfolgt mit Hilfe der Bestimmung von Diffusionsparametern durch komplexe mathematische Verfahren. Obwohl konsistente Ergebnisse bezüglich der Darstellung des Lemniscus medialis in dieser Studie erzielt wurden, verbleibt die Problematik, dass Artefakte und geometrische Verzerrungen zum Teil eine korrekte und vollständige Rekonstruktion der Faser verhindern können.

Im Rahmen dieser Studie wurden MRT Datensätze von 44 Probanden in einem Philips 3.0 Tesla Intera Ganzkörpertomograph erhoben. Nach der Deformationskorrektur und der Tensorberechnung folgte die Markierung der ROIs. Nach Einstellung der Trackingparameter konnten die mithilfe von StealthVizDTI ermittelten Faserbahnen somit bezüglich Volumen-, Geschlechts- und Altersunterschieden analysiert werden. Zusätzliche diente die Analyse der FA und des MD der Ermittlung der Robustheit des Lemniscus medialis. Insgesamt ergab sich eine gute strukturelle Reproduzierbarkeit in der Struktur des Lemniscus medialis bezüglich der untersuchten Faktoren (mit Ausnahme der Faseranzahl), so dass das Ziel dieser Arbeit, den Lemniscus medialis mittels DTI 3-dimensional darzustellen, erfolgreich gelungen ist. Es erfolgte die Untersuchung anhand der FA und MD, da diese sich aus dem Diffusionstensor ableiten lassen und sensibel auf viele pathogene Veränderungen des ZNS reagieren. Zudem ermöglicht die Analyse der FA und MD eine quantitative Untersuchung der Gewebeeigenschaften und eine statistische Auswertung der gemittelten Fasern wie es in dieser Arbeit durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden anhand der erhobenen Daten die statistischen Verteilungskarten in einem Referenzgehirn (MNI 152) generiert. Eine Darstellung des Lemniscus medialis im Standardtemplate erleichtert die Übertragbarkeit auch auf andere Patienten. Beim MNI 152 handelt es sich um ein gemitteltes Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) von 152 MRI-scans.

Die erhobenen Daten eignen sich somit zur präoperativen Orientierung vor neurochirurgischen Eingriffen, um das Risiko einer Schädigung eloquenter Areale zu minimieren,

oder auch im Rahmen der THS. Besonders in Bezug auf die tiefe Hirnstimulation eröffnet DTI eine verbesserte zielgerichtete Möglichkeit in ihrer Reproduzierbarkeit der anatomischen Lage sowohl der Faserbahn als auch der Elektrode.

Die angewandten Methoden haben gezeigt, dass es durchaus realisierbar ist, das deterministische Trackingverfahren im klinischen Alltag, wie zum Beispiel als präoperative Vorbereitung zur Bestimmung der Faserbahn und als postoperative Lagekontrolle der Elektrode zur stimulierten Faserbahn, zu standardisieren.

7. Anhang

Tabellen

Tabelle 4:

Probanden- No	Volumen (mm ³)		Faseranzahl	
	Vol li	Vol re	Fasern li	Fasern re
1	2201	3746	43	88
2	2127	1796	53	37
3	5020	6939	64	220
4	2808	648	8	79
5	4317	2413	273	38
6	5771	3679	446	202
7	4935	4738	232	270
8	3425	3842	94	102
9	3707	3367	218	118
10	1450	1222	16	13
11	1070	4596	16	138
12	6084	6506	377	501
13	3343	4071	75	74
14	1095	1293	15	21
15	1842	885	103	15
16	1480	1667	25	24
17	1598	166	26	1
18	3224	4254	78	184
19	521	1037	4	13
20	2277	5085	29	257
21	2461	124	71	0
22	983	2256	15	66
23	2417	143	70	1
24	2585	2443	50	33
25	2450	3124	62	60
26	2429	3010	27	81
27	633	134	11	1
28	1979	1842	34	236
29	3346	4734	34	236
30	3099	2552	75	49
31	2685	1681	64	17
32	3677	1974	84	32
33	4251	2291	95	54
34	380	1790	3	38
35	3125	646	69	7
36	7590	4080	703	107
37	3036	173	91	1
38	6196	2583	601	69
39	2558	3790	45	73
40	602	2844	11	9
41	2584	1294	35	63
42	836	2112	11	41
43	3120	3572	107	96
44	3933	n.a.	136	0

Tabelle 5: Voxel des linken und rechten LM im MNI 152

	Voxel li	Voxel re	li-re	li+re	(li-re)/(li+re)
1	10550	13159	-2609	23709	-0.11
2	6640	5978	662	12618	0.052
3	12533	14207	-1674	26740	-0.063
4	1714	4702	-2988	6416	-0.466
5	9518	5584	3934	15102	0.26
6	10275	8226	2049	18501	0.111
7	11732	11122	610	22854	0.026
8	10902	12498	-1596	23400	-0.068
9	12265	10129	2136	22394	0.095
10	5405	5124	281	10529	0.026
11	4500	11096	-6596	15596	-0.422
12	15115	15907	-792	31022	-0.025
13	7348	8729	-1381	16077	-0.085
14	4152	3957	195	8109	0.024
15	7249	5070	2179	12319	0.177
16	5520	6786	-1266	12306	-0.103
17	6206	1361	4845	7567	0.64
18	11755	15551	-3796	27306	-0.139
19	2232	2996	-764	5228	-0.146
20	8147	12039	-3892	20186	-0.192
21	7105	741	6364	7846	0.811
22	4560	7405	-2845	11965	-0.238
23	7906	919	6987	8825	0.791
24	8371	8453	-82	16824	0.0004
25	7987	10351	-2364	18338	-0.129
26	8422	7255	1167	15677	0.074
27	3395	1110	2285	4505	0.507
28	7177	7122	55	14299	0.0003
29	10570	12884	-2314	23454	-0.099
30	9219	8175	1044	17394	0.06
31	6550	5152	1398	11702	0.119
32	9183	5838	3345	15021	0.223
33	12668	7288	5380	19956	0.269
34	1895	5783	-3888	7678	-0.506
35	8556	2844	5712	11400	0.501
36	19772	11941	7831	31713	0.246
37	7855	1122	6733	8977	0.75
38	12119	7481	4638	19600	0.236
39	7477	9934	-2457	17411	-0.141
40	2650	9175	-6525	11825	-0.551
41	7734	4182	3552	11915	0.298
42	4055	6812	-2757	10867	-0.254
43	9851	12041	-2190	21892	-0.1
44	11850	0	11850	11850	1

8. Literaturverzeichnis

Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Iwanami A, Ohtani T, Marutani Y, Kato N, Ohtomo K. Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Psychiatry Res* 2006; 146: 231-241

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316-329

Aerztezeitung, 2005: Tiefe Hirnstimulation dreht Symptomatik um Jahre zurück. http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/neuropsychiatrische_krankheiten/morbus_parkinson/article/360117/tiefe-hirnstimulation-dreht-symptomatik-jahre-zurueck.html (Zugriffsdatum 5.10.2012)

Barrick TR, Lawes IN, McKay LE, Clark CA. White matter pathway asymmetry underlies functional lateralization. *Cereb Cortex* 2007; 7: 591-598

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994a; 66: 259-267

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994b; 103: 247-254

Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson* 1996; Serie B 111: 209-219

Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435-455

Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003; 50: 1077-1088

Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, und Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 2007; 34: 144-155

Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. Highfrequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 2001; 85: 1352-1356

Bürgel U, Madler B, Honey CR, Thorn A, Gilsbach J, Coenen VA. Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cent Eur Neurosurg* 2009, 70: 27-35

Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery* 2010; 67: 957-963

Calamante F, Tournier JD, Jackson GD, Connelly A. Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track density mapping. *Neuroimage* 2010; 53: 1233-1243

Chabert S, Scifo P. Diffusion Signal in Magnetic Resonance Imaging: Origin and Interpretation in Neurosciences. *Biol Res* 2007; 40: 385-400

Coenen VA, Mädler B. Explaining clinical effects of deep brain stimulation through simplified target-specific modeling of the volume of activated tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1072-1080

Coenen VA, Allert N, Madler B. A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir* 2011a; 153: 1579-1585

Coenen VA, Madler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N. Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery* 2011b; 68: 1069-1075

Coenen VA, Honey CR, Hurwitz T, Rahman AA, McMaster J, Bürgel U, Mädler B, Medial Forebrain Bundle Stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease, *Neurosurgery* 2009; 64: 1106-1115

van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 1783-1790

Fonteijn HM, Verstraten FA, Norris DG. Probabilistic inference on Q-ball imaging data. *IEEE Trans Med Imaging* 2007; 26: 1515-1524

Gildenberg PL. Spiegel and Wycis - the early years. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 11-6

Gray H. *Grays Anatomy of the Human Body* 20th U.S. edition. "In": Lea & Febiger, Hrsg. Philadelphia 1918, ISBN: 1-58734-102-6

Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garuai L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008; 23: 2111-212

Hardesty DE, Sackheim HA. Deep brain stimulation in Movement and Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 831-835

Imfeld A, Oechslin MS, Meyer M, Loenneker T, Jancke L. White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* 2009; 46: 600-607

Iwabuchi SJ, Haberling IS, Badzakova-Trajkov G, Patston LL, Waldie KE, Tippett LJ, Corballis MC, Kirk IJ. Regional differences in cerebral asymmetries of human cortical white matter. *Neuropsychologia* 2011; 49: 3599-3604

Jones DK, Simmons A, Williams SCR, Horsfield MA. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 1999; 42: 37-41

Jones DK, *Fundamentals of diffusion MR imaging*, in *Clinical MR Imaging - Second Edition*, Eds. Gilliard J, Waldman A, Barker P. Cambridge University Press, 2009

Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Hawaguchi H, Kuriki S, Todo T, Morita A, Masutani Y, Aoki S, Kirino T. Functional identification of the primary motor area by corticospinal tractography. *Neurosurgery* 2005; 56: 98-109

Kahle W, Frotscher M. *Taschenatlas der Anatomie, Band 3, Nervensystem und Sinnesorgane*. 10. überarbeitete Auflage. Verlag Thieme, Stuttgart 2009

Kern DS, Kumar R. deep brain stimulation. *Neurologist* 2007; 13: 237-252

Klinger J., Gloor P. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *J Comp Neurol* 1960; 115: 333-369.

van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*, Springer 2005

Kwon HG, Hong JH, Hong CP, Lee DH, Ahn SH, Jang SH. Dentatorubrothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology* 2011; 53: 787-791

Le Bihan D, Breton E. *Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire*. *CR Acad Sci Paris* 1985; 301: 1109-1112

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: 401-407

Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J of Roentgenol* 1992; 159: 591-599

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 534-546

Mori S, van Zijl PCM, Nagae-Poetscher LM, Jiang H, Wakana S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy, *Radiology* 2004; 230: 77-87

Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006; 51: 527-539

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45: 265-269

Mori S, van Zijl PCM. Fiber Tracking: principles and strategies-a technical review, *NMR Biomed* 2002; 15: 468-480

Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR. Early detection of regional brain ischemia in cats: comparison of diffusion- and T₂-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14: 330-346

Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Implementation of fiber tract navigation. *Neurosurgery* 2006; 58: 292-303

Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, Fahlbusch R. Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures-initial experience. *Radiology* 2005; 234: 218-225

Nucifora PGP, Verma R, Melhem ER, Gur RE, Gur RC. Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. *Neuroreport* 2005; 16: 791-794

Nucifora PGP, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusion-tensor MR Imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity, *Radiology* 2007; 245: 367-384

Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36: 893-906

Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, Basser P. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 2001; 13: 1174-1185

Sajonz B, Madler B, Herberhold S, Paus S, Coenen VA. A case of tremor reduction and almost complete ageusia under bilateral thalamic (VIM) deep brain stimulation in essential tremor - a therapeutic dilemma. *Acta Neurochir* 2011, 153: 2361-2363

Schahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 2007; 130: 630-653

Schild HH. *MRI made easy (...well almost)*. Berlin/Bergkamen: Schering, 1990

Song AW, Fichtenholtz H, Woldorff M. BOLD signal compartmentalization based on the apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 521-525

Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292

Stieltjes B, Kaufmann WE, van Zijl PCM, Fredericksen K, Pearlson GD, Solaiyappan M, Mori S. Diffusion Tensor Imaging and Axonal Tracking in the Human Brainstem, *Neuroimage* 2001; 14: 723-735

Sundgren, PC, Petrou M, Harris RE, Fan X, Foerster, Mehrotra N, Sen A, Clauw DJ, Welsh RC. Diffusion weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain-diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Acad Radiol* 2007;14: 839-846

Tanner JE. Transient diffusion in a system partitioned by permeable barriers. Application to NMR measurements with a pulsed field gradient. *J Chem Physiol* 1978; 69: 1748-1754

Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 4. neubearbeitete Auflage 2008, Urban und Fischer in Elsevier, München, Jena

Taylor DG, Bushell MC. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol* 1985; 42: 288-292

Tummala RP, Chu RM, Liu H, Truwit CL, Hall WA. Application of diffusion tensor imaging to magnetic-resonance-guided brain tumor resection. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39: 39-43

Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992, 42: 1717-1723

Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004; 230: 77-87

Wesbey GE, Moseley ME, Ehman RI. Translational molecular self-diffusion in magnetic resonance imaging: effects and applications. *Invest Radiol* 1984; 19: 491-498

Yang DS, Hong JH, Byun WM, Kwak SY, Ahn SH, Lee H, Ho Hwang CH, Ho Jang SH. Identification of the medial lemniscus in the human brain: Combined study of functional MRI and diffusion tensor tractography, *Neurosci Lett* 2009; 459: 19-24

9. Danksagung

Zu großem Dank verpflichtet bin ich meinem Doktorvater Prof. Dr. V.A. Coenen und meinem Betreuer Dr. B. Mädler für das Vertrauen und die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, an dieser Klinik zu promovieren; außerdem für die geduldige Einführung in die Thematik und dadurch neu gewonnene Einblicke in die Neurochirurgie und Stereotaxie.

Herrn Prof. Dr. Schild danke ich unbekannterweise für die für mich persönlich beste Darstellung der Magnetresonanztomographie in dem Buch "MRI made easy (...well almost)". Es hat mir große Freude bereitet, dieses Buch zu lesen, und ich habe das Gefühl, die komplexe Thematik dank der bildlichen Darstellung besser verstanden zu haben.

Besonders danken möchte ich einem guten Freund, Dr. Marcus Gastreich, der mir mit gutem Rat weiter geholfen hat, mich ermuntert hat nicht aufzugeben und mir das Buch von Herrn Prof. Schild an die Hand gegeben hat. Danke für mehrmaliges Korrekturlesen und konstruktive Kritik!

Nicht zuletzt danke ich Manfred Rademacher und meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die es mir überhaupt ermöglicht hat, dieses Studium zu absolvieren. Dank an meine Freunde, die immer für mich da sind, die mich motivieren, mich aber auch einmal ablenken, mir helfen abzuschalten und die Seele baumeln zu lassen und auf andere Gedanken zu kommen, um dann wieder neue Energie zu finden und mit frischer Verve durchzustarten.